

· 论著 ·

H型高血压与冠心病的关系及外源性叶酸干预效果研究

章衍达, 朱林, 洪梅

【摘要】 目的 探讨H型高血压与冠心病的关系及外源性叶酸干预效果。方法 选取2017年1—11月在南京医科大学第二附属医院内科门诊就诊及住院的高血压患者158例,根据冠状动脉造影结果分为冠心病组78例和非冠心病组80例,并将其中98例H型高血压患者随机分为对照组40例和干预组58例。在个体化降压方案治疗基础上,对照组患者给予安慰剂治疗,干预组患者给予叶酸片治疗;两组患者均治疗3个月。比较冠心病组和非冠心病组患者性别、年龄及血浆同型半胱氨酸(Hcy)、叶酸水平;比较对照组和干预组患者治疗前及治疗后1、3个月血浆Hcy、叶酸水平,并记录随访3个月期间药物相关不良反应及不良心血管事件发生情况。结果 冠心病组与非冠心病组患者性别、年龄及血浆叶酸水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);冠心病组患者血浆Hcy水平高于非冠心病组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,血浆Hcy水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 是高血压并冠心病的独立危险因素[$OR=2.147$, 95%CI(1.060, 4.349)], $P<0.05$ 。治疗前对照组与干预组患者血浆Hcy、叶酸水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后1、3个月干预组患者血浆Hcy水平低于对照组,血浆叶酸水平高于对照组($P<0.05$)。随访期间对照组和干预组患者均未出现药物相关不良反应及不良心血管事件。结论 H型高血压患者冠心病发生风险较高,而补充外源性叶酸可有效降低H型高血压患者血浆Hcy水平,且安全性较高。

【关键词】 高血压; 冠心病; 叶酸; 治疗结果

【中图分类号】 R 544.1 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.05.004

章衍达, 朱林, 洪梅.H型高血压与冠心病的关系及外源性叶酸干预效果研究[J].实用心脑血管病杂志, 2018, 26(5): 17-20. [www.syxnf.net]

ZHANG Y D, ZHU L, HONG M. Relationship between H-type hypertension and coronary heart disease and the intervention effect of exogenous folic acid [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(5): 17-20.

Relationship between H-type Hypertension and Coronary Heart Disease and the Intervention Effect of Exogenous Folic Acid ZHANG Yan-da, ZHU Lin, HONG Mei

Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

Corresponding author: HONG Mei, E-mail: meihong@njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between H-type hypertension and coronary heart disease (CHD) and the intervention effect of exogenous folic acid. **Methods** From January to November 2017, a total of 158 patients (including outpatients and inpatients) with hypertension were selected in the Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, and they were divided into CHD group ($n=78$) and non-CHD group ($n=80$) according to the coronary angiography examination results, thereinto 98 patients with H-type hypertension were randomly divided into control group ($n=40$) and intervention group ($n=58$). Based on individualized antihypertensive therapy, patients in control group received placebo, while patients in intervention group received folic acid tablets; both groups continuously treated for 3 months. Gender, age, plasma levels of homocysteine and folic acid were compared between CHD group and non-CHD group; plasma levels of homocysteine and folic acid were compared between control group and intervention group before treatment, 1 month and 3 months after treatment, incidence of drug-related adverse reactions and cardiovascular events was recorded during the 3-month follow-up, respectively. **Results** No statistically significant differences of gender, age or plasma folic acid level was found between CHD group and non-CHD group ($P>0.05$), while plasma homocysteine level in CHD group was statistically significantly higher than that in non-CHD group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that, plasma homocysteine level equal or over $10 \mu\text{mol/L}$ was the independent risk factor of CHD in patients with hypertension

基金项目: 江苏省科技厅自然科学基金面上项目(SBK200921071); 江苏省卫生计生委科研课题资助项目(H201611)

210011 江苏省南京市, 南京医科大学第二附属医院心内科

通信作者: 洪梅, E-mail: meihong@njmu.edu.cn

[$OR=2.147$, $95\%CI(1.060, 4.349)$, $P<0.05$]. No statistically significant differences of plasma level of homocysteine or folic acid was found between control group and intervention group before treatment ($P>0.05$); 1 month and 3 months after treatment, plasma homocysteine level in intervention group was statistically significantly lower than that in control group, respectively, while plasma folic acid level in intervention group was statistically significantly higher than that in control group ($P<0.05$). No one in control group or intervention group occurred any drug-related adverse reactions or cardiovascular events during follow-up. **Conclusion** H-type hypertension may increase the occurrence risk of CHD, while exogenous folic acid can effectively reduce the plasma homocysteine level in patients with H-type hypertension, with relatively high safety.

【Key words】 Hypertension; Coronary disease; Folic acid; Treatment outcome

H型高血压是一种伴有高同型半胱氨酸血症的原发性高血压。据调查结果显示, H型高血压患者数量约占我国高血压患者总数的75%, 其中男性约占91%、女性约占60%^[1]。GRAHAM等^[2]研究结果显示, H型高血压患者心血管事件发生率是单纯高血压患者的5倍, 同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)作为心脑血管疾病的独立危险因素, 与心脑血管疾病发生发展密切相关。因此, 针对H型高血压患者除控制血压达标外, 降低Hcy亦可获益。本研究旨在探讨H型高血压与冠心病的关系及外源性叶酸干预效果, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年1—11月在南京医科大学第二附属医院心内科门诊就诊及住院的高血压患者158例, 根据冠状动脉造影结果分为冠心病组78例和非冠心病组80例, 并将其中98例H型高血压患者随机分为对照组40例和干预组58例。对照组中男21例, 女19例; 年龄46~87岁, 平均年龄(69.0 ± 9.4)岁。干预组中男37例, 女21例; 年龄36~88岁, 平均年龄(65.2 ± 9.7)岁。对照组和干预组患者性别($\chi^2=0.009$)、年龄($t=1.930$)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经南京医科大学第二附属医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 诊断与排除标准

1.2.1 诊断标准 高血压符合《中国高血压防治指南2010》^[3]中的高血压诊断标准; 冠心病符合《2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS稳定性缺血性心脏病诊断和治疗指南》^[4]中的冠心病诊断标准, 即左前降支、左回旋支和右冠状动脉及其主要分支中至少1支狭窄率 $\geq 50\%$ 或患者有明确冠心病病史。血浆Hcy水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 的高血压为H型高血压^[2]。

1.2.2 排除标准 (1) 合并急慢性感染、肿瘤、血液系统疾病、风湿免疫性疾病、严重肝肾不全者; (2) 近1个月内服用B族维生素(如叶酸、维生素B₁₂、维生素B₆等)制剂者。

1.3 治疗方法 对照组和干预组患者根据具体病情制定个体化降压方案, 将血压控制在140/90 mm Hg

(1 mm Hg=0.133 kPa)以下, 常用降压药物包括硝苯地平控释片(德国拜耳医药保健有限公司生产)、培哚普利吡达帕胺片〔施维雅(天津)制药有限公司生产〕、苯磺酸左旋氨氯地平片〔施慧达药业集团(吉林)有限公司生产〕、呋塞米片(江苏亚邦爱普森药业有限公司生产)、螺内酯片(江苏正大丰海制药有限公司生产)等。在个体化降压方案治疗基础上, 干预组患者给予叶酸片(常州制药厂有限公司生产)治疗, 1片/次, 1次/周; 对照组患者给予安慰剂(南京医科大学第二附属医院提供)治疗, 1片/次, 1次/周。对照组和干预组患者均治疗3个月, 治疗期间保持日常饮食习惯, 未服用其他含叶酸或B族维生素的药物。

1.4 观察指标 采集所有患者空腹12 h后静脉血, 采用全自动血液分析仪检测血浆Hcy、叶酸水平。比较冠心病组和非冠心病组患者性别、年龄及血浆Hcy、叶酸水平; 对照组和干预组患者门诊复诊或电话随访3个月, 比较治疗前及治疗后1、3个月血浆Hcy、叶酸水平, 并记录随访期间药物相关不良反应及不良心血管事件(包括心肌梗死、缺血性脑卒中、出血性脑卒中和心源性死亡)发生情况。

1.5 统计学方法 应用SPSS 22.0统计软件进行数据处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用两独立样本 t 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; 高血压并冠心病影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组与非冠心病组患者性别、年龄及血浆Hcy、叶酸水平比较 冠心病组与非冠心病组患者性别、年龄及血浆叶酸水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 冠心病组患者血浆Hcy水平高于非冠心病组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 见表1)。

2.2 多因素Logistic回归分析 将年龄(赋值: <60 岁=0, ≥ 60 岁=1)、血浆Hcy水平(赋值: $<10 \mu\text{mol/L}$ =0, $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ =1)、血浆叶酸水平(赋值: $<6.59 \mu\text{g/L}$ =0, $\geq 6.59 \mu\text{g/L}$ =1)作为自变量, 将冠心病(赋值: 无=0, 有=1)作为因变量进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, 血浆Hcy水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 是高血压并冠心病

病的独立危险因素 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表 1 冠心病组与非冠心病组患者性别、年龄及血浆 Hcy、叶酸水平比较

Table 1 Comparison of gender, age, plasma levels of Hcy and folic acid between CHD group and non-CHD group

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	Hcy ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	叶酸 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)
冠心病组	78	40/38	64.4 ± 11.1	14.81 ± 6.62	11.06 ± 5.72
非冠心病组	80	41/39	62.7 ± 10.2	12.71 ± 6.25	11.42 ± 4.69
t (χ^2) 值		0.000 ^a	0.964	1.441	2.259
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

注: Hcy=同型半胱氨酸; ^a为 χ^2 值

表 2 高血压并冠心病影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of CHD in patients with hypertension

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
年龄	0.536	0.370	2.095	>0.05	0.585 (0.283, 1.209)
Hcy	0.764	0.360	4.505	<0.05	2.147 (1.060, 4.349)
叶酸	0.416	0.422	0.974	>0.05	1.517 (0.663, 3.468)

2.3 对照组与干预组患者治疗前后血浆 Hcy、叶酸水平比较 治疗前对照组与干预组患者血浆 Hcy、叶酸水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 1、3 个月干预组患者血浆 Hcy 水平低于对照组, 血浆叶酸水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 3 对照组与干预组患者治疗前后血浆 Hcy、叶酸水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of plasma levels of Hcy and folic acid between control group and intervention group before and after treatment

组别	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)			叶酸 ($\mu\text{g/L}$)		
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
对照组	40	17.10 ± 6.24	19.29 ± 11.80	15.91 ± 4.78	12.64 ± 6.67	14.77 ± 7.23	14.05 ± 6.50
干预组	58	16.92 ± 6.40	13.14 ± 3.83	10.72 ± 2.42	11.82 ± 4.72	17.38 ± 5.25	18.09 ± 4.85
t 值		0.279	13.714	18.475	2.451	15.721	11.611
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.4 对照组与干预组患者随访期间药物相关不良反应及不良心血管事件发生情况 对照组与干预组患者随访期间均未出现药物相关不良反应及不良心血管事件。

3 讨论

众所周知, 高血压是心血管疾病的重要危险因素之一, 控制血压可有效降低患者远期心血管事件发生率, 进而改善患者预后。近年来, Hcy 作为心血管疾病的独立危险因素越来越受到临床关注, 血液中 Hcy 水平升高可导致血管内皮细胞功能损伤、血管平滑肌增殖、血小板功能增强等^[5-6], 进而促进心血管疾病发生发展。《中国高血压防治指南 2010》^[3] 明确指出高同型半胱氨酸

血症是心血管疾病的危险因素之一。

Hcy 是一种含硫氨基酸, 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物之一, 其自身并不参与蛋白质合成。Hcy 不仅可以直接损伤血管内皮细胞功能, 还可以通过自氧化产生的活性氧而抑制一氧化氮 (NO) 合成并促进其分解, 从而影响血管内皮细胞功能^[7]。此外, Hcy 还能促进血管平滑肌增殖, 破坏血管结构, 进而导致血管重塑; 增加血小板黏附性, 促进血栓形成; 其通过加重脂代谢紊乱和激活炎症反应等途径而促进动脉粥样硬化形成, 进而增加心血管疾病发生风险^[8-9]。胡兆霆等^[10] 研究结果显示, H 型高血压患者易发生动脉结构改变及功能损伤, 导致卒中中等心脑血管疾病发生风险增加。NAUREEN 等^[11] 研究表明, 血浆 Hcy 水平是冠心病的预测因子, 尤其是预测动脉粥样硬化患者冠心病发生风险。目前主流医学观点认为, 高同型半胱氨酸血症主要与遗传因素和环境因素有关, 如参与 Hcy 合成、代谢的相关酶 (包括 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶、蛋氨酸合成酶及胱硫醚- β -合酶等) 缺陷可导致高同型半胱氨酸血症, 特别是 MTHFR C677T 基因编码区的点突变导致的胱硫醚- β -合酶活性降低^[12]。此外, 叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 缺乏及肾功能不全导致含硫氨基酸排泄下降、甲状腺功能减退、药物 (如卡马西平、异烟肼、贝那普利) 等亦被认为是高同型半胱氨酸血症的重要发病原因^[13]。本研究结果显示, 冠心病组患者血浆 Hcy 水平高于非冠心病组, 提示血浆 Hcy 水平可能与高血压并冠心病有关; 进一步行多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血浆 Hcy 水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 是高血压并冠心病的独立危险因素, 提示 H 型高血压患者冠心病发生风险较高。一项 Meta 分析结果显示, 血 Hcy 每升高 $5 \mu\text{mol/L}$ 则冠心病发生风险增加 33%, 脑卒中发生风险增加 65%, 脑卒中患者再次复发风险增加 74%; 而血 Hcy 每降低 $3 \mu\text{mol/L}$ 则缺血性心脏病发生风险降低 11%, 脑卒中发生风险降低 24%^[14]。因此除血压达标外, 降低血浆 Hcy 水平对降低 H 型高血压患者远期心血管事件发生率和病死率亦至关重要。

B 族维生素 (包括叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂) 与 Hcy 代谢密切相关, 故目前治疗高同型半胱氨酸血症的主要方法是补充叶酸。既往研究结果显示, 血清叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 水平与血清 Hcy 水平呈负相关, 且补充外源性叶酸和维生素 B 可有效降低血清 Hcy 水平^[15] 及抑制动脉粥样硬化^[16]。马来酸依那普利叶酸片属于固定配方制剂, 具有良好的降压、降 Hcy 作用, 但由于依那普利属于血管紧张素转换酶抑制剂, 故部分患者存在不耐受情况。本研究在个体化降压方案治疗基础上补充外源性叶酸, 结果显示, 治疗后 1、3 个月干预组患者血浆 Hcy 水平低于对照组, 血浆叶酸水平高

于对照组,提示补充外源性叶酸能有效降低H型高血压患者Hcy水平。另外,通过调整饮食结构增加叶酸、B族维生素摄入量及运动干预同样具有辅助治疗H型高血压的作用^[17]。目前,关于补充外源性叶酸获益仍存在争议。有研究结果显示,补充叶酸可有效降低H型高血压患者血Hcy水平及心脑血管发生风险^[18];亦有研究结果显示,补充叶酸可有效降低H型高血压患者血Hcy水平,但并不能降低心血管事件发生风险^[19]。CSPPT研究^[20]结果显示,基础叶酸水平较低人群补充外源性叶酸的获益更大,并认为可能是由于叶酸治疗具有一定“天花板效应”,该试验结果或许可以解释多个研究结果相悖的原因。

综上所述,H型高血压患者冠心病发生风险较高,而补充外源性叶酸可有效降低H型高血压患者血浆Hcy水平,且安全性较高。但本研究样本量较小、观察指标较少、随访时间较短,故降低血浆Hcy水平是否降低H型高血压患者远期不良心血管事件发生率及病死率尚未明确,仍有待进一步研究证实。

作者贡献:章衍达、洪梅进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析;章衍达、朱林进行数据收集、整理、分析;章衍达、朱林、洪梅进行结果分析与解释;章衍达负责撰写论文;洪梅负责文章的质量控制及审核;洪梅对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 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): 614-618. DOI: 10.3321/j.issn: 1671-167x.2007.06.015.

[2] GRAHAM I M, DALY L E, REFSUM H M, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project [J]. JAMA, 1997, 277 (22): 1775-1781.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39 (7): 701-708.

[4] FIHN S D, BLANKENSHIP J C, ALEXANDER K P, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 64 (18): 1929-1949.

[5] DONG J, WONG S L, LAU C W, et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress [J]. Eur Heart J, 2012, 33 (23): 2980-2990. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr459.

[6] MCCULLY K S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8 (2): 211-219. DOI: 10.1586/17512433.2015.1010516.

[7] RADENKOVIC M, DJURIC D, JANKOVIC R, et al. The analysis of transduction mechanisms associated with an acute action of homocysteine on isolated rat femoral artery [J]. Acta Physiol Hung,

2014, 101 (4): 448-460. DOI: 10.1556/APhysiol.101.2014.4.6.

[8] PEZZINI A, DEL Z E, PADOVANI A. Homocysteine and cerebral ischemia: pathogenic and therapeutical implications [J]. Curr Med Chem, 2007, 14 (3): 249-263.

[9] AKYÜREK Ö, AKBAL E, GÜNES F. Increase in the risk of ST elevation myocardial infarction is associated with homocysteine level [J]. Arch Med Res, 2014, 45 (6): 501-506. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.08.003.

[10] 胡兆霆, 侯庆臻, 赵素玲, 等. H型高血压患者颈动脉结构和功能变化及与亚临床炎症的相关性 [J]. 南方医科大学学报, 2012, 32 (8): 1175-1178. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2012.08.23.

[11] NAUREEN A, MUNAZZA B, SHAHEEN R, et al. Serum homocysteine as a risk factor for coronary heart disease [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 1900, 24 (1): 59-62.

[12] LIEWA S C, GUPTA E D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases [J]. Eur J Med Genet, 2015, 58 (1): 1-10. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.

[13] JIANG S, PAN M, WU S, et al. Elevation in Total Homocysteine Levels in Chinese Patients With Essential Hypertension Treated With Antihypertensive Benazepril [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22 (2): 191-198. DOI: 10.1177/1076029614565881.

[14] WALD D S, LAW M, MORRIS J K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis [J]. BMJ, 2002, 325 (7374): 1202.

[15] LI J, LI B, QI J, et al. Meta-analysis of clinical trials of folic acid, vitamin B₁₂ and B₆ supplementation on plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2015, 43 (6): 554-561.

[16] 汤华. H型高血压颈动脉粥样硬化机制及依那普利叶酸片干预效果研究 [J]. 中国心血管病研究, 2016, 14 (9): 837-840. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2016.09.019.

[17] 张雅莉, 李玉华, 谢玉平, 等. 营养干预对H型高血压治疗的作用 [J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44 (8): 47-50. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2016.08.017.

[18] SAPOSNIK G, RAY J P, MCQUEEN M, et al. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial [J]. Stroke, 2009, 40 (4): 1365-1372. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529503.

[19] JARDINE M J, KANG A, ZOUNGAS S, et al. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2012, 344: e3533. DOI: 10.1136/bmj.e3533.

[20] HUO Y, LI J, QIN X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial [J]. JAMA, 2015, 313 (13): 1325-1335. DOI: 10.1001/jama.2015.2274.

(收稿日期: 2018-02-11; 修回日期: 2018-05-17)

(本文编辑: 谢武英)