H型高血压诊断与治疗专家共识

李建平1，卢新平2，霍勇3，李南方4，宋雷4，孙英贤5，施仲伟6，
王建燕7，杨新春8，谢良地9，赵连友10，雷寒11，孙宁玲12
代表中华医学会心血管病学分会高血压学组、中华医学会心血管病学
分会精准心血研究学组、中国医师协会高血压专业委员会

1. 北京大学第一医院；2. 江苏省人民医院；3. 新疆自治区人民医院；
4. 中国医学科学院阜外心血管病医院；5. 中国医科大学附属第一医院；6. 上海市瑞金医院；
7. 南方医科大学；8. 北京朝阳医院；9. 福建医科大学附属第一医院；10. 西安唐都医院；
11. 重庆医科大学附属第一医院；12. 北京大学人民医院

中国第三次全国死因调查报告表明，脑血管病已成为我国首位死亡原因。同时，我国缺血性脑卒中仍以每年 8.7%的速率增长[1]。因此，我国心脑血管病防治的重点是预防脑卒中。

高血压是脑卒中发病重要的危险因素，在中国高血高血压人群中开展的上海老人群缺苯地平研究(Shanghai trial of nifedipine in the elderly, STONE)、中国老年收缩期高血压研究(systolic hypertension in China, Syst-China)，发生脑卒中和心肌梗死事件的比值分别为 1.0 和 6.6[2]。在日本进行的NICS研究(national intervention cooperative study)的比值为 5.0[2]，而在其他欧美国家进行的研究风险比均<2.0[2]。这样的结果说明亚洲人群，特别是中国人群，脑卒中和脑中风关系更为密切。然而，包括高血压在内的传统危险因素不足以解释中国脑卒中高发率、高死亡率。同时，研究也提示单纯控制血压不能很好控制中国人群的脑卒中风险。因此，寻找中国人群中特有脑卒中的危险因素，势在必行。

已有的研究结果提示，中国高血压患者普遍存在高同型半胱氨酸(homocysteine，Hcy)、低叶酸现象[1-7]。另外，叶酸代谢过程中的一种关键的调节酶—亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因的677TT基因型在中国人群中频率高于其他国家人群[8]，上述因素在血压升高的同时会大大增加脑卒中发生的风险。由于高血压与高Hcy血症在脑卒中发病风险上具有显著的协同作用，且我国高血压患者中有约 3/4 伴有高 Hcy 血症，为了强调其危害性与普遍性，我国学者提出 H型高血压的概念，即高血压合并高 Hcy 血症(Hcy≥10 μmol/L)[9]。

我国高血压防治指南将 Hcy≥10 μmol/L 作为高血压重要的危险分层因素，并建议在对高血压患者诊断的同时筛查 Hcy，检出高血压伴高 Hcy 的患者，以针对性治疗。但实际调研中发现，我国门诊高血压患者筛查 Hcy 的比例较少，指南和临床实践还存在明显的差距。另外，对于已经筛查出来的这部分患者，尽管目前的循证医学证据支持降压联合补充叶酸这样一种脑卒中预防策略，但在临床实践中，针对补充叶酸的方法、剂量、持续的时间、患者的随访等方面还存在很多困惑。鉴于此，在中华医学会心血管病学分会的倡议和领导下，由中华医学会心血管病学分会高血压学组与精准心血管病学学组以及中国医师协会高血压专业委员会的专家共同讨论制定 H型高血压诊断与治疗的专家共识。

从我国高血压人群自身特征出发，制定出符合人群特征、具有循证医学证据的高血压治疗方案，将是应对我国脑卒中高发的重要策略，也将为高血压患者的精准治疗提供可能性。

1 H型高血压的基本概念

1.1 定义 伴 Hcy 升高(血 Hcy≥10 μmol/L)的高血压。叶酸缺乏和(或)Hcy/叶酸代谢途径中关键酶的缺陷或基因突变是导致血 Hcy 水平升高的主要原因。

1.2 Hcy 与叶酸及 MTHFR 677TT 基因型的关系

Hcy 是蛋氨酸的中间代谢产物，是一种含有巯基的毒性氨基酸。Hcy 有 3 种代谢途径，第一个反应由维生素 B6 依赖的胱硫醚 β 合酶催化，Hcy 通过该转变途径转变为半胱氨酸；Hcy 亦可被甜菜碱：Hcy 甲基转移酶再甲基化成为蛋氨酸，甜菜碱作为甲基供体，Hcy 也可由蛋氨酸合酶催化成蛋氨酸，维生素 B12 是该酶的辅酶，5-甲基四氢叶酸作为底物。MTHFR 还原 5-10-亚甲基四氢叶酸为 5-甲基四氢叶酸。5-甲基四氢叶酸是血清中叶酸的主要存在形式(图 1)[8]。
因此，无论是叶酸缺乏，还是 MTHFR 活性降低都会导致 Hcy 水平的升高。MTHFR 编码基因上存在着一个单核苷酸多态性 C677T，携带 TT 基因型的个体 MTHFR 活性降低 60%。TT 基因型频率在其他种族的人群中频率为 10%～12%[9]，而在中国高血压人群中高达 25%[10]，加上我国高血压人群平均叶酸水平为 8.1 μg/L，低于美国人群 50%[4]，使得我国高血压人群血 Hcy 水平明显高于美国人群。

图 1 Hcy 代谢通路

注：MAT：ATP-L-S 腺苷三磷酸腺苷酸腺苷转移酶；AdoMet：S 腺苷蛋氨酸；AdoHcy：S 腺苷同型半胱氨酸；Hcy：同型半胱氨酸；THF：四氢叶酸盐；SHMT；丝氨酸羟甲基转移酶；MS；蛋氨酸合成酶；BHMT；甜菜碱同型半胱氨酸甲基转移酶；MTRFR；5，10-亚甲基四氢叶酸还原酶；CBS；腺苷同型半胱氨酸甲基转移酶，同型半胱氨酸甲基转移酶，甲基蛋氨酸合成酶。

1.3 Hcy 的危害  Hcy 导致心脑血管病的机制主要是包括损害内皮细胞、氧化应激反应、改变脂质代谢及促进血栓形成等[11]。同时，有研究表明 Hcy 水平升高和高血压的发生、发展密切相关；高 Hcy 通过抑制体内内源性硫化氢的生成激活血管紧张素转换酶，产生血管紧张素 II 作用于血管紧张素 1 型受体，从而导致血压的升高及血管增生等一系列病理过程[12-13]。

1.4 H 型高血压的流行病学现状 一项在中国 6 个城市（北京、沈阳、哈尔滨、南京、上海、西安）进行的调查显示[14]，我国高血压患者中 H 型高血压的比例高达 75.0%。与之类似，中国脑卒中一级预防研究（China stroke primary prevention trial，CSPPT）基线数据表明[15]，我国高血压患者中 H 型高血压比例约为 80.3%。

2 H 型高血压与脑卒中关系的循证医学证据

2.1 Hcy 升高对脑卒中影响  Hcy 升高是心脑血管病的独立危险因素。国外荟萃分析的结果提示血 Hcy 与脑卒中及冠状动脉性心脏病（冠心病）的发病风险显著相关[16]。在中国 6 个中心进行的一项病例对照研究[17]，共纳入 1823 例脑卒中患者和 1832 人对照，结果表明高 Hcy 人群脑卒中风险增加了 87%；进一步（中位数为 4.5 年）的随访研究证实[18]，高 Hcy 患者脑卒中复发率增加 31%，全因死亡率升高 47%。另一项由 Sun 等[19]组织的前瞻性研究共观察 2009 例基线无心脑血管病和癌症的中国受试者，随访 11.95 年（中位数），结果表明，Hcy > 9.47 μmol/L 的受试者其心脑血管事件发生的风险增加 2.3 倍；Hcy > 11.84 μmol/L 的受试者其死亡风险增加 2.4 倍。北京解放军总医院对我国 1993-2008 年期间共计 17 682 例高血压患者的调查表明[20]，Hcy 水平升高是人群除年龄、血压水平外脑卒中发生的独立相关因素。

2.2 高血压与高 Hcy 的协同作用对心脑血管病的影响  已有的研究显示，高血压与高 Hcy 在导致脑卒中及并发多发方面，具有显著的协同作用。美国数据显示，高血压与高 Hcy 同时存在，脑卒中风险男性增加 11.0 倍，女性增加 16.3 倍[21]。中国人群高血压与高 Hcy 同时存在，脑卒中风险增加 11.7 倍[22]。

2.3 MTHFR 677TT 基因型对心脑血管病的影响  Lewis 和 Casas 等[23-24]的研究表明，与 CC 基因型比较，TT 基因型人群冠心病及脑卒中风险显著增加。
与之一致，在中国汉族人群中，TT基因型患者脑卒中风险增加了55%5。

2.4 补充叶酸预防脑卒中的循证医学证据

国际上以往补充叶酸预防心脑血管病的临床研究见表1。可以看出，不同的研究所得的结论很不一致。分析其中的原因有：①大部分的研究人群是已患心脑血管病或高危患者；②在北美进行的研究，其研究对象已经接受了强化叶酸的补充；③某些研究采用的叶酸与叶酸联合补充（叶酸＋维生素B2＋维生素B6），药物之间的相互作用可能掩盖了补充叶酸的效果。

2007年荟萃分析结果显示225，补充叶酸可以使脑卒中风险下降18%。几个因素可以影响补充叶酸的疗效：干预时间超过36个月，Hcy降低≥20%，以及在非谷物叶酸强化人群中，补充叶酸可以显著降低脑卒中发病风险。2012年一项纳入更多研究的荟萃分析也表明265，补充叶酸可以显著降低脑卒中风险。

一项在中国高血压人群中进行的随机、双盲、对照临床研究CSPPT15，共纳入20702例无脑卒中和心肌梗死病史的中国成年高血压患者。根据MTFRC677T基因型分层后随机、双盲分为两组，分别给予每日单片固定复方制剂马普普利叶酸片（依那普利10mg和叶酸0.8mg）或单纯依那普利（10mg），期间对于没有达到降压目标的高血压患者，根据高血指指南合并使用其他降压药物。主要疗效指标是首发脑卒中。经过4.5年（中位数）的随访显示：治疗后患者血压由平均166.8/94.0mmHg（1mmHg=0.133kPa）降至平均139.8/83.1mmHg，治疗期间两组间血压水平的差异无统计学意义；然而，以马来酸依那普利叶酸片为基础上的降压治疗方案，与依那普利为基础的单纯降压治疗方案相比，进一步降低21%的首发脑卒中风险。马来酸依那普利叶酸片组的次要终点（复合心血管事件（心血管病死亡、心肌梗死和脑卒中）减少20%，缺血性脑卒中减少24%。同时，两组间不良事件发生率的差异无统计学意义。

| 表1 补充叶酸对心脑血管事件影响主要临床研究概述 |
|--------------------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 研究名称 | 研究时间 | 样本量 | 周同期 | 人选人群 | 强化叶酸 | 治疗组叶酸剂量 | 结果，RR(95%CI) |
| 林县研究 | 1996227 | 3318 | 72 | 食管异常 | 脑卒中 | 否 | 0.8 | 0.63(0.37～1.07)，脑卒中死亡 |
| VISP | 2004228 | 3680 | 24 | 脑卒中 | 脑卒中 | 否 | 2.5 | 1.10(0.80～1.30)，再发脑卒中 |
| NORVIT | 2006229 | 3749 | 36 | 冠心病 | 脑卒中 | 否 | 0.8 | 1.08(0.93～1.27)，全因性死亡、心肌梗死、脑卒中 |
| HOPE2 | 2006230 | 5522 | 60 | 血管性疾病或糖尿病 | 脑卒中 | 是 | 2.5 | 0.75(0.59～0.97)，脑卒中 |
| WAFACS | 2008231 | 5442 | 88 | 血管性疾病或多重危险因素 | 复合 |是 | 2.5 | 0.88(0.85～1.14)，脑卒中 |
| WENBIT | 2008232 | 3088 | 38 | 冠心病 | 脑卒中 | 否 | 2.5 | 0.72(0.44～1.17)，脑卒中 |
| SEARCH | 2010233 | 2064 | 80 | 心肌梗死 | 复合 |是 | 2.0 | 1.21(0.95～1.56)，心肌梗死 |
| VITATOPS | 2010234 | 8164 | 41 | 脑卒中/ TIA | 复合 |是 | 2.0 | 1.05(0.97～1.13)，心源性死亡、心肌梗死、冠状动脉重建 |
| SU, FOL, OMB | 2010235 | 2501 | 56 | 心肌梗死/脑卒中 | 脑卒中 | 否 | 0.56 | 0.90(0.66～1.23)，脑卒中死亡，心肌梗死，脑卒中 |
| CPSPT | 2015236 | 20702 | 54 | 高血压 | 再发脑卒中 | 否 | 0.8 | 0.82(0.68～1.00)，脑卒中 |
| Wang | 2007237 | 18841 | — | — | 脑卒中 | 否 | 0.82(0.68～1.00)，脑卒中 |
| Hua | 2012238 | 55764 | — | — | 脑卒中 | 否 | 0.82(0.68～1.00)，脑卒中 |

注：VISP，补充维生素预防脑卒中研究；NORVIT，挪威维生素研究；HOPE，心脏终点预防研究；WAFACS，女性中抗氧化剂和叶酸心血管预防研究；WENBIT，西挪威B族维生素干预研究；SEARCH，降低胆固醇和Hcy疗效研究；VITATOPS，补充维生素预防脑卒中研究；SU, FOL, OMB，叶酸和α-生育酚抗氧化干预研究；CSPPT，中国脑卒中一级预防研究；RR，风险比；TIA，短暂性脑缺血发作。
3 H型高血压的诊断与治疗建议

3.1 H型高血压的诊断
所有高血压患者都应该进行血Hcy的检测，高Hcy的诊断标准是血Hcy≥10 μmol/L。

H型高血压患者要评估合并的其他危险因素，靶器官损害以及相关的临床情况并进行危险分层，以制定降压治疗策略。

H型高血压的精准危险分层：对于H型高血压患者而言，另外两个因素：血清叶酸水平，MTHFR C677T基因型都可以进一步增加脑卒中发病风险，合并因素越多，危险性越高。

3.2 H型高血压的治疗

3.2.1 一般治疗
H型高血压患者在进行一般的高血压患者的生活方式干预外，推荐尽可能多地摄入富含叶酸的食物。富含叶酸的食物包括肝、绿叶蔬菜、豆类、柑橘类水果、谷类等。食物的制备和烹调会造成叶酸的流失，尤其在煮沸时损失更大。正常膳食摄入很难获取≥0.4 mg/d的叶酸，欧洲人群摄入叶酸男性仅197～235 μg/d，女性仅168～214 μg/d[26]。

3.2.2 药物治疗
对无心脑血管病的高血压患者，建议在降压治疗的基础上联合补充叶酸；对有心脑血管病的患者同样推荐，因为没有证据支持补充叶酸有害；从治疗依从性以及经济效果比出发对能够耐受者，推荐含有0.8 mg叶酸的固定复方制剂降压药物；如果固定复方制剂使用后血压不能达标，可以联合使用其他种类降压药物，直至血压达标。

3.3 H型高血压临床诊治中的相关问题

3.3.1 叶酸的剂量与补充的时间
以往的研究提示，0.8 mg/d的叶酸具有最佳的降低Hcy的作用[26]。CSPT研究显示含有0.8 mg叶酸的固定复方制剂具有预防脑卒中和有效性，特别是在煮沸时损失更大。正常膳食摄入很难获取≥0.4 mg/d的叶酸，欧洲人群摄入叶酸男性仅197～235 μg/d，女性仅168～214 μg/d[26]。

3.3.2 患者的随访与血Hcy水平的监测
H型高血压患者因为高脑卒中风险，应该定期随访血压及Hcy，但没有证据支持定期进行Hcy的监测可以改善预后。由于血Hcy同时受到包括叶酸摄入、C677T基因多态性等的影响，也没有证据支持调整叶酸剂量可以相应地降低血Hcy水平。

3.3.3 含有叶酸的固定复方制剂与联合用药
有研究支持固定复方要比自由联合具有更好的降压以及Hcy同步下降的作用[28]。同时CSPT研究提供了马来酸依那普利叶酸片单片固定复方在长达4.5年的治疗中减少脑卒中发生及复合心血管事件降低的循证证据。

3.3.4 MTHFR C677T基因型检测
MTHFR C677TT基因型是冠心病与脑卒中的独立危险因素，有条件单独，应该进行基因型检测，以帮助对患者进行危险分层。

致谢

陈大方（北京大学医学部公共卫生学院）；范利（中国解放军总医院）；高进平（上海交通大学医学院）；郑玉明（北京大学人民医院）；张岩（中国人民解放军总医院）；王立新（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；汤寿荣（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；林健锋（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；周彦（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；薛浩（上海交通大学医学院附属瑞金医院）。

参考文献

[10] Qin X, Li J, Cui Y, et al. MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms and the homocysteine lowering efficacy of differen...


[17] Li Z, Sun L, Zhang H, et al. Multicenter case-control study in China. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke; a multicenter case-control study in China[J]. Stroke, 2003;34(9):2085-2090.


[38] 孙宇玲, 周敏辉, 李建平, 等. 依那普利叶酸片固定复方与依那普利叶酸自由联合在 H型高血压人群中降低同型半胱氨酸的疗效比较[J]. 中国新药杂志, 2009,18(7):1635-1640。