· 论著 ·

老年高血压患者同型半胱氨酸水平与心率变异的相关性

李红旗[1], 胡立群[1], 徐艳龙[2], 尹长森[1]
(1. 安徽医科大学附属省立医院老年心血管内科, 合肥 230001; 2. 安徽省疾病控制中心)

[摘要] **目的** 探讨老年高血压患者同型半胱氨酸(Hcy)水平与心率变异(HRV)之间的关系。**方法** 根据 Hcy 水平将 106 例高血压患者分为正常组和升高组 2 组。通过 24 h 动态心率变异性(HRV)频谱分析技术测定 2 组患者 HRV, 并与 Hcy 作相关性分析。**结果** (1)与健康对照组相比, Hcy 升高组的 5 min 平均心率的标准差、爱丁堡指数、正常 R-R 间期的标准差、相邻 R-R 间期之差的均方根值均偏低, 两组数据差异有统计学意义($P<0.05$); (2) Hcy 升高组中频域分析指标: 高频(HF)和低频(LF)低于健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$), Hcy 升高组中交感—迷走神经平衡指标(LF/HF)较正常组升高($P<0.05$); (3) Hcy 升高者 HRV 指数较正常组有所下降, 空腹血糖、Hcy 水平是心率变异危险因素(*OR* 值分别 1.57、1.37, $P<0.05$)。**结论** Hcy 升高是老年高血压患者自主神经病变的危险因素, 对早期发现自主神经病变有益。

[关键词] 高血压; 半胱氨酸; 心率; 危险因素; 老年人
中图分类号: R544.1 **文献标识码:** A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.04.013

Correlative research on the level of homocysteine and heart rate variability in senile hypertension patients

*Li Hongqi**, *Hu Liqun*, *Xu Yanlong*, *Yin Changsen*(* *Department of Senile Endocrinology*, *Anhui Provincial Hospital*, *Anhui Medical University*, *Hefei* 230001, *China*)
Corresponding author: *Yin Changsen*, *Email*: *ycs*106@126.*com*

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation of the level of homocysteine (Hcy) and heart rate variability (HRV) for senile hypertension patients. **Methods** 106 hypertension patients were divided into the normal group and elevated group based on the level of Hcy. HRV of patients in both groups were detected with dynamic HRV frequency spectrum analysis technique for 24 hours, which was analyzed relatively combined with Hcy. **Results** (1) Patients in the elevated Hcy group were relatively low in the standard diviation of average NN intervals (SDANN) of 5 minutes, Edinburgh index (PNN50), standard diviation of NN intervals (SDNN) and root-mean-square deviation of R-R intervals (RMSSD), in comparison of those of patients in the normal group. There were statistical differences in the data of both groups ($P<0.05$). (2) High frequency (HF) and low frequency (LF) were lower in the elevated Hcy group compared with those in the normal control group, suggested by indexes of frequency-domain analysis, and differences of which indicated statistical significance ($P<0.01$); and LF and HF were higher in the elevated Hcy group in comparison of those in the normal control group, demonstrated with balance indexes of sympathetic-vagus nerve ($P<0.05$). (3) The HRV index of patients in the elevated Hcy group reduced relatively than that in the normal group. The risk factors of heart rate variability (SDNN) included fasting plasma glucose (FPG) and the level of Hcy; the values of odds ratio (*OR*) were 1.57 and 1.37 ($P<0.05$). **Conclusions** Hcy increase is an autonomic neuropathy-related risk factor, is beneficial to discover autonomic neuropathy for elderly hypertensive patients in the early stage.

[**Key words**] Hypertension; Cysteine; Heart rate; Risk factors; Aged

---

基金项目: 安徽省公益性联动项目(1604f0804009)
作者简介: 李红旗, 主治医师, Email: redflag_li@163.com
通信作者: 尹长森, 主任医师, Email: ycs106@126.com

高血压病是老年常见病,是心脑血管疾病的重要危险因素之一,其主要的并发症如心肌梗死、脑卒中、心力衰竭等严重影响老年人群的生存质量。同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸代谢的生化产物,参与人体内氧化应激、蛋白质硝化等多种代谢反应。高同型半胱氨酸血症(HHcy)是引起动脉硬化的主要原因之一,临床研究证实与心脑血管疾病、外周血管疾病密切相关[1]。

心率变异性(HRV)是临床评估心脏自主神经的重要指标,由 24 h 动态心电图可以反映相关数据,其对老年人心律失常、心源性猝死等严重心血管事件的评估引起了业界的关注[2]。本研究通过24 h 动态心电图检查对伴与不伴 Hcy 升高的老年高血压患者 HRV 的变化,探讨老年高血压患者中,血 Hcy 水平与心率变异的相关性。

1　对象与方法

1.1　研究对象　选取 2014 年 11 月至 2016 年 11 月于安徽医科大学附属省立医院住院的老年高血压患者 106 例,平均(80.9 ±7.6)岁。依据血浆 Hcy 水平分为 Hcy 升高组(Hcy ≥15 μmol/L)和 Hcy 正常组(Hcy <15 μmol/L)。其中 Hcy 升高组 43 例,男 39 例,女 4 例,平均(81.9 ±7.9)岁;Hcy 正常组 63 例,男 48 例,女 15 例,平均(80.1 ±7.4)岁。所有患者均符合《中国高血压防治指南 2010 年修订版》的诊断标准[3],入院时高血压病程≥5 年,排除有明确病因继发性高血压、有明确的心脏疾病如心肌梗死和恶性心律失常、有心脏手术史、认知障碍不能配合 24 h 动态心电图的患者。近 6 个月内未服用叶酸、B 族维生素等药物。所有患者需接受详细病史采集。

1.2　血生化检查　抽血前一夜禁食 12 h,于清晨空腹采集静脉血约 5 mL,血浆 Hcy 测定采用循环酶法。空腹血浆葡萄糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测定采用全自动生化检测仪。

1.3　心率变异测定　从晨 8:00 开始记录至次日晨 8:00 结束,连续记录 24 h 心电图自动检出心律,采用 24 h 双通道 Holter 分析分析 HRV 时域和频域。其中,为保证评估质量,窦性心律等有效信号时长不少于 22 h,人为干预去除异位搏动。

1.4　时域分析指标　(1)正常 R—R 间期的标准差(SDNN);(2)5 min 平均心率的标准差(SDANN);(3)相邻 R—R 间期之差的均方根值(RMSSD);(4)爱丁堡指数(PNN50)。

1.5　频域分析指标　快速傅立叶转换方法取得相关数据,低频(LF,0.04 ~0.15 Hz)成分、高频(HF,0.15 ~0.40 Hz)成分和低频与高频比率(LF/HF),以 LF 代表交感神经兴奋指标,以 HF 代表迷走神经兴奋指标,以 LF/HF 评估交感神经与迷走神经平衡性。

1.6　统计学处理　采用 SPSS18.0 分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用两样本 t 检验分析;相关性分析采用 Spearman 秩相关分析;影响因素分析为非条件 Logistic 回归。$P < 0.06$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者一般资料比较　两组患者在一般资料的比较中,两组间的年龄、性别、高血压病程、一般生化检查结果(TG、TC、HDL、LDL、FPG)均差异无统计学意义。H 型高血压组血浆 Hcy 水平显著高于单纯型高血压组。见表 1。

2.2　HRV 指标分析　Hcy 正常组的 HRV 时域指标(SDNN、SDANN、PNN50、RMSSD)均要高于 Hcy 升高组 HRV 时域指标水平;HRV 频域指标方面,Hcy 正常组 LF、HF 水平均要高于 Hcy 升高组,但 LF/HF 指标要低于 Hcy 升高组。见表 2。

2.3　Hcy与HRV各参数之间相关性分析　对Hcy

表 1　两组患者一般资料的比较

组别	例数	男性[例(%)]	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	Hcy($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	HDL($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	LDL($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	高血压病程($\bar{x} \pm s$,年)
Hcy 正常组	63	48(76.2)	80.1 ±7.4	11.39 ±2.33	1.49 ±0.90	4.15 ±0.82	1.08 ±0.29	2.23 ±0.74	5.23 ±1.35	23.41 ±13.79
Hcy 升高组	43	39(90.1)	81.9 ±7.9	25.77 ±26.62	1.34 ±0.70	4.17 ±1.29	1.09 ±0.41	2.38 ±0.9	5.56 ±2.24	20.95 ±9.72
$\chi^2(t)$值		3.661	(1.198)	(5.019)	(0.998)	(0.089)	(0.137)	(0.940)	(0.863)	(1.078)
P值		0.056	0.234	0.000	0.321	0.929	0.891	0.350	0.390	0.284

表 2 两组 HRV 时域指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SDNN(ms)	SDANN(ms)	PNN50(%)	RMSSD(ms)	LF(ms^2)	HF(ms^2)	LF/HF
Hcy 正常组	63	134.72 ±40.48	111.81 ±55.46	12.09 ±7.77	37.17 ±16.44	1994.78 ±976.41	1843.39 ±1327.94	1.23 ±0.45
Hcy 升高组	43	82.76 ±22.01	91.36 ±32.06	9.14 ±5.76	29.76 ±11.08	1539.63 ±714.55	1279.23 ±1522.95	2.38 ±2.05
t 值		8.297	2.409	2.247	2.750	2.752	2.025	3.394
P 值		0.000	0.018	0.027	0.007	0.007	0.046	0.001

水平和高血压病程、HRV 各参数进行了 Spearman 相关分析,发现 SDNN、SDANN、LF、HF 与 Hcy 水平显著负相关,相关系数分别为 -0.661、-0.239、-0.222、-0.334,LF/HF 与 Hcy 水平显著正相关相关系数为 0.208,未发现 PNN50、RMSSD、高血压病程与 Hcy 水平有相关性。见表 3。

表 3 Hcy 与 HRV 各参数之间相关性分析

指标	*r* 值	*P* 值
SDNN	-0.661	0.000
SDANN	-0.239	0.014
PNN50	-0.184	0.059
RMSSD	-0.144	0.141
LF	-0.222	0.022
HF	-0.334	0.000
LF/HF	0.208	0.032
高血压病程	-0.011	0.913

2.4 Hcy 与各参数的 Logistic 回归分析 以 SDNN 水平是否正常(SDNN >100)作为因变量,赋值 1 = 不正常,0 = 正常。将年龄、性别、吸烟、高血压病程、TC、TG、HDL-C、LDL-C 及 Hcy 水平作为自变量,建立二分类非条件 Logistic 回归分析模型。各量均按正常范围进行分类转换,即 1 = 非正常值,0 = 正常值。结果发现空腹血糖(FPG)、Hcy 水平是心率变异(SDNN)危险因素(*OR* 值分别 1.57、1.37,$P < 0.05$)。见表 4。

表 4 Hcy 与各参数的 Logistic 回归分析

自变量	*β* 值	标准误	Wald χ^2 值	*P* 值	*OR*(95% *CI*)值
年龄	-0.062	-0.042	2.211	0.137	0.940 (0.866 ~ 1.020)
性别	-0.315	-0.700	0.202	0.653	0.730 (0.185 ~ 2.878)
吸烟	-0.288	-0.520	0.306	0.580	0.750 (0.271 ~ 2.078)
Hcy	0.315	0.064	23.928	0.000	1.370 (1.208 ~ 1.554)
TG	-0.288	-0.330	0.758	0.384	0.750 (0.392 ~ 1.433)
TC	-0.073	-0.555	0.017	0.896	0.930 (0.313 ~ 2.761)
HDL	0.683	0.834	0.670	0.413	1.980 (0.386 ~ 10.162)
LDL	0.365	0.645	0.319	0.572	1.440 (0.407 ~ 5.101)
FPG	0.451	0.212	4.546	0.033	1.570 (1.037 ~ 2.377)
高血压病程	0.010	0.015	0.457	0.499	1.010 (0.981 ~ 1.040)

3 讨论

2008 年,中国学者开始将这种“伴有同型半胱氨酸水平升高”的高血压命名为“H 型高血压”。我国 3 亿高血压患者中,50% ~ 80% 为“H 型高血压”,其脑卒中的发生风险增加至正常人群的 10 ~ 28 倍[4]。Sun 等[5]研究发现,HHcy 对动脉硬化性血管疾病的危险性呈线性增加。国外相关研究[6-8]发现高血压人群中 Hcy 升高与脑卒中、冠心病、心肌梗死的发生风险呈明显的相关性。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。而伴有HHcy的老年高血压患者出现严重的心脑血管事件,与其相关的原因一直是国内外学者研究的热点。

高血压的发生发展与自主神经功能关系密切,HRV 是反映冠状动脉自主神经中交感—副交感神经张力及平衡状态的指标,与冠心病、心肌梗死、心力衰竭、恶性心律失常等心血管疾病密切相关,对评价药物干预后疗效及判断预后具有重要价值[2,9-10]。在 HRV 的时域指标中,SDNN 主要反映交感和副交感神经总张力的大小,体现了机体自主神经功能的调节状况,而 SDANN 降低,提示交感神经活性增强,而 rMSSD 与 PNN50 降低主要反映迷走神经张力对心脏的调节功能降低。本研究的结果显示:Hcy 升高组中,SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 均显著低于正常组,具有统计学差异,提示高血压合并 Hcy 升高的患者自主神经调节功能较 Hcy 正常组受损

更加严重。

在 HRV 频域的指标中,以 LF 代表交感神经兴奋指标,以 HF 代表迷走神经兴奋指标,以低 LF/HF 评估交感神经与迷走神经平衡性。LF/HF 是反映自主神经调节功能的标志,其数值升高提示了迷走神经支配的减弱和交感神经活性的增强[11]。本研究发现,HRV 频域指标方面,Hcy 升高组 LF、HF 水平均要低于 Hcy 正常组,但 LF/HF 指标要高于 Hcy 正常组,这提示 Hcy 升高的高血压患者交感神经活动较 Hcy 正常组显著增强。而近年来的研究认为,在自主神经功能紊乱,尤其是交感神经功能活性增强时,可影响心电稳定性,增加猝死风险[12]。

本研究对 Hcy 水平和高血压病程、HRV 各指标参数进行了相关性分析,发现 SDNN、SDANN、LF、HF 与 Hcy 水平呈显著负相关,LF/HF 与 Hcy 水平显著正相关。这进一步提示 Hcy 水平是高血压患者自主神经功能紊乱的相关因素。有学者认为[13],HHcy 加剧了高血压患者的应激损伤和血管自主收缩功能,进一步影响心脏自主功能的调节。本组以 SDNN 水平是否正常(SDNN >100)作为因变量,将年龄、性别、吸烟、高血压病程、TC、TG、HDL-C、LDL-C 及 Hcy 水平作为自变量,建立二分类非条件 Logistic 回归分析模型,分析结果显示显示,FPG、Hcy 水平是 SDNN 独立危险因素,与国内外相关研究结果一致[14-17]。

综上所述,本研究证实 HHcy 是心率变异的独立危险因素之一,其与 SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50、LF、HF 呈负相关,与 LF/HF 呈正相关。HHcy 及血糖水平是高血压患者发生自主神经病变的独立危险因素,早期进行 Hcy 与 HRV 检查,及早对 Hcy 升高型高血压患者采取合理有效的防治措施,可有效控制心血管疾病的高发趋势。

参考文献

[1] JEON S, KANG D, KIM JS, et al. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis an MRI study of 825 stroke patients[J]. Neurology, 2014, 83(8): 695-701.

[2] SOARES-MIRANDA L, SATTELMAIR J, CHAVES P, et al. Physical activity and heart rate variability in older adults: the Cardiovascular Health Study[J]. Circulation, 2014, 129(21): 2100-2110.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2010 年修订版)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(12): 1-15.

[4] 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H 型高血压诊断与治疗专家共识[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2016, 8(5): 23-28.

[5] SUN Q, JIA X, GAO J, et al. Association of serum homocysteine levels with the severity and calcification of coronary atherosclerotic plaques detected by coronary CT angiography[J]. Int Angiol, 2014, 33(4): 316-323.

[6] CIONI G, MARCUCCI R, GORI AM, et al. Increased homocysteine and lipoprotein (a) levels highlight systemic atherosclerotic burden in patients with a history of acute coronary syndromes[J]. JVS, 2016, 64(1) 163-170.

[7] SCHAFFER A, VERDOIA M, CASSETTI E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. Thrombosis research, 2014, 134(2): 288-293.

[8] KWON H, LEE Y, BAE H, et al. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2014, 45(3): 871-873.

[9] HARRIS PR, STEIN PK, FUNG GL, et al. Heart rate variability measured early in patients with evolving acute coronary syndrome and 1-year outcomes of rehospitalization and mortality[J]. Vasc Health Risk Manag, 2014, 10: 451-464.

[10] SIMULA S, VANNINEN E, LEHTO S, et al. Heart rate variability associates with asymptomatic coronary atherosclerosis[J]. Clin Auton Res, 2014, 24(1): 31-37.

[11] 孙召金, 章美华, 黄海涛, 等. 心率变异性对评价冠心病合并心力衰竭患者的价值[J]. 中国临床保健杂志, 2014, 17(4): 357-359.

[12] CHEN P, CHEN LS, CAO J, et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death[J]. Cardiovasc Res, 2001, 50(2): 409-416.

[13] TAYAMA J, MUNAKATA M, YOSHINAGA K, et al. Higher plasma homocysteine concentration is associated with more advanced systemic arterial stiffness and greater blood pressure response to stress in hypertensive patients[J]. Hypertens Res, 2006, 29(6): 403.

[14] 吴黎明, 李晓东. H 型高血压患者心率变异性分析[J]. 心电与循环, 2015, 13(4): 273-274.

[15] 高敏. 心血管病患者心率变异性分析[J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13(1): 75-76.

[16] 薛源, 胡荣, 芦燕玲. 血浆同型半胱氨酸水平与动态血压变化的关系[J]. 中国全科医学, 2014, 24(35): 4253-4255.

[17] JARCZOK MN, LI J, MAUSS D, et al. Heart rate variability is associated with glycemic status after controlling for components of the metabolic syndrome[J]. Int J Cardiol, 2013, 167(3): 855-861.

(收稿日期:2017-01-11)