

- ling in hypertension[J]. *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 808353.
- [18] Álvarez-Miguel I, Ciudad P, Pérez-García MT, et al. Differences in TRPC3 and TRPC6 channels assembly in mesenteric vascular smooth muscle cells in essential hypertension[J]. *J Physiol*, 2017, 595(5): 1497-1513.
- [19] 宋金萍,王松,郭丽荣. 上皮细胞钠离子通道及其相关调控因素在盐敏感性高血压中的作用[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(1):20-24.
- [20] 张闻丽,马宏. H 型高血压的研究现状及进展[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(2):186-188.
- [21] Renna NF, Oxidative stress, vascular remodeling, and vascular inflammation in hypertension[J]. *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 710136.
- [22] Fernández-Ruiz I. Hypertension: promising mitochondria-targeting drug for PAH[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(1): 4-5.
- [23] 张志军,冯奕奕. 高血压中枢发病机制的研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(16):2389-2390.
- [24] Charoen P, Eu-Ahsunthornwattana J, Thongmung N, et al. Contribution of four polymorphisms in renin-angiotensin-aldosterone-related genes to hypertension in a Thai population[J]. *Int J Hypertens*, 2019, 2019: 4861081.
- [25] Rodríguez-Padial L, Akerström F, Barderas MG, et al. Progression of renal insufficiency in patients with essential hypertension treated with renin angiotensin aldosterone system blockers: an electrocardiographic correlation[J]. *Diseases*, 2017, 5(4). pii: E33.
- [26] Seccia TM, Caroccia B, Muiesan ML, et al. Atrial fibrillation and arterial hypertension: a common duet with dangerous consequences where the renin angiotensin-aldosterone system plays an important role[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 206: 71-76.
- [27] Cano-Martínez LJ, Marroquín C, Coral-Vázquez RM, et al. Expression of adipokines and their receptors in adipose tissue of women with class 3 obesity with or without hypertension[J]. *Gene*, 2019, 702: 148-152.
- [28] Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 367-385.
- [29] 吕婷婷,孙丙毅,李圆,等. 高血压发病机制及相关进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(23): 4689-4693.

收稿日期:2019-10-09

H 型高血压与心房颤动的关系研究进展

周超飞 郭毅 邓珏琳

(解放军总医院海南医院,海南 三亚 572003)

【摘要】心房颤动是临床常见的心律失常之一,与高血压常同时存在,高血压患者合并高同型半胱氨酸血症称为 H 型高血压, H 型高血压与心房颤动的病理生理机制越来越受到更多临床医生的关注。血清高同型半胱氨酸水平与心房颤动和高血压的发生、发展和预后相关,治疗高同型半胱氨酸血症对高血压及心房颤动的治疗有协同作用。

【关键词】心房颤动;高血压;高同型半胱氨酸血症

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.005

H-type Hypertension and Atrial Fibrillation

ZHOU Chaofei, GUO Yi, DENG Juelin

(Hainan Hospital of PLA General Hospital, Sanya 572003, Hainan, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation (AF) is one of the common arrhythmias in clinical practice, which often exists together with hypertension. Patients with hypertension combined with hyperhomocysteinemia are called H-type hypertension. The pathophysiological mechanism of H-type hypertension and atrial fibrillation has been attracted more attention by clinicians. The level of hyperhomocysteinemia is associated with the occurrence, development and prognosis of atrial fibrillation and hypertension. The administration of hyperhomocysteinemia has synergistic effects on the treatment of hypertension and atrial fibrillation.

【Key words】 Atrial fibrillation; Hypertension; Hyperhomocysteinemia

基金项目:国家老年疾病临床医学研究中心 2018 年开放课题(NCRCG-PLAGH-2018014);海南省重点研发(ZDYF2019188)

通讯作者:邓珏琳, E-mail: JueLinD2012@163.com

高血压是心血管最主要的危险因素,心房颤动是临床最常见的心律失常之一。高血压与心房颤动常共同存在,不仅因为高血压增加了新发心房颤动的发生率,也因为这两者有共同的危险因素和增加两者发病率的条件,如吸烟、饮酒、糖尿病及高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, Hcy)等。研究表明^[1]高血压人群合并 Hcy 患者比例达 75%,因此,在日常临床实践中必需管理和治疗这些患者。现就 H 型高血压与心房颤动关系的研究进展做一综述。

1 高血压与心房颤动的病理生理机制和联系

高血压患者长期处于高血压状态,左心室压力负荷增加,致使心肌细胞肥大及间质纤维化,左心室舒张末期压力增高,从而引起肺静脉压力牵张、心房扩大及纤维化,左房内径增大,心房纤维变导致心肌不应期不一致,引起心房电重构,心房颤动的发生风险明显增加^[2]。在一个随访 12.4 年的大型前瞻性队列研究中^[3],证实包括 34 221 例最初健康的女性中,心房颤动的发生率与血压的收缩压和舒张压水平高度相关。在 35 年的随访研究中也发现了类似的结果,其中评估了基于中年男性人群为基础的研究^[4],正常血压偏高对心房颤动发生率的长期影响。在本研究中,基线收缩压 ≥ 140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 3 kPa)和舒张压 ≥ 80 mm Hg 的男性出现心房颤动的风险增加。另一研究^[5]证实即使是接受导管消融的心房颤动患者,血压控制有助于改善心房颤动消融的长期成功。研究显示由于左室肥厚和左心房扩张,基线血压水平升高和高血压总体上会增加心房颤动的发生率,而左室肥厚和左心房扩张是发生心房颤动的条件。一项包括 27 141 例患者的荟萃分析研究^[6]显示,有左室肥厚患者室上性心律失常的发生率为 11.1%,而无左室肥厚患者的发生率为 1.1%。

研究^[7]显示高血压和左室肥厚会引发交感神经过度活跃,导致肾上腺素对压力刺激的反应过度,导致心律失常的发生,如心房颤动。此外,左室肥厚引起舒张功能障碍是由于心房和心室充盈压力增加进入恶性循环,进一步加重舒张功能障碍,触发交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统,进一步激活将加重这一恶性循环。随着左室肥厚引起的充盈压力增加,心房和心室重塑(包括成纤维细胞的增殖和分化、纤维化、细胞内基质的积聚和炎症改变)加重心律失常负担^[7]。此外,左室肥厚可能影响维生素 K 拮抗剂的抗血栓形成作用。RE-LY 研究显示,左室肥厚与华法林低抗凝效果有关,但与达比加群不存在此现象。

另一方面,左房大小和容积的增加,更易发生心房颤动和使心房颤动持续^[8]。

2 H 型高血压与心房颤动的关系

Hcy 是高血压最常见的危险因素,Hcy 的升高和脑卒中等心脑血管疾病的发生密切相关,国内研究^[9]证实 Hcy 与心血管疾病的发生呈正相关,单独存在高血压或 Hcy 的患者,脑卒中死亡的风险分别为正常人的 3 倍和 4 倍,而高血压与 Hcy 同时升高者脑卒中的发生风险增加至 12 倍。伴有 Hcy 的高血压称之为 H 型高血压。

2.1 高同型半胱氨酸与高血压的关系

动脉粥样硬化和高血压被认为是一种炎症性疾病,相互影响,协同作用。有研究者采用高同型半胱氨酸大鼠模型探究同型半胱氨酸对大鼠血压的影响,发现 Hcy 激活血管紧张素转换酶后诱导内质网发生变化和氧化应激产生,导致收缩压升高^[10]。临床和动物研究观察已经确定同型半胱氨酸发挥其破坏作用的靶点包括血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、结缔组织、血小板、凝血因子、脂质和一氧化氮信号转导分子等。目前,同型半胱氨酸介导高血压的主要病理机制可能为:(1)氧化应激反应:高血压本身可导致氧化应激,氧化应激水平越高,高血压所致的动脉硬化越严重^[5],高同型半胱氨酸可通过氧化应激反应,产生氧自由基、羟自由基等活性氧中间代谢产物,氧自由基等损伤血管内皮细胞,引起血管内皮功能障碍,从而降低内皮细胞一氧化氮合酶的活性,引起一氧化氮等舒血管物质减少,导致血压升高,加重动脉粥样硬化的进展。(2)内皮功能失调:同型半胱氨酸使自由基及氧化还原失衡,增强免疫反应和炎症反应,扰乱一氧化氮合酶系统的平衡,使凝血和纤溶系统失衡,影响脂质代谢而致血管内膜损伤,损伤血管基质,导致血管蛋白比例的失调,血管重构,血管壁弹性减弱,血管内皮功能失调导致血压升高。(3)血管重塑:同型半胱氨酸能激活体内基质金属蛋白酶,在病理状态下导致细胞骨架的排列和细胞重构,促进血管平滑肌细胞的迁移和增殖,使动脉中层增厚,血管收缩舒张功能减退;为了补偿这种结构改变,心脏负荷进一步增加,产生不利的心脏重构^[5];不仅如此,同型半胱氨酸代谢不良还和基质重塑有关。

2.2 高同型半胱氨酸与心房颤动的关系

同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸代谢的中间产物,在人体内的血液含量超过一定浓度时,就会损伤血管内皮细胞,引起血管内皮功能障碍,加

重凝血,促进血栓形成。研究表明^[11],同型半胱氨酸与许多心血管疾病密切相关,包括高血压、冠心病、卒中及静脉血栓栓塞等。同型半胱氨酸水平的升高与心房颤动患者的心血管事件有关,血浆同型半胱氨酸的水平越高,脑卒中的发生率就越高,Hcy 是缺血性卒中独立的危险因素^[12-13]。2018 年中国高血压防治指南将同型半胱氨酸水平 $>15 \mu\text{mol/L}$ 定义为 Hcy。

Yao 等^[14]研究证实,同型半胱氨酸水平与持续性心房颤动射频导管消融术后早期复发显著相关,多变量分析显示射频导管消融术后同型半胱氨酸 $>14 \mu\text{mol/L}$ 的心房颤动患者与 $<14 \mu\text{mol/L}$ 的心房颤动患者相比,早期房性心律失常的复发率更高。同时,血浆同型半胱氨酸水平升高不仅能预测心房颤动患者射频消融治疗后的晚期复发,对心房颤动患者射频消融术后早期(3 个月内)复发也有良好的预测价值。提示心房颤动的形成有炎症参与,炎症的持续存在引起心肌重构,促进了心房颤动呈持续性发生,证明同型半胱氨酸水平可能与心房颤动的持续时间有关^[15]。

另一研究^[16]表明高龄与 Hcy 水平升高显著相关,这可能为缺血性脑卒中尤其是老年心房颤动患者的进展性增加提供了一个可能的解释。心房颤动合并缺血性卒中的患者同型半胱氨酸浓度随年龄的增长呈递增趋势,且高于同龄无卒中患者。Logistic 回归分析显示,年龄 65 ~ 74 岁和 ≥ 75 岁是血浆同型半胱氨酸水平升高的显著独立预测因子。这说明,年龄越大,同型半胱氨酸水平越高,发生心房颤动的概率越高,因此合理控制血浆同型半胱氨酸的水平将有利于减少心房颤动的发生。

总之,心房颤动的病理生理机制尚不完全明确。高同型半胱氨酸与高血压和心房颤动的关系密切,高血压引起心室肥厚及心房扩张,增加心房颤动的发生;同型半胱氨酸水平升高引起心房重塑,促进心房颤动的复发和心房颤动持续。血浆高同型半胱氨酸水平与心房颤动和高血压的发生、发展和预后相关,因此,治疗高同型半胱氨酸对高血压及心房颤动的治疗有协同效应,对脑卒中的发生有着协同作用,关注和治疗 H 型高血压对减少心房颤动复发和改善预后作用明显,有利于降低脑卒中的发生。

参考文献

- [1] Xu H, Zheng H, Huang J, et al. T-cell subsets are associated with serum homocysteine concentration in patients with essential hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(4): 377-381.
- [2] 姜雪, 王建凤. 高血压与心房颤动[J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(2): 149-152.
- [3] Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women[J]. *Circulation*, 2009, 119(16): 2146-2152.
- [4] Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study[J]. *Hypertension*, 2012, 59(2): 198-204.
- [5] Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 2(64): 2222-2231.
- [6] Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 1(114): 1049-1052.
- [7] Manolis AJ, Poulimenos LE, Kallistratos MS, et al. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014, 12(1): 4-15.
- [8] Manolis AJ, Kallistratos MS, Poulimenos LE, et al. Recent clinical trials in atrial fibrillation in hypertensive patients[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(4): 350-359.
- [9] 温改艳, 袁洪, 舒婧娴, 等. 抗高血压药物的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(24): 2629-2632.
- [10] Zhou Y, Zhao L, Zhang Z, et al. Protective effect of enalapril against methionine-enriched diet-induced hypertension: role of endoplasmic reticulum and oxidative stress[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 724876-724882.
- [11] Han L, Wu Q, Wang C, et al. Homocysteine, ischemic stroke and coronary heart disease in hypertensive patients: a population-based, prospective cohort study [J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 1777-1786.
- [12] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke[J]. *JAMA*, 2002, 288: 2015-2022.
- [13] Shi Z, Guan Y, Huo YR, et al. Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long-term mortality [J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2419-2425.
- [14] Yao Y, Yao W, Bai R, et al. Plasma homocysteine levels predict early recurrence after catheter ablation of persistent atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2017, 19(1): 66-71.
- [15] 王雅坤, 师聪红, 王娟, 等. 同型半胱氨酸与高血压合并房颤患者的研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(52): 10104-10105, 10107.
- [16] Yao Y, Gao LJ, Zhou Y, et al. Effect of advanced age on plasma homocysteine levels and its association with ischemic stroke in non-valvular atrial fibrillation [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2017, 14(12): 743-749.

收稿日期: 2019-10-09