

叶酸对伴有高同型半胱氨酸血症高血压患者的脑梗死发病率的影响研究

冯智敏^{1*}, 雷露雯¹, 刘家欣²(1. 南方医科大学附属南海医院/佛山市南海区人民医院, 广东 佛山 528200; 2. 广东药学院, 广州 510006)

中图分类号 R969.3; R287 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2447-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.18

摘要 目的: 探讨不同剂量的叶酸在治疗伴有高同型半胱氨酸血症(HHcy)的高血压患者中, 对同型半胱氨酸(Hcy)的浓度及脑梗死发生率的影响。方法: 收集我院2011—2012年H型高血压患者200例, 在常规治疗的基础上随机分为对照组(未给予叶酸)、叶酸治疗A组(给予叶酸片1 mg, qd)、叶酸治疗B组(给予叶酸片5 mg, qd)。所有观察对象随访48周, 分析患者治疗前、后的Hcy浓度及脑梗死发生率的情况。结果: 叶酸治疗A组患者的Hcy浓度从治疗前的(21.63±8.5)μmol/L下降至治疗后的(15.14±5.95)μmol/L; 叶酸治疗B组患者的Hcy浓度从治疗前的(23.98±5.44)μmol/L下降至治疗后的(16.79±3.80)μmol/L; 对照组患者的Hcy浓度由治疗前的(21.87±5.49)μmol/L下降至治疗后的(21.68±5.43)μmol/L。叶酸治疗A组与叶酸治疗B组血Hcy显著降低, 与对照组比较差异有统计学意义($F=29.048, P=0$)。叶酸治疗A组发生脑梗死9例(13%), 叶酸治疗B组发生脑梗死8例(12%), 对照组发生脑梗死10例(15%), 各叶酸治疗组与对照组比较差异均无统计学意义($\chi^2=0, P=1.00$)。结论: 口服叶酸片能降低H型高血压患者的Hcy浓度, 但不呈剂量依赖性; 在为期48周的随访期间未降低脑梗死的发生率。

关键词 高同型半胱氨酸血症; 同型半胱氨酸; 脑梗死; 高血压; 叶酸

Effects of Folic Acid on the Incidence of Cerebral Infarction in Patients with Hyperhomocysteinemia Hypertension

FENG Zhi-min¹, LEI Lu-wen¹, LIU Jia-xin²(1. Nanhai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan Nanhai District People's Hospital, Guangdong Foshan 528200, China; 2. Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of different doses of folic acid on homocysteine (Hcy) concentration and the incidence of cerebral infarction in patients with hyperhomocysteinemia (HHcy) hypertension. METHODS: 200 cases of HHcy hypertension were collected from our hospital from 2011 to 2012. They were randomly divided into control group (not given folic acid), folic acid treatment group A (Folic acid tablets 1 mg, qd) and folic acid treatment group B (Folic acid tablets 5 mg, qd), based on conventional treatment. After 48 weeks of follow-up, the Hcy concentration and the incidence of cerebral infarction were analyzed statistically before and after treatment. RESULTS: The concentration of Hcy was decreased from (21.63±8.5) μmol/L to (15.14±5.95) μmol/L in folic acid treatment group A, and from (23.98±5.44) μmol/L to (16.79±3.80) μmol/L in folic acid treatment group B. The concentration of Hcy was decreased from (21.87±5.49) μmol/L to (21.68±5.43) μmol/L in control group. In group A and group B with folic acid treatment, the concentration of Hcy was significantly reduced, there was statistically significant difference compared with control group ($F=29.048, P=0.00$). 9 cases suffered from cerebral infarction in folic acid treatment group A (13%), and 8 cases in folic acid treatment group B (12%) and 10 cases in control group (15%). There was no statistical significance between folic acid treatment groups and control group ($\chi^2=0, P=1.00$). CONCLUSIONS: Oral dose of folic acid can decrease the concentration of Hcy in patients with HHcy hypertension, but not in a dose-dependent manner. During 48 weeks of follow-up period, the incidence of cerebral infarction has no statistical difference.

KEY WORDS Hyperhomocysteinemia; Homocysteine; Cerebral infarction; Hypertension; Folic acid

脑梗死是严重危害人类健康和生命的主要疾病之一, 有着较高的死亡率和致残率。据世界卫生组织一项多国参与的项目——监测心血管疾病的发病趋势和影响因素(MONICA项目)最新发表的数据显示, 我国脑梗死患者仍以每年8.7%的速度增长^[1]。而我国高血压、糖尿病、血脂异常、肥胖等疾病的发病率均低于西方国家, 因此单纯用传统危险因素并不能完全解释中国脑梗死高发的现状。近年来, 一个新的、重要的、独立的脑梗死危险因素——高同型半胱氨酸血症(HHcy), 正

日益受到人们的关注^[2]。

研究^[1]表明, 同型半胱氨酸(Hcy)是导致心脑血管事件尤其是脑梗死发生的一个重要危险因素。Hcy每升高5 μmol/L, 脑梗死的风险将增加59%, 缺血性心脏病的风险将升高约32%; 而Hcy每降低3 μmol/L, 可降低脑梗死风险约24%^[3]。而且, 两者具有增加心脑血管事件风险的显著协同作用^[4-5]。有学者把伴有Hcy水平升高(≥10 μmol/L)的高血压称为H型高血压^[6]。文献研究^[7]发现, 中国高血压人群伴有Hcy升高的比例高达75%。目前, 已知最安全、有效的降低血Hcy的方案为补充叶酸, 但是对于补充叶酸的量及疗程还存在争议, 尚未

* 副主任药师。研究方向: 医院药学、合理用药。电话: 0757-86339683。E-mail: 13702422405@139.com

达成共识。因此,本研究将观察不同剂量叶酸对H型高血压患者脑梗死发生率的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2011—2012年到我院就诊的高血压患者,诊断符合《中国高血压防治指南》^[1]。将血浆Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 者列为H型高血压,剔除合并有脑梗死、糖尿病患者,共得到患者200例。其中男性135例,女性65例,年龄 (67.47 ± 11.35) 岁。

1.2 分组

将200例患者在常规治疗的基础上随机分为对照组(不给予叶酸治疗)、叶酸治疗A组(给予叶酸片1 mg, qd)、叶酸治疗B组(叶酸片5 mg, qd)3组。所有观察对象随访48周,收集治疗前、后48周患者的血Hcy浓度及随访期间各组患者脑梗死的发生率。本研究均经患者知情同意,并经医院伦理委员会审查通过。

1.3 观察指标

1.3.1 血浆Hcy浓度。所有患者均在治疗前、后48周抽取静脉血5 ml, 3 000 r/min离心,立即分离新鲜血浆。采用日产生化分析仪7600-020检测血浆Hcy浓度,试剂盒由四川迈克生物科技股份有限公司提供,严格按照说明书操作,单位以 $\mu\text{mol/L}$ 表示。

1.3.2 脑梗死发生率。脑梗死的诊断符合全国第4届脑血管病学术会议修订的诊断标准,并经头颅CT或磁共振检查证实。

1.4 统计方法

采用SPSS 19.0统计软件进行统计分析。血Hcy水平用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前、后的Hcy浓度分析采用配对 t 检验,不同组别患者之间的比较用One-way ANOVA分析;不同组别患者脑梗死发生率的比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前、后各组血Hcy浓度的变化

叶酸治疗A组患者血Hcy浓度从治疗前的 $(21.63 \pm 8.5) \mu\text{mol/L}$ 下降至治疗后的 $(15.14 \pm 5.95) \mu\text{mol/L}$;叶酸治疗B组患者血Hcy浓度从治疗前的 $(23.98 \pm 5.44) \mu\text{mol/L}$ 下降至治疗后的 $(16.79 \pm 3.80) \mu\text{mol/L}$;对照组患者血Hcy由治疗前的 $(21.87 \pm 5.49) \mu\text{mol/L}$ 下降至 $(21.68 \pm 5.43) \mu\text{mol/L}$ 。叶酸治疗A组与叶酸治疗B组血Hcy显著降低,与治疗前比较有统计学意义($P < 0.05$)。各组患者治疗前、后Hcy浓度比较见表1。

表1 各组患者治疗前、后Hcy浓度比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of Hcy concentration among those groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前 Hcy, $\mu\text{mol/L}$	治疗48周后 Hcy, $\mu\text{mol/L}$	t	P
对照组	66	21.87 \pm 5.49	21.68 \pm 5.43	4.427	0
叶酸治疗A组	67	21.63 \pm 8.5	15.14 \pm 5.95	20.834	0
叶酸治疗B组	67	23.98 \pm 5.44	16.79 \pm 3.80	36.077	0

2.2 治疗后48周各组血Hcy浓度分析

叶酸治疗A组与叶酸治疗B组在治疗48周后血Hcy显著降低,与对照组相比有统计学意义($F = 29.48, P = 0$),但是叶酸治疗A组与叶酸治疗B组在治疗后48周血Hcy降低无统计学意义($P = 0.66$)。各组患者治疗48周后Hcy浓度比较见表1。

2.3 各组患者脑梗死发生率比较

叶酸治疗A组患者发生脑梗死9例,发生率为13%;叶酸治疗B组患者发生脑梗死8例,发生率为12%;对照组患者发生脑梗死10例,发生率为15%。各叶酸治疗组与对照组比较

差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.00, P = 1.00$),具体见表2。

表2 各组患者脑梗死发生率比较

Tab 2 Comparison of the incidence of cerebral infarction among those groups

组别	例数	脑梗死例数	发生率, %	χ^2	P
对照组	66	10	15	0	1.00
叶酸治疗A组	67	9	13		
叶酸治疗B组	67	8	12		

3 讨论

HHcy是心脑血管疾病的一个独立危险因素^[1],是近年来研究的热点。1969年Kilmer Mccully首次推断血浆中高含量的Hcy可能与动脉硬化有关^[8]。近期的研究还表明HHcy与脑梗死的形成有关^[9]。

Hcy是一种从食物蛋氨酸衍生的含硫氨基酸,在人体内含量甚微。而Hcy在人体内转化需要特定的酶(蛋氨酸合成酶)和辅助因子(维生素B₁₂、叶酸)参与,由于B族维生素和叶酸等物质摄入不足,导致人体内Hcy的代谢途径异常而使Hcy增高。遗传性或获得性因素使得Hcy浓度持续高于正常值,即称为HHcy。HHcy可能通过各种机制致病,包括破坏机体凝血和纤溶之间的平衡、使机体处于血栓前状态造成内皮损伤和功能异常、刺激血管平滑肌细胞增生、破坏机体凝血和纤溶的平衡、影响脂质代谢等,从而增加脑血管疾病的危险性^[10]。

不同剂量的叶酸在降低Hcy浓度的有效性及安全性方面以及降低HHcy高血压患者的Hcy对脑梗死发生率的影响都存在着争议^[11-12]。本文的研究也显示,使用低剂量(1 mg)的叶酸能明显降低HHcy患者中的Hcy,但是与使用高剂量的叶酸(5 mg)在降低血Hcy方面无统计学意义,不存在剂量依赖性。与马如华等^[9]的研究结果相似:0.8 mg的叶酸降Hcy作用最强,而且安全。在本研究为期48周的观察期间,治疗组患者与对照组患者在脑梗死的发生率方面无统计学意义。这样的结果可能与患者服用叶酸的时间及我们观察的时间较短(仅48周)有关。同时,本研究也未对研究对象做基因形态、基础叶酸浓度等检测,这也很有可能影响观察结果的分析。

尽管目前关于叶酸治疗剂量对H型高血压患者脑梗死发生率的影响及降低血Hcy浓度存在争议,需要更大规模的研究加以证实,但是我国最新的《高血压防治指南》(2010年修订版)仍推荐补充叶酸作为H型高血压患者的防治措施之一。

参考文献

- [1] 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].中华心血管病杂志,2011,39(7):579.
- [2] 林东,袁璧钗.高同型半胱氨酸血症与脑梗死的相关研究[J].现代医院,2010,10(3):42.
- [3] 张岩,霍勇.伴同型半胱氨酸升高的高血压:“H型”高血压[J].心血管病学进展,2011,32(1):3.
- [4] 吕晓,莉张,华闰,等.血清同型半胱氨酸水平与脑梗死相关性分析[J].陕西医学杂志,2010,39(7):875.
- [5] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. BMJ, 2002, 325(7 374): 1 202.
- [6] 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): 1 775.
- [7] Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in sub-

维格列汀对新诊断超重2型糖尿病患者炎症因子的影响研究

李彦*,张先祥#,罗涌,王怡,王邦琼,阳皓,徐伟(重庆三峡中心医院内分泌科,重庆 404000)

中图分类号 R977.1*5;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2449-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.19

摘要 目的:观察维格列汀对新诊断超重2型糖尿病患者炎症因子的影响。方法:将新诊断超重2型糖尿病患者34例,随机分为维格列汀组(18例)与吡格列酮组(16例),均给予二甲双胍1.0 g/d,分别给予维格列汀100 mg/d,吡格列酮8 mg/d,疗程12周。观察两组患者治疗前后的炎症因子水平、血糖控制情况、其他代谢指标的变化和不良事件的发生情况。结果:与治疗前比较,两组患者治疗后校正的糖化血红蛋白(HbA_{1c})平均降幅差异无统计学意义($P>0.05$);与吡格列酮组比较,维格列汀组C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素6(IL-6)、内脏脂肪因子降低,脂联素升高更为显著($P<0.01$),体质量下降更为显著($P<0.05$);维格列汀组的胃肠道不良事件(16.67%)多于吡格列酮组(12.50%)。结论:对于新诊断超重2型糖尿病患者,维格列汀降低HbA_{1c}的作用与吡格列酮相似,对炎症因子(CRP、TNF- α 、IL-6、脂联素、内脏脂肪因子)改善更为明显,可能成为胰岛素抵抗治疗新的切入点。

关键词 2型糖尿病;维格列汀;吡格列酮;炎症因子

Effects of Vildagliptin on Inflammatory Factors in Overweight Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes

LI Yan, ZHANG Xian-xiang, LUO Yong, WANG Yi, WANG Bang-qiong, YANG Hao, XU Wei (Dept. of Endocrinology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of vildagliptin on inflammatory factors in overweight patients with newly diagnosed type 2 diabetes. METHODS: 34 overweight patients with newly diagnosed type 2 diabetes were randomly divided into vildagliptin group (18 cases) and pioglitazone group (16 cases). Both were given metformin (1.0 g/d), and then were treated by vildagliptin (100 mg/d) and pioglitazone (8 mg/d) for 12 weeks, respectively. The inflammatory factors level, blood glucose control, other metabolism index and adverse events were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: Compared with before treatment, there was no statistical significance in average decrease of HbA_{1c} between 2 groups after treatment ($P>0.05$). Compared with pioglitazone group, the levels of CRP, TNF- α , IL-6 and visceral fat factor were reduced while adiponectin and body weight was increased significantly in vildagliptin group ($P<0.01$); the incidences of gastrointestinal adverse events were higher in vildagliptin group (16.67%) than in pioglitazone group (12.50%). CONCLUSIONS: For the overweight patients with newly diagnosed type 2 diabetes, vildagliptin shows similar effect as pioglitazone on reducing HbA_{1c}, but is more efficient in improving inflammatory factors (CRP, TNF- α , IL-6, adiponectin and visceral fat factor). It may be a new approach to the treatment for insulin resistance.

KEY WORDS Type 2 diabetes; Vildagliptin; Pioglitazone; Inflammatory factor

胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)是糖尿病的主要发病机制之一。流行病学研究表明,2型糖尿病(T2DM)中IR患病率超过80%^[1]。很多人类及动物模型研究证实,IR是一种慢性低度炎症过程,伴随多种炎症因子如白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)和补体C₃(C₃)等的增高^[2-3]。而炎症因子通过影响胰岛素受体后信号通路,引起脂质代谢异常,导致或加重IR^[4]。IR和炎症反应相互影响,形成恶性循环。打断这一循环,改善IR,已成为T2DM患者治疗的重要靶点,而炎症因子水平也成为评价IR的一类重要指标。

二肽基肽酶IV(Dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)抑制剂是治疗T2DM的新型药,能够特异性抑制DPP-IV,增加胰高血糖素样多肽1(Glucagon-like peptide 1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(Glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)水平,促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素释放,延缓胃排空,改善B细胞功能并阻止其凋亡^[5-6],具有控制血糖而不增加体质量、不会引起低血糖等优点^[7],还具有抑制炎症因子表达、改善内皮细胞功能、降低血脂等作用^[8-9]。

既往研究显示,噻唑烷二酮类药吡格列酮具有改善炎症

groups of individuals: anationwide study[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1/2):153.

[8] 郑杰,刘德山.高同型半胱氨酸血症与脑梗死的研究进展[J].承德医学院学报,2008,25(2):191.

[9] 马如华,卢星文,闫晓英.血浆同型半胱氨酸升高与脑梗死患者颈动脉硬化的关系[J].实用医学杂志,2012,28

(4):600.

[10] 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.

[11] 蒋晖,罗俊.H型高血压临床研究进展[J].心血管病学进展,2012,33(4):491.

[12] Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(4):806.

(收稿日期:2013-03-20 修回日期:2013-04-01)

* 主治医师。研究方向:内分泌学。电话:023-58103562。E-mail:wewin@163.com

通信作者:副主任医师。研究方向:内分泌学。电话:023-58103142。E-mail:99book@163.com