



## • 药物与临床 •

# 甲钴胺联合阿托伐他汀治疗H型高血压患者的临床疗效及其对内质网应激标志蛋白和颈动脉内膜中层厚度的影响

李涛，李靓，杨景美

**【摘要】** 目的 分析甲钴胺联合阿托伐他汀治疗H型高血压患者的临床疗效及其对内质网应激标志蛋白和颈动脉内膜中层厚度(CIMT)的影响。方法 选取攀钢集团总医院2016年10月—2018年8月收治的H型高血压患者120例，采用随机数字表法分为对照组与观察组，每组60例。在常规降压治疗基础上，对照组患者给予阿托伐他汀钙治疗，观察组患者给予甲钴胺+阿托伐他汀钙治疗；两组患者均持续治疗3个月。比较两组患者临床疗效，治疗前后炎性因子〔包括白介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )〕、血管内皮功能指标〔包括内皮素(ET)、一氧化氮(NO)〕水平、同型半胱氨酸(Hcy)水平、内质网应激标志蛋白〔包括肌醇依赖酶1 $\alpha$ (IRE1 $\alpha$ )、内质网氧化还原酶1-L $\alpha$ (Ero1-L $\alpha$ )、蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)、免疫球蛋白重链结合蛋白(BiP)〕水平、CIMT，并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。结果 (1)与对照组比较，观察组患者临床疗效较好( $P<0.05$ )。(2)对照组与观察组患者治疗前IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )；与对照组比较，观察组患者治疗后IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平降低( $P<0.05$ )。(3)对照组与观察组患者治疗前ET、NO、Hcy水平比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )；与对照组比较，观察组患者治疗后ET、Hcy水平降低，NO水平升高( $P<0.05$ )。(4)对照组与观察组患者治疗前IRE1 $\alpha$ 、Ero1-L $\alpha$ 、PERK、BiP水平比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )；与对照组比较，观察组患者治疗后IRE1 $\alpha$ 、Ero1-L $\alpha$ 、PERK、BiP水平降低( $P<0.05$ )。(5)对照组与观察组患者治疗前CIMT比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )；与对照组比较，观察组患者治疗后CIMT减小( $P<0.05$ )。(6)对照组与观察组患者治疗期间不良反应发生率比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 甲钴胺联合阿托伐他汀治疗H型高血压患者的临床疗效较好，可有效减轻患者炎性反应，改善患者血管内皮功能，降低Hcy水平、内质网应激标志蛋白水平及CIMT，且安全性较高。

**【关键词】** H型高血压；甲钴胺；阿托伐他汀；颈动脉内膜中层厚度；内质网应激

**【中图分类号】** R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.017

李涛，李靓，杨景美. 甲钴胺联合阿托伐他汀治疗H型高血压患者的临床疗效及其对内质网应激标志蛋白和颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27 (10) : 91-94. [www.syxnf.net]

LI T, LI L, YANG J M. Clinical effect of mecabalamine combined with atorvastatin in the treatment of H-type hypertension and the impact on endoplasmic reticulum stress marker proteins and carotid intima-media thickness [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (10) : 91-94.

**Clinical Effect of Mecobalamine Combined with Atorvastatin in the Treatment of H-type Hypertension and the Impact on Endoplasmic Reticulum Stress Marker Proteins and Carotid Intima-media Thickness** LI Tao, LI Liang, YANG Jingmei

Department of Cardiovascular Medicine, General Hospital of PanGang Group, Panzhihua 617000, China

Corresponding author: LI Tao, E-mail: 3391124328@qq.com

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical effect of mecabalamine combined with atorvastatin in the treatment of H-type hypertension and the impact on endoplasmic reticulum stress marker proteins and carotid intima-media thickness(CIMT). **Methods** A total of 120 patients with H-type hypertension were selected in General Hospital of PanGang Group from October 2016 to August 2018, and they were divided into control group and observation group according to random number table method, with 60 cases in each group. Based on routine antihypertensive therapy, patients in control group were treated with atorvastatin, while patients in observation group were treated with mecabalamine combined with atorvastatin; both groups were continuously treated for 3 months. Clinical effect, pre- and post-treatment inflammatory cytokines (including IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), indicator of vascular endothelial function (including ET and NO), Hcy, endoplasmic reticulum stress marker

proteins (including IRE1 $\alpha$ , Ero1-L $\alpha$ , PERK and BiP) and CIMT were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was observed during treatment. **Results** (1) Clinical effect in observation group was statistically significantly better than that in control group ( $P<0.05$ ). (2) Compared with those in control group, observation group showed similar IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  before treatment ( $P>0.05$ ), but statistically significantly lower IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  after treatment ( $P<0.05$ ). (3) Compared with those in control group, observation group showed similar ET, NO and Hcy before treatment ( $P>0.05$ ), but statistically significantly lower ET and Hcy, higher NO after treatment ( $P<0.05$ ). (4) Compared with those in control group, observation group showed similar IRE1 $\alpha$ , Ero1-L $\alpha$ , PERK and BiP before treatment ( $P>0.05$ ), but statistically significantly lower IRE1 $\alpha$ , Ero1-L $\alpha$ , PERK and BiP after treatment ( $P<0.05$ ). (5) Compared with that in control group, observation group showed similar CIMT before treatment ( $P>0.05$ ), but statistically significantly thinner CIMT after treatment ( $P<0.05$ ). (6) Compared with that in control group, observation group showed similar incidence of adverse reactions during treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Mecobalamin combined with atorvastatin are significantly effective in treating patients with H-type hypertension, which can effectively relieve the inflammatory reaction, improve the vascular endothelial function, reduce the Hcy, endoplasmic reticulum stress marker proteins and CIMT, with relatively high safety.

**[Key words]** H-type hypertension; Mecobalamin; Atorvastatin; Carotid intima-media thickness; Endoplasmic reticulum stress

高血压可导致血管内皮功能紊乱，且血压与血管内皮损伤程度呈正相关；此外，大部分高血压患者同型半胱氨酸(Hcy)水平高，可进一步激活机体氧化应激反应，破坏血管内皮功能，促进动脉粥样硬化，激活内质网应激反应<sup>[1-2]</sup>。研究表明，Hcy水平升高可使微血管狭窄、变厚及血液处于高凝状态，进而增加颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)，加重炎性反应和血管内皮功能障碍<sup>[3]</sup>。因此，在常规降压药物(包括钙离子通道阻滞剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等)基础上需对高血压患者血管内皮功能紊乱、高Hcy水平进行调控，以达到改善疾病状态，提高降压效果的目的。有研究表明，在常规降压药物治疗基础上使用阿托伐他汀可明显降低高血压患者血压，同时还能改善患者血管内皮功能，延缓动脉粥样硬化进程，进而改善内环境，缓解内质网应激反应<sup>[4]</sup>，但该药对Hcy水平的影响还有待进一步探究。甲钴胺作为内源性辅酶B<sub>12</sub>，可有效降低Hcy水平，减轻血管内皮损伤<sup>[5]</sup>，但目前关于甲钴胺联合阿托伐他汀治疗H型高血压患者的研究报道并不多见。本研究旨在分析甲钴胺联合阿托伐他汀治疗H型高血压患者的临床疗效及其对内质网应激标志蛋白和CIMT的影响，现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取攀钢集团总医院2016年10月—2018年8月收治的H型高血压患者120例，均符合《中国高血压防治指南2010》<sup>[6]</sup>中H型高血压的诊断标准，舒张压为90~110 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或收缩压为140~160 mm Hg。排除标准：(1)合并严重肾、肝等重要脏器功能障碍者；(2)伴有精神性疾病者；(3)合并造血系统疾病及甲状腺疾病者；(4)近1个月内服用叶酸或有高血压服药史者；(5)对本研究所用药物不耐受、治疗依从性较差者。(6)伴有继发性高血压、充血性心力衰竭、心脏瓣膜病者；(7)妊娠期或哺乳期妇女。采用随机数字表法将所有患者分为对照组与观察组，每组60例。对照组患者中男35例，女25例；平均年龄(53.4±5.9)岁；平均病程为(8.1±2.4)年。观察组患者中男37例，女23例；平均年龄(53.7±6.2)岁；平

均病程(7.7±2.3)年。对照组与观察组患者性别( $\chi^2=0.140$ )、年龄( $t=0.262$ )、病程( $t=-0.922$ )比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )，具有可比性。本研究经攀钢集团总医院医学伦理委员会审核批准，所有患者对本研究知情并签署知情同意书，

**1.2 方法** 对照组患者均给予常规降压治疗，包括饮食控制、适量运动、使用降压药物(包括钙离子通道阻滞剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等)，并给予阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司生产，国药准字J20130129)20 mg/次，1次/d。观察组患者在对照组治疗基础上给予甲钴胺片(江苏瑞年前进制药有限公司生产，国药准字H32020689)口服，0.5 mg/次，3次/d。两组患者均持续治疗3个月，治疗期间密切关注血压变化情况。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 临床疗效** 临床疗效判定标准：治疗后患者舒张压下降至正常为显效；治疗后患者舒张压下降10~19 mm Hg或下降<10 mm Hg但已降至正常为有效；治疗后患者血压下降或未达到以上标准则为无效<sup>[6]</sup>。

**1.3.2 炎性因子、血管内皮功能指标、Hcy、内质网应激标志蛋白** 分别于治疗前后早晨抽取两组患者空腹静脉血5 ml，3 000 r/min离心5 min(离心半径13 cm)，留取上清液并置于-70℃下保存待测；白介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测，试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司；内皮素(ET)采用贝克曼发光免疫法进行检测，试剂盒购自解放军总医院科技开发中心；一氧化氮(NO)采用硝酸还原酶法进行检测，试剂盒由南京建成生物工程研究所提供；Hcy采用循环酶法进行检测，试剂盒购自北京九强公司生物科技公司；内质网应激标志蛋白[肌醇依赖酶1 $\alpha$ (IRE1 $\alpha$ )、内质网氧化还原酶1-L $\alpha$ (Ero1-L $\alpha$ )、蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)、免疫球蛋白重链结合蛋白(BiP)]水平采用细胞免疫化学荧光法进行检测，以光密度值表示。

**1.3.3 CIMT** 分别于治疗前后采用彩色经颅多普勒超声仪(美

国SEQUOIA512型)扫查两组患者颈内外动脉长轴、短轴切面以及颈总动脉全程,同时于心室舒张期、侧颈动脉分叉近端下方约1cm处测量长轴切面最厚处,测量3个心动周期,记录CIMT并计算其平均值。

1.3.4 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应发生,包括肌痛、皮疹、腹泻、恶心等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 15.0统计学软件进行数据分析,年龄、病程、炎性因子、血管内皮功能指标、Hey、内质网应激标志蛋白属计量资料,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两独立样本t检验;性别、不良反应属计数资料,采用 $\chi^2$ 检验;临床疗效属等级资料,采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义( $t=2.060$ ,  $P=0.040$ ,见表1)。

2.2 炎性因子 对照组与观察组患者治疗前IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );与对照组比较,观察组患者治疗后IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,见表2)。

2.3 血管内皮功能指标及Hey 对照组与观察组患者治疗前ET、NO、Hey水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );与对照组比较,观察组患者治疗后ET、Hey水平较降低,NO水平升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,见表3)。

2.4 内质网应激标志蛋白 对照组与观察组患者治疗前IRE1 $\alpha$ 、Ero1-L $\alpha$ 、PERK、BiP水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );与对照组比较,观察组患者治疗后IRE1 $\alpha$ 、Ero1-L $\alpha$ 、PERK、BiP水平降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,见表4)。

2.5 CIMT 治疗前对照组患者CIMT为( $1.54 \pm 0.13$ )mm,观察组患者为( $1.57 \pm 0.12$ )mm;治疗后对照组患者CIMT为( $1.23 \pm 0.09$ )mm,观察组患者为( $1.10 \pm 0.08$ )mm。治疗前对照组与观察组患者CIMT比较,差异无统计学意义( $t=1.313$ ,  $P=0.219$ );与对照组比较,观察组患者治疗后CIMT减小,差异有统计学意义( $t=8.362$ ,  $P<0.01$ )。

2.6 不良反应 治疗期间对照组患者不良反应发生率为11.7%,观察组为15.0%;对照组与观察组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.290$ ,  $P=0.591$ ,见表5)。两组患者不良反应较轻,经停药或对症治疗后均完全消失。

表4 两组患者治疗前后内质网应激标志蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 4 Comparison of endoplasmic reticulum stress marker proteins between the two groups before and after treatment

| 组别         | 例数 | IRE1 $\alpha$ |             | Ero1-L $\alpha$ |             | PERK        |             | BiP         |             |
|------------|----|---------------|-------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|            |    | 治疗前           | 治疗后         | 治疗前             | 治疗后         | 治疗前         | 治疗后         | 治疗前         | 治疗后         |
| 对照组        | 60 | 2.35 ± 0.14   | 1.92 ± 0.11 | 2.24 ± 0.15     | 1.86 ± 0.08 | 2.48 ± 0.16 | 2.01 ± 0.13 | 2.18 ± 0.06 | 1.92 ± 0.10 |
| 观察组        | 60 | 2.32 ± 0.13   | 1.52 ± 0.09 | 2.27 ± 0.11     | 1.60 ± 0.07 | 2.42 ± 0.13 | 1.67 ± 0.09 | 2.12 ± 0.07 | 1.38 ± 0.09 |
| <i>t</i> 值 |    | 1.216         | 21.800      | 1.249           | 18.946      | 1.123       | 21.834      | 0.923       | 31.091      |
| <i>P</i> 值 |    | 0.226         | <0.01       | 0.214           | <0.01       | 0.311       | <0.01       | 0.436       | <0.01       |

注:IRE1 $\alpha$ =肌醇依赖酶1 $\alpha$ , Ero1-L $\alpha$ =内质网氧化还原酶1-L $\alpha$ , PERK=蛋白激酶R样内质网激酶, BiP=免疫球蛋白重链结合蛋白

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups

| 组别  | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 |
|-----|----|----|----|----|
| 对照组 | 60 | 23 | 24 | 13 |
| 观察组 | 60 | 32 | 23 | 5  |

表2 两组患者治疗前后炎性因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of inflammatory cytokines between the two groups before and after treatment

| 组别         | 例数 | IL-1 $\beta$ ( $\mu\text{g/L}$ ) |              | IL-6 ( $\text{ng/L}$ ) |            | TNF- $\alpha$ ( $\text{ng/L}$ ) |            |
|------------|----|----------------------------------|--------------|------------------------|------------|---------------------------------|------------|
|            |    | 治疗前                              | 治疗后          | 治疗前                    | 治疗后        | 治疗前                             | 治疗后        |
| 对照组        | 60 | 735.7 ± 42.6                     | 337.6 ± 25.7 | 166.4 ± 32.4           | 89.6 ± 9.7 | 43.4 ± 6.2                      | 29.9 ± 3.6 |
| 观察组        | 60 | 747.3 ± 47.6                     | 315.6 ± 26.3 | 173.5 ± 35.6           | 73.6 ± 6.7 | 45.3 ± 6.3                      | 22.0 ± 3.4 |
| <i>t</i> 值 |    | 1.414                            | 4.632        | 1.625                  | 10.468     | 1.659                           | 12.359     |
| <i>P</i> 值 |    | 0.160                            | <0.01        | 0.107                  | <0.01      | 0.099                           | <0.01      |

注: IL-1 $\beta$ =白介素1 $\beta$ , IL-6=白介素6, TNF- $\alpha$ =肿瘤坏死因子 $\alpha$

表3 两组患者治疗前后血管内皮功能指标、Hey水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of indicators of vascular endothelial function and Hey between the two groups before and after treatment

| 组别         | 例数 | ET ( $\text{ng/L}$ ) |             | NO ( $\mu\text{mol/L}$ ) |            | Hey ( $\mu\text{mol/L}$ ) |            |
|------------|----|----------------------|-------------|--------------------------|------------|---------------------------|------------|
|            |    | 治疗前                  | 治疗后         | 治疗前                      | 治疗后        | 治疗前                       | 治疗后        |
| 对照组        | 60 | 75.6 ± 17.7          | 55.7 ± 14.7 | 34.4 ± 5.7               | 60.5 ± 6.5 | 19.4 ± 4.6                | 12.6 ± 2.2 |
| 观察组        | 60 | 73.7 ± 15.6          | 46.6 ± 12.7 | 33.5 ± 5.5               | 71.2 ± 7.3 | 20.6 ± 4.2                | 8.5 ± 2.2  |
| <i>t</i> 值 |    | 0.645                | 3.603       | 0.881                    | 8.436      | 1.479                     | 15.386     |
| <i>P</i> 值 |    | 0.520                | <0.01       | 0.380                    | <0.01      | 0.142                     | <0.01      |

注: ET=内皮素, NO=一氧化氮, Hey=同型半胱氨酸

表5 两组患者治疗期间不良反应情况(例)

Table 5 Incidence of adverse reactions in the two groups during treatment

| 组别  | 例数 | 肌痛 | 皮疹 | 腹泻 | 恶心 |
|-----|----|----|----|----|----|
| 对照组 | 60 | 2  | 2  | 2  | 3  |
| 观察组 | 60 | 2  | 1  | 2  | 2  |

## 3 讨论

高血压是导致心脑血管疾病的常见危险因素,长期高血压可引起慢性肾脏病、心力衰竭、脑卒中等高危并发症;H型高血压指伴有高同型半胱氨酸血症的原发性高血压,约占高血压的75%<sup>[7-8]</sup>。Hey是蛋氨酸在细胞内的代谢中间产物,其水

平升高可引起血管内皮损伤并促进动脉粥样硬化，继而引起高脂血症、外周血管疾病、神经退行性疾病<sup>[9]</sup>。甲钴胺作为内源性辅酶B<sub>12</sub>，可通过调控蛋氨酸合成而有效降低血浆Hcy水平，减轻血管内皮损伤，减小血管内膜厚度<sup>[10]</sup>。目前，临床上有效控制患者血压的治疗方案较多，但对高血压引起的血管内皮损伤、氧化应激反应及炎性反应则需服用他汀类药物进行控制。阿托伐他汀具有抗炎、保护血管内皮功能等作用，并可通过抑制肝脏合成胆固醇而促进低密度脂蛋白的摄取、分解及代谢，从而抑制动脉粥样硬化、降低血脂，同时还可降低血管炎性因子水平，进而发挥抗炎和降压作用<sup>[9-11]</sup>。

本研究结果显示，与对照组比较，观察组患者临床疗效较优，IL-1β、IL-6、TNF-α、ET水平降低，NO水平升高，CIMT减小，提示甲钴胺联合阿托伐他汀治疗H型高血压患者的临床疗效较好，可有效减轻患者炎性反应，改善患者血管内皮功能，降低动脉粥样硬化程度，分析其作用机制可能是：甲钴胺联合阿托伐他汀可通过抑制羟甲基戊二酰辅酶A还原酶而抑制内源性胆固醇合成，降低血脂，抑制动脉粥样硬化和斑块氧化应激反应，进而减轻血管内皮损伤和炎性反应<sup>[9]</sup>。

有研究表明，高血压患者体内会大量分泌ET，进而造成血管内皮功能紊乱，引起内质网应激反应，而内质网持续应激可激活凋亡信号通路并诱导细胞凋亡，同时高血压伴高水平Hcy还可直接损伤神经元的蛋白质、核酸等，最终导致细胞坏死<sup>[12-13]</sup>。有研究表明，内质网应激反应可调控血管内皮细胞功能，从而参与动脉粥样硬化过程，BiP是内质网稳态感受器，可与IRE1α、Ero1-Lα、PERK等结合，但当患者血管内皮功能紊乱时，内质网稳态失衡，BiP与IRE1α、Ero1-Lα、PERK解离，未折叠蛋白与BiP结合，进而导致内质网应激标志蛋白游离水平增加<sup>[14]</sup>。本研究结果显示，与对照组患者比较，观察组患者治疗后IRE1α、Ero1-Lα、PERK、BiP水平降低，表明甲钴胺联合阿托伐他汀可有效降低H型高血压患者内质网应激标志蛋白水平，有效修复血管内皮功能，与JIA等<sup>[14]</sup>研究结果一致。本研究结果还显示，对照组与观察组患者治疗期间不良反应发生率间无统计学差异，提示甲钴胺联合阿托伐他汀并未增加H型高血压患者不良反应发生风险。

综上所述，甲钴胺联合阿托伐他汀治疗H型高血压患者的临床疗效较好，可有效减轻患者炎性反应，改善患者血管内皮功能，降低Hcy水平、内质网应激标志蛋白水平及CIMT，且安全性较高；但本研究观察时间较短，样本量较小，而甲钴胺联合阿托伐他汀降低内质网应激标志蛋白水平的作用机制等需进一步研究。

## 参考文献

- [1] 林捷，阮长武，葛智儒，等.阿托伐他汀对高血压患者血管内皮细胞损伤修复及PERK、IRE1α、BiP、Ero1-Lα蛋白表达的影响[J].中国老年学杂志, 2017, 37(19): 4803-4805. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.19.050.
- [2] 肖林，卢丹，黄焯明，等.H型高血压与血管内皮功能和主动脉顺应性的相关性[J].广东医学, 2017, 38(13): 2002-2004.
- [3] 刘时武，王喜玉，马建林，等.H型高血压患者血浆炎性细胞因子水平变化及与颈动脉内膜中层厚度相关性研究[J].中国全科医学, 2015, 18(11): 1236-1239. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.11.003.
- [4] JIA F, WU C, CHEN Z, et al. Atorvastatin attenuates atherosclerotic plaque destabilization by inhibiting endoplasmic reticulum stress in hyperhomocysteinemic mice [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(4): 3574-3580. DOI: 10.3892/mmr.2016.4975.
- [5] 周建华，林建群，朱勇冬，等.叶酸、甲钴胺治疗伴高同型半胱氨酸血症的急性脑梗死患者的效果观察[J].山东医药, 2015, 55(13): 67-68. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.13.029.
- [6] 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].中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-741.
- [7] OGIHARA T, SARUTA T, RAKUGI H, et al. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLmesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial [J]. Hypertens Res, 2015, 38(1): 89-96. DOI: 10.1038/hr.2014.144.
- [8] TULLY P J, DEBETTE S, DARTIGUES J F, et al. Antihypertensive Drug Use, Blood Pressure Variability, and Incident Stroke Risk in Older Adults: Three-City Cohort Study [J]. Stroke, 2016, 47(5): 1194-1200. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012321.
- [9] 肖林，卢丹，黄焯明，等.H型高血压与血管内皮功能和主动脉顺应性的相关性[J].广东医学, 2017, 38(13): 2002-2004. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.13.015.
- [10] 鲍溪荷，徐将，叶山东，等.甲钴胺对T2DM患者血Hcy水平和尿MCP-1、TGF-β1排泄的影响[J].中华疾病控制杂志, 2014, 18(11): 1095-1098.
- [11] 徐炎，侯敏，高鹏，等.氨氯地平联合阿托伐他汀钙片治疗老年高血压合并冠心病患者的临床疗效及对血清Apelin、Hcy水平的影响[J].中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3215-3217. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.13.041.
- [12] WANG Z C, QI J, LIU L M, et al. Valsartan reduces AT1-AA-induced apoptosis through suppression oxidative stress mediated ER stress in endothelial progenitor cells [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(5): 1159-1168.
- [13] SUN Y, ZHANG T, LI L, et al. Induction of apoptosis by hypertension via endoplasmic reticulum stress [J]. Kidney Blood Press Res, 2015, 40(1): 41-51. DOI: 10.1159/000368481.
- [14] JIA F, WU C, CHEN Z, et al. Atorvastatin Inhibits Homocysteine-Induced Endoplasmic Reticulum Stress through Activation of AMP-Activated Protein Kinase [J]. Cardiovasc Ther, 2012, 30(6): 317-325. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00287.x.

(收稿日期: 2019-05-21; 修回日期: 2019-09-09)

(本文编辑: 刘新蒙)