

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.05.012

叶酸辅助治疗对 H 型高血压患者同型半胱氨酸水平及脑卒中发病率的影响*

赵宝华, 张硕锐, 李长明, 陈素敏, 霍超, 张仲全

(河北省廊坊市永清县人民医院, 河北 廊坊 065699)

摘要:目的 探讨叶酸辅助治疗对 H 型高血压患者同型半胱氨酸(Hcy)水平及脑卒中发病率的影响。方法 选取医院 2012 年 4 月至 2015 年 4 月收治的 H 型高血压患者 206 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 103 例。两组患者均给予厄贝沙坦片(每次 150 mg,每日 1 次)或苯磺酸氨氯地平片(每次 5 mg,每日 1 次)治疗,研究组患者同时给予叶酸片(每次 5 mg,每日 1 次)辅助治疗。结果 治疗前,两组患者血浆 Hcy、白细胞介素 6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、舒张压及收缩压比较无显著差异($P>0.05$);治疗后,两组患者各项指标均显著降低($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$);治疗后随访 12 个月,对照组患者脑卒中和心肌梗死发生率分别为 12.62% 和 2.91%,均显著高于观察组患者的 1.94% 和 0.97% ($P<0.05$)。结论 叶酸辅助治疗 H 型高血压可降低患者 Hcy 水平,且能有效降低脑卒中发病风险。

关键词: 叶酸; H 型高血压; 同型半胱氨酸; 脑卒中

中图分类号: R969.4; R972

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)05-0039-03

Effect of Folic Acid Adjuvant Therapy on Homocysteine Level and Stroke Incidence Rate in Patients with H-Type Hypertensive

Zhao Baohua, Zhang Shuorui, Li Changming, Chen Sumin, Huo Chao, Zhang Zhongquan

(Langfang Yongqing County People's Hospital, Langfang, Hebei, China 065699)

Abstract: Objective To investigate the effect of folic acid adjuvant therapy on homocysteine(Hcy) level and stroke incidence rate in patients with H-type hypertensive. **Methods** Totally 206 patients with H-type hypertensive admitted to our hospital from April 2012 to April 2015 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 103 cases in each group. The two groups were given Irbesartan Tablets(150 mg/time, once a day) or Amlodipine Besylate Tablets (5 mg/time, once a day), at the same time, the observation group was given folic acid (5 mg/time, once a day) for adjuvant therapy. **Results** There were no significant differences in plasma Hcy, IL-6, CRP, diastolic blood pressure and systolic blood pressure before treatment in the two groups, but these indexes were significantly decreased after treatment($P<0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). 12 months of follow-up after treatment, the incidences rates of stroke and myocardial infarction in the control group were 12.62% and 2.91%, respectively, which were significantly higher than 1.94% and 0.97% in the observation group($P<0.05$). **Conclusion** Folic acid for adjuvant therapy of type H hypertension can reduce the Hcy level and effectively reduce the risk of stroke in the patients.

Key words: folic acid; H-type hypertension; homocysteine; stroke

H 型高血压是指患者在血压异常升高时伴有血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平升高,从而增加脑卒中的发生风险^[1]。目前,我国 75% 以上的高血压患者属 H 型高血压,严重威胁患者的生命健康和生活质量^[2]。Hcy 是人体内含量甚微的一种蛋氨酸代谢中间产物,被认为是脑卒中最重要危险因素之一,可通过参与多种途径损伤血管内皮细胞和正常凝血机制,促使血栓生成,从而参与动脉粥样硬化、心肌缺血、脑卒中等病理生理过程^[3]。因此,不少临床医生主张在常规降压治疗的同时,对 H 型高血压还要进行降血浆 Hcy 水平治疗,以降低脑卒中的发生风险^[4]。国外有研究指出,增加叶酸的摄入量

可直接或间接降低 Hcy 水平,从而降低脑卒中的发生率^[5]。但目前临床关于叶酸补充治疗 H 型高血压尚未形成统一治疗标准。本研究中探讨了 H 型高血压患者接受叶酸补充治疗的临床效果及脑卒中和心肌梗死的发病率,为叶酸辅助治疗提供可靠的临床支持。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经临床诊断确诊,符合《2010 年中国高血压防治指南》相关诊断标准^[6];血浆 Hcy 水平大于 $10 \mu\text{mol/L}$;本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所

*基金项目:2015 年河北省廊坊市科学技术研究与发展计划项目[2015013040]。

第一作者:赵宝华(1970-),女,大学本科,副主任医师,研究方向为临床高血压的诊治,(电子信箱)ddn810625@126.com。

有患者均签署知情同意书。

排除标准:脑卒中、心肌梗死病史;继发性高血压;肝、肺、肾、心重要器官功能障碍。

病例选择与分组:选取我院2012年4月至2015年4月收治的H型高血压患者206例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各103例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

所有患者均进行常规降压治疗,口服厄贝沙坦片(扬子江药业集团北京海燕药业有限公司,国药准字H20100164,规格为每片75 mg),每次150 mg,每日1次;或苯磺酸氨氯地平片(辉瑞制药有限公司,国药准字H10950224,规格为每片5 mg),每次5 mg,每日1次。观察组患者在此基础上同时加用叶酸片(广东三才石岐制药股份有限公司,国药准字H44023240,规格为每片5 mg),每次5 mg,每日1次。所有患者均进行生活方式、运动及饮食习惯调整,常规健康宣教,疗程均为6个月。

1.3 观察指标

血浆Hcy水平:采集患者清晨空腹静脉血3 mL,置

入四乙酸乙二胺(EDTA)抗凝管中离心10 min,离心速率为3 000 r/min,然后将其放入-70℃冰箱保存,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定。

白细胞介素6(IL-6)及血清C反应蛋白(CRP)水平:采用ELISA法检测。ELISA试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。

血压水平:所有受试者于上午8:00~9:00测量3次坐位血压,取平均值,统计两组患者治疗前后的舒张压和收缩压。

脑卒中、心肌梗死发生率:治疗后随访12个月,统计两组患者脑卒中及心肌梗死发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件包分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{X} \pm s$)表示,采用配对样本 t 检验或独立样本 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。

表1 两组患者一般资料比较($n = 103$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)	Hcy($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
观察组	67/36	65.8 ± 5.7	6.7 ± 2.0	20.4 ± 3.1
对照组	65/38	64.5 ± 5.5	6.5 ± 2.1	21.2 ± 3.3
t/χ^2 值	0.084	1.666	0.700	1.793
P 值	0.772	0.097	0.485	0.074

表2 两组患者血浆Hcy,IL-6,CRP水平及血压变化比较($\bar{X} \pm s$, $n = 103$)

组别	时间	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	IL-6(ng/L)	CRP(mg/L)	舒张压(mmHg)	收缩压(mmHg)
对照组	治疗前	20.4 ± 3.1	15.4 ± 1.8	6.5 ± 2.8	98.9 ± 10.5	153.4 ± 11.5
	治疗后	18.5 ± 3.8	10.6 ± 0.8	4.9 ± 0.9	83.4 ± 3.7	135.6 ± 7.9
	t 值	3.932	24.731	5.521	14.130	12.948
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
观察组	治疗前	21.2 ± 3.3	15.5 ± 1.9	6.4 ± 2.7	98.8 ± 11.1	153.8 ± 11.7
	治疗后	10.3 ± 1.2*	8.1 ± 0.9*	3.1 ± 0.8*	81.1 ± 2.8*	132.1 ± 8.2*
	t 值	31.504	35.722	11.893	15.692	15.414
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$ 。

表3 两组患者脑卒中及心肌梗死发生情况比较[例(%), $n = 103$]

组别	脑卒中	心肌梗死
对照组	13(12.62)	3(2.91)
观察组	2(1.94)	1(0.97)
χ^2 值	8.705	0.259
P 值	0.003	0.614

3 讨论

Hcy是机体中蛋氨酸代谢中的中间产物,若Hcy的

代谢途径受阻,即会出现高Hcy血症。正常人体中的血浆Hcy水平低于10 $\mu\text{mol/L}$,如血浆Hcy水平高于此界值则属高Hcy血症。临床将伴高Hcy血症的原发性高血压患者定义为H型高血压。高Hcy水平可引发多种疾病,关于Hcy水平与多种疾病的相关性研究也越来越受到关注。大量研究结果表明,Hcy与肾功能疾病、妊娠并发症、神经和血管退行性疾病、癌症等多种疾病的发生和发展密切相关^[7]。H型高血压患者发生脑卒中的

风险远远大于单纯原发性高血压患者,高 Hcy 水平是引发脑卒中的重要因素^[8-9]。

本研究结果显示,观察组 Hcy 水平显著下降,明显低于治疗前且显著低于对照组($P < 0.05$);随访 12 个月期间,观察组脑卒中的发生率明显低于对照组($P < 0.05$),提示降血浆 Hcy 治疗可显著降低脑卒中的发生率。其作用机制可能为:1)Hcy 能产生氧化应激作用,并通过该作用机制引发血管内皮细胞受损,从而激活致炎因子,诱导细胞加速凋亡,同时 Hcy 还能诱导血管内皮细胞分泌活性物质,从而增加血管紧张度、改变血流动力学的稳定性。因此可推断高 Hcy 是导致动脉内皮细胞紊乱、血流动力学不稳定及不稳定斑块和血栓形成的病理生理基础。2)Hcy 能刺激单核细胞释放大血浆 IL-6,而 IL-6 能诱导肝细胞产生 CRP 及纤维蛋白原,其是机体中凝血机制和促炎性反应的重要因子。有研究显示,高血浆 Hcy 水平患者的 IL-6 和 CRP 显著升高^[10-11]。同时,Hcy 能增加内皮细胞促凝血物质的活性,从而导致抗凝活性下降,血小板黏附和聚集加强,促进血栓形成。Hcy 通过抑制抗凝、激活血小板黏附等作用而加速了血栓及动脉粥样硬化的形成。本研究结果显示,观察组患者治疗后的 IL-6 和 CRP 水平显著下降,明显低于对照组,说明降血浆 Hcy 治疗在显著降低血浆 Hcy 水平的同时,也有效抑制了机体的炎症反应及凝血功能,进一步证实了上述推断的合理性。

对于 H 型高血压患者,常规降压药物治疗均可取得确切的降压效果^[12-13],如同时应用叶酸进行降血浆 Hcy 治疗,并辅以规范的饮食习惯及生活方式,则可大大降低脑卒中的发生风险^[14]。本研究结果显示,两组患者治疗后随访期间心肌梗死的发生率基本相当,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明降血浆 Hcy 治疗对预防心血管意外事件的发生并无显著作用。还有研究显示,对 H 型高血压患者进行降 Hcy 治疗,不但对预防脑卒中有重要作用,而且对防止出现短暂性脑缺血、进展性脑梗死再梗死、血流动力学改变、侧支循环缺乏等有积极意义^[15-16]。

本研究旨在探讨降血浆 Hcy 对 H 型高血压患者脑卒中的预防机制,故在病例选择上仅限于原发性高血压伴高 Hcy 且无脑卒中史者。因此,关于降血浆 Hcy 治疗对 H 型高血压患者发生短暂性脑缺血和进展性脑梗死

再梗死等的预防作用,还需加大样本试验。

综上所述,降血浆 Hcy 治疗对有效降低

H 型高血压患者的 Hcy 水平和减小脑卒中风险有重要作用,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 蔡倩,吴晓菊,吴瑜,等. H 型高血压与缺血性脑卒中的相关性[J]. 广东医学,2016,37(17): 2622-2624.
- [2] Nevry M, Kanocsy P, Vranova H, et al. Effect of entacapone on plasma hyperhomocysteine levels in Parkinson's disease patients[J]. Neurol Sci, 2010, 31(5): 565-569.
- [3] Aminur R, Ratan DG, Firoz AQ, et al. Relationship between homocysteine and ischemic stroke[J]. J Medicine, 2013, 14(1): 47-51.
- [4] 王海利,谈颂,宋波,等. H 型高血压与缺血性脑卒中预后的关系[J]. 中华医学杂志,2012,92(17): 1183-1186.
- [5] Ashjasadeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of homocysteine level as a risk factor among patients with ischemic stroke and its subtypes[J]. Iran J Med Sci, 2013, 38(3): 233-239.
- [6] 刘力生. 中国高血压防治指南[J]. 中华高血压杂志,2010, 18(1): 11-30.
- [7] 方根强. 叶酸干预治疗对 H 型老年高血压患者 Hcy 水平和心血管事件的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2015, 12(5): 32-35.
- [8] Yücel K, Bekçi TT, Taner A, et al. Homocysteine levels in patients with masked hypertension[J]. Anadolu Kardioloii Dergisi, 2014, 14(4): 357-362.
- [9] 翟莉红. 缺血性脑卒中患者血清同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 山东医药,2015,55(42): 94-95.
- [10] 许秋岩,李向君,吴学敏,等. 高校社区 H 型高血压的发病特点及叶酸在 H 型高血压中的治疗作用[J]. 哈尔滨医科大学学报,2016,50(2): 127-130.
- [11] Goldman N, Gleit DA. Quantifying the value of biomarkers for predicting mortality[J]. Annals of Epidemiology, 2015, 25(12): 901-906.
- [12] Kuebler U, Linnebank M, Semmler A, et al. Plasma homocysteine levels increase following stress in older but not younger men[J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38(8): 1381-1387.
- [13] 张医虎,寿松涛,刘艳存,等. 依那普利叶酸片治疗 H 型高血压效果的 Meta 分析[J]. 山东医药,2015,55(17): 54-56.
- [14] Guo SX, Pang HR, Guo H, et al. Ethnic differences in the prevalence of high homocysteine levels among low-income rural Kazakh and Uyghur adults in far western China and its implications for preventive public health[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(5): 5373-5385.
- [15] Simo TN, Lozovoy MA, Simo AN, et al. Reduced-energy cranberry juice increases folic acid and adiponectin and reduces homocysteine and oxidative stress in patients with the metabolic syndrome[J]. Br J Nutr, 2013, 110(10): 1885-1894.
- [16] 万恒,鲁玉涛,宗晓琳. H 型高血压与脑卒中研究进展[J]. 四川生理科学杂志,2017,39(3): 158-160.

(收稿日期:2017-11-09)

本栏目由

重庆赢英康医疗器械有限公司

协办