

## 缬沙坦联合叶酸在社区老年 H 型高血压患者中的疗效观察

徐萍芳<sup>1</sup>, 宋丽娟<sup>1</sup>, 姜 衡<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨缬沙坦联合叶酸在社区老年 H 型高血压合并高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)中的应用效果。**方法:**选取 300 例老年 H 型高血压患者,按随机数字表法均分为对照组和观察组。对照组给予缬沙坦每次 80 mg,每天 1 次,口服;观察组给予缬沙坦每次 80 mg 联合叶酸每次 0.4 mg,每天 1 次,口服。2 组患者疗程均为 12 个月,观察 2 组患者治疗前后血压及 Hcy 水平、心脑血管事件等发生情况。**结果:**2 组患者治疗 3、6 和 12 个月后血压较治疗前明显下降( $P < 0.01$ ),但 2 组患者降压效果差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组用药 3、6 和 12 个月后血浆 Hcy 水平均显著低于对照组( $P < 0.01$ ),且短暂性脑缺血发作事件发生率明显低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**缬沙坦联合叶酸治疗社区老年 H 型高血压效果明显,在降低血压和 Hcy 水平的同时,可有效减少短暂性脑缺血发作事件的发生。

**[关键词]** 高血压;缬沙坦;叶酸;老年人;同型半胱氨酸

**[中图分类号]** R 544.1

**[文献标志码]** A

**DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.06.009

### Effects of valsartan combined with folic acid in the treatment of elderly patients with type H hypertension

XU Ping-fang<sup>1</sup>, SONG Li-juan<sup>1</sup>, JIANG Heng<sup>2</sup>

(1. Community Health Service of Jiuting Town, Songjiang District, Shanghai 201615; 2. Department of Cardiology, The First People's Hospital of Shanghai Songjiang Branch Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201600, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effects of valsartan combined with folic acid in the treatment of elderly patients with type H hypertension complicated with high homocysteine. **Methods:** Three hundred patients with type H hypertension were randomly divided into the control group and treatment group. The control group were treated with 80 mg of valsartan once a day by oral, the treatment group were additionally treated with 0.4 mg of folic acid once a day by oral based on the control group. Two groups were treated for 12 months, the levels of blood pressure and homocysteine, and cardio-cerebrovascular events in two groups were observed before and after treatment. **Results:** Compared with before treatment, the blood pressure levels in two groups decreased significantly after 3, 6 and 12 months of treatment ( $P < 0.01$ ), but the difference of the hypotensive effects between two groups was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The homocysteine level and incidence of transient ischemic attack in treatment group were significantly lower than those in control group after 3, 6 and 12 months of treatment ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** The effects of valsartan combined with folic acid in the treatment of the elderly patients with type H hypertension are good, which can decrease the levels of the blood pressure and homocysteine, and occurrence of transient ischemic attack at the same time.

**[Key words]** hypertension; valsartan; folic acid; elder; homocysteine

社区老年人中高血压发病率较高,其中合并血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)升高的原发性高血压称为 H 型高血压,约占我国成年人高血压的 75%。高血压与 Hcy 水平升高与脑卒中发生密切相关,被认为是心脑血管疾病的两个独立危险因素,严重危害社区老年人的健康和生命安全<sup>[1-2]</sup>。本研究以上海九亭社区老年 H 型高血压患者为研究对

象,观察缬沙坦联合叶酸在 H 型高血压中的应用效果。现作报道。

#### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2013 年 7 月经社区医院检查并确诊的 H 型高血压患者 300 例,男 153 例,女 147 例;年龄 61 ~ 79 岁。入选标准:(1)患者均为初诊原发性高血压 2 ~ 3 级,入组前均未服用过降压药。收缩压  $\geq 160$  mmHg 或舒张压  $\geq 100$  mmHg,年龄  $> 60$  岁;(2)血浆 Hcy  $> 15 \mu\text{mol/L}$ 。排除标准:(1)继发性高血压患者;(2)肝肾功能不全者;(3)糖尿病患者;(4)心脑血管疾病及外周血管病患者(主要包括诊断明确的冠心病、颈动脉

[收稿日期] 2015-02-15

[基金项目] 上海市卫生局科研项目(20134384)

[作者单位] 1. 上海市松江区九亭镇卫生服务中心, 201615, 2. 上海交通大学附属第一人民医院松江分院 心内科, 上海 201600

[作者简介] 徐萍芳(1969 -),女,主治医师。

[通信作者] 姜 衡,副主任医师。E-mail:jianghengyangzhou@126.com

狭窄、短暂性脑缺血发作、脑梗死等);(5)高脂血症患者;(6)恶性肿瘤及甲状腺功能障碍患者;(7)精神疾病、认知或语言障碍及其他依从性差的患者;(8)经缬沙坦 80 mg 治疗后血压无法达标改用或加用其他降压药的患者。将所有患者随机分为对照组和观察组,其中对照组男 77 例,女 73 例,年龄 61 ~ 79 岁;观察组男 76 例,女 74 例,年龄 61 ~ 79 岁。2 组患者性别和年龄差异均无统计学意义( $\chi^2_{\text{性别}} = 0.01, t_{\text{年龄}} = 0.44, P > 0.05$ )。所有受试者 2 周内未服用过维生素 B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> 和叶酸。

1.2 给药方法 对照组患者给予缬沙坦每次 80 mg,每天 1 次,口服;观察组患者在此基础上给予叶酸每次 0.4 mg,每天 1 次,口服。2 组患者疗程均为 12 个月。

1.3 观察指标 观察 2 组患者治疗前和治疗后 3、6 及 12 个月血压、Hcy 水平变化,整个随访期间主要心脑血管事件发生情况,其他药物相关不良事件。主要心血管事件包括心肌梗死、心源性猝死;脑血管事件包括短暂性脑缺血发作(TIA)、脑梗死、脑出血。

1.4 统计学方法 采用  $t$  检验、 $\chi^2$  检验和四格表确切概率法。

## 2 结果

2.1 2 组患者治疗前后血压及 Hcy 比较 治疗前,2 组患者收缩压、舒张压和 Hcy 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,2 组患者收缩压和舒张压均较治疗前明显降低( $P < 0.01$ ),但 2 组患者治疗后不同时间血压降低幅度差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者治疗 3、6 和 12 个月血浆 Hcy 水平均较治疗前和对照组显著降低( $P < 0.01$ ),对照组患者治疗 3、6 和 12 个月后血浆 Hcy 水平与治疗前差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 1)。

2.2 2 组患者给药后主要心脑血管事件发生情况比较 2 组患者通过给予相应的药物后,随访终点显示观察组心脑血管事件总发生率为 10.67%,对照组为 27.33%,其中观察组患者短暂性脑缺血发作发生率少于对照组( $P < 0.01$ ),而其他心脑血管事件发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

2.3 2 组患者治疗不良反应 2 组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

表 1 2 组患者治疗前后血压 (mmHg) 和血浆 Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ ) 变化比较 ( $n_i = 150$ )

分组	收缩压	舒张压	Hcy
治疗前 ( $\bar{x} \pm s$ )			
对照组	162.2 ± 8.1	98.5 ± 9.1	20.6 ± 6.9
观察组	161.8 ± 7.6	100.1 ± 8.5	21.1 ± 6.3
$t$	0.44	1.57	0.66
$P$	>0.05	>0.05	>0.05
治疗 3 个月 ( $\bar{d} \pm s_d$ )			
对照组	-14.9 ± 7.5 **	-7.9 ± 8.6 **	0.4 ± 6.4
观察组	-13.9 ± 7.7 **	-8.9 ± 8.2 **	-5.9 ± 6.1
$t$	1.14	1.03	7.62
$P$	>0.05	>0.05	<0.01
治疗 6 个月后 ( $\bar{d} \pm s_d$ )			
对照组	-20.7 ± 7.6 **	-10.0 ± 7.8 **	0.9 ± 6.2
观察组	-20.7 ± 7.4 **	-11.0 ± 7.7 **	-7.5 ± 6.1 **
$t$	0.00	1.12	11.83
$P$	>0.05	>0.05	<0.01
治疗 12 个月后 ( $\bar{d} \pm s_d$ )			
对照组	-22.9 ± 6.3 **	-11.9 ± 7.6 **	0.7 ± 5.3
观察组	-23.0 ± 6.5 **	-12.9 ± 7.1 **	-9.0 ± 5.9 **
$t$	0.14	0.18	14.98
$P$	>0.05	>0.05	<0.01

配对  $t$  检验: \*\*  $P < 0.01$

表 2 2 组患者随访终点发生心脑血管事件比较 [ $n$ ; 百分率 (%) ]

分组	$n$	心血管事件		脑血管事件		
		心肌梗死	心源性猝死	TIA	脑梗死	脑出血
对照组	150	8(5.33)	1(0.67)	22(14.67)	8(5.33)	2(1.33)
观察组	150	6(4.00)	0(0.0)	7(4.67)	3(2.00)	1(0.67)
合计	300	14(4.67)	1(0.33)	29(9.67)	11(3.67)	3(1.00)
$\chi^2$	-	0.30	-	8.59	2.36	0.00
$P$	-	>0.05	1.000*	<0.01	>0.05	>0.05

\* 示四格表确切概率法

## 3 讨论

高 Hcy 血症目前被认为是心脑血管疾病的高危因素之一,其水平高低反映了患者体内血管损伤情况<sup>[3]</sup>。Hcy 损伤人体血管的机制主要有:(1)促使氧自由基和过氧化物生成,损伤血管内皮细胞的结构和功能,抑制一氧化氮释放和内皮依赖性的血管舒张;(2)刺激巨噬细胞和血管内皮生长因子的表达和分泌,激活炎症因子释放,加重细胞损伤并诱导动脉粥样硬化;(3)损伤血小板 NO/NOS 系统,促使血栓烷 A<sub>2</sub> 合成增加,并诱导血小板黏附和聚集,从而促进血栓形成;(4)促进血管平滑肌细胞增殖;

(5) 造成人体脂质代谢紊乱等。Hcy 作为蛋氨酸循环的中间产物,当蛋氨酸循环通路受阻时血液中 Hcy 水平增高,血管内皮细胞受损,凝血过程加速并易形成血栓,在上述机制的协同作用下导致心脑血管不良事件发生<sup>[4-6]</sup>。

已有研究<sup>[7-8]</sup>证实,高 Hcy 血症是动脉粥样硬化和冠心病的独立危险因素,参与冠心病及脑卒中的发生发展,并可作为高血压患者预后的独立危险因素。伴有高 Hcy 血症的原发性高血压被称为 H 型高血压,在我国高血压人群中占有较高比例,这也是我国高血压患者脑卒中发病率较高的原因之一。因此,控制血压和降低 Hcy 水平是减少 H 型高血压患者心脑血管不良事件的主要途径。

目前已知补充叶酸可能是降低 Hcy 安全有效的方法,Lonn 等<sup>[9]</sup>报道服用降压药的高血压患者,平均治疗 5 年后,叶酸干预组的 Hcy 水平下降约 26%,脑卒中风险降低约 25%<sup>[9]</sup>;Zoungas 等<sup>[10]</sup>报道 90.5% 的研究对象合并高血压并正在服用降压药物,叶酸干预组的脑卒中风险下降了 55%,提示高血压患者在降压基础上应用叶酸进一步降低血浆 Hcy 水平。然而一项大规模临床研究<sup>[11]</sup>提示叶酸组尽管能降低 Hcy 水平,却不能减少心肌梗死、脑卒中、再次血运重建、心脑血管死亡等终点事件,在心血管高危患者的一级预防中无明显意义。因此,尽管高 Hcy 水平与心脑血管疾病风险增加相关,但对补充叶酸是否能减少心脑血管事件的发生仍存在争议。

国内针对 H 型高血压的药物研究主要包括依那普利叶酸片的固定复方用药以及降压药物联合不同剂量叶酸的自由联合用药<sup>[12]</sup>。考虑到老年人高血压的特点,以及患者对血管紧张素转换酶抑制剂类降压药物干咳等不良反应的耐受性,本研究以某社区合并高 Hcy 血症的老年高血压患者作为研究对象,探讨缬沙坦降压基础上联合给予叶酸对血压和血浆 Hcy 水平的影响,以及叶酸通过降低 Hcy 水平对心脑血管不良事件发生的预防作用。结果显示,缬沙坦联合叶酸治疗可有效控制社区老年 H 型高血压患者血压,降低血浆 Hcy 水平,并减少 TIA 事件发生。提示缬沙坦作为血管紧张素受体拮抗剂,可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,不仅具有良好的降压作用,还具备心、脑、肾等靶器官保护作用。叶酸是蛋氨酸循环的重要辅酶,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,当体内叶酸缺乏时,Hcy 代谢受阻,使其在血液中的含量增加。

由于本研究纳入观察的对象仅局限于某社区老年患者,样本量较小,期待大样本、多中心的随机对照试验对研究结果进一步验证。此外,Hcy 水平降低后减少心脑血管事件发生的机制以及长期服用叶酸安全性如何,药物的获益风险比值能否被接受等,这些问题仍有待于更深入的研究加以明确。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 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):976-977.
- [2] Wang CY, Chen ZW, Zhang T, *et al.* Elevated plasma homocysteine level is associated with ischemic stroke in Chinese hypertensive patients[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(6):538-544.
- [3] Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, *et al.* Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(2):288-293.
- [4] Baszczuk A, Musialik K, Koczyński J, *et al.* Hyperhomocysteinemia, lipid and lipoprotein disturbances in patients with primary hypertension[J]. *Adv Med Sci*, 2014, 59(1):68-73.
- [5] Zhang D, Chen Y, Xie X, *et al.* Homocysteine activates vascular smooth muscle cells by DNA demethylation of platelet-derived growth factor in endothelial cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(4):487-496.
- [6] Luo X, Xiao Y, Song F, *et al.* Increased plasma S-adenosylhomocysteine levels induce the proliferation and migration of VSMCs through an oxidative stress-ERK1/2 pathway in apoE/mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(2):241-250.
- [7] 王小凤,王辉.颈动脉粥样硬化斑块稳定性相关因素分析[J].蚌埠医学院学报,2015,39(1):47-49.
- [8] 赵宏,张成斌.缺血性脑卒中与血浆同型半胱氨酸水平关系的临床研究[J].蚌埠医学院学报,2014,39(3):307-308.
- [9] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, *et al.* Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15):1567-1577.
- [10] Zoungas S, McGrath BP, Branley P, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(6):1108-1116.
- [11] Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, *et al.* Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial[J]. *IAMA*, 2008, 299(17):2027-2036.
- [12] 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(8):322-324.