

· 论 著 ·

母系遗传性高血压患者动态血压监测的分析*

郭皓^{1#}, 杨达宽², 丁翔³, 袁勇², 郭立²

(1. 昆明医学院附属甘美医院心内科 650011; 2. 昆明医学院第二附属医院胸心外科 650101; 3. 云南省昆明市禄劝县中医院心内科 651500)

摘要:目的 观察动态血压监测(ABPM)的参数在母系遗传性高血压(MIEH)患者中的特征及变化。方法 比较分析 52 例 MIEH 患者(研究组)与 60 例性别、年龄及腰围匹配的散发高血压(EH)患者(对照组)的临床特征及 ABPM 的参数。结果 (1)两组患者年龄、性别、高血压病程、吸烟率、体质量指数、腰围、血糖、尿酸、血肌酐、血脂比较差异无统计学意义($P>0.05$),研究组的颈总动脉内膜中层厚度(IMT)较对照组明显增加,分别为(1.05±0.13) mm 与(0.94±0.13) mm($P<0.05$)。(2)两组患者 24 h、白天和夜间的平均收缩压(SBP)和舒张压(DBP)比较差异无统计学意义($P>0.05$),但研究组白天、夜间和 24 h 的平均脉压(PP)均高于对照组($P<0.05$)。(3)研究组中 57.7% 患者血压昼夜节律消失,与对照组(58.3%)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。(4)研究组患者对称动态动脉硬化指数(S-AASI)和动态动脉硬化指数(AASI)(0.39±0.09、0.53±0.18)与对照组(0.30±0.09、0.42±0.14)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。(5)相对危险度分析显示颈总动脉 IMT 的增厚与母系遗传因素有关($\chi^2_{MH}=7.409, P<0.01, OR=3.179$)。结论 MIEH 和散发的 EH 患者动态血压表型的差别不大,但 MIEH 患者大动脉弹性功能和血管局部结构变化均比散发 EH 患者严重。

关键词:高血压;遗传;血压监测,便携式;动脉硬化

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.07.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)07-0655-03

Characteristic analysis of ambulatory blood pressure monitoring in patients with maternally inherited essential hypertension*

Guo Hao^{1#}, Yang Dakuan², Ding Xiang³, Yuan Yong², Guo Li².

(1. Department of Cardiology, Calmette Hospital, Kunming Medical College, Kunming 650011, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, Second Affiliated Hospital, Kunming Medical College, Kunming 650101, China; 3. Department of Cardiology, Chinese Medicine Hospital in Kunming Luquan Country, Kunming 651500, China)

Abstract: Objective To observe the characteristic and changes of ambulatory blood pressure monitoring(ABPM) in the patients with maternally inherited essential hypertension(MIEH). **Methods** The clinical features and ABPM parameters of 52 patients with MIEH and 60 gender, age and waist circumference matched sporadic patients with essential hypertension(EH) were compared. They were divided into research group and control group. **Results** (1) Baseline demographic and laboratory findings were not significantly different between two groups($P>0.05$). But the mean intima-media thickness(IMT) of common carotid artery(CCA) was thicker in research group than in control group [(1.05±0.13) mm vs (0.94±0.13) mm, $P<0.05$]. (2) ABPM showed daytime, nighttime and 24 h average systolic blood pressure(SBP) and diastolic blood pressure (DBP) of the patients with MIEH were not significantly different from those with non-genetic EH($P>0.05$). However, average pulse pressure(PP) of 24 h, diurnal and nocturnal were significantly different between two groups($P<0.05$). (3) The circadian rhythm of blood pressure disappeared in 57.7% patients with MIEH, which were similar to that in sporadic patients with EH(58.3%). (4) Symmetric ambulatory arterial stiffness index(S-AASI) and ambulatory arterial stiffness index (AASI) of research group were significantly higher than those of control group(0.39±0.09 vs 0.30±0.13 and 0.53±0.18 vs 0.42±0.14, $P<0.05$). (5) Relative risk analysis with Mantel-Haenszel Chi-square test indicated that CCA-IMT had statistically significant relation with maternal genetic factor ($\chi^2_{MH}=7.409, P<0.01, OR=3.179$). **Conclusion** The main parameters of ABPM were not different between two groups, but the arterial stiffness and vascular structural abnormality of patients with MIEH were significant more severe than those of sporadic patients with EH.

Key words: hypertension; blood pressure monitoring, ambulatory; arteriosclerosis

高血压(EH)是一种与遗传相关的疾病,遗传因素对血压的影响可达 20%~50%^[1],EH 为多基因遗传模式^[2],部分患者具有母系遗传的特征^[3],但是关于母系遗传性高血压(MIEH)的相关研究很少,而且发病机制至今尚未完全阐明。因此,对 MIEH 患者进行临床评估,可从母系遗传角度为 EH 的诊治、预防和遗传咨询提供临床方面的基础资料。本研究对 52 例 MIEH 患者及 60 例散发 EH 患者进行临床特征及动态

血压监测(ABPM)相关参数的分析,旨在了解 MIEH 患者的 ABPM 表型特点和遗传因素对 MIEH 患者发生大血管病变的潜在危险性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2009 年 10 月在昆明医学院附属甘美医院心内科住院的有母系遗传性家族史的 EH 患者为先证者,采用统一的调查表以先证者为核心对其上下 2~

* 基金项目:昆明医学院博士创新基金资助项目(2009D07)。 # 昆明医学院 2008 级在读博士研究生。

表 1 两组患者相关指标测定结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	高血压病程(年)	体质量指数(kg/m ²)	腰围(cm)	IMT(cm)
研究组	52	15.74±13.59	22.72±3.77	84.33±9.28	1.05±0.13*
对照组	60	15.10±11.61	22.63±3.54	84.86±9.12	0.94±0.13

表 1(续) 两组患者相关指标测定结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	血糖 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	极低密度脂蛋白 (mmol/L)	血肌酐 (μmol/L)	尿酸 (μmol/L)
研究组	5.02±0.23	4.91±0.46	1.55±0.46	1.18±0.21	2.76±0.42	0.60±0.25	99.52±19.32	360.90±83.88
对照组	5.03±0.43	5.00±0.56	1.71±0.31	1.16±0.16	2.80±0.29	0.71±0.21	102.30±22.75	356.20±76.49

*: $P<0.05$, 与对照组比较。

4代家系成员进行调查,共选取能采集到3代或3代以上成员的13个家系作为研究对象。采集了年龄在18岁以上的MIEH患者共52例作为研究组,其中男18例,女34例;年龄33~88岁,平均(60.35±14.16)岁;男女吸烟率分别为61%、9%。筛选同期住院诊断为EH的散发患者60例为对照组,男21例,女39例;按性别、年龄(不超过±1岁)及腰围(不超过±5cm)与研究组匹配;平均年龄(60.32±14.0)岁;男女吸烟率分别为62%、8%。研究组中有7例(13.5%)患者在服用降压药,对照组患者入院时未服用降压药或者已经停药2周以上。研究组患者中有5例曾发生出血性脑卒中。以上研究对象均无夜班工作者或者日夜班交替轮换的工作者。参与研究的对象均知情同意。诊断标准:(1)MIEH的定义是母亲患有EH,她的儿子和女儿均可能会患有EH,但只有患病的女儿能将EH遗传给她的下一代,而其儿子的下一代中没有EH患者。(2)EH的诊断标准:①年龄大于18岁;②3次非同日测量,静息收缩压(SBP)≥140mmHg和(或)舒张压(DBP)≥90mmHg或正在服用抗EH药物;③无临床或实验室信息提示有继发性EH及严重肝、肾功能不全。

1.2 方法

1.2.1 ABPM 采用美国Spacelabs 90207或90217型无创性携带式ABPM仪,受试者于早晨8:00~9:00开始行ABPM检查。白天测量时间间隔为20min(6:00~23:00为白天),夜间测量时间间隔为30min(23:00~6:00为夜间),24h血压检测次数应大于或等于60次。测试的有效血压读数应达到监测次数的80%以上。根据ABPM数据计算对称动态动脉硬化指数(S-AASI)、动态动脉硬化指数(AASI)、脉压(PP)及昼夜血压节律变化。S-AASI定义为1-相关系数/SBP对DBP的回归直线的斜率,AASI定义为1-DBP对SBP的回归直线的斜率。

1.2.2 颈总动脉内膜中层厚度(IMT)测量 采用美国惠普公司生产的HP-SONOS 5500型彩色超声多普勒诊断仪测量颈总动脉IMT,使用线阵探头,探头频率为7.5MHz。横、纵向观察颈总动脉,观察有无粥样硬化斑块,冻结颈动脉窦以下1cm处(无斑块部位)的图像,于舒张末期测定颈总动脉IMT,取3个心动周期的均值,B超检查及读数均由超声室同一名医师完成。

1.2.3 血液生化指标检测 空腹抽取静脉血5mL,使用全自动生化分析仪测定空腹血糖、血脂、血肌酐和尿酸等。

1.2.4 相关指标的测定 分别测量患者的身高、体质量、腰围,并计算体质量指数(BMI)。

1.3 统计学处理 应用SPSS13.0统计软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两样本 t 检验。计数资料以例数或构成比表示,采用 χ^2 检验。IMT与母系遗传因素的相对危险度分析采用Mantel-Haenszel χ^2 检验。主要研究指标均进行K-S正态性检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者相关指标测定结果与分析 两组患者高血压病程、血脂、体质量指数、腰围、血糖、尿酸、血肌酐及血脂比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组的颈动脉IMT显著大于对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者ABPM比较 研究组患者S-AASI和AASI高于对照组($P<0.05$)。两组患者24h、白天及夜间平均SBP、DBP差异无统计学意义($P>0.05$),但研究组患者24h、白天及夜间的平均PP均高于对照组($P<0.05$),见表2。研究组中30例患者动态血压昼夜节律呈“非杓型”改变,占57.7%,其中3例为昼夜节律颠倒;对照组为35例,占58.3%,其中4例为昼夜节律颠倒,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者 ABPM 测定结果比较($\bar{x}\pm s$)

参数	研究组(<i>n</i> =52)	对照组(<i>n</i> =60)
24 h SBP(mmHg)	137.40±9.24	133.20±8.44
24 h DBP(mmHg)	81.60±8.83	86.00±9.46
24 h PP(mmHg)	55.80±8.68*	47.20±7.43
白天 SBP(mmHg)	141.86±10.93	136.45±10.16
白天 DBP(mmHg)	85.61±8.92	89.74±9.29
白天 PP(mmHg)	56.24±7.05*	46.71±7.56
夜间 SBP(mmHg)	130.70±9.82	129.83±10.72
夜间 DBP(mmHg)	73.60±7.93	77.91±7.64
夜间 PP(mmHg)	57.11±7.03*	51.92±7.92
S-AASI	0.39±0.09*	0.30±0.09
AASI	0.53±0.18*	0.42±0.14

*: $P<0.05$, 与对照组比较。

2.3 IMT与母系遗传因素的关系分析 按颈总动脉IMT>1.0mm为增厚^[4],将高血压患者分为IMT增厚者和正常者,研究组中IMT增厚的发生率为69.2%(36/52),对照组为

41.7%(25/60)。考虑到年龄是一个可能的混杂因素,故进行了分层 χ^2 检验。相对危险度分析显示动脉硬化与母系遗传因素有关($\chi^2_{MH}=7.409, P<0.01, OR=3.179$), MIEH 患者并发动脉硬化者是散发 EH 患者的 3.179 倍。

3 讨 论

在本研究中,研究组患者颈总动脉 IMT 显著大于对照组($P<0.01$),而两组患者其他的相关指标及 24 h、白天、夜间的平均 SBP 和 DBP 比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示在同等血压水平和高血压病程情况下, MIEH 患者的大动脉硬化程度比散发 EH 患者严重。但是年龄、吸烟、糖尿病、高脂血症等可导致动脉硬化的危险因素并不是引起两组患者血管病变严重程度产生差异的原因。

动态 PP 是动脉弹性功能明显减退的晚期标记^[5-6]。S-AASI 和 AASI 是在 ABPM 基础上衍生出用于评价动脉硬化的新指标^[7-8],可能是血管损伤的一个较早期指标^[9]。本研究中,研究组患者的动态 PP、S-AASI 和 AASI 均显著高于对照组,提示 MIEH 患者大动脉弹性功能减退更明显。而且研究组中曾有 5 例患者发生过出血性脑卒中,也说明研究组患者的血管壁结构已发生了变化。

大多数 EH 患者血压变化曲线呈“杓型”曲线,在部分 EH 患者、老年人、糖尿病患者及少数健康人群中血压昼夜节律可能会减弱或消失,呈“非杓型”曲线^[10-12]。“非杓型”EH 患者由于心血管系统较长时间处于高负荷状态,发生靶器官损害及心脑血管事件的概率会明显增加^[13-14]。本研究 MIEH 患者中“非杓型”者占 57.7%,散发 EH 患者中“非杓型”者占 58.3%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示两组患者出现昼夜节律紊乱的比例是相同的,其也不是加速两组患者血管重构差异产生的原因。

动脉血管的病变主要有两种形式:一种是以斑块形成为主要特征的动脉粥样硬化;另一种则是以弹性功能下降为主要特征的动脉硬化。本研究结果提示 MIEH 患者大动脉弹性功能和血管局部解剖结构(管壁增厚)均比散发 EH 患者严重。进一步行颈总动脉 IMT 增厚者和正常者与母系遗传因素之间的相对危险度分析,结果显示 MIEH 患者并发颈总动脉 IMT 增厚者是散发 EH 患者的 3.179 倍。在 1994 年, Rizzoni 等^[15]报道了特发性高血压大鼠(SHR)在血压升高前已出现血管平滑肌细胞的肥大、增殖等改变,这些结构改变在 EH 发生后并不与血压水平明显相关,提示 EH 时血管平滑肌细胞的结构改变并非全部继发于血压升高。本研究结果也提示研究组患者大动脉解剖和功能的变化并非全部继发于血压升高,遗传因素明显地增加了动脉僵硬,并促进了年龄与 EH 效应。

总之,本研究发现 MIEH 和散发 EH 患者动态血压表型的差别不大,但是研究组患者反映大动脉弹性功能和血管局部解剖结构改变的 4 个指标均高于对照组,相对危险度分析提示遗传因素对 MIEH 患者发生大血管病变具有明显的潜在危险性, MIEH 患者的大血管病变可能既是 EH 的结果又是 EH 的原因,参与 EH 的发病过程。所以针对 MIEH 患者血管重构进行分子遗传学机制研究对阐明 EH 的遗传学病因及发病机制具有重要意义。

参考文献:

- [1] Gong M, Hubner N. Molecular genetics of human hypertension[J]. Clin Sci(Lond), 2006, 110(3): 315-326.
- [2] 侯嵘, 刘治全. 高血压遗传机制研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(4): 251-254.
- [3] Delles C. Mitochondria, maternal transmission and hypertension[J]. J Hypertens, 2007, 25(10): 2001-2003.
- [4] 袁光华, 张武, 简文豪. 超声诊断基础与临床检查规范[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2005: 239.
- [5] 孙宁玲. 心血管危险因素及疾病与动脉弹性[J]. 心脑血管病防治, 2003, 4(3): 2-4.
- [6] 张维忠. 早期发现和检测亚临床血管病变[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(10): 881-882.
- [7] Li Y, Wang JG, Dolan E, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring[J]. Hypertension, 2006, 47(3): 359-364.
- [8] Ben-Dov IZ, Gavish B, Kark JD, et al. A modified ambulatory arterial stiffness index is independently associated with all-cause mortality[J]. J Hum Hypertens, 2008, 22(11): 761-766.
- [9] 李燕. 动态动脉硬化指数对高血压预后的评价[J]. 内科理论与实践, 2009, 6(4): 465-468.
- [10] Kawamura H, Jumabay M, Mitsubayashi H, et al. 24-hour blood pressure in Uyghur, Kazakh and Han elderly subjects in China[J]. Hypertens Res, 2000, 23(2): 177-185.
- [11] Bursztyjn M, Ben-Dov IZ. Diabetes mellitus and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: broadening horizons of risk assessment[J]. Hypertension, 2009, 53(2): 110-111.
- [12] Wiinberg N, Hoegholm A, Christensen HR, et al. 24-h ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender[J]. Am J Hypertens, 1995, 8(10): 978-986.
- [13] Bastos JM, Bertoquini S, Silva JA, et al. Relationship between ambulatory blood pressure monitoring values and future occurrence of ischemic cerebrovascular and coronary events in hypertensive patients[J]. Rev Port Cardiol, 2006, 25(3): 305-316.
- [14] Afsar B, Elsurur R, Sezer S, et al. Nondipping phenomenon and quality of life: are they related in essential hypertensive patients? [J]. Clin Exp Hypertens, 2010, 32(2): 105-112.
- [15] Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, et al. Vascular structural and functional alterations before and after the development of hypertension in SHR[J]. Am J Hypertens, 1994, 7(2): 193-200.