

· 论著 ·

H型高血压与脑小血管病总负荷及10年卒中发病风险的相关性研究

扫描二维码
查看原文张晓倩¹, 刘思睿¹, 刘朝曦¹, 范晓媛¹, 侯波¹, 有慧¹, 朱以诚², 马超³, 冯逢^{1, 4}

【摘要】 目的 探讨H型高血压与脑小血管病(CSVD)总负荷及10年卒中发病风险的相关性。方法 回顾性选取2017年5月至2021年5月于北京协和医院参与遗体捐献队列研究的受试者376例,根据是否合并高血压和高同型半胱氨酸血症(HHcy)将其分为H型高血压组50例、单纯HHcy组58例、单纯高血压组143例和对照组125例。收集受试者的临床资料、影像学检查指标,采用MRI评估CSVD总负荷,采用改良版Framingham卒中危险评分量表(mFSP)评估10年卒中发病风险。比较四组临床资料、影像学检查指标、CSVD总负荷为重度者占比及10年卒中发病风险,采用单因素及多因素Logistic回归分析探讨CSVD总负荷的影响因素,采用多元线性回归分析探讨10年卒中发病风险的影响因素。结果 四组年龄、男性占比、有吸烟史者占比、有饮酒史者占比、有糖尿病史者占比、有心房颤动史者占比、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、TC、HDL-C、同型半胱氨酸(Hcy)、维生素B₁₂、侧脑室旁脑白质高信号(WMHs) Fazekas量表评分为3分者占比、脑深部WMHs Fazekas量表评分≥2分者占比、中重度WMHs检出率、血管周围间隙(PVSs) >10个者占比、腔隙灶检出率、CSVD总负荷为重度者占比、10年卒中发病风险比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素Logistic回归分析结果显示,年龄、性别、吸烟史、SBP和H型高血压是CSVD总负荷的影响因素($P < 0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示,年龄、吸烟史和H型高血压是CSVD总负荷的独立影响因素($P < 0.05$)。多元线性回归分析结果显示,年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、心房颤动史、心血管病史、左心室肥厚史及合并高血压和HHcy情况是10年卒中发病风险的独立影响因素($P < 0.05$)。结论 H型高血压患者影像学检查指标异常检出率、CSVD总负荷、10年卒中发病风险升高,H型高血压是CSVD总负荷及10年卒中发病风险的独立影响因素。

【关键词】 H型高血压; 大脑小血管疾病; 高同型半胱氨酸血症; 影响因素分析

【中图分类号】 R 544.1 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.313

张晓倩, 刘思睿, 刘朝曦, 等.H型高血压与脑小血管病总负荷及10年卒中发病风险的相关性研究[J].实用心脑血管病杂志, 2022, 30(12): 29-34, 52. [www.syxnf.net]

ZHANG X Q, LIU S R, LIU Z X, et al. Relationship between H-type hypertension and cerebral small vessel disease total burden and 10-year stroke risk [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(12): 29-34, 52.

Relationship between H-type Hypertension and Cerebral Small Vessel Disease Total Burden and 10-year Stroke Risk

ZHANG Xiaolian¹, LIU Sirui¹, LIU Zhaoxi¹, FAN Xiaoyuan¹, HOU Bo¹, YOU Hui¹, ZHU Yicheng², MA Chao³, FENG Feng^{1, 4}

1. Department of Radiology, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College/Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

2. Department of Neurology, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College/Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

3. Institute of Basic Medical Sciences Chinese Academy of Medical Sciences/Department of Human Anatomy, Histology and Embryology, School of Basic Medicine, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

4. State Key Laboratory of Difficult, Severe and Rare Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College/Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: FENG Feng, E-mail: ffeng@pumch.cn

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82071899); 医科院创新工程项目(CIFMS 2021-12M-1-025)

1.100730北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院放射科 2.100730北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科 3.100730北京市, 中国医学科学院基础医学研究所 北京协和医学院基础学院人体解剖与组胚学系 4.100730北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院疑难重症及罕见病国家重点实验室

通信作者: 冯逢, E-mail: ffeng@pumch.cn

【 Abstract 】 Objective To investigate the relationship between H-type hypertension and cerebral small vessel disease (CSVD) total burden and 10-year stroke risk. **Methods** A total of 376 subjects who participated in the cadaver donation cohort study from May 2017 to May 2021 in the Peking Union Medical College Hospital were retrospectively selected and divided into H-type hypertension group (50 cases), isolated hyperhomocysteinemia (HHcy) group (58 cases), isolated hypertension group (143 cases) and control group (125 cases) according to whether combined with hypertension and/or HHcy. The clinical data and imaging examination indexes were collected. CSVD total burden was assessed by MRI, and 10-year stroke risk was assessed by the modified Framingham Stroke Profile (mFSP). The clinical data, imaging examination indexes, the proportion of severe CSVD total burden and 10-year stroke risk were compared among the four groups. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to explore the influencing factors of CSVD total burden, and multiple linear regression analysis was used to explore the influencing factors of 10-year stroke risk. **Results** There were significant differences in age, the proportion of male, smoking history, drinking history, diabetes history and atrial fibrillation history, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), TC, HDL-C, homocysteine (Hcy), vitamin B₁₂, the proportion of lateral ventricle white matter hyperintensities (WMHs) Fazekas Scale score=3, the proportion of deep brain WMHs Fazekas Scale score ≥ 2, detection rate of medium and severe WMHs, the proportion of perivascular spaces (PVSs) > 10, detection rate of lacunae focuses, the proportion of severe CSVD total burden and 10-year stroke risk among the four groups ($P < 0.05$). Univariate Logistic regression analysis showed that age, gender, smoking history, SBP and H-type hypertension were the influencing factors of CSVD total burden ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age, smoking history and H-type hypertension were the independent influencing factors of CSVD total burden ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that age, gender, smoking history, drinking history, diabetes history, atrial fibrillation history, cardiovascular history, left ventricular hypertrophy history and combined with hypertension and/or HHcy were the independent influencing factors of 10-year stroke risk ($P < 0.05$). **Conclusion** The detection rates of abnormal imaging examination indexes, CSVD total burden and 10-year stroke risk are increased in patients with H-type hypertension. H-type hypertension is an independent influencing factor of CSVD total burden and 10-year stroke risk.

【 Key words 】 H-type hypertension; Cerebral small vessel diseases; Hyperhomocysteinemia; Root cause analysis

H型高血压即合并高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy) 的原发性高血压病^[1-2]。在我国,约75%的高血压患者存在血同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 水平升高^[3-4]。《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[5]建议,将Hcy水平升高诊断切点由10 μmol/L调整为15 μmol/L。高血压是公认的脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 的独立危险因素。流行病学研究证实,HHcy是脑卒中的危险因素,但其在一般人群中是以心脑血管疾病的危险因素存在还是隐性伴随状态存在,尚无定论^[6]。既往少有研究评估H型高血压与CSVD之间的关系,且仅有的研究结果还存在争议^[7-8]。本研究利用MRI评估CSVD总负荷,采用改良版Framingham卒中危险评分量表 (modified Framingham Stroke Profile, mFSP) 评估10年卒中发病风险^[9-10],并探讨H型高血压与CSVD总负荷及10年卒中发病风险的相关性,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2017年5月至2021年5月于北京协和医院参与遗体捐献队列研究的受试者376例,其中男154例,女222例;中位年龄69(65,76)岁。纳入标准:年龄>55岁。排除标准:(1)继发性高血压者;(2)存在肝肾功能障碍、肿瘤、全身性或器质性病变,影响中枢神经系统功能者;(3)存在精神类

疾病或药源性认知功能损伤者;(4)非小血管性脑白质病变(如多发性硬化)、淀粉样变、遗传性及免疫相关CSVD者;(5)服用叶酸、B族维生素等影响Hcy水平的药物者;(6)颅内大动脉狭窄≥50%者;(7)不能配合病史采集者;(8)不能配合MRI检查或影像学图像评估受限者;(9)临床资料不全者。诊断标准:(1)高血压:两次静息状态下测量收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP),取均值,其中SBP≥140 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)和/或DBP≥90 mm Hg,或患者主动报告有高血压病史;(2)HHcy:Hcy>15 μmol/L^[11-12]。根据是否合并高血压和HHcy将受试者分为H型高血压组50例、单纯HHcy组58例、单纯高血压组143例和对照组125例。本研究经中国医学科学院基础医学研究所伦理委员会审核通过(批准号:031-2017),所有受试者签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 采用统一设计的临床资料登记表记录受试者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、心房颤动史、心血管病史、左心室肥厚史、SBP、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、Hcy、维生素B₁₂。

1.2.2 影像学检查指标收集及CSVD总负荷评估 在北

京协和医院放射科采用GE Discovery MR750W 3.0T MRI扫描仪,扫描序列包括矢状位3D T1WI、轴位T2WI、液体衰减反转恢复(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)序列、弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)和磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)。观察脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)、血管周围间隙(perivascular spaces, PVSs)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)和腔隙灶发生情况,结果判读参考神经影像学血管性改变报告标准(Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging, STRIVE)^[13]。(1)依据Fazekas量表对WMHs进行评分,其中侧脑室旁WMHs评分标准为:无病灶为0分,“帽状”或铅笔画样病灶为1分,光滑的“晕”状病灶为2分,侧脑室旁病灶延伸至脑深部白质为3分;脑深部WMHs评分标准为:无病灶为0分,可数的斑点状病灶为1分,有融合趋势的斑块状病灶为2分,不规则形融合病灶为3分;侧脑室旁WMHs Fazekas量表评分为3分和/或脑深部WMHs Fazekas量表评分 ≥ 2 分为中重度WMHs^[14]。(2)通过T2WI序列观察基底核区PVSs并计数。(3)通过SWI序列观察低信号的CMBs检出情况,并联合T1WI、T2WI及FLAIR序列评价腔隙灶检出情况。

(4)CSVD总负荷计分遵循以下原则:①侧脑室旁WMHs Fazekas量表评分为3分和/或脑深部WMHs Fazekas量表评分 ≥ 2 分计为1分;②单侧基底核区PVSs > 10 个计为1分,两侧不对称时取较严重侧;③只要存在深部CMBs或腔隙灶即分别计为1分,不严格区分其解剖分布。将以上4项评分相加即获得CSVD总负荷评分^[15]。CSVD总负荷评分范围为0~4分,其中0~2分为轻度、3~4分为重度^[16]。

1.2.3 10年卒中发病风险评估 采用mFSP评估受试者10年卒中发病风险,评估项目包括年龄、性别、SBP及有无吸烟史、糖尿病史、心血管病史、心房颤动史、左心室肥厚史^[9]。根据年龄和性别进行分层赋分,将各项分值相加得出mFSP评分,查表得出10年卒中发病风险,其中 $\geq 10\%$ 为高危、5%~10%为中危、 $\leq 5\%$ 为低危^[17]。

1.3 统计学方法 应用IBM SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。计量资料正态性检验采用Kolmogorov-Smirnov检验,方差齐性检验采用Levene检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,并进行事后两两比较(Bonferroni法);计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;CSVD总负荷影响因素分析采用单因素及多因素Logistic回归分析;10年卒中发病风险影响因素分析采用多元线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组临床资料比较 四组有心血管病史者占比、有左心室肥厚史者占比、TG、LDL-C、FBG比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);四组年龄、男性占比、有吸烟史者占比、有饮酒史者占比、有糖尿病史者占比、有心房颤动史者占比、SBP、DBP、TC、HDL-C、Hcy、维生素B₁₂比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中单纯高血压组有吸烟史者占比、有糖尿病史者占比、SBP、DBP高于对照组, HDL-C低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);单纯HHcy组男性占比、Hcy高于对照组和单纯高血压组,有吸烟史者占比高于对照组,有糖尿病史者占比、SBP低于单纯高血压组,维生素B₁₂低于对照组和单纯高血压组,差异有统计学意义($P < 0.05$);H型高血压组年龄高于对照组,男性占比、有吸烟史者占比、有饮酒史者占比、TC、Hcy高于对照组和单纯高血压组,有心房颤动史者占比、SBP、DBP高于对照组、单纯高血压组和单纯HHcy组, HDL-C低于对照组、单纯高血压组和单纯HHcy组,维生素B₁₂低于对照组和单纯高血压组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 四组影像学检查指标、CSVD总负荷为重度者占比及10年卒中发病风险比较 四组CMBs检出率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);四组侧脑室旁WMHs Fazekas量表评分为3分者占比、脑深部WMHs Fazekas量表评分 ≥ 2 分者占比、中重度WMHs检出率、PVSs > 10 个者占比、腔隙灶检出率、CSVD总负荷为重度者占比、10年卒中发病风险比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中单纯高血压组PVSs > 10 个者占比、10年卒中发病风险高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);单纯HHcy组10年卒中发病风险低于单纯高血压组,但高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);H型高血压组侧脑室旁WMHs Fazekas量表评分为3分者占比高于对照组和单纯高血压组,脑深部WMHs Fazekas量表评分 ≥ 2 分者占比高于对照组,中重度WMHs检出率、CSVD总负荷为重度者占比、10年卒中发病风险高于对照组、单纯高血压组和单纯HHcy组, PVSs > 10 个者占比高于对照组和单纯HHcy组,腔隙灶检出率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 CSVD总负荷影响因素分析 以CSVD总负荷为因变量(赋值:轻度=0,重度=1),以年龄(实测值)、性别(赋值:女=0,男=1)、吸烟史(赋值:无=0,有=1)、饮酒史(赋值:无=0,有=1)、糖尿病史(赋值:无=0,有=1)、心房颤动史(赋值:无=0,有=1)、心血管病史(赋值:无=0,有=1)、左心室肥厚史(赋值:无=0,有=1)、SBP(实测值)、DBP

表1 四组临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data among the four groups

组别	例数	年龄 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	男性 [n (%)]	吸烟史 [n (%)]	饮酒史 [n (%)]	糖尿病史 [n (%)]	心房颤动史 [n (%)]	心血管病史 [n (%)]	左心室肥厚史 [n (%)]	SBP [M (P ₂₅ , P ₇₅), mm Hg]
对照组	125	67 (64, 72)	33 (26.4)	15 (12.0)	15 (12.0)	14 (11.2)	0	22 (17.6)	0	128 (124, 132)
单纯高血压组	143	70 (65, 76)	45 (31.5)	22 (15.4) ^a	25 (17.5)	40 (28.0) ^a	0	39 (27.3)	3 (2.1)	161 (157, 168) ^a
单纯HHcy组	58	70 (66, 78)	35 (60.3) ^{ab}	18 (31.0) ^a	11 (19.0)	5 (8.6) ^b	0	9 (15.5)	2 (3.4)	132 (127, 136) ^b
H型高血压组	50	71 (66, 80) ^a	41 (82.0) ^{ab}	20 (40.0) ^{ab}	18 (36.0) ^{ab}	10 (20.0)	2 (4.0) ^{abc}	11 (22.0)	1 (2.0)	170 (163, 176) ^{abc}
χ ² (H) 值		10.257 ^d	60.123	23.407	14.386	19.454	6.483	4.994	4.234	289.209 ^d
P值		0.017	<0.001	<0.001	0.016	0.003	0.017	0.171	0.195	<0.001

组别	DBP [M (P ₂₅ , P ₇₅), mm Hg]	TC [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	TG [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	HDL-C [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	LDL-C [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	FBG [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	Hcy [M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	维生素B ₁₂ [M (P ₂₅ , P ₇₅), ng/L]
对照组	74 (66, 80)	4.80 (4.30, 5.46)	1.19 (0.81, 1.67)	1.46 (1.19, 1.75)	2.72 (2.24, 3.30)	5.3 (4.9, 5.8)	12 (11, 14)	384 (288, 576)
单纯高血压组	78 (69, 87) ^a	4.82 (4.12, 5.58)	1.31 (0.95, 1.72)	1.33 (1.15, 1.57) ^a	2.87 (2.25, 3.47)	5.4 (5.0, 6.3)	13 (12, 14)	415 (307, 677)
单纯HHcy组	76 (67, 81)	5.34 (4.58, 5.95)	1.12 (0.83, 1.88)	1.38 (1.26, 1.63)	3.07 (2.32, 3.58)	5.3 (7.4, 10.6)	16 (15, 19) ^{ab}	280 (199, 385) ^{ab}
H型高血压组	90 (75, 95) ^{abc}	5.36 (4.45, 6.05) ^{ab}	1.19 (0.99, 1.72)	1.15 (0.93, 1.35) ^{abc}	2.94 (2.43, 3.48)	5.4 (5.0, 6.2)	18 (16, 20) ^{ab}	276 (180, 400) ^{ab}
χ ² (H) 值	35.265 ^d	14.688 ^d	2.756 ^d	34.454 ^d	4.617 ^d	4.826 ^d	228.428 ^d	51.058 ^d
P值	<0.001	0.002	0.431	<0.001	0.202	0.185	<0.001	<0.001

注：SBP=收缩压，DBP=舒张压，FBG=空腹血糖，Hcy=同型半胱氨酸，HHcy=高同型半胱氨酸血症；^a表示与对照组比较，*P*<0.05；^b表示与单纯高血压组比较，*P*<0.05；^c表示与单纯HHcy组比较，*P*<0.05；^d表示*H*值

表2 四组影像学检查指标、CSVD总负荷为重度者占比及10年卒中发病风险比较

Table 2 Comparison of imaging examination indexes, the proportion of severe CSVD total burden and the 10-year stroke risk among the four groups

组别	例数	侧脑室旁WMHs Fazekas量表评分为3分 [n (%)]	脑深部WMHs Fazekas量表评分≥2分 [n (%)]	中重度WMHs [n (%)]	PVSs>10个 [n (%)]	CMBs [n (%)]	腔隙灶 [n (%)]	CSVD总负荷为重度 [n (%)]	10年卒中发病风险 [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]
对照组	125	23 (18.4)	24 (19.2)	34 (27.2)	51 (40.8)	21 (16.8)	36 (28.8)	21 (16.8)	5 (4, 8)
单纯高血压组	143	33 (23.1)	41 (28.7)	47 (32.9)	87 (60.8) ^a	38 (26.6)	47 (32.9)	31 (21.7)	13 (8, 20) ^a
单纯HHcy组	58	17 (29.3)	17 (29.3)	21 (36.2)	24 (41.4)	17 (29.3)	16 (27.6)	12 (20.7)	9 (5, 11) ^{ab}
H型高血压组	50	25 (50.0) ^{ab}	24 (48.0) ^a	31 (62.0) ^{abc}	38 (76.0) ^{ac}	17 (34.0)	26 (52.0) ^a	26 (52.0) ^{abc}	20 (13, 30) ^{abc}
χ ² (H) 值		19.655	14.735	19.570	24.765	7.445	9.884	25.861	122.416 ^d
P值		<0.001	0.002	<0.001	<0.001	0.059	0.020	<0.001	<0.001

注：WMHs=脑白质高信号，PVSs=血管周围间隙，CMBs=脑微出血，CSVD=脑小血管病；^a表示与对照组比较，*P*<0.05；^b表示与单纯高血压组比较，*P*<0.05；^c表示与单纯HHcy组比较，*P*<0.05；^d表示*H*值

(实测值)、TC (实测值)、TG (实测值)、LDL-C (实测值)、FBG (实测值)、Hcy (实测值)、维生素B₁₂ (实测值)、合并高血压和HHcy情况 (赋值：未合并高血压和HHcy=0, 单纯高血压=1, 单纯HHcy=2, H型高血压=3) 为自变量，进行单因素Logistic回归分析，结果显示，年龄、性别、吸烟史、SBP和H型高血压是CSVD总负荷的影响因素 (*P*<0.05)。多因素Logistic回归分析结果显示，年龄、吸烟史和H型高血压是CSVD总负荷的独立影响因素 (*P*<0.05)，见表3。

2.4 10年卒中发病风险影响因素分析 以10年卒中发病风险为因变量 (实测值)，以年龄 (实测值)、性别 (赋值：女性=0, 男性=1)、吸烟史 (赋值：无=0, 有=1)、饮酒史 (赋值：无=0, 有=1)、糖尿病史 (赋值：无=0, 有=1)、心房颤动史 (赋值：无=0,

有=1)、心血管病史 (赋值：无=0, 有=1)、左心室肥厚史 (赋值：无=0, 有=1)、SBP (实测值)、DBP (实测值)、TC (实测值)、TG (实测值)、LDL-C (实测值)、FBG (实测值)、Hcy (实测值)、合并高血压和HHcy情况 (赋值：未合并高血压和HHcy=0, 单纯高血压=1, 单纯HHcy=2, H型高血压=3) 为自变量，按照*P*<0.05进入、*P*>0.10剔除的条件，进行多元线性回归分析，结果显示，年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、心房颤动史、心血管病史、左心室肥厚史及合并高血压和HHcy情况是10年卒中发病风险的独立影响因素 (*P*<0.05)，见表4。

3 讨论

本研究结果显示，与对照组比较，H型高血压组年龄、男性占比、有吸烟史者占比、有饮酒史者占比、

表3 CSVD总负荷影响因素的单因素及多因素Logistic回归分析
Table 3 Univariate and multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of CSVD total burden

变量	单因素Logistic回归分析						多因素Logistic回归分析					
	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
年龄	0.119	0.018	45.144	<0.001	1.126	(1.088, 1.166)	0.126	0.019	43.149	<0.001	1.135	(1.093, 1.178)
性别	0.965	0.247	15.203	<0.001	2.624	(1.616, 4.261)	-	-	-	-	-	-
吸烟史	0.700	0.281	6.198	0.013	2.014	(1.161, 3.496)	0.813	0.331	6.022	0.014	2.254	(1.178, 4.313)
SBP	0.014	0.006	5.625	0.018	1.014	(1.002, 1.026)	-	-	-	-	-	-
诊断(以未合并高血压和HHcy为参考)												
单纯高血压	0.315	0.314	1.010	0.315	1.371	(0.741, 2.535)	0.032	0.342	0.009	0.925	1.033	(0.528, 2.018)
单纯HHcy	0.256	0.403	0.404	0.525	1.292	(0.587, 2.846)	-0.228	0.438	0.270	0.603	0.796	(0.337, 1.880)
H型高血压	1.680	0.371	20.545	<0.001	5.365	(2.595, 11.093)	1.302	0.410	10.090	0.001	3.675	(1.646, 8.204)

注: -表示无此项数据

有心房颤动史者占比、SBP、DBP、TC、Hcy升高, HDL-C、维生素B₁₂降低, 侧脑室旁WMHs Fazekas量表评分为3分者占比、脑深部WMHs Fazekas量表评分 ≥ 2 分者占比、中重度WMHs检出率、PVSs > 10 个者占比、腔隙灶检出率、CSVD总负荷为重度者占比、10年卒中发病风险更高; 同时年龄、吸烟史和H型高血压是CSVD总负荷的独立影响因素, 除mFSP包含项目外, H型高血压是10年卒中发病风险的独立影响因素。

年龄、性别、高血压、糖尿病、高胆固醇血症和吸烟是CSVD的传统危险因素^[18]。荟萃分析表明, CSVD组Hcy水平高于对照组, 亚组分析显示, 脑白质损伤亚组及腔隙灶亚组Hcy水平升高最明显^[19]。相较于Toast卒中分型的其他亚型, CSVD合并脑白质疏松症患者Hcy水平明显升高, 且Hcy水平升高与CSVD和脑白质疏松症的严重程度相关^[20]。但CMBs发生率与Hcy水平升高无明显关系^[21], 罕有研究报道PVSs与Hcy水平的关系。内皮功能受损可能是HHcy导致脑小血管损伤的核心机制: Hcy高水平累积可抑制一氧化氮合成与生物利用度、上调氧化因子、促进表观遗传改变(包括低甲基化和蛋白质N-高半胱氨酸化), 进而导致内皮功能障碍和细胞凋亡、细胞间紧密连接断裂和慢性脑内低灌注, 促进CSVD的发生和进展^[22], 但部分研究未得出HHcy与CSVD有相关性的结果^[8]。CSVD总负荷弥补了既往单一影像学指标的缺陷。本研究结果显示, H型高血压组CSVD总负荷为重度者占比更多, H型高血压是CSVD总负荷的独立影响因素, 该结果支持并扩展了上述研究结果。PVSs更多见的原因为H型高血压损伤内皮细胞, 导致小动脉壁通透性增加, 脑脊液回流受阻使组织间液排出障碍, 从而导致MRI可见的扩大的PVSs。本研究结果显示, 单纯HHcy组与对照组PVSs > 10 个者占比比较无统计学差异, 与LI等^[7]研究结果不一致, 推测原因可能与LI等^[7]研究对象为卒中患者及HHcy在一般老年人群中为“隐性致病”状态有关。

表4 10年卒中发病风险影响因素的多元线性回归分析

Table 4 Multiple linear regression analysis of influencing factors of 10-year predicted risk of stroke

变量	β	95%CI	SE	β'	t值	P值
年龄	0.664	(0.593, 0.734)	0.036	0.460	18.530	<0.001
性别	2.628	(1.280, 3.975)	0.685	0.118	3.835	<0.001
吸烟史	7.132	(5.591, 8.672)	0.783	0.258	9.105	<0.001
饮酒史	1.824	(0.310, 3.338)	0.770	0.065	2.369	0.018
糖尿病史	8.030	(6.712, 9.349)	0.671	0.283	11.974	<0.001
心房颤动史	27.159	(20.065, 34.253)	3.608	0.180	7.528	<0.001
心血管病史	7.408	(6.141, 8.675)	0.644	0.278	11.497	<0.001
左心室肥厚史	17.212	(13.156, 21.269)	2.063	0.197	8.344	<0.001
合并高血压和HHcy情况	1.444	(0.892, 1.996)	0.284	0.132	5.146	<0.001

本研究结果显示, H型高血压是CSVD总负荷的独立影响因素, 而Hcy水平及单纯HHcy与CSVD总负荷无相关性, 可能是由于HHcy同时合并高血压具有协同作用。既往研究表明, 高血压合并HHcy对心脑血管疾病具有协同作用^[7, 23-24], 但多数研究以大动脉病患者为研究对象或针对住院患者而设计。国内研究显示, 与单纯高血压患者相比, 高血压合并HHcy患者卒中发病率增加^[23]。另一项欧洲跨国协作研究显示, Hcy水平升高可导致高血压患者心血管疾病风险呈现倍增效应^[24]。其机制可能为: Hcy通过抑制内源性硫化氢的产生而激活血管紧张素转换酶, 从而加重高血压, 而两者可引起血小板聚集, 加之血脂异常和血流动力学改变, 导致血栓和粥样斑块形成, 进一步引发心脑血管恶性事件^[25]。

研究显示, CSVD的影像学指标^[26-27]及CSVD总负荷^[28]与脑卒中发生风险呈正相关。脑卒中危险因素众多, 各种危险因素之间既各自独立又具有协同交互作用, 故本研究选择结合人口学资料及多种心血管风险因素的mFSP来评估10年卒中发病风险。本研究结果显

示, H型高血压组10年卒中发病风险高于对照组、单纯高血压组和单纯HHcy组, 中位数达20%, 处于高危, 且H型高血压是10年卒中发病风险的独立影响因素。以脑卒中患者为研究对象的研究显示, H型高血压与首次缺血性脑卒中密切相关, H型高血压是复发性缺血性脑卒中的独立危险因素〔 $OR=2.990$, $95\%CI(1.176, 7.600)$ 〕^[29]; H型高血压患者采用降Hcy疗法治疗, 可明显降低脑卒中发生风险^[30]。

综上所述, H型高血压患者影像学检查指标异常检出率、CSVD总负荷、10年卒中发病风险增加, H型高血压是CSVD总负荷及10年卒中发病风险的影响因素。重视高血压及HHcy的协同作用, 防治危险因素, 对降低CSVD及脑卒中发生率具有积极作用。本研究同样存在一定局限性: 首先, 本研究为横断面观察性研究, H型高血压组仅有50例患者, 样本量较小, 未来需要多中心、大样本量及10年真实脑卒中发病率或纵向干预研究支持本研究结论; 其次, mFSP基于美国居民心脏研究而建立, 是否完全适用于中国人群, 还需进一步研究证实; 再次, 叶酸和维生素B₁₂是Hcy代谢的重要辅酶, 限于本研究设计, 未纳入血清叶酸水平, 今后研究可进一步完善相关观察指标。

作者贡献: 张晓倩进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析; 张晓倩、刘思睿、侯波、朱以诚、马超进行资料收集; 张晓倩、刘思睿进行资料整理; 张晓倩、范晓媛撰写论文; 张晓倩、刘朝曦、范晓媛进行统计学处理; 有慧、冯逢进行论文的修订; 冯逢负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 邓远秀, 蒋芝, 冯美江. H型高血压与心脑血管疾病 [J]. 实用老年医学, 2020, 34 (9): 953-955. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2020.09.025.
- [2] QIN X H, HUO Y. H-type hypertension, stroke and diabetes in China: opportunities for primary prevention [J]. J Diabetes, 2016, 8 (1): 38-40. DOI: 10.1111/1753-0407.12333.
- [3] YE Z C, WANG C, ZHANG Q Z, et al. Prevalence of homocysteine-related hypertension in patients with chronic kidney disease [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2017, 19 (2): 151-160. DOI: 10.1111/jch.12881.
- [4] HUANG K K, ZHANG Z X, HUANG S, et al. The association between retinal vessel abnormalities and H-type hypertension [J]. BMC Neurol, 2021, 21 (1): 6. DOI: 10.1186/s12883-020-02029-z.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24 (1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [6] MARTÍ-CARVAJAL A J, SOLÀ I, LATHYRIS D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013 (1): CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub3.
- [7] LI T, LIU X Y, DIAO S S, et al. H-type hypertension is a risk factor for cerebral small-vessel disease [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 6498903. DOI: 10.1155/2020/6498903.
- [8] 邱宝山, 蓝琳芳, 杨丽芝, 等. 脑小血管病总体负荷与血浆同型半胱氨酸关系初探 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19 (8): 567-572. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.08.006.
- [9] BOS D, IKRAM M A, LEENING M J G, et al. The revised Framingham stroke risk profile in a primary prevention population: the Rotterdam study [J]. Circulation, 2017, 135 (22): 2207-2209. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028429.
- [10] 黄大岗, 郑丽华, 熊静, 等. 3种预测工具评估住院高血压患者脑卒中风险 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21 (1): 18-21. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2019.01.005.
- [11] 张仲迎, 高歌, 李莹, 等. 高血压合并高同型半胱氨酸与心脑血管病相关性的研究进展 [J]. 中华高血压杂志, 2021, 29 (7): 622-628. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2021.07.006.
- [12] YANG B Y, FAN S J, ZHI X Y, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: a systematic review and meta-analysis [J]. Nutrients, 2014, 7 (1): 74-90. DOI: 10.3390/nu7010074.
- [13] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESELS G J, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. Lancet Neurol, 2013, 12 (8): 822-838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- [14] FAN X Y, ZHANG X Q, LAI Z C, et al. Cerebral small vessel disease burden related to carotid intraplaque hemorrhage serves as an imaging marker for clinical symptoms in carotid stenosis [J]. Front Neurol, 2021, 12: 731237. DOI: 10.3389/fneur.2021.731237.
- [15] STAALS J, MAKIN S D, DOUBAL F N, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden [J]. Neurology, 2014, 83 (14): 1228-1234. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000837.
- [16] LU T, LIANG J H, WEI N L, et al. Extracranial artery stenosis is associated with total MRI burden of cerebral small vessel disease in ischemic stroke patients of suspected small or large artery origins [J]. Front Neurol, 2019, 10: 243. DOI: 10.3389/fneur.2019.00243.
- [17] 孙佳艺, 巢宝华, 徐新娟, 等. 中国三甲医院高血压患者脑卒中十年发病风险的流行病学研究 [J]. 中华高血压杂志, 2014, 22 (10): 964-968. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2014.10.004.