

叶酸联合贝那普利治疗高血压合并高同型半胱氨酸血症的临床研究

周 骏, 朱 海, 秦 忠

北海市人民医院 心血管内科, 广西 北海 536000

摘要: **目的** 探讨叶酸片联合盐酸贝那普利片治疗高血压合并高同型半胱氨酸血症的临床疗效。**方法** 选择2015年6月—2016年6月北海市人民医院收治的原发性高血压合并高同型半胱氨酸血症患者123例作为研究对象, 所有患者随机分为对照组(63例)和治疗组(60例)。对照组口服盐酸贝那普利片, 10 mg/次, 1次/d。治疗组在对照组的基础上晨起空腹口服叶酸片, 0.8 mg/次, 1次/d。两组患者均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的同型半胱氨酸水平和血压情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为84.13%、96.67%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组同型半胱氨酸水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组同型半胱氨酸水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和脉压差均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 叶酸片联合盐酸贝那普利片治疗高血压合并高同型半胱氨酸血症具有较好的临床疗效, 能降低同型半胱氨酸水平和血压, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 叶酸片; 盐酸贝那普利片; 高血压; 高同型半胱氨酸血症; 同型半胱氨酸

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)07-1273-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.025

Clinical study on folic acid combined with benazepril in treatment of hypertension complicated with hyperhomocysteinemia

ZHOU Jun, ZHU Hai, QIN Zhong

Department of Cardiovascular Medicine, Beihai People's Hospital, Beihai 536000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Folic Acid Tablets combined with Benazepril Hydrochloride Tablets in treatment of hypertension complicated with hyperhomocysteinemia. **Methods** Patients (123 cases) with hypertension complicated with hyperhomocysteinemia in Beihai People's Hospital from June 2015 to June 2016 were randomly divided into control group (63 cases) and treatment group (60 cases). Patients in the control group were *po* administered with Benazepril Hydrochloride Tablets, 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Folic Acid Tablets on an empty stomach in the morning on the basis of the control group, 0.8 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, clinical efficacies were evaluated, and homocysteine levels and blood pressures in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 84.13% and 96.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the homocysteine levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the homocysteine levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, SBP, DBP, and pulse pressure in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Folic Acid Tablets combined with Benazepril Hydrochloride Tablets has clinical curative effect in treatment of hypertension complicated with hyperhomocysteinemia, can decrease homocysteine levels and blood pressure, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Folic Acid Tablets; Benazepril Hydrochloride Tablets; hypertension; hyperhomocysteinemia; homocysteine

收稿日期: 2017-02-09

作者简介: 周 骏(1983—), 男, 广西北海人, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 冠心病和心律失常介入治疗、高血压。E-mail: drjz321@163.com

原发性高血压以血压升高为主要临床表现，常可引起心脑血管等其他器官的病理异常。相关研究提示，同型半胱氨酸是心血管疾病发病的一个独立的、重要的危险因素。当血液中同型半胱氨酸的水平增高，刺激血管壁后，会引起动脉血管的损伤，炎症反应会随之发生，并且造成管壁斑块形成，最终使心脏血流受阻^[1-2]。血中同型半胱氨酸水平、超敏反应蛋白状态与动脉粥样硬化密切相关，是目前比较明确的对高血压的预后影响的重要因素。原发性高血压与同型半胱氨酸血症并发时常常也被称为“H 型高血压”。与普通高血压比较，H 型高血压的预后更为凶险。贝那普利是临床常用的血管紧张素转换酶抑制剂，在体内转换成贝那普利拉后生效，虽然起效作用慢，但维持作用时间长，对心功能指标有良好的改善作用^[3]。叶酸对细胞的分裂生长以及核酸、氨基酸、蛋白质的合成起着重要的作用，临床对于改善贫血等成效显著^[4]。服用叶酸降低血浆同型半胱氨酸水平的手段作为临床治疗 H 型高血压的方案已经得到一定的认同，但治疗中的最佳剂量以及如何同降压药联合能达到最佳效果，仍然是临床工作者不断探索的方向^[5]。本研究拟就叶酸联合贝那普利对高血压合并高同型半胱氨酸血症的干预效果进行分析和评价。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 6 月—2016 年 6 月北海市人民医院收治的原发性高血压合并高同型半胱氨酸血症患者 123 例作为研究对象。其中男 47 例，女 76 例；平均年龄 (57.02 ± 5.07) 岁；体质指数 (BMI) (24.97 ± 5.87) kg/m^2 ；高血压病程 (6.35 ± 2.04) 年，收缩压 (SBP) (156.55 ± 10.84) mmHg (1 mmHg = 133 Pa)，舒张压 (DBP) (102.69 ± 7.74) mmHg，脉压差 (67.89 ± 3.02) mmHg；高血压分级：1 级 35 例，2 级 67 例，3 级 21 例。

诊断标准：高血压的诊断参照《中国高血压防治指南（2010 年修订版）》中的规范^[6]，即在未使用降压药物的情况下，非同日 3 次测量血压，收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg；收缩压 ≥ 140 mmHg 和舒张压 < 90 mmHg 属于单纯性收缩期高血压；或患者既往有高血压史，目前正在使用降压药物，血压虽然低于 140/90 mmHg，也可以诊断为高血压。高同型半胱氨酸血症的诊断标准为血浆同型半胱氨酸浓度 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ ^[6]。

纳入标准：能够配合本研究的确诊原发性高血压患者，同时并发高同型半胱氨酸血症患者；患者知情同意。

排除标准：严重心肝肾肺功能不全者，排除恶性肿瘤、甲状腺功能异常、严重贫血的患者；妊娠和哺乳期妇女；近 10 d 内服用过叶酸、维生素等影响同型半胱氨酸水平的药物者。

1.2 分组与治疗方法

所有患者随机分为对照组 (63 例) 和治疗组 (60 例)。其中对照组男 24 例，女 39 例；平均年龄 (57.33 ± 4.22) 岁；BMI 为 (24.94 ± 5.22) kg/m^2 ；高血压病程 (6.37 ± 1.97) 年，SBP 为 (156.49 ± 10.23) mmHg，DBP 为 (102.32 ± 6.00) mmHg，脉压差 (69.09 ± 2.24) mmHg；高血压分级：1 级 18 例，2 级 34 例，3 级 11 例。治疗组男 23 例，女 37 例；平均年龄 (56.99 ± 6.28) 岁；BMI 为 (25.03 ± 6.09) kg/m^2 ；高血压病程 (6.35 ± 2.70) 年，SBP 为 (156.77 ± 11.09) mmHg，DBP 为 (103.04 ± 7.83) mmHg，脉压差 (68.00 ± 3.14) mmHg；高血压分级：1 级 17 例，2 级 33 例，3 级 10 例。两组在高血压病程、基线血压值、脉压差水平、高血压分级状态上等均未见明显差异，具有可比性。

对照组口服盐酸贝那普利片 (上海新亚药业闵行有限公司生产，规格 10 mg/片，产品批号 150708) 10 mg/次，1 次/d。治疗组在对照组的基础上晨起空腹口服叶酸片 (北京斯利安药业有限公司生产，规格 0.4 mg/片，产品批号 150305) 0.8 mg/次，1 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 临床疗效评价标准^[5,7]

显效：舒张压下降 ≥ 10 mmHg 并达到正常范围或舒张压下降 ≥ 20 mmHg；有效：舒张压下降 < 10 mmHg 并已达到正常范围或舒张压下降 10~19 mmHg 但未达到正常范围或收缩压下降 > 30 mmHg 以上；无效：未达到以上标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

血压测定中患者应安静休息 5 min 以上，禁止使用刺激性食品且准备测试之前排尿，血压计进行测量；被测量者平躺或坐位，保持上臂与心脏位置水平；测量双侧的血压，按要求测血压 3 次，选择较高读数一侧的血压，每次间隔 2 min 左右，确定收缩压和舒张压的值，以 Korotkoff 第 I 音和第 V 音 (消失音) 计算，取测定数据的平均值。

患者空腹采集肘正中静脉血 5 mL, 使用日本 TBA-2000 FR 全自动生化仪采用酶循环法进行血浆同型半胱氨酸水平的检测。

1.5 不良反应观察

观察治疗过程中患者可能出现的口干、胸闷、消化道症状等药物不良反应情况。

1.6 统计学分析

使用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。统计分析采用 t 检验或 χ^2 检验进行组间比较, 计数资料使用百分比描述, 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述; 统计学检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 7 例, 有效 46 例, 总有效

率为 84.13%; 治疗组显效 18 例, 有效 40 例, 总有效率为 96.67%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血压比较

治疗前, 两组 SBP、DBP、脉压差均无显著差异。治疗后, 两组 SBP、DBP、脉压差均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组同型半胱氨酸水平比较

治疗后, 两组同型半胱氨酸水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组同型半胱氨酸水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	63	7	46	10	84.13
治疗	60	18	40	2	96.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血压比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on blood pressure between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SBP/mmHg	DBP/mmHg	脉压差/mmHg
对照	63	治疗前	156.49 $\pm$ 10.23	102.32 $\pm$ 6.00	69.09 $\pm$ 2.24
		治疗后	122.44 $\pm$ 8.09*	87.05 $\pm$ 5.04*	53.93 $\pm$ 3.18*
治疗	60	治疗前	156.77 $\pm$ 11.09	103.04 $\pm$ 7.83	68.00 $\pm$ 3.14
		治疗后	104.11 $\pm$ 4.36* [▲]	77.17 $\pm$ 6.12* [▲]	47.62 $\pm$ 4.45* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ (1 mmHg = 133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg = 133 Pa)

表 3 两组同型半胱氨酸水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on homocysteine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	同型半胱氨酸/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	63	治疗前	15.53 $\pm$ 3.55
		治疗后	12.02 $\pm$ 2.09*
治疗	60	治疗前	15.55 $\pm$ 3.97
		治疗后	8.07 $\pm$ 2.14* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

对照组出现 1 例口干、2 例胸闷、2 例乏力, 不良反应发生率为 7.94%, 治疗组出现 2 例头痛、2 例胃部不适, 不良反应发生率 6.67%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

原发性高血压的主要临床表现之一即血压升高, 伴有或不伴有多种心血管危险因素, 属于一种临床综合征。同型半胱氨酸是腺苷蛋氨酸代谢过程中的产物, 起到举足轻重的生理作用^[8-9]。高同型半胱氨酸血症是血中游离的或是与蛋白结合的同型半

胱氨酸和混硫化物的含量增加,进而引起甲硫氨酸代谢障碍而出现的病理状态。众多研究提示,同型半胱氨酸是心血管疾病发病的一个独立、重要的危险因素。血中同型半胱氨酸、炎症因子、脂代谢相关因子等主要通过多种渠道损伤血管内膜功能,引发高血压或心脑血管病变等相关疾病^[8-9]。本研究中,治疗后的血浆同型半胱氨酸水平均较治疗前有所降低($P<0.05$);且治疗组治疗后的水平低于对照组($P<0.05$)。提示原发性高血压和高同型半胱氨酸血症可能不仅仅是简单的伴发关系,其内在联系复杂,可能存在相同或具有协同作用的共同通路,均与心血管风险紧密联系。因此,建议尽量控制同型半胱氨酸在血浆中的水平,以降低急性心梗、脑梗死等缺血性血管疾病的发生风险^[10-12]。

关于高血压的治疗,目前血管紧张素转化酶抑制剂类药物仍然是临床上常用药物之一。H型高血压临床最主要的表现为血压和同型半胱氨酸升高,升高的同型半胱氨酸通过引发炎症反应、激活内质网、氧化应激反应,导致血管内皮细胞损伤,促进血管平滑肌增殖,可以间接导致血压升高。叶酸可通过参与同型半胱氨酸的代谢,调控其在体内水平,补充叶酸可纠正因叶酸缺乏引起的一系列不良反应,从而使同型半胱氨酸水平降低。同时叶酸还可通过影响内皮细胞合酶活性减少超氧自由基的生成,从而起到保护血管内皮细胞作用^[13-14]。比较本研究中两组患者治疗后血压水平以及对于高血压的治疗有效率情况,结果提示,治疗后治疗组的SBP、DBP以及脉压差均低于对照组($P<0.05$);治疗组的总有效率高于对照组。此外,本研究中两组均未出现严重不良反应。对照组患者中不良反应发生率为7.94%,治疗组患者的为6.67%,两组不良反应发生率比较无统计学意义。

综上所述,叶酸片联合盐酸贝那普利片治疗高血压合并高同型半胱氨酸血症具有较好的临床疗效,能降低同型半胱氨酸水平和血压,安全性较好,

具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 赵凤来. 高血压病的治疗进展 [J]. 吉林医学, 2014, 35(5): 1051-1053.
- [2] 徐冬艳. H型高血压在社区卫生服务中心的发病特点及小剂量叶酸在H型高血压中的应用效果 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(28): 766-768.
- [3] 孙西征, 林文清, 陈代勇, 等. 抗高血压药物盐酸贝那普利的研究进展 [J]. 西南国防医药, 2003, 13(2): 216-218.
- [4] 许秋岩, 李向君, 吴学敏, 等. 高校社区H型高血压的发病特点及叶酸在H型高血压中的治疗作用 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2016, 50(2): 29, 31.
- [5] 徐希平. H型高血压诊断与治疗专家共识解读 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(Suppl): 49-52.
- [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年修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [7] 高血压病的疗效评定参考标准(1974年修订) [J]. 人民军医, 1976(1): 80.
- [8] 彭军. 高同型半胱氨酸血症与高血压、冠心病相关性研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(11): 1324-1325.
- [9] 马玥, 梁庆成. 高同型半胱氨酸血症与高血压病相关性研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(9): 1139-1141.
- [10] 张淑英. 高血压并高同型半胱氨酸血症的治疗与动脉硬化的关系 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(9): 29-31.
- [11] 蒋承建, 郭航远, 赵飞. 依那普利叶酸对H型高血压治疗研究进展 [J]. 心脑血管病防治, 2014, 14(4): 322-324.
- [12] 张医虎, 寿松涛, 刘艳存, 等. 依那普利叶酸片治疗H型高血压效果的Meta分析 [J]. 山东医药, 2015, 55(17): 54-56.
- [13] 李志明, 申健, 刘锦光, 等. 叶酸联合降压药对高同型半胱氨酸血症高血压患者临床疗效的研究 [J]. 现代医院, 2015, 15(10): 25-28.
- [14] 陈琦玲. H型高血压的机制与防治 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(11): 1229-1231.