

老年H型高血压的流行病学研究进展

李理 汤哲

【关键词】 高血压, H型; 老年人; 流行病学

Epidemiological studies of H-type hypertension in the elderly Li Li, Tang Zhe. Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing Geriatric Healthcare Center, Beijing 100053, China

Corresponding author: Tang Zhe, Email: tangzhe@medmail.com.cn

This work was supported by a grant from Capital Medical University Research Institute of Brain Major Diseases and Beijing Key Laboratory of Clinical Epidemiology.

【Key words】 H-type hypertension; Elderly; Epidemiology

我国目前老龄化形势严峻,心脑血管疾病作为人类健康的第一杀手,在老年人群中有着极高的患病率及死亡率。临床实践发现,高同型半胱氨酸血症(HHcy)合并高血压是心脑血管疾病最重要的危险因素之一,目前医学界将高血压伴HHcy者称为H型高血压,加强H型高血压的防治对减少心脑血管疾病患病率具有重要意义。

1. H型高血压定义及诊断标准:国外首先将伴有HHcy的原发性高血压称为H型高血压。国内胡大一和徐希平^[1]于2008年首次将伴有Hcy升高的原发性高血压定义为H型高血压,该定义得到国内多数学者的公认。但也有学者(苏津自等)认为H型高血压目前证据尚不充分,需要进一步研究以积累充分的证据。

WHO将成年人空腹Hcy水平 $\geq 16 \mu\text{mol/L}$,定为高Hcy血症^[2](健康成年人平均Hcy水平为 $5 \sim 15 \mu\text{mol/L}$)。美国一项早期研究将HHcy定义为男性Hcy水平 $> 11.4 \mu\text{mol/L}$,女性则 $> 10.4 \mu\text{mol/L}$,且高Hcy的上限值随年龄增加而升高^[3]。美国脑卒中协会(ASA)2006年发布了对缺血性脑卒中和短暂脑缺血发作患者的二级预防指南^[4],定义Hcy $> 10 \mu\text{mol/L}$ 即HHcy。2008年我国学者胡大一认为Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 即为HHcy。2010年我国高血压防治指南提出高血压伴Hcy水平 $> 10 \mu\text{mol/L}$ 称为H型高血压。

2. 老年H型高血压患病率:

(1)高血压患病率:近年来高血压患病率在全球范围内呈不断增长的趋势,且随年龄增加而增长。在全人群中, > 35 岁组随年龄每增加10岁,原发性高血压发病的相对危险性增加29.3%~42.5%。

美国卫生和营养调查发现^[5],原发性高血压患病率与年

龄的关系是从6.7%(20~39岁)升至65.2%(≥ 60 岁)。我国2002年的调查也显示, ≥ 18 岁成年人高血压患病率为18.8%, ≥ 60 岁人群的高血压患病率为49.1%, ≥ 80 岁者可高达70%^[6]。

(2)HHcy患病率:由于HHcy的诊断标准不一,各项研究报告的HHcy患病率亦不同。

弗雷明汉早期针对老年人的横断面研究发现,当地老年人Hcy平均水平为 $11.9 \mu\text{mol/L}$,Hcy $> 14 \mu\text{mol/L}$ 患病率为29.3%^[7]。在阿根廷的研究发现当地老年人Hcy平均水平为 $13.2 \mu\text{mol/L}$ (男性为 $15.0 \mu\text{mol/L}$,女性为 $12.3 \mu\text{mol/L}$),79%人群Hcy $\geq 9 \mu\text{mol/L}$ ^[8];如以男性 $> 11.4 \mu\text{mol/L}$,女性 $> 10.4 \mu\text{mol/L}$ 为标准,当地老年人群HHcy患病率高达69.8%;而以弗雷明汉Hcy $> 14 \mu\text{mol/L}$ 为标准,当地老年人群患病率则为44.5%。据统计,如以阿根廷研究为标准,美国 ≥ 60 岁男性HHcy患病率为43.2%,女性为46.5%。国内徐希奇等^[9]研究发现,以 $17 \mu\text{mol/L}$ 为标准,我国老年人群HHcy患病率高达30%~40%。张澜^[10]发现普通人群血浆Hcy $> 15 \mu\text{mol/L}$ 者不足5%,而脑卒中患者可高达30%~40%。王薇等^[11]对北京城乡居民血浆Hcy水平分析显示35~64岁人群中HHcy的患病率为15.3%。

目前国内对外对H型高血压的患病率研究较少,多数仅针对HHcy的患病率。国内流行病学调查研究表明^[12]:我国成年高血压患者平均Hcy水平为 $15 \mu\text{mol/L}$,据统计高血压合并HHcy的比例高达75%(男性91%,女性63%),但未统计整体人群中H型高血压的患病率及老年高血压人群中HHcy患病率。

3. H型高血压患病的相关因素:

(1)遗传因素:国内外目前主要是针对代谢酶类中亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性的研究。该酶共有正常型677cc、纯合子突变型677TT及杂合子突变型677cT三种基因型。研究发现TT基因型个体的Hcy浓度较正常人高20%,缺血性心脏病的发生率较正常基因型者高16%^[13]。

(2)人口学因素: Baldwin等^[14]研究发现Hcy水平存在种族差异。美国与加拿大的一项对比研究发现,补充叶酸后,美国人群的Hcy水平较加拿大低 $0.39 \mu\text{mol/L}$,女性低于男性,白种人低于黑种人,年龄每增加10岁,Hcy水平增加 $0.43 \mu\text{mol/L}$ ^[15]。日本一项研究发现当地中老年人群的Hcy平均水平为 $10.9 \mu\text{mol/L}$,总Hcy水平随年龄增加,且男性高于女性^[16]。我国王薇等^[11]发现,农村男性的Hcy水平是城市男性的1.5倍,农村女性是城市女性的1.3倍。城乡间血浆Hcy浓度的差别男性大于女性。

(3)生活习惯因素:国内外大量研究发现饮食中缺乏

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.09.026

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院北京市老年保健及疾病防治中心

通信作者:汤哲, Email: tangzhe@medmail.com.cn

VitB12及叶酸组Hcy明显高于VitB12及叶酸正常组。由于VitB12、叶酸分别是Hcy代谢途径的重要辅酶和甲基供体,两者缺乏可造成Hcy在体内的蓄积。国内迟河德等^[17]提出老年人由于各脏器功能减退,吸收差,导致维生素相对缺乏。国外早期研究发现吸烟和动脉粥样硬化患者的HHcy相关。Graham等^[18]研究证实Hcy升高的吸烟者其血管疾病风险增加约5倍。国内王薇等^[11]研究也发现吸烟者平均Hcy水平是不吸烟者的1.4倍,吸烟者HHcy患病率是不吸烟者的1.8倍。饮酒与Hcy水平的关系尚无定论。美国一些研究发现饮酒与Hcy水平有弱的正相关关系。国内Wang等^[19]认为吸烟、饮酒和体力活动是Hcy水平的重要决定因素。而杨亚丹和程道梅^[20]的研究发现烟酒与Hcy水平无关。因此,年龄、性别及烟酒等生活行为与HHcy患病率的关系有待进一步研究。

(4)健康因素:早期研究发现乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤使Hcy浓度增高,可能与蛋氨酸代谢障碍有关。此后,我国王芳等^[21]发现肾功能衰竭、甲状腺功能减退、严重硬皮病等以及应用甲氨喋呤等药物可致Hcy水平升高。另有研究发现脑卒中患者恢复期的Hcy水平高于卒中后期^[22]。Fonseca等^[23]还发现胰岛素可能参与调节Hcy的代谢。

4. H型高血压的血管疾病风险:

(1)HHcy与动脉硬化性疾病:1969年McCully首次报道HHcy可致动脉粥样硬化,此后大量研究证实Hcy是血管粥样硬化性疾病的独立危险因素。

Lim和Cassano^[24]调查发现,调整了心血管危险因素后,Hcy水平与血压独立正相关,Hcy每升高5 μmol/L,相应的SBP与DBP在男性升高0.7/0.5 mmHg,女性升高1.2/0.7 mmHg。高水平Hcy使男性患高血压危险性增加2倍,女性增加3倍,故HHcy可增加发生高血压的危险性。流行病学调查研究发现,HHcy对动脉硬化性血管疾病的危险性呈线性增加。有学者报道,血浆Hcy水平增加5 μmol/L危险程度与TC水平增加20 mg/dl相当。Boushey等^[25]对4 000例血管疾病患者分析发现,Hcy每升高5 μmol/L,相应的动脉硬化性疾病危险性在男性增加1.35倍,女性增加1.42倍,冠状动脉疾病危险度增加1.6倍,脑血管疾病危险度增加1.8倍,外周血管疾病危险度增加6.8倍。Wald等^[26]的Meta分析表明血浆Hcy每升高5 μmol/L,脑卒中风险增加59%,缺血性心脏病的风险增加32%。

与国外研究结果相似,国内王斌和朱谱国^[2]研究发现血浆中Hcy每增高5 μmol/L,缺血性心脏病的风险增加33%,脑卒中的风险增加59%,脑卒中复发风险增加74%。我国一项样本量为39 165人的大型研究也得出相似结论。

(2)H型高血压与动脉硬化性疾病:国外一项病例对照研究发现老年人Hcy每升高1 μmol/L,脑卒中和心肌梗死的发生风险升高6%~7%,这种相关性在高血压人群中尤为明显^[27]。Graham等^[18]的流行病学研究证实,HHcy与高血压同时存在对心脑血管事件的发生有显著协同作用,较单纯存在高血压的患者高出约5倍,较正常人高出25~30倍。此后,美国临床流行病学资料再次证实高血压与Hcy的协同作用,且发现高血压同时合并HHcy的男性其发生脑卒中的风

险增加12倍,女性增加17倍。

我国一项纳入4万人的研究表明^[28],高血压或HHcy患者出现脑卒中的风险分别为血压和Hcy水平均正常者的3.6倍和8.2倍,而高血压与HHcy同时存在的患者心脑血管事件的风险增加至12.1倍。与另一项历时12年的队列研究结果相似。

(3)H型高血压与其他疾病:早期研究发现孕妇HHcy可引起胎儿神经管发育缺陷及增加唐氏综合征等疾病风险。近年来研究发现HHcy与反复流产有密切关系,且指出HHcy可增加老年痴呆、精神分裂症及胃癌、子宫颈癌等风险。但HHcy合并高血压是否会进一步增加上述疾病风险尚不得知。

5. H型高血压的预后及防治:降低Hcy是否一定降低心脑血管患病率及死亡率目前尚无定论。Wald等^[26]的荟萃分析显示Hcy浓度降低3 μmol/L,缺血性心脏病风险降低16%,深静脉血栓风险降低25%,脑卒中风险降低24%。另一项荟萃分析在调整了传统的血管疾病危险因素后发现Hcy降低25%,冠心病事件下降11%,卒中风险下降19%,并指出Hcy降低3 μmol/L虽可降低冠心病的发生率,但与对照组相比其差异却无统计学意义。Norwegian Vitamin (NORVIT)^[29]及Hope-2研究^[30]结论也均不支持降低Hcy水平可减少冠心病发生危险的假说。

鉴于H型高血压明显增加心脑血管疾病风险,老年人H型高血压患病率日趋增高,积极的干预措施尤显重要。

中美科学家于2007年联合发表文章指出^[31],补充叶酸可使Hcy水平下降至20%以下,进而使脑卒中风险减少25%,脑卒中患病率降低18%。我国孙宁玲等^[32]和王福军^[33]也发现强化补充叶酸可使血浆Hcy水平降低23%,合用VitB12可以使Hcy降低30%,降压治疗加服叶酸,与单纯降压治疗相比,可使脑卒中风险降低25%。国外有研究发现服用叶酸组能降低Hcy水平18%,但不能降低心脑血管死亡的联合终点事件^[34]。但与血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)联合应用,可使心脑血管事件降低19%。最近一项研究发现ACEI和β受体阻滞剂可显著降低高血压患者血浆Hcy水平,而氢氯噻嗪明显增加高血压患者血浆Hcy水平^[35]。此外,与传统高血压防治措施相似,应做到合理膳食、适当运动等。

(本文为首都医科大学脑重大疾病研究院 临床流行病学北京市重点实验室基金资助项目)

参 考 文 献

- [1] Hu DY, Xu XP. Prevention of stroke relies on valid control "H" type hypertension [J]. Chin J Intern Med, 2008, 47(12): 976-977. (in Chinese)
胡大一,徐希平.有效控制"H型高血压"——预防卒中的新思路[J].中华内科杂志,2008,47(12):976-977.
- [2] Wang B, Zhu PG. Homocysteine and H-type hypertension [J]. Chin J Health Lab Technol, 2012, 22(9): 2255-2257. (in Chinese)
王斌,朱谱国.同型半胱氨酸与H型高血压[J].中国卫生检验杂志,2012,22(9):2255-2257.
- [3] Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations [J]. Ann Intern Med, 1999, 131: 331-339.
- [4] Newman GC, Bang H, Hussain SI, et al. Association of diabetes,

- homocysteine, and HDL with cognition and disability after stroke [J]. *Neurology*, 2007, 69:2054–2062.
- [5] Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: trends in prevalence, incidence, and control [J]. *Ann Ren Public Health*, 2006(27):456–490.
- [6] Ministry of Health of People's Republic of China. China national nutrition and health [J]. *Chin J Cardiovascu Dis Res*, 2004(12):919–922. (in Chinese)
中华人民共和国卫生部. 中国居民营养与健康状况 [J]. *中国心血管病研究杂志*, 2004(12):919–922.
- [7] Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population [J]. *JAMA*, 1993, 270:2693–2698.
- [8] Janson JJ, Galarza CR, Murúa A, et al. Camera Galarza: prevalence of hyperhomocysteinemia in an elderly population [J]. *Am J Hypertens*, 2002, 15(5):394–397.
- [9] Xu XQ, Zhang WL, Sun K, et al. Analysis of characteristics in distribution and risk factors of plasma homocysteine in middle and elderly people of Qingdao port [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2006, 10(24):7–9. (in Chinese)
徐希奇, 张伟丽, 孙凯, 等. 青岛港中老年人血浆同型半胱氨酸分布特点及危险因素分析 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(24):7–9.
- [10] Zhang L. Clinical studies of plasma homocysteine in patients with cerebral infarction [J]. *Chin Mod Drug Applicat*, 2012, 24(6):29–30. (in Chinese)
张澜. 脑梗死患者血浆同型半胱氨酸检测的临床研究 [J]. *中国现代药物应用*, 2012, 24(6):29–30.
- [11] Wang W, Zhao D, Liu J, et al. The distribution of serum homocysteine and its associated factor in a population of 1 168 subjects in Beijing area [J]. *Chin J Epidemiol*, 2002, 23(1):32–35. (in Chinese)
王薇, 赵冬, 刘军, 等. 北京城乡人群 1 168 例血浆同型半胱氨酸分布及相关因素研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(1):32–35.
- [12] Li JP, Huo Y, Liu P, et al. Efficacy and safety of enalapril folate acid tablets in lowering blood pressure and plasma homocysteine [J]. *Peking University: Med Sci*, 2007, 39(6):614–618. (in Chinese)
李建平, 霍勇, 刘平, 等. 马来酸依那普利叶酸片降压、降同型半胱氨酸的疗效和安全性 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2007, 39(6):614–618.
- [13] Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase [J]. *Nat Genet*, 1995, 10:111–113.
- [14] Baldwin CM, Bell IR, Giuliano A, et al. Differences in Mexican American and Non-Hispanic White veterans', homocysteine levels [J]. *J Nurs Scholarsh*, 2007, 39(3):235–242.
- [15] Lutsep HL, Campbell S, Chambless LE, et al. Plasma total homocysteine levels in stroke patients screened for the vitamin intervention for stroke prevention clinical trial in the era of folate fortification [J]. *Neuroepidemiology*, 2006, 26:45–51.
- [16] Adachi H, Hirai Y, Fujiura Y, et al. Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan: epidemiological study by use of carotid ultrasonography [J]. *Stroke*, 2002, 33:2177–2181.
- [17] Chi HD, Lin JS, Pei WD. Relationship between serum hyperhomocysteinemia and coronary heart disease [J]. *Shandong Med J*, 2002, 42(24):58–59. (in Chinese)
迟海德, 林积收, 裴卫东. 血浆高同型半胱氨酸血症与冠心病的关系 [J]. *山东医药杂志*, 2002, 42(24):58–59.
- [18] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project [J]. *JAMA*, 1997, 277(22):1775–1781.
- [19] Wang Y, Li X, Qin X, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia and its major determinants in rural Chinese hypertensive patients aged 45–75 years [J]. *Br J Nutr*, 2013, 109(7):1284–1293.
- [20] Yang YD, Cheng DM. Analysis on risk factors for hyperhomocysteinemia among 533 middle-aged and the elderly subjects [J]. *Chin Chro Dis Prev Control*, 2011, 9(6):554–555. (in Chinese)
杨亚丹, 程道梅. 533 名中老年人高同型半胱氨酸血症的危险因素调查 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2011, 9(6):554–555.
- [21] Wang F, Xi R, Lu GP. Research and advance on the relationship between hyperhomocysteinemia and obstructive vascular disease [J]. *Shanghai Jiaotong University: Med Sci*, 2006, 26(4):427–429. (in Chinese)
王芳, 席锐, 陆国平. 高同型半胱氨酸血症与血管阻塞性疾病相关性研究进展 [J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2006, 26(4):427–429.
- [22] Okubadejo NU, Oladipo OO, Adeyomoye AA, et al. Exploratory study of plasma total homocysteine and its relationship to short-term outcome in acute ischaemic stroke in Nigerians [J]. *BMC Neurol*, 2008, 8:26.
- [23] Fonseca VA, Mudaliar S, Schmidt B, et al. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects [J]. *Metabolism*, 1998, 47:686–689.
- [24] Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *AMJ Epidemiol*, 2012, 156(12):1105.
- [25] Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes [J]. *JAMA*, 1995, 274:1049–1057.
- [26] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis [J]. *BMJ*, 2002, 325(7374):1202.
- [27] Refsum H, Nurk E, Smith AD, et al. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease [J]. *J Nutr*, 2006, 136(6 Suppl):S1731–1740.
- [28] Zhang Y, Huo Y. Hypertension with elevated homocysteine-H type hypertension [J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2011, 32(1):3–6. (in Chinese)
张岩, 霍勇. 伴同型半胱氨酸升高的高血压——H 型高血压 [J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(1):3–6.
- [29] Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15):1578–1588.
- [30] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15):1567–1577.
- [31] Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2007, 369:1876–1882.
- [32] Sun NL, Fan FF, Zhao LY. Hyperhomocysteinemia—the new focus on comprehensive intervention of hypertension [J]. *Chin J Med Front*, 2011, 3(3):18–22. (in Chinese)
孙宁玲, 范芳芳, 赵连友. 高同型半胱氨酸——高血压综合干预的新重点 [J]. *中国医学前沿杂志*, 2011, 3(3):18–22.
- [33] Wang FJ. H-type hypertension—sufficient evidence yet? [J]. *Chin J Hypertens*, 2012, 20(10):911. (in Chinese)
王福军. H 型高血压——证据充分吗? [J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(10):911.
- [34] Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2008, 299(17):2027–2036.
- [35] Poduri A, Kaur J, Thakur JS, et al. Effect of ACE inhibitors and beta-blockers on homocysteine levels in essential hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2008, 22(4):289–294.

(收稿日期:2014-04-04)

(本文编辑:张林东)