临床研究 文章编号：0253-3626（2011）06-0731-03

叶酸对 H 型高血压同型半胱氨酸水平和主要心血管事件的影响

徐中林，赵义发，吴兰兰
（重庆市第九人民医院心内科，重庆 400700）

【摘 要】目的：探讨叶酸干预治疗对 H 型高血压患者血浆同型半胱氨酸（Homocysteine，Hcy）水平和主要心血管事件（非致死性心肌梗塞、脑梗塞及心血管疾病死亡）的影响。方法：将 264 例高血压合并高 Hcy 的 H 型高血压患者随机分为试验组 124 例和对照组 140 例，试验组和对照组均强调生活方式的改变和正规药物降压等常规治疗，试验组在常规治疗的基础上同时给予口服叶酸 5 mg qd。随访 3 个月后两组患者血浆 Hcy 水平的变化和整个随访期间两组无主要心血管事件生存率情况。结果：与治疗前及对照组相比，试验组叶酸治疗 3 个月后血浆 Hcy 水平显著下降（$P<0.05$），而对照组无明显变化。整个随访期间对照组无主要心血管事件生存率为 85%，试验组为 93.5%，2 组间差异有统计学意义（$P<0.05$）。结论：叶酸干预治疗可以明显降低 H 型高血压患者血浆 Hcy 水平并增加无主要心血管事件生存率。

【关键词】叶酸；H 型高血压；同型半胱氨酸；心血管事件
【中国图书分类法分类号】R544.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-10-29

The effect of folic acid on plasma homocysteine and main cardiovascular events for patients with hyperhomocysteinima-related hypertention

XU Zhong-lin, ZHAO Yi-fa, WU Lan-lan
(*Department of Cardiology, the Ninth People's Hospital of Chongqing*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the effect of folic acid on plasma homocysteine and main cardiovascular events in patients with hyperhomocysteinima-related hypertention. *Methods*: 264 patients with hyperhomocysteinima-related hypertention were randomly divided into two groups. All patients in the two groups were given the routine treatment with antihypertensive drug. 124 patients in the treatment group were given oral folic acid (5 mg/d) in addition to routine treatment. *Results*: The plasma homocysteine in treatment group was reduced significantly compared with that of

作者介绍：徐中林（1973-），男，副主任医师，硕士，
研究方向：高血压、冠心病的基础和临床研究。

hypertension in severe head injury[J]. J Neurosurg, 1977, 47(4): 503-516.

[5] Thiex R, Tsirka S E. Brain edema after intracerebral hemorrhage: mechanisms, treatment options, management strategies, and operative indications[J]. Neurosurg Focus, 2007, 22(5): E6.

[6] Chumlea W C, Guo S S. Bioelectrical impedance and body composition: present status and future directions[J]. Nutr Rev, 1994, 52(4): 123-131.

[7] Cornish B H, Ward L C, Thomas B J, et al. Evaluation of multiple frequency bioelectrical impedance and Cole-Cole analysis for the assessment of body water volumes in healthy humans[J]. Eur J Clin Nutr, 1996, 50(3): 159-164.

[8] Gentili R J, Bradberry T J, Hatfield B D, et al. Brain biomarkers of motor adaptation using phase synchronization[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2009, 2009: 5930-5933.

[9] 何 为，姚德贵，田海燕. 电流场扰动方法和它在颅内异物成像中的应用[J]. 中国医学物理杂志，2001，18（1）：20-22.

[10] Takahashi N, Satou C, Higuchi T, et al. Quantitative analysis of brain edema and swelling on early postmortem computed tomography: comparison with antemortem computed tomography[J]. Jpn J Radiol, 2010, 28(5): 349-354.

[11] Poveda M J, Bernabeu A, Concepción L, et al. Brain edema dynamics in patients with overt hepatic encephalopathy A magnetic resonance imaging study[J]. Neuroimage, 2010, 52(2): 481-487.

[12] Delso G, Martinez-Möller A, Bundschuh R A, et al. Evaluation of the attenuation properties of MR equipment for its use in a whole-body PET/MR scanner[J]. Phys Med Biol, 2010, 55(15): 4361-4374.

[13] Yeo L L, Sharma V K. Role of transcranial Doppler ultrasonography in cerebrovascular disease[J]. Recent Pat CNS Drug Discov, 2010, 5(1): 1-13.

[14] 戴方瑜，唐维国，韩 钊，等. 36 例急性脑出血患者无创脑水肿动态监护仪的临床观察[J]. 浙江临床医学，2008（10）：1313-1314.

[15] 邓益东，龙志刚，欧阳锋，等. 隐球菌脑膜炎无创动态脑水肿监测分析[J]. 中国热带医学，2007，7（3）：381，417.

[16] 秋 昕，陈国华，单 平，等. 无创脑水肿动态监测在自发性脑出血患者中的应用[J]. 神经损伤与功能重建，2008，3（5）：317-318.

（责任编辑：冉明会）

pretreatment and control group after folic acid administration for 3 months ($P<0.05$).The survival rates of none cardiovascular events was 85% in control group and 93.5% in treatment group($P<0.05$). *Conclusion*:The treatment of oral folic acid reduces the level of plasma homocysteine and increases the survival rates of none cardiovascular events in patients with hyperhomocysteinima-related hypertention.

【Key words】folic acid;hyperhomocysteinima-related hypertention;homocysteine;main cardiovascular events

同型半胱氨酸(Homocysteine,Hcy)是体内蛋氨酸代谢途径中形成的一种含硫氨基酸,属于蛋氨酸循环的中间产物,在叶酸的作用下可重新合成蛋氨酸,叶酸缺乏时,Hcy 代谢受阻就会使血液中浓度增加。当人体血浆中的 Hcy 水平在 10 μmol/L 以上时称为高 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子[1,2]。一项 6 城市研究数据显示,我国成年高血压患者伴有高 Hcy 血症者约占 75.5%,这类伴有高 Hcy 血症的原发性高血压,我们定义为 H 型高血压[3,4]。H 型高血压患者的两种危险因素——高血压和高 Hcy 血症,在导致心血管事件上存在明显的协同作用,H 型高血压患者心血管事件发生率较单纯存在高血压的患者高出约 5 倍，较正常人高出约 12 倍[2]。本试验探讨叶酸干预治疗对 H 型高血压这一特殊人群血浆 Hcy 水平和主要心血管事件的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 7 月至 2010 年 4 月在我院门诊或住院治疗的高血压患者，在征得患者同意后同时测定血浆 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 264 例。其中男性 168 例,女性 96 例,年龄在 36~75 岁,平均 60.1 岁,病程最短 2 年,最长 31 年,平均病程 6.9 年。排除标准:(1)继发性高血压;(2)既往曾发生脑卒中或心肌梗塞、心脏骤停的患者;(3)严重心衰,肝肾、肺功能不全和肿瘤患者;(4)近 4 周内曾服用叶酸或类似药物者;(5)不能坚持随访者。把入选病例随机分为试验组与对照组,其中对照组 140 例,试验组 124 例,两组患者性别、年龄、病程、吸烟、血糖、血脂、体重指数、血压水平等指标均衡可比(见表 1)。

表 1 2 组患者性别、年龄、病程等因素分布情况

影响因素	试验组	对照组
性别	(男:女)1.15:1	(男:女)1.17:1
年龄(岁)	59.5 ± 12.4	61.1 ± 11.8
病程(年)	6.8 ± 1.2	7.0 ± 1.1
血糖(mmol/L)	5.2 ± 1.8	5.3 ± 1.5
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.66 ± 1.67	3.68 ± 1.90
体重指数(kg/m^2)	25.5 ± 5.6	26.9 ± 4.8
平均血压水平(mmHg)	108 ± 23.9	110 ± 24.4

2组患者在性别、年龄、病程等因素分布差异无统计学意义($P>0.05$)

1.2 方法

2 组患者均被强调生活方式改变并接受正规降压药物治疗(2 组患者使用药物的种类和剂量无统计学差异),试验组同时给予口服叶酸 5 mg qd。

1.3 观察指标

①叶酸治疗 3 个月后试验组和对照组血浆 Hcy 的变化;②整个随访期间无主要心血管事件生存率(主要心血管事件包括非致死性心肌梗塞、脑梗塞及心血管疾病死亡)。

1.4 统计学方法

运用 SPSS10.0 统计软件,计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,采用独立样本的 t 检验,采用 Log-rank 检验检测无主要心血管事件生存率差异,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组治疗前后血浆 Hcy 水平变化

2 组患者治疗前血浆 Hcy 水平及对照组治疗前后 Hcy 水平差异无统计学意义,试验组叶酸干预治疗 3 个月后血浆 Hcy 水平明显下降,与治疗前及对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

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

组别	Hcy(μmol/L)	
	治疗前	治疗后
试验组(124 例)	19.83 ± 4.02	10.54 ± 3.21*
对照组(140 例)	19.17 ± 3.98	18.94 ± 4.16

注:*,试验组治疗前与治疗后比较 $P<0.05$

2.2 随访期间 2 组主要心血管事件发生情况

随访时间 3~24 个月,平均 14.2 月。随访期间对照组共发生主要心血管事件 21 例,其中脑卒中 14 例,心肌梗塞 4 例,心血管病死亡 3 例,随访期间无主要心血管事件生存率为 85%。试验组共发生主要心血管事件 8 例,其中脑卒中 5 例,心肌梗塞 2 例,心血管病死亡 1 例,随访期间无主要心血管事件生存率为 93.5%。两组比较试验组无主要心血管事件生存率明显高于对照组($P<0.05$),见图 1。

2.3 试验组中发生了主要心血管事件的患者和未发生主要心血管事件的患者的血浆 Hcy 水平比较

试验组中发生主要心血管事件的患者 3 个月时的 Hcy 水平是(16.26±3.78) μmol/L,未发生主要心血管事件组 3 个月时的 Hcy 水平是(10.41±3.02) μmol/L($P<0.05$)。

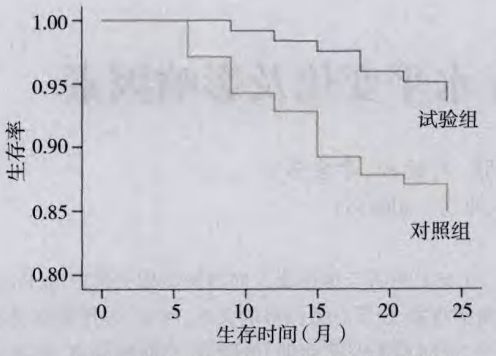


图 1　随访期间试验组和对照组生存率情况

3　讨　论

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子。当与高血压同时存在时，在导致心血管事件上存在明显的协同作用，使心血管事件的发生率成倍增加[4,5]。这类伴有高 Hcy 血症的原发性高血压，我们定义为 H 型高血压，在我国的高血压人群中占有较高比例。Hcy 是蛋氨酸循环的中间产物，叶酸是蛋氨酸循环的重要辅酶，当叶酸缺乏时蛋氨酸循环通路受阻就会导致血液中 Hcy 升高，血中 Hcy 堆积，成为高 Hcy 血症，它在人体血液中的含量超过一定浓度时就会损伤血管内皮细胞，加重凝血过程，形成血栓，导致心血管事件的发生，它若与高血压联手能让脑卒中风险达到健康人群的 12 倍[6]。高 Hcy 血症导致高心血管事件发生率可能与以下机制有关：(1)高 Hcy 可通过生成活性氧基团活化核因子，继之启动细胞粘附因子和趋化因子的转录，使细胞粘附因子和趋化因子的表达明显增多，进而诱导动脉粥样硬化。(2)血 Hcy 水平升高可促使氧自由基和过氧化氢的生成，损伤血管内皮细胞，降低后者释放一氧化氮，使内皮依赖性的血管舒张反应明显减弱 。(3)增加血小板凝血恶烷的产生，激活血小板的粘附和凝血因子 V 的活性，影响血栓调节素的表达。(4)Hcy 使血栓素 B 合成增加，后者缩血管和促血小板凝集作用均可加速动脉粥样硬化和血栓的发生[7,8]。

叶酸是蛋氨酸循环的重要辅酶，补充叶酸则可以降低血中的 Hcy 水平，叶酸降低 Hcy 的作用机制是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，由此而降低 Hcy 的浓度。从本试验我们可以发现，叶酸干预治疗 3 个月后试验组血浆 Hcy 的水平明显下降，由 19.83 μmol/L 下降到 10.54 μmol/L，下降了 46.8%，而对照组叶酸水平无明显变化。进而观察两组患者无主要心血管事件生存率情况，试验组随访期间无主要心血管事件生存率为 93.5%，显著高于对照组的 85%。同时我们对试验组中发生和未发生主要心血管事件的患者治疗 3 个月后的 Hcy 水平进行了比较，发现未发生主要心血管事件的患者血浆 Hcy 水平显著低于发生了主要心血管事件的患者。以上表明叶酸干预治疗使血浆中 Hcy 明显下降是导致这一结果的主要原因。由此可见，叶酸干预治疗可以明显降级 H 型高血压患者血浆 Hcy 水平，并使这一特殊人群的无主要心血管事件生存率增加。

本试验虽然观察到叶酸干预治疗降低 H 型高血压血浆 Hcy 水平并增加无主要心血管事件生存率的现象，但 Hcy 降低后通过什么机制最终降低心血管事件的发生尚需进一步深入研究。此外本研究病例选择均来自于本院，代表性有一定局限，样本量也较小，有条件应进行多中心临床研究，同时还应延长随访的时间。

参　考　文　献

[1] Stankovic S, Majkic S N. Genetic aspects of ischemic stroke: coagulation, homocysteine, and lipoprotein metabolism as potential risk factors[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2010, 47(2): 72–123.

[2] Graham I M, Daly L E, Refsum H M, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease[J]. JAMA, 1997, 277(22): 1775–1781.

[3] 李建平，霍　勇，刘　平，等. 马来酸依那普利叶普利叶酸片降压、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.

[4] Sacco R L, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare 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]. Stroke, 2006, 37(2): 577–617.

[5] Brosnan J T. Homocysteine and cardiovascular disease: interactions between nutrition, genetics and lifestyle[J]. Can J Appl Physiol, 2004, 29(6): 773–780.

[6] Salemi G, Gueli M C, D'Amelio M, et al. Blood levels of homocysteine, cysteine, glutathione, folic acid, and vitamin B12 in the acute phase of atherothrombotic stroke[J]. Neurol Sci, 2009, 30(3): 768–774.

[7] 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): 405–410.

[8] Ghorbanihaghjo A, Javadzadeh A, Argani H, et al. Lipoprotein(a), homocysteine, and retinal arteriosclerosis[J]. Mol Vis, 2008, 14(9): 1692–1697.

（责任编辑：关蕴良）