

血清硫化氢与 H 型高血压相关性研究

郝万鹏 朱娜

基金项目:新疆自治区 2011 年科技援疆项目(201191250)

作者单位:830017 乌鲁木齐市,新疆乌鲁木齐市温泉康复医院(郝万鹏)

830002 乌鲁木齐市,新疆乌鲁木齐市第四人民医院(朱娜)

【摘要】 目的 探讨 H 型高血压患者血清硫化氢(H₂S)与血压和同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的关系。方法 选择 2014 年 1 月-2014 年 6 月我院住院的 80 例 H 型高血压患者作为高血压组,另选择同期体检的 80 例健康者作为对照组。检测血压、血清 H₂S 和 Hcy 浓度,并对所有数据进行统计学分析。结果 高血压组患者收缩压、舒张压和血清 Hcy 浓度均显著高于对照组,而血清 H₂S 浓度显著低于对照组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。相关性分析结果显示,高血压组患者血清 H₂S 与收缩压、舒张压和血清 Hcy 浓度均呈负相关($r = -0.987$, $r = -0.981$, $r = -0.991$, P 均 < 0.05)。结论 H 型高血压患者中,血清 H₂S 浓度降低,Hcy 浓度升高,且血清 H₂S 含量与 H 型高血压患者的血压和 Hcy 均呈显著负相关。因此,监测 H₂S 浓度有助于临床判断 H 型高血压患者病情严重程度和评估预后。

【关键词】 H 型高血压;收缩压;舒张压;硫化氢;同型半胱氨酸

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.003

The correlation between serum hydrogen sulfide and type H hypertension

HAO Wan-peng¹, ZHU Na². ¹Hot Spring Rehabilitation Hospital of Urumqi, Urumqi 830017, China ²The Fourth People's Hospital of Urumqi, Urumqi 830002, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum hydrogen sulfide and H type hypertension. **Methods** 80 cases patients with type H hypertension were selected (hypertension group) in our hospital from January 2014 to June 2014. At the same time, 80 cases healthy people were collected as control group. The blood pressure, serum hydrogen sulfide(H₂S) and homocysteine(Hcy) were detected, and all data were analyzed statistically. **Results** The systolic pressure, diastolic pressure and concentration of Hcy in hypertension group were all higher than that of control group, and the concentration of H₂S were lower than that of control group. The differences all had statistical significance (P all < 0.05). The correlation analysis results showed that serum H₂S had negative correlation with systolic pressure, diastolic pressure and serum Hcy ($r = -0.987$, $r = -0.981$, $r = -0.991$, P all < 0.05). **Conclusion** The concentration of serum H₂S in type H hypertension patients is reduced, and the concentration of serum Hcy is increased. The concentration of serum H₂S in type H hypertension patients have negative correlation with blood pressure and serum Hcy. So monitoring the concentration of H₂S will help clinical to estimate severity and assess prognosis of type H hypertension disease.

【Key words】 Type H hypertension; Systolic pressure; Diastolic pressure; Hydrogen sulfide; Homocysteine

高血压是指以体循环动脉血压增高为主要特征,可伴有心、脑、肾等器官的功能或器质性损害的临床综合征。高血压是最常见的慢性病,也是心脑血管系统疾病最主要的危险因素。高血压是可以预防和控制的疾病,降低高血压患者的血压水平,可以明显减少脑卒中及心脏病事件的发生^[1]。高血压分为原发性和继发性,其中原发性高血压是一种以血压升高为主要临床表现,而病因尚未明确的独立疾病。目前认为,原发性高血压的危险因素为遗传、生活习

惯、精神和环境因素等。在高血压发病过程中,高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症作为一种新的危险因素也被纳入其中,因其与原发性高血压的发生、发展有密切联系,我国学者将伴有血清 Hcy 升高的原发性高血压称为“H 型高血压”,建议同时控制高血压和高 Hcy 血症^[2]。1996 年 Abe 等首次通过实验证明人体内源性硫化氢(H₂S)可能是一种神经活性物质,是继一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)之后发现的第三种气体信号分子。目前,研究^[3]证实

H₂S 在心血管、神经、消化、呼吸、内分泌、血液、泌尿以及免疫系统中都有广泛的生物学效应,参与多器官、组织功能和代谢调节,提高体内 H₂S 水平可缓解原发性高血压患者的血压升高程度。因此,H₂S 可作为治疗原发性高血压的一个新靶点^[4]。近期的研究^[5]证实,原发性高血压患者体内呈内源性的高 Hcy 与低 H₂S 的水平,Hcy 和 H₂S 在体内可相互调节,通过提高体内 H₂S 水平可降低 Hcy 水平,从而缓解原发性高血压的血压升高程度。鉴于此,本文对 80 例 H 型高血压患者的血压、Hcy 水平及 H₂S 水平进行分析,探讨三者之间的关系。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2014 年 1 月至 2014 年 6 月在我院门诊就诊及进行健康体检人员中确诊的 80 例 H 型高血压患者为高血压组,其中男性 44 例,女性 36 例,年龄 33~73 岁,平均年龄(42.9±8.6)岁。高血压诊断标准符合《中国高血压防治指南 2010》^[6]中的诊断标准,即收缩压≥140 mmHg 和(或)舒张压≥90 mmHg。同时伴有高 Hcy 血症,即血清 Hcy 浓度≥10 μmol/L。排除标准:继发性高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症者。纳入标准:初次就诊尚未服用降压药者,已服药者停药 3 d 再进行检测。另选择同期我院健康体检者 80 例为对照组,其中男性 44 例,女性 36 例,年龄 30~70 岁,平均年龄(41.1±7.3)岁,近一个月内均未服用影响 Hcy 代谢的药物。两组受试者性别、年龄经比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有受试者均空腹 12 h 以上,采用含分离胶的真空采血管采集肘静脉血 5 ml,以离心半径 8 cm,3000 r/min 离心 10 min,分离血清保存待测。

1.2.2 仪器与试剂 H₂S 检测采用雷磁 PXSJ-226 型离子针,购自上海雷磁仪器厂;Hcy 检测采用 Olympus AU400 全自动生化分析仪(日本 OLYMPUS 光学株式会社),检测试剂盒为北京利德曼生物有限公司产品。

1.2.3 检测指标

1.2.3.1 血压的测量 采用听诊法测量血压,所有受试者均在测量前至少休息 10 min,采用台式水银柱血压计由专业人员测量坐位右侧肱动脉血压,记录收缩压和舒张压。

1.2.3.2 血清 H₂S 测定 采用离子电极测定法和标准加入法,雷磁 PXSJ-226 型离子针进行检测,指示电极为硫电极,参比电极为 K₂SO₄ 饱和液。先检查零点,再进行电极标定(调整斜率,使用硫化物系列标准液),最后测定血清标本,根据仪器提示进行操作,记录血清 H₂S 浓度值。

1.2.3.3 血清 Hcy 测定 采用循环酶法检测血清 Hcy 浓度,仪器为 Olympus AU400 全自动生化分析仪。实验严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;H₂S 与 Hcy 及血压的相关性分析采用 Pearson 线性相关分析,采用回归分析方法计算直线回归方程的截距、斜率和相关系数 r 值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压组与对照组各观察指标检测结果比较 高血压组患者的收缩压、舒张压和 Hcy 浓度均显著高于对照组,H₂S 浓度则显著低于对照组,经比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 高血压组患者血压、Hcy 浓度与 H₂S 浓度的相关性分析 80 例 H 型高血压患者的血清 H₂S 浓度与收缩压、舒张压、血清 Hcy 浓度均呈明显负相关(P 均 < 0.05),见表 2。

3 讨论

原发性高血压是常见的心血管系统疾病之一,不仅致残、致死率高,而且严重消耗医疗和社会资源,给家庭和社会造成沉重负担,已日益成为世界性的健康问题。原发性高血压是心脑血管疾病和肾功能衰竭的重要原因,其发病与遗传、膳食结构及肥胖有关,但其发病机制目前尚无定论。同时高血压又是一种发病率高、致残率高的疾病,可导致血管内皮功

表 1 高血压组与对照组各观察指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	H ₂ S(μmol/L)	Hcy(μmol/L)
高血压组	80	158.7±7.7	102.9±6.8	37.2±3.8	24.2±8.5
对照组	80	117.3±6.8	72.9±5.9	50.5±4.6	8.2±2.6
t 值	-	-39.503	-19.468	22.305	-9.343
P 值	-	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 H 型高血压患者 H₂S 与血压(收缩压、舒张压)及 Hcy 相关性分析

自变量	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>r</i>	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
收缩压	178.4	-0.895	-0.987	3.522	0.016
舒张压	117.6	-0.791	-0.981	4.382	0.008
Hcy	53.6	-0.693	-0.991	3.037	0.012

注:*a* 为回归截距, *b* 为回归斜率, *r* 为回归相关系数, *t* 为 *a* 与 0 的 *t* 检验值

能受损, 出现功能失调, 结果表现为血管内皮依赖性舒张受阻, 血小板聚集增加, 平滑肌细胞增生, 血栓形成及血管狭窄, 并进一步加剧血压升高。因此高血压治疗的重点之一即为改善血管内皮功能, 从而显著改善患者的生存质量, 有效降低疾病负担。

人体血清中 Hcy 浓度 > 10 μmol/L 时称为高 Hcy 血症, 高血压伴血清 Hcy 升高被定义为 H 型高血压。我国高血压患者存在较高的 Hcy 浓度, 有近 75% 的成人原发性高血压患者为 H 型高血压。针对我国 H 型高血压发病率不断升高的现实, 及早发现并开展具有针对性的预防和治疗措施, 对有效控制我国卒中及其他心脑血管疾病的“井喷”态势具有长远意义^[6]。H 型高血压可显著增加高血压患者心脑血管事件风险, 高 Hcy 是脑卒中一级预防中潜在的可以改变的危险因素, 在降压的同时降低 Hcy 的水平, 进而减少心脑血管事件的风险, 真正解决 H 型高血压的防治问题, 进而有效控制我国卒中及其他心脑血管疾病的发病率。

Hcy 是一种含硫氨基酸, 在体内由甲硫氨酸脱甲基代谢后生成。Hcy 在原发性高血压的发生、发展中起重要作用, 血清中高浓度的 Hcy 可显著增加原发性高血压的发病率。其致病机制包括对血管内皮细胞的毒性作用、对血管内皮细胞依赖性舒张功能的损害和对血管平滑肌增殖的刺激作用^[7]。高 Hcy 是动脉硬化的独立危险因素, 在心脑血管疾病及外周动脉硬化等疾病的发病机制中起重要作用。研究^[8]发现高血压和高 Hcy 有协同增加心血管疾病风险的作用。Hcy 损伤血管内细胞改变凝血因子功能, Hcy 活化可促使血小板聚集, 增加血栓形成。因此, 同时降低高血压患者血压及 Hcy 水平非常重要。对高血压患者血清 Hcy 浓度进行检测, 有助于早期发现高危人群, 早期预测或延缓血管并发症的出现。

H₂S 过去一直被认为是毒性气体, 其生理作用于 1989 年被首次发现。H₂S 是人体源性气体信号分子, 其在心血管系统中具有舒张血管、保护血管内

皮、抗氧化应激等作用。内源性气体分子 H₂S 与内皮功能紊乱间有着重要联系, 并在高血压的发病过程中起着重要作用。H₂S 在体内以两种形式存在, 一种为 H₂S 气体, 另一种为硫氰化钠(NaHS)。NaHS 在体内可分解为钠离子及硫氢根离子, 后者与体内的氢离子结合产生 H₂S。H₂S 与 NaHS 在体内形成动态平衡, 1/3 以气体形式存在, 另 2/3 以 NaHS 形式存在。H₂S 具有舒张血管平滑肌、对心肌产生负性肌力、抑制平滑肌细胞增殖和诱导血管平滑肌细胞凋亡的生理学作用^[3]。内源性 H₂S 参与调节平滑肌的舒张功能, 故可降低血压。外源性给予 H₂S 可使血压下降, 故 H₂S 是治疗 H 型高血压的一个新靶点, 是维持维护基础血压的一个重要因素。

本文对 80 例 H 型高血压患者的研究结果显示, 原发性患者的收缩压、舒张压、Hcy 浓度均显著高于对照组, 而 H₂S 浓度显著低于对照组, 且差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.05), 说明 H 型高血压患者存在 Hcy 浓度升高和 H₂S 浓度减低的情况。对 80 例 H 型高血压患者的 H₂S 浓度与血压和 Hcy 浓度的相关性分析结果显示, 高血压患者血清 H₂S 与收缩压、舒张压及 Hcy 均呈负相关。说明内源性 H₂S 参与了高血压的形成与发展, 且 H₂S 浓度越低, 高血压病情越严重。另外, 血清 H₂S 浓度与 Hcy 浓度呈负相关关系(*P* < 0.05), 而 Hcy 升高可加重高血压患者病情。这与齐洁等^[4]报道的在血压控制不良的高血压患者中, 随着血压水平的增加, 血清 Hcy 浓度升高而 H₂S 浓度降低的结果相一致。

综上所述, 在我国 H 型高血压为原发性高血压中较常见也较为严重的类型, H₂S 可协助调解血压和血清 Hcy 浓度。因此, 对 H 型高血压患者进行血压控制和降低 Hcy 治疗的同时, 应注意监测和升高 H₂S 浓度, 将有助于控制 H 型高血压患者病情和评估预后。

4 参考文献

- 1 中国高血压防治指南修订委员, 中国高血压防治指南 2010. 中华高血压杂志, 2011, 19: 701-743.
- 2 孙宁玲, 范芳芳, 赵连友. 高同型半胱氨酸—高血压综合干预的新重点. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3: 18.
- 3 郝万鹏, 冯艳红, 成建芬, 等. 硫化氢矿泉浴治疗高血压及高同型半胱氨酸血症的研究. 中国疗养医学, 2013, 22: 26-29.
- 4 齐洁, 张钧. 气体信号分子与高血压. 中华老年心血管病杂志, 2010, 12: 959-960.
- 5 郝万鹏, 柴光德, 刘江玲, 等. 气体信号分子硫化氢的临床应用. 中国药业, 2012, 21: 424-427.

6 王婷婷, 吴迪. 我国 H 型高血压的研究现状. 医学综述, 2015, 21: 1042-1043.

7 席晓辉, 邹美荣, 杨光辉, 等. 影响高血压患者同型半胱氨酸水平的因素及干预方式. 实用临床医学, 2011, 12: 34-35.

8 呼慧敏, 晁储芝, 赵朝义, 等. 中国成年人人体尺寸数据相关性研究. 人类工效学, 2014, 20: 49-53.

(收稿日期: 2016-02-24)

(本文编辑: 李霖)

消 息

2016 年全国细胞分子生物学技术学习班

北京大学第三医院坐落于北京大学医学部大院内, 北医三院中心实验室与北京大学基础医学院、北京大学药学院仅一栏之隔。北医三院中心实验室成立于 1983 年, 是北医三院重要的实验技术平台和人才培训基地, 实验研究涵盖了分子生物学、细胞生物学、病理学、代谢组学、生物信息学、生物标本库和基因检测等 7 个方面。实验室以特色实验技术服务项目为切入点, 与临床科室之间相互联系、渗透结合, 共同创建多学科、开放式的服务平台, 为医院的临床和教学发展提供了多功能、全方位的服务和强有力的技术支撑。

科研技能与素质培训是培养科研人员科研实践能力和创新精神的重要基础。根据不同层次科研人才的技术培训、科研教学以及学科建设要求, 北京大学第三医院中心实验室承担了本院的研究生课程、研究生规范化科研培训、学术讲座、院内和国家级继续教育等多种课程, 积累了丰富的教学和科研实践经验。培训班课程由从事多年细胞与分子生物学研究的具有分子生物学专业和相关专业高级职称的研究人员主讲, 实验操作由从事多年细胞与分子生物学实验的主管技师或博士经历的老师协助指导, 因此, 本培训班不仅针对医学研究领域的学生和工作人员, 也适合综合性大学从事生物学研究的研究生和教师参加。

期望通过本次培训, 帮助高等院校、研究所和医院硕士、博士研究生以及相关研究人员学习分子和细胞生物学理论和实验技能, 使学员提高对分子生物学技术为核心的生物和医学研究方法、科研思维以及加深对新技术进展的了解和认识, 从而提高专业技能和解决专业实际问题的能力, 提高创新意识和业务水平。

本次国家级继续教育培训班〔编号 2015-02-02-001(国)〕拟定于 2016 年 7 月 25 日至 7 月 29 日在北京大学医学部北医三院中心实验室举办。本期培训班为国家继续教育学分制, 课程结束后将授予国家继续教育 I 类学分 10 分并颁发证书。

1 拟定授课内容

- ①分子转化医学进展(理论授课)。
- ②分子克隆技术的应用与实验操作(包括 DNA 酶切和电泳; DNA 片断分离纯化; 目的基因 DNA 片段和质粒的连

接; 质粒 DNA 的转化; 质粒提取与鉴定; 双元基因表达载体的构建策略——在同一个载体上构建两个基因表达盒等。以实验操作为主, 理论与经验传授为辅。理论讲授部分涵盖基因的生物信息学内容)。

③PCR 及其衍生技术(包括 RNA 提取、逆转录、RT-PCR/MS-PCR(表观遗传学研究方法之一)/PCR 条件的优化与引物设计, 以实验操作为主, 理论讲授为辅)。

④实时荧光定量 PCR (Real-time PCR 的原理和实验操作)。

⑤免疫组化技术; 讲授组织切片染色和免疫检测, 实验操作为主。

⑥Western blot; 讲授 Western blot 原理与实验操作, 以实验操作为主(理论讲授部分涵盖蛋白质磷酸化检测方法和注意事项)。

⑦蛋白质相互作用研究技术; 蛋白质相互作用理论和技术纲要; GST-pulldown 实验操作。

⑧流式细胞技术(讲授 SP 细胞检测、分选和实验操作)。

⑨RNA 研究技术; RNA 干扰 (RNAi)、microRNA 研究技术 (RNA 干扰与 microRNA 研究技术原理、设计方案、技术操作)、非编码 RNA 研究进展 10、荧光素酶报告基因定量分析系统的原理及其在基因表达调控、细胞凋亡和 microRNA 研究中的应用。

2 会议时间及地点

报到时间地点: 2016 年 7 月 24 日下午在北京大学医学部赢家酒店。

学习时间: 2016 年 7 月 25 日至 2016 年 7 月 29 日(为期 5 天, 29 日下午仍有课程和重要总结, 请学员订当天晚上的火车票或第二天的返程机票)。

学习地点: 北京市海淀区花园北路 49 号北京大学第三医院(北医三院)科研楼中心实验室。

3 联系方式

联系人: 杨燕琳
电话: 010-82266350, 82265503, 82265760
邮编: 100191