

叶酸辅助治疗对H型高血压患者血浆同型半胱氨酸和血压水平的影响

陆少锋*, 梁剑梅, 李秀华, 赵冠耀(佛山市高明区人民医院, 广东 佛山 528500)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)08-0716-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.08.16

摘要 目的:观察叶酸辅助治疗对H型高血压患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)和血压水平的影响。方法:将我院176例H型高血压患者随机分为试验组(83例)和对照组(93例),两组患者均给予常规降压药物治疗,试验组同时口服叶酸5 mg,每日1次。两组疗程均为6个月。观察两组患者治疗前及治疗6个月后血浆Hcy水平和动态血压水平的变化,并观察不良反应情况。结果:与治疗前及对照组患者比较,试验组患者治疗6个月后血浆Hcy水平显著下降($P<0.05$);试验组及对照组患者治疗6个月后血压水平均较治疗前显著下降($P<0.05$),而组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),但试验组非杓型血压发生率较对照组显著下降($P<0.05$)。两组均未见明显不良反应发生。结论:叶酸治疗可以降低H型高血压患者血浆Hcy水平,降低非杓型血压发生率。

关键词 叶酸;H型高血压;同型半胱氨酸;血压;非杓型血压

Effects of Folic Acid on Plasma Homocysteine and Blood Pressure in Patients with Type H Hypertension

LU Shao-feng, LIANG Jian-mei, LI Xiu-hua, ZHAO Guan-yao(Foshan Gaoming District People's Hospital, Guangdong Foshan 528500, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effect of folic acid on plasma homocysteine (Hcy) and blood pressure in patients with type H hypertension. METHODS: 176 patients with type H hypertension were randomized into trial group (83 cases) and control group (93 cases). They were both given routine antihypertensive drugs for 6 months. The patients in the trial group were additionally given oral folic acid 5 mg once a day. The changes of plasma Hcy level and ambulatory blood pressure (ABP) were observed in the two groups before treatment and 6 months after treatment. Adverse drug reactions were also observed. RESULTS: Compared with before treatment and control group, the plasma Hcy level of patients in trial group was reduced significantly after 6 months treatment ($P<0.05$); compared with before treatment, the levels of blood pressure in 2 groups were decreased significantly after 6 months treatment ($P<0.05$); there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$); the incidence of non-dipper hypertension in the trial group was lower than in control group ($P<0.05$). No significant adverse drug reaction was found in 2 groups. CONCLUSION: Folic acid can reduce the level of plasma Hcy and decrease the incidence of non-dipper hypertension in patients with type H hypertension.

KEY WORDS Folic acid; Type H hypertension; Homocysteine; Blood pressure; Non-dipper hypertension

2002年“中国居民营养与健康状况调查”数据显示,我国成人高血压患病率为18.8%,据此估计全国约有2亿高血压患者。高血压是脑卒中、冠心病等疾病重要的危险因素,血压水平与心血管疾病的发病风险呈正相关。

同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是蛋氨酸代谢过程的中间产物,叶酸缺乏时,Hcy代谢受阻,就会使其血液中浓度增加。血浆Hcy水平在10 $\mu\text{mol/L}$ 以上称为高Hcy血症或Hcy水平升高^[1],伴有Hcy水平升高的高血压被定义为H型高血

[J].临床医药实践,2011,20(9):711.

[4] 张明园.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,1993:122-203.

[5] 邵爱民.盐酸氟西汀治疗脑卒中后抑郁症的疗效观察[J].中国药房,2012,23(4):308.

[6] 宋学云,刘素萍,苗冬云.西替普兰与帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁症的对照研究[J].中外医疗,2009(21):2.

[7] 孙祥喜,赵国祥,袁文林,等.文拉法辛治疗首发脑卒中患者卒中后抑郁58例对照分析[J].临床医学工程,2011,18(4):574.

[8] 顾牛范,李华芳,舒良,等.文拉法辛缓释剂治疗抑郁症的
* 主管药师,本科。研究方向:医院药学管理、临床药学。电话:0757-88667610。E-mail:gmyrsiyaoku@163.com

双盲、随机、平行对照、多中心临床研究[J].中国新药与临床杂志,2002,21(2):66.

[9] 蒋义翔.文拉法辛对脑卒中后抑郁症患者抑郁症状、运动功能和神经功能康复的影响[J].中国现代医生,2011,49(8):52.

[10] 杜彪.瑞波西汀与氟西汀治疗抑郁症的系统评价[J].中国医院药学杂志,2011,31(6):480.

[11] 崔超巍,贺淑静.瑞波西汀治疗脑卒中后抑郁症疗效及安全性评价[J].临床医学,2011,31(1):30.

[12] 李乐华,张宏耕,陈晋东,等.瑞波西汀与氟西汀治疗抑郁症的疗效和安全性对照研究[J].中国行为医学科学,2006,15(8):721.

(收稿日期:2012-03-15 修回日期:2012-10-30)

压^[2]。一项国内6个城市的研究数据^[3]显示,我国成年高血压患者平均Hcy水平为15 μmol/L,约75%的患者(男性91%,女性63%)伴有血浆Hcy水平升高。高Hcy血症已成为继高血压、高血脂、糖尿病、吸烟、肥胖等因素之后动脉粥样硬化的又一独立危险因素^[4-5]。

大量研究证实,高血压和血浆Hcy水平升高在导致心脑血管事件上具有协同作用。Graham IM等^[6]研究发现,Hcy升高合并高血压者的心脑血管疾病风险升高了10.3倍。对于高血压患者而言,降低发生心脑血管疾病危险的关键不仅在于降压,而且更要强调多种危险因素的控制。本研究观察了叶酸辅助治疗对H型高血压患者血浆Hcy及血压水平的影响,以探讨血浆Hcy水平降低致心脑血管事件的减少是否与血压水平的下降及昼夜节律的改变有关。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008年5月—2011年6月在我院门诊或住院治疗的高血压患者,测定血浆Hcy水平,选择血浆Hcy>10 μmol/L并同时符合1999年世界卫生组织制定的高血压诊断标准的原发性高血压患者176例,其中男性94例,女性82例。排除标准:①继发性高血压;②严重心脏衰竭,肝、肾、肺功能不全和肿瘤患者;③近4周内曾服用叶酸或类似药物者;④不能坚持随访者。将入选病例随机分为试验组与对照组,其中对照组93例,试验组83例,受试患者皆已知情并签署知情同意书。两组患者发病年龄、性别、病程、吸烟情况、血糖水平、血脂水平等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄,岁	性别/例		病程,年	吸烟,例	空腹血糖,mmol/L	低密度脂蛋白胆固醇,mmol/L
			男性	女性				
试验组	83	68.2±9.5	44	39	6.9±1.1	44	5.34±1.56	2.51±0.68
对照组	93	65.7±8.9	50	43	7.1±1.0	48	5.19±0.86	2.52±0.56

1.2 治疗方法

两组患者均接受常规降压药物治疗(均为长效降压药物),并强调生活方式改变,试验组同时给予叶酸5 mg,口服,每日1次。两组疗程均为6个月。

1.3 检测方法 & 指标

两组患者在试验前及试验6个月后检测血浆Hcy水平,应用高效液相色谱(HPLC)法测定血浆Hcy浓度。并且,分别在试验前及试验6个月后行动态血压监测。动态血压监测采用MOBIL-O-GRAPH型无创性便携式动态血压分析系统,以袖带缚于受试者左上臂,设定白天时段(6:00—22:00)和晚上时段(22:00—6:00),白天每30分钟自动充气测压,夜间每1小

时自动充气测压,记录并储存各血压值,连续监测24 h。受试者日常活动不限,受试时上臂放松即可。24 h共获得血压读数48~50次,如24 h内有效的监测次数<应获得次数的90%或者连续缺漏资料>1 h者,重复监测。利用获得的动态血压数据统计、分析以下指标:①24 h平均收缩压(24h SBP)、舒张压(24h DBP);②白天平均收缩压(dSBP)、舒张压(dDBP);③夜间平均收缩压(nSBP)、舒张压(nDBP);④夜间血压下降的百分比[(白天血压均值-夜间血压均值)/白天血压均值×100%]。如果夜间血压下降的百分比≥10%,称为杓型血压;反之,称为非杓型血压。另外,治疗期间观察两组不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

运用SPSS 13.0统计学软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验,组内治疗前、后比较采用配对t检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血浆Hcy水平比较

两组患者治疗前血浆Hcy水平及对照组治疗前、后血浆Hcy水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),试验组治疗6个月后血浆Hcy水平与治疗前及同期对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血浆Hcy水平比较(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of plasma Hcy levels between 2 groups before and after treatment (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前Hcy水平	治疗6个月后Hcy水平
试验组	83	20.03±3.89	9.58±3.24
对照组	93	19.47±3.82	19.04±4.06

2.2 两组患者治疗前后动态血压水平比较

两组患者治疗前24 h SBP、24 h DBP、dSBP、dDBP、nSBP、nDBP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗6个月后24 h SBP、24 h DBP、dSBP、dDBP、nSBP、nDBP均较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组治疗6个月后各血压指标虽比对照组有所降低,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3(1 mm Hg=0.133 kPa)。另外,治疗前试验组与对照组的非杓型血压发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),而治疗后试验组非杓型血压发生率较对照组显著降低,差异有统计学意义($\chi^2=6.07, P=0.014$),详见表4。

2.3 不良反应

两组患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

研究^[6-9]发现,血浆Hcy水平升高导致心脑血管事件发生率增加可能与以下机制有关:(1)血浆Hcy水平增高时,促使氧自由基和过氧化氢生成,损伤血管内皮细胞,使内皮素(Endo-

表3 两组患者治疗前后动态血压水平比较(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of ABP between 2 groups before and after treatment (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	24 h SBP		24 h DBP		dSBP		dDBP		nSBP		nDBP	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
试验组	83	144.2±9.1	121.8±8.9	93.3±6.9	79.5±7.4	154.7±9.2	124.7±7.9	96.1±4.2	84.4±2.4	149.8±8.9	119.9±6.7	92.5±4.6	80.1±3.4
对照组	93	142.8±8.9	124.1±7.9	94.7±7.1	81.1±8.2	152.9±9.8	126.1±8.2	95.7±5.8	85.2±3.6	147.6±9.4	121.1±7.3	91.8±5.4	81.2±4.5

表4 两组患者治疗前后非杓型血压发生率比较

Tab 4 Comparison of the incidence of non-dipper hypertension between 2 groups before and after treatment

组别	n	治疗前		治疗6个月后	
		非杓型血压,例(%)	杓型血压,例	非杓型血压,例(%)	杓型血压,例
试验组	83	51(61.4)	32	31(37.3)	52
对照组	93	57(61.3)	36	52(55.9)	41

thelin, ET)分泌增加,而一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子(VEGF)分泌减少,从而促进血管平滑肌收缩,诱发血管痉挛、血小板聚集及黏附。(2)Hcy氧化过程中产生的氧自由基、过氧化氢促使低密度脂蛋白(LDL)氧化,氧化型的LDL是细胞毒性物质,也可造成血管内皮细胞的损害,从而有利于血液中单核细胞、LDL等进入内皮下间隙,增加泡沫细胞生成,促进脂质斑块的形成。(3)Hcy可促使血管平滑肌细胞DNA的合成,还可以使动脉血管平滑肌细胞内Cyclin mRNA和fos原癌基因表达增强,诱导静止期细胞进入分裂期,使血管平滑肌细胞增生。(4)Hcy可使血小板存活时间缩短,使血小板黏附性、聚集性增加,增加血小板凝血恶烷的产生,激活血小板的黏附和凝血因子V的活性,影响血栓调节素的表达,使血栓易于发生。(5)Hcy可增加凝血因子V和X的活性,抑制组织纤溶酶活性物的活性,降低抗血栓形成因子III和IV的活性和纤溶物质的作用。(6)Hcy可通过生成活性氧基团活化核因子,诱导细胞黏附分子和趋化因子的表达,促进动脉粥样硬化形成。这些因素可能共同作用促进动脉硬化及心脑血管事件的发生。

血压昼夜节律异常是脑卒中、心肌梗死、冠心病、左心室肥厚、颈动脉粥样硬化斑块、心血管死亡和全因死亡的重要危险因素及预测因子。而血管弹性下降、炎症反应、氧化应激、交感神经张力增高、血小板聚集活性增加等可能是导致血压昼夜节律异常的原因^[10-13]。

本试验发现,试验组(叶酸辅助治疗)血浆Hcy水平较对照组下降,差异有统计学意义。虽试验组与对照组治疗后血压水平比较差异无统计学意义,但试验组非杓型血压发生率(37.3%)较对照组(55.9%)显著降低,差异有统计学意义。Hcy是蛋氨酸代谢过程的中间产物,叶酸可在细胞内转化为四氢叶酸,为Hcy降解途径中重新合成蛋氨酸提供甲基供体,因此补充叶酸可降低血浆Hcy水平。叶酸治疗可以降低H型高血压患者心血管事件发生率的确切机制尚未明确,推测补充叶酸减少非杓型血压的发生、改善血压昼夜节律的作用可能与其降低血浆Hcy水平的作用有关。血浆Hcy水平的降低有助于减少氧自由基和过氧化物的生成,减轻血管内皮细胞的损伤及动脉硬化,改善血管弹性及血小板聚集功能。补充叶酸降低H型高血压心血管事件发生率的机制或许部分与血压昼夜节律改善有关。

本研究选择的病例多为老年高血压患者,且未合并严重的靶器官损害,所选样本较局限。建议进行多中心临床研究,进一步探讨叶酸辅助治疗对H型高血压患者血压昼夜节律及心血管事件发生率的影响及其机制。

参考文献

[1] Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline[J]. *Circulation*, 2006, 113(10):409.

[2] 胡大一,徐希平.有效控制“H型”高血压-预防卒中的新思路[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(12):976.

[3] 李建平,霍勇,刘平,等.马来酸依那普利叶酸片降压、降同型半胱氨酸的疗效和安全性[J]. *北京大学学报:医学版*, 2007, 39(6):614.

[4] Stankovic S, Majkic-Singh N. Genetic aspects of ischemic stroke: coagulation, homocysteine, and lipoprotein metabolism as potential risk factors[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2010, 47(2):72.

[5] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project[J]. *JAMA*, 1997, 277(22):1775.

[6] Obeid R, Herrmann W. Homocysteine and lipids: S-adenosyl methionine as a key intermediate[J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(8):1215.

[7] 丁雪明,唐诵,何龙锦,等.进展性卒中患者血浆同型半胱氨酸的测定及其临床意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2007, 11(2):87.

[8] Buccianti G, Baragetti I, Bamonti F, et al. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease[J]. *Nephrol*, 2004, 17(3):405.

[9] Ghorbanihaghjo A, Javadzadeh A, Argani H, et al. Lipoprotein (a), homocysteine, and retinal arteriosclerosis[J]. *Mol Vis*, 2008, 14(9):1692.

[10] Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the ohasama study[J]. *Hypertension*, 2006, 47(2):149.

[11] de la Sierra A, Redon J, Banegas JR, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 2009, 53(3):466.

[12] Holt-Lunstad J, Steffen PR. Diurnal cortisol variation is associated with nocturnal blood pressure dipping[J]. *Psychosom Med*, 2007, 69(14):339.

[13] Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(9/10):904.

(收稿日期:2012-04-20 修回日期:2012-07-30)