

# 不同基因型 H 型高血压病人血压 和血浆同型半胱氨酸水平比较及补充叶酸对其的影响

仇冬霞

**[摘要]** **目的:** 分析不同基因型 H 型高血压病人血压和血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平及补充叶酸对其的影响。**方法:** 选取行常规降压治疗和叶酸治疗的 H 型高血压病人 102 例(观察组), 根据不同基因分型进行分组, 其中突变型为 TT 组, 杂合型为 CT 组, 野生型为 CC 组。另选取同期仅进行常规降压治疗未进行叶酸治疗的 H 型高血压病人 30 例作为对照组。比较各组病人叶酸治疗前后血压及血浆 Hcy 水平变化情况。**结果:** 基因型检测结果显示, 观察组 102 例病人中 TT 组 50 例(49.02%), CT 组 28 例(27.45%), CC 组 24 例(23.53%)。对照组基因分型中 TT 型 13 例(43.33%), CT 型 10 例(33.33%), CC 型 7 例(23.33%)。治疗前, CC 组、CT 组收缩压(SBP)均明显高于 TT 组和对照组( $P < 0.01$ ), 各组病人舒张压(DBP)间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 对照组和观察组各组病人 SBP、DBP 均较治疗前下降( $P < 0.05$ ), CC 组、CT 组 SBP 下降幅度均明显大于 TT 组和对照组( $P < 0.01$ ), 观察组各组 DBP 下降幅度均大于对照组( $P < 0.05$ ), CC 组 DBP 下降幅度亦大于 TT 组( $P < 0.05$ )。治疗前, TT 组血浆 Hcy 水平均明显高于 CT 组、CC 组和对照组( $P < 0.01$ ), CT 组与 CC 组血浆 Hcy 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 各组 Hcy 水平间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 观察组各组和对照组病人血浆 Hcy 水平均较治疗前明显降低( $P < 0.01$ ), TT 组 Hcy 水平下降幅度均大于 CT 组、CC 组和对照组( $P < 0.01$ )。**结论:** 不同基因型的 H 型高血压病人血压及血浆 Hcy 水平存在一定差异, 在常规降压药物治疗的同时补充叶酸, 有助于进一步改善血压和血浆 Hcy 水平。

**[关键词]** 高血压; 叶酸; 同型半胱氨酸; 血压; MTHFR 677C/T 基因型

**[中图分类号]** R 544.1

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.12.007

## Comparison of the blood pressure and plasma homocysteine levels in patients with different genotypes of H-type hypertension, and effects of folic acid supplementation

QIU Dong-xia

(Department of Cardiology, Rugao People's Hospital, Rugao Jiangsu 226500, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the blood pressure and plasma homocysteine(Hcy) levels in patients with different genotypes of H-type hypertension, and effects of folic acid supplementation on it. **Methods:** One hundred and two H-type hypertension patients treated with routine antihypertension and folic acid therapy(treatment group) were subdivided into the TT group, CT group and CC group according to the genotypes. At the same time, 30 H-type hypertension patients treated with routine antihypertension and without folic acid were set as the control group. The blood pressure and plasma Hcy levels were compared among these groups before and after folic acid treatment. **Results:** The genotype test in treatment group showed that there were 50 cases(49.02%) in TT group, 28 cases(27.45%) in CT group and 24 cases(23.53%) in CC group. In the control group, 13 cases were TT type(43.33%), 10 cases were CT type(33.33%), and 7 cases were CC type(23.33%). Before treatment, the systolic blood pressure(SBP) level in CC group was significantly higher than that in TT group and control group( $P < 0.01$ ), but there was no statistical significance in the levels of diastolic blood pressure(DBP) among all groups( $P > 0.05$ ).

**[收稿日期]** 2018-11-08 **[修回日期]** 2019-12-17

**[作者单位]** 江苏省如皋市人民医院 心血管内科, 226500

**[作者简介]** 仇冬霞(1988-), 女, 硕士, 住院医师。

- [9] NORIEGA DC, RAMAJO RH, LITE IS, *et al.* Safety and clinical performance of kyphoplasty and Spine Jack procedures in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: a pilot, monocentric, investigator-initiated study [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(6):2047.
- [10] 彭晋升, 邹德威, 周建伟, 等. 经皮椎体后凸成形术后相邻与远节段椎体再骨折危险因素分析[J]. *颈腰痛杂志*, 2014, 35(6):414.
- [11] LAMY O, UEBELHART B, AUBRY-ROZIER B. Risks and benefits of percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty in the management of osteoporotic vertebral fractures [J]. *Osteoporos*

- Int*, 2014, 25(3):807.
- [12] FLANN S, NORTON J, PEMBROKB AC. Cutaneous malakoplakia in an abdominal skin fold [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62(5):896.
- [13] 仇志学, 单中书. 28 例椎体后凸成形术后邻近椎体骨折的治疗观察[J]. *创伤外科杂志*, 2017, 19(3):203.
- [14] 王方, 吴强. 骨质疏松模型经皮椎体后凸成形术和经皮椎体成形术后邻近椎体骨折的研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(11):2527.

(本文编辑 赵素容)

After treatment, the levels of SBP and DBP in treatment group and control group decreased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ), the decreasing degrees of SBP in CC group and CT group were significantly greater than those in TT group and control group, the decreasing degree of DBP level in observation group was greater than that in control group ( $P < 0.05$ ), and the decreasing degree of DBP level in CC group was greater than that in TT group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, the plasma level of Hcy in TT group was higher than that in CT group, CC group and control group ( $P < 0.01$ ), and the difference of the serum level of Hcy between CT group and CC group was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). After treatment, there was no statistical significance in the level of Hcy among all groups ( $P > 0.05$ ), the levels of Hcy in observation group and control group significantly decreased compared with before treatment ( $P < 0.01$ ), and the decreasing degree of the level of Hcy in TT group was greater than that in CT group, CC group and control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** There are some differences in blood pressure and plasma Hcy levels in patients with different genotypes of H-type hypertension. The folic acid supplementation combined with conventional antihypertensive drug therapy can further improve the blood pressure and plasma Hcy levels.

[**Key words**] hypertension; folic acid; homocysteine; blood pressure; MTHFR 677C/T genotype

美国《脑卒中防治指南》指出, H 型高血压是指血浆同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 高于  $10 \mu\text{mol/L}$  的原发性高血压<sup>[1]</sup>。根据这一定义, 中国 H 型高血压在高血压病人中占比高达 75%。有研究<sup>[9]</sup>指出, H 型高血压病人伴发心脑血管事件的概率较非 H 型高血压者明显升高, 为病人及家庭带来极大负担。因此, 对该病的预防及控制具有重要意义。本研究对不同基因型的 H 型高血压病人血压和血浆 Hcy 水平进行比较, 并在常规应用降压药物的基础上, 给予叶酸作为补充治疗, 分析叶酸对其影响, 旨在为 H 型高血压的临床治疗提供依据。现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2018 年 3 月我科确诊的 H 型高血压病人 102 例作为观察组, 常规降压治疗并加用叶酸进行补充治疗, 根据病人不同基因型再进行分组, 其中突变型为 TT 组, 杂合型为 CT 组, 野生型为 CC 组。另选取同期仅进行常规降压治疗而未行叶酸治疗的 H 型高血压病人 30 例作为对照组。其中观察组男 64 例, 女 38 例, 年龄 31 ~ 78 岁; 对照组男 19 例, 女 11 例, 年龄 28 ~ 77 岁。本研究内容经本院医学伦理委员会批准通过, 病人均对本研究知情同意。纳入标准: (1) 符合相关诊断标准<sup>[2]</sup>; (2) 接受常规降压药物治疗, 血压控制稳定; (3) 治疗依从性较高; (4) 自愿参与本研究, 已获病人知情同意。排除标准: (1) 伴有脑出血、心肌梗死、猝死、脑梗死等严重心脑血管疾病; (2) 近期服用含有叶酸的药物或保健品; (3) 伴有重症感染、恶性肿瘤, 预计生存时间低于 3 个月者; (4) 伴有意识障碍、沟通障碍、精神性疾病等。

1.2 方法 所有病人均给予常规降压治疗, 观察组

同时给予叶酸补充治疗, 每天 1 次, 每次 0.8 mg, 连续治疗 3 个月。

1.2.1 血压测量 分别于治疗前及治疗后 3 个月, 选择符合计量标准的水银血压计, 病人安静休息 5 min 后测量血压, 具体操作参照《中国高血压防治指南 2010》<sup>[2]</sup> 实施, 收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 读数取柯氏音第 I 时相, 舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 读数取柯氏音第 V 时相, 间隔 1 ~ 2 min 重复测量, 取 2 次测量平均值作为该病人血压, 记录 SBP 及 DBP。

1.2.2 血浆 Hcy 水平检测 分别于治疗前及治疗后 3 个月, 取病人清晨空腹静脉血 2 mL, 采用乙二胺四乙酸抗凝管进行抗凝, 3 000 r/min 离心 10 min 后, 采集上清液,  $-20^{\circ}\text{C}$  保存待测。采用全自动生化分析仪 (日本 Hitachi 公司 7600 型), 酶循环法进行检测, 严格按照说明书要求进行操作。

1.2.3 基因型检测 通过聚合酶链式反应 - 限制性片段长度多态性检测 MTHFR 677C/T 基因型, 对引物序列进行设计, 对扩增条件的设置参照文献<sup>[3]</sup>; 经 *Hinf* I 酶切聚合酶链式反应产物, 之后采用 2% 琼脂糖凝胶电泳分离; 其中, TT 基因型的酶切产物为 46 bp 及 228 bp 条带, CT 基因型的酶切产物为 46 bp、228 bp 及 274 bp 条带, CC 基因型无 *Hinf* I 酶切位点。通常而言, 46 bp 条带可不见, 对基因型的判读不会造成影响。

1.3 统计学方法 采用方差分析、 $q$  检验、配对  $t$  检验和  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

2.1 各组病人基因型检测结果及一般资料比较 MTHFR 677C/T 基因型检测结果显示, 观察组 H 型高血压病人中以 TT 基因型为多见, TT 组 50 例

(49.02%),其次为CT组28例(27.45%),CC组24例(23.53%);对照组基因分型中TT型13例(43.33%),CT型10例(33.33%),CC型7例(23.33%)。各组病人性别、年龄、病程和吸烟史、饮酒史差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(见表1)。

表1 各组病人一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )							
分组	<i>n</i>	男	女	年龄/岁	病程/年	吸烟史	饮酒史
对照组	30	19	11	55.13±9.80	5.89±1.14	9	5
观察组							
TT组	50	31	19	56.07±11.14	5.95±1.05	19	12
CT组	28	20	8	54.97±12.06	6.14±1.46	10	6
CC组	24	13	11	57.96±10.37	6.37±1.55	7	7
<i>F</i>	—	1.68*		0.50	0.91	0.86*	1.27*
<i>P</i>	—	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
<i>MS</i> 组内	—	—		2.049	1.538	—	—

\*示 $\chi^2$ 值

2.2 各组病人治疗前后血压水平变化比较 治疗

表2 各组病人治疗前后血压水平变化比较( $\bar{x}\pm s$ )							
分组	<i>n</i>	SBP/mmHg			DBP/mmHg		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	30	154.09±9.13	136.24±13.14 <sup>△</sup>	11.14±2.15	101.14±11.49	88.90±10.25 <sup>△</sup>	8.56±2.02
观察组							
TT组	50	155.36±10.47	138.79±15.47 <sup>△</sup>	10.68±3.14	95.97±10.25	78.97±12.36 <sup>△</sup>	11.35±3.25*
CT组	28	169.79±11.54* <sup>###</sup>	135.97±14.76 <sup>△</sup>	21.25±4.24* <sup>###</sup>	97.69±12.94	76.69±13.53 <sup>△</sup>	12.05±3.47*
CC组	24	174.35±20.94* <sup>###</sup>	132.96±14.38 <sup>△</sup>	23.97±5.47* <sup>###</sup>	103.95±14.85	75.33±14.38 <sup>△</sup>	13.96±4.11**
<i>F</i>	—	20.14	1.26	94.38	4.15	10.87	8.13
<i>P</i>	—	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.05	<0.05
<i>MS</i> 组内	—	187.525	214.658	17.068	132.465	165.427	15.099

*q* 检验:与对照组比较\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与TT组比较# $P<0.05$ ,## $P<0.01$ 。配对*t* 检验:与本组治疗前比较 $\Delta P<0.05$

表3 各组病人治疗前后血浆 Hcy 水平变化比较( $\bar{x}\pm s$ ; $\mu\text{mol/L}$ )				
分组	<i>n</i>	治疗前	治疗后	差值
对照组	30	24.54±5.06**	17.83±4.18 <sup>△△</sup>	6.76±2.26**
观察组				
TT组	50	39.89±12.84	17.57±5.13 <sup>△△</sup>	12.05±3.25
CT组	28	25.97±7.14**	16.16±4.96 <sup>△△</sup>	6.97±2.14**
CC组	24	25.15±6.90**	16.33±5.01 <sup>△△</sup>	7.14±2.33**
<i>F</i>	—	30.62	0.91	37.68
<i>P</i>	—	<0.01	>0.05	<0.01
<i>MS</i> 组内	—	110.930	24.651	9.894

*q* 检验:与TT组比较\*\* $P<0.01$ ;配对*t* 检验:与本组治疗前比较 $\Delta\Delta P<0.01$

3 讨论

中国人群叶酸缺乏情况并不少见,而叶酸摄入

前,CC组、CT组SBP均明显高于TT组和对照组( $P<0.01$ );各组病人DBP间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,对照组和观察组各组病人SBP、DBP均较治疗前下降( $P<0.05$ );CC组、CT组SBP下降幅度均明显大于TT组和对照组( $P<0.01$ );观察组各组DBP下降幅度均大于对照组( $P<0.05$ ),CC组DBP下降幅度亦大于TT组( $P<0.05$ )(见表2)。

2.3 各组病人治疗前后血浆 Hcy 水平变化及差值比较 治疗前,TT组血浆Hcy水平均明显高于CT组、CC组和对照组( $P<0.01$ ),CT组与CC组血浆Hcy水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,各组Hcy水平间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),观察组各组 and 对照组病人血浆Hcy水平均较治疗前明显降低( $P<0.01$ ),TT组Hcy水平下降幅度均大于CT组、CC组和对照组( $P<0.01$ )(见表3)。

不足对蛋氨酸在人体内正常代谢途径造成较大影响,并且中国人群MTHFR 677C/T TT基因型占比高<sup>[4]</sup>,使得蛋氨酸代谢异常进一步加重,从而导致血浆Hcy水平明显上升。本研究发现,MTHFR 677C/T基因型检测结果显示,以TT基因型(49.02%)为多见,其次为CT基因型(27.45%)、CC基因型(23.53%)。高Hcy及高血压是诱发心脑血管疾病的两大危险因素,且高血压病人血浆Hcy水平较正常人群明显升高<sup>[5]</sup>。所以,有效控制高血压病人血压及血浆Hcy水平是预防及治疗心脑血管疾病的重要途径。据国内研究<sup>[6]</sup>报道,在遗传因素及环境因素的双重影响及作用下,中国高血压病人平均血浆Hcy水平为15  $\mu\text{mol/L}$ 。并且,有研究<sup>[7-8]</sup>报道,H型高血压病人发生心脑血管事件的概率较血浆Hcy水平处于正常范围者明显升高,

且诱发 H 型高血压疾病的危险因素在引起心脑血管事件方面具有一定的协同作用。另有研究<sup>[9]</sup>指出, H 型高血压病人伴发心脑血管事件的概率较非 H 型高血压者明显升高。上述研究表明, 在有效降低 H 型高血压病人血压水平的前提下, 应及时采取血浆 Hcy 的改善治疗手段。

高 Hcy 水平是引起脑卒中、心肌梗死、流产、胰岛素抵抗、先天缺陷、先天性心脏病、动脉粥样硬化等的重要危险因素之一<sup>[10-11]</sup>, Hcy 水平升高促使血压升高的机制可能与胰岛素抵抗、动脉僵硬度增加、血管内皮功能异常、血管重塑、肾脏结构损害及功能失调等方面密切相关<sup>[12]</sup>。本研究发现, 治疗前, CC 组、CT 组 SBP 均明显高于 TT 组和对照组; 各组病人 DBP 间差异无统计学意义; 治疗后, 对照组和观察组各组病人 SBP、DBP 均较治疗前下降, CC 组、CT 组 SBP 下降幅度均明显大于 TT 组和对照组, 观察组各组 DBP 下降幅度均大于对照组, CC 组 DBP 下降幅度亦大于 TT 组。提示在常规降压药物治疗的同时, 应用叶酸治疗有助于降低 H 型高血压病人血压水平, 减轻病情程度。研究<sup>[13]</sup>表明, 采取叶酸治疗可促使一氧化氮水平升高, 使之充分发挥作用, 降低动脉血管壁弹性水解酶活性, 使得动脉血管弹性增加, 从而起到改善血管舒张, 其降压效果可能与之密切相关。

Hcy 水平升高与叶酸缺乏存在一定关系, 及时补充叶酸治疗可起到改善 Hcy 水平的作用, 作用机制在于叶酸经人体吸收后, 可转化并合成为四氢叶酸, 可通过提供充足的甲基以顺利进行蛋氨酸的循环代谢<sup>[14]</sup>。已有研究<sup>[15-16]</sup>报道, 在补充叶酸治疗后, MTHFR 677C/T TT 基因型病人血浆 Hcy 下降程度较 CT、CT 基因型者更为显著。本研究发现, 治疗前, TT 组血浆 Hcy 水平均明显高于 CT 组、CC 组和对照组, CT 组与 CC 组血浆 Hcy 水平差异无统计学意义; 治疗后, 各组 Hcy 水平间差异无统计学意义, 观察组各组和对对照组病人血浆 Hcy 水平均较治疗前明显降低, TT 组 Hcy 水平下降幅度均大于 CT 组、CC 组和对照组。但关于增加叶酸口服用量或延迟其治疗时间是否能起到进一步降低血浆 Hcy 水平的作用, 今后仍需进一步分析。

综上所述, 不同基因型的 H 型高血压病人血压及血浆 Hcy 水平存在部分差异, 而在常规降压药物治疗的同时, 应用叶酸补充治疗有助于降低血压水

平, 且可有效改善病人血浆 Hcy 水平。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] WEBER GJ, PUSHPAKUMAR S, TYAGI SC, *et al.* Homocysteine and hydrogen sulfide in epigenetic, metabolic and microbiota related renovascular hypertension[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113 (Pt A):300.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7):579.
- [3] 徐萍芳, 宋丽娟, 姜衡, 等. 缬沙坦联合叶酸在社区老年 H 型高血压患者中的疗效观察[J]. *蚌埠医学院学报*, 2015, 40 (6):727.
- [4] TANG Z, XIAO L, WANG JQ, *et al.* Analysis of metabolism-related indicators and MTHFR gene polymorphism in patients with H-type hypertension[J]. *Minerva Med*, 2017, 108(2):103.
- [5] MA L, LI L, TANG Z. Epidemiological characteristics of hyperhomocysteinemia and H-type hypertension in the elderly in Beijing, China[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(7):640.
- [6] 朱静. 马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压的疗效探讨[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(6):740.
- [7] 牡丹, 孙明伟, 汲泓, 等. 叶酸治疗对老年 H 型高血压患者同型半胱氨酸水平和动脉粥样硬化的影响[J]. *河北医学*, 2017, 23(1):79.
- [8] YUAN M, WANG B, TAN S. Mecobalamin and early functional outcomes of ischemic stroke patients with H-type hypertension [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2018, 64(5):428.
- [9] 白艳. 叶酸联合阿托伐他汀对 H 型高血压患者颈总动脉内膜中层厚度的影响[J]. *河北医学*, 2018, 24(6):955.
- [10] PANG H, HAN B, FU Q, *et al.* Association of high homocysteine levels with the risk stratification in hypertensive patients at risk of stroke[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(5):1184.
- [11] 陈明友. 急性脑梗死患者血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及血脂水平的变化[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(3):181.
- [12] YE Z, WANG C, ZHANG Q, *et al.* Prevalence of homocysteine-related hypertension in patients with chronic kidney disease[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017, 19(2):151.
- [13] 张秀洲, 刘福艳, 李静, 等. 叶酸干预对 H 型老年高血压患者血浆同型半胱氨酸水平和主要心血管事件的影响[J]. *中国基层医药*, 2015, 22(9):1327.
- [14] PANG H, HAN B, FU Q, *et al.* Association between homocysteine and conventional predisposing factors on risk of stroke in patients with hypertension[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3900.
- [15] 弓园芳, 施梦丽, 张勤, 等. 血管性痴呆患者 MTHFR 基因多态性和血浆 Hcy 水平检测[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2016, 51(5):647.
- [16] 杨春春, 张志恩, 刘耀晖, 等. 马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压的疗效观察及对患者血清同型半胱氨酸水平的影响[J]. *中国基层医药*, 2017, 24(10):1511.

(本文编辑 卢玉清)