

马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压患者血清同型半胱氨酸水平及不良心血管事件的影响

吉林省人民医院 宋梅*, 长春 130021

摘要 目的:探讨马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压患者血清同型半胱氨酸(Hcy)水平及不良心血管事件的影响。方法:选取 200 例 H 型高血压患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 100 例。2 组患者均予以高血压常规治疗,并进行良好生活方式及饮食干预。在此基础上,对照组给予马来酸依那普利片治疗,观察组给予马来酸依那普利叶酸片,连续治疗 3 个月。比较 2 组治疗前、后血 Hcy 水平,左心室射血分数(LVEF)、二尖瓣舒张早期与晚期血流峰值比值(E/A),以及 1 年内心血管事件发生情况。结果:治疗后,观察组 Hcy 水平明显下降($P < 0.05$),对照组 Hcy 水平无明显改变($P > 0.05$);2 组 LVEF 均明显上升($P < 0.05$),但 2 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。随访 12 个月,观察组心血管事件发生率显著低于对照组(10.0% vs 23.0%, $P < 0.05$)。治疗过程中 2 组均未见严重不良反应。结论:马来酸依那普利叶酸片能有效降低 H 型高血压患者血清 Hcy 水平以及心血管事件发生率。

关键词 马来酸依那普利叶酸片; H 型高血压; 同型半胱氨酸; 心血管事件

中图分类号 R544.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200418

《中国高血压防治指南》2010 年版将同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy) $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 定义为高同型半胱氨酸血症^[1]。H 型高血压是指伴有高同型半胱氨酸血症的原发性高血压,此类患者心脑血管疾病发生率远高于正常人和非 H 型高血压患者^[2]。2016 年中华医学会心血管病学分会制定的《H 型高血压诊断与治疗专家共识》推荐使用马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压^[3]。本研究旨在观察马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压患者血清 Hcy 水平、心功能以及不良心血管事件的影响,报道如下。

资料与方法

一般资料 选取 2015 年 2 月~2017 年 2 月吉林省人民医院诊治的 H 型高血压患者 200 例(男 124,女 76),年龄 38~75 岁,平均(58.4 ± 10.1)岁,病程 1~9 年,平均(5.8 ± 2.2)年。纳入标准:符合原发性高血压 1、2 级诊断标准,收缩压不超过 180 mmHg,舒张压不超过 110 mmHg; Hcy 水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 。排除标准:继发性高血压;有严重肝、肾、心、肺等重要脏器疾病;有脑卒中、心肌梗死、心脏骤停等病史;近 2 个月服用过抗癫痫药、叶酸、甲氨蝶呤和维生素 B 等影响血清 Hcy 水平的药物;对本实验所用药物有过敏反应或无法耐受。研究经医

院医学伦理委员会批准,患者及其家属知情并签署同意书。采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 100 例。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

治疗方法 2 组患者均予以高血压常规治疗,包括口服降压药和他汀类药物,并进行良好生活方式及饮食干预。在此基础上,对照组给予马来酸依那普利(10 mg/片,扬子江药业集团江苏制药股份有限公司,国药准字:H32026567),1 片/次,1 次/d;观察组给予马来酸依那普利叶酸(每片含依那普利 10 mg、叶酸 0.8 mg,深圳奥萨制药有限公司,国药准字:H20103723),1 片/次,1 次/d,2 组均连续用药 3 个月。

观察指标 治疗前、后,用内置抗凝剂的真空采血管采集患者清晨空腹静脉血 4 mL,2 500 r/min 离心 5 min,留取上层血清。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 Hcy 水平,试剂盒购自德国 Axis-Shield 公司。治疗前、后,采用美国 GE 公司的 Vivid S6 型超声诊断仪检测患者左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),二尖瓣舒张早期血流峰值和二尖瓣舒张晚期血流峰值比值(peak value of early diastolic flow to peak value of late diastolic flow of mitral valve, E/A)。随访 12 个月,记录脑卒中、心肌梗死发生率,以及因心血管疾病而死亡的人数。

统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件包。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;2 组间比较采用

* 通信作者:宋梅, E-mail: tox141472260@163.com

独立样本 t 检验,组内治疗前、后比较采用配对 t 检验,计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

Hcy 水平和心功能 2 组治疗前 Hcy、LVEF 和 E/A 比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,观察组 Hcy 水平明显下降($P < 0.05$),对照组无明显改变($P > 0.05$)。治疗后,2 组 LVEF 均明显上升(均 $P < 0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组治疗前、后 E/A 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

心血管事件发生情况 随访 12 个月,观察组心血管事件发生率显著低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

不良反应 2 组患者治疗过程中均未出现干咳、过敏、肾功能异常、血管神经性水肿等不良反应。

讨 论

高水平的 Hcy 是导致动脉粥样硬化的重要独

表 3 2 组患者心血管事件发生率 (%)

组别	例	脑卒中	心肌梗死	因心血管疾病死亡	总发生率
观察组	100	4.0	5.0	1.0	10*
对照组	100	11.0	8.0	4.0	23

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

立危险因素,H 型高血压由于兼具高血压和高水平 Hcy 的特点,二者在诱发心脑血管疾病的过程中具有协同作用^[4-6]。H 型高血压患者血清 Hcy 水平每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,其脑卒中风险可增加 59%,而 Hcy 水平每降低 3 $\mu\text{mol/L}$,脑卒中风险可降低 24%。有研究证实^[7],H 型高血压患者冠心病发生风险是单纯性高血压患者的 2.5 倍。对于 H 型高血压患者的治疗不仅要控制血压,更要控制患者 Hcy 水平。

马来酸依那普利叶酸片为复方制剂,其中依那普利是血管紧张素转换酶抑制剂类药物,主要通过影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统而降低血压;同时通过外源性补充叶酸促进 Hcy 甲基化,有效降低血清 Hcy 水平^[8]。除此之外,叶酸还具有改善内皮

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	病程 (年)	基础疾病(例)				
		男	女			高血脂	冠心病	陈旧性腔隙性脑梗死	糖尿病	COPD
对照组	100	59	41	57.9 ± 10.5	5.6 ± 2.3	20	30	43	19	33
观察组	100	63	35	59.1 ± 10.0	6.0 ± 1.9	16	37	35	25	26

组别	例	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2h 血糖 (mmol/L)	糖化血 红蛋白 (%)	总胆 固醇 (mmol/L)	甘油 三酯 (mmol/L)	高密度 脂蛋白 (mmol/L)	低密度 脂蛋白 (mmol/L)
对照组	100	169.9 ± 10.4	101.5 ± 9.5	5.7 ± 1.8	10.4 ± 2.1	5.4 ± 1.3	6.2 ± 2.5	1.65 ± 2.13	2.04 ± 1.12	2.98 ± 1.05
观察组	100	171.4 ± 9.7	100.8 ± 10.2	5.9 ± 1.5	10.0 ± 2.3	5.6 ± 1.1	6.0 ± 2.1	1.61 ± 2.21	1.97 ± 1.08	2.87 ± 1.14

组别	例	用药(例)							
		卡维地洛	氯沙滩	普萘洛尔	硝苯地平	阿托伐他汀	辛伐他汀	瑞舒伐他汀	
对照组	100	47	65	39	53	55	37	50	
观察组	100	51	59	43	49	64	42	43	

组别	例	ALT (U/L)	AST (U/L)	总胆 红素 (μmol/L)	血肌酐 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)	血清胱 抑素 C (mg/L)	尿微量白 蛋白排泄率 (mg/24h)	吸烟 (例)	饮酒 (例)
对照组	100	23.7 ± 5.4	31.2 ± 3.4	13.4 ± 6.4	89.4 ± 23.1	6.9 ± 2.3	0.89 ± 0.23	24.7 ± 5.1	60	47
观察组	100	22.5 ± 4.9	32.3 ± 4.0	12.2 ± 6.9	91.7 ± 22.5	7.3 ± 2.6	0.84 ± 0.20	25.5 ± 5.7	71	53

注:COPD 为慢性阻塞性肺疾病;ALT 为丙氨酸转氨酶;AST 为天门冬氨酸转氨酶

表 2 2 组患者 Hcy 水平和心功能情况

组别	例	血清 Hcy($\mu\text{mol/L}$)		E/A(%)		LVEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	100	21.3 ± 5.1	10.1 ± 2.3**	0.85 ± 0.14	0.89 ± 0.12	57.2 ± 5.4	66.1 ± 5.0*
对照组	100	19.9 ± 5.4	18.7 ± 5.2	0.88 ± 0.11	0.86 ± 0.14	58.5 ± 4.9	64.9 ± 5.2*

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,** $P < 0.05$

细胞功能、抗氧化的作用,对心、脑等重要靶器官发挥保护作用^[9]。

本研究中观察组治疗后血清 Hcy 水平明显下降($P < 0.05$),而对照组 Hcy 水平无明显变化($P > 0.05$),说明马来酸依那普利叶酸片能有效降低 H 型高血压患者血清 Hcy 水平。本研究中 2 组患者治疗后的 LVEF 均较治疗前明显提高($P < 0.05$),但是 2 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明马来酸依那普利以及马来酸依那普利叶酸片均能够改善患者心功能。

在 12 个月的随访中,观察组心血管事件发生率显著低于对照组($P < 0.05$),说明马来酸依那普利叶酸片能降低 H 型高血压患者不良心血管事件的发生率。

参考文献

- 1 王艳辉,刘艳军. H 型高血压与血管结构和心脑血管疾病关系的研究进展[J]. 医学综述,2017,23(5):976-980.

- 2 Wang B, Lin L, Zhao C. Related factors of serum uric acid in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia[J]. Clin Exp Hypertens, 2016, 38(3):312.
- 3 李建平,卢新政,霍勇,等. H 型高血压诊断与治疗专家共识[J]. 中华高血压杂志,2016,8(2):123-127.
- 4 程海涛,胡文辉. 急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与血 hs-CRP、FIB 及 HCY 的关系[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(4):306-308.
- 5 高凤岩,尹惠丽,于丽,等. 鼠神经生长因子对急性脑梗死患者 MCAF、HCY 及 S100B 蛋白水平的影响[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(3):196-197,236.
- 6 Li F, Chen Q, Song X, et al. MiR-30b is involved in the homocysteine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells by regulating the expression of caspase 3[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8):17682-17695.
- 7 Kim H, Park J, Chae H, et al. Potential risk factors associated with vascular diseases in patients receiving treatment for hypertension[J]. Ann Lab Med, 2016, 36(3):215-222.
- 8 胡晖许,兆延,岑锦明. 马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压的效果[J]. 广东医学,2015,36(18):2899-2901.
- 9 方根强. 叶酸干预治疗对 H 型老年高血压患者 Hcy 水平和心血管事件的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2015,12(5):32-35.

(2018-07-30 收稿 2019-12-25 修回)

(上接第 320 页)

参考文献

- 1 邱妍妍,许学升,赵辉,等. 冠状动脉内溶栓在老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者行直接经皮冠状动脉介入治疗中的应用[J]. 中华老年医学杂志,2018,37(5):506-509.
- 2 Li J, Li X, Wang Q, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data [J]. Lancet, 2015, 385(9966):441-451.
- 3 Zhang N, Li C, Zhou D, et al. Cyclic RGD functionalized liposomes encapsulating urokinase for thrombolysis [J]. Acta Biomaterialia, 2018, 70(1):227-236.
- 4 Spinthakis N, Gue Y, Farag M, et al. Impaired endogenous fibrinolysis at high shear using a point-of-care test in STEMI is associated with alterations in clot architecture [J]. J Thromb Thrombolysis, 2019, 47(3):392-395.
- 5 付宝. 溶栓后 PCI 与直接 PCI 治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的效果比较[J]. 中国合理用药探索,2018,15(3):34-36,40.
- 6 Geng W, Zhang Q, Liu J, et al. A randomized study of prourokinase during primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. J Interv Cardiol, 2018, 31(2):136-143.
- 7 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8):675-690.
- 8 Baek J Y, Kang T S, Rha S W, et al. Twelve-month clinical outcomes of acute non-ST versus ST-segment elevation myocardial infarction patients with reduced preprocedural thrombolysis in myocardial infarction flow undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Coron Artery Dis, 2018, 29(5):416-422.
- 9 郭自同,沈鑫,穆叶赛·尼扎提,等. 远段溶栓联合经皮冠状动脉介入治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的疗效观察[J]. 中国介入

心脏病学杂志,2017,25(11):634-638.

- 10 Gultekin N, Bulut G, Kucukates E, et al. Apoptosis kinetics at reperfusion period in patients with acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention and treated with thrombolytic therapy [J]. J Pak Med Assoc, 2016, 66(7):808-814.
- 11 王正中,王丽,冉立群,等. 重组人尿激酶原在 STEMI 溶栓治疗中的安全性和疗效分析[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(6):170-172.
- 12 Lee Y, Kim E, Kim B K, et al. A case of successful reperfusion through a combination of intracoronary thrombolysis and aspiration thrombectomy in ST-segment elevation myocardial infarction associated with an ectatic coronary artery [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1):94.
- 13 Qanitha A, Uiterwaal CSPM, Henriques JPS, et al. Characteristics and the average 30-day and 6-month clinical outcomes of patients hospitalised with coronary artery disease in a poor South-East Asian setting: the first cohort from Makassar Cardiac Center, Indonesia [J]. BMJ Open, 2018, 8(6):e021996.
- 14 赵辉,许学升,邱妍妍. 冠状动脉内溶栓在老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者行直接经皮冠状动脉介入治疗中的应用[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(5):506-509.
- 15 顾磊,李振华,王晓田,等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死尿激酶原溶栓后早期介入与直接介入疗效对比研究[J]. 中国心血管病研究,2017,15(5):433-436.
- 16 Sheriff M J, Yu C, Lowe H C. Immediate Thrombolysis Followed by PCI for Left-Main Stem STEMI if Presenting Out of Hours: Should We Go "Back to the Future" [J]. J Invasive Cardiol, 2017, 29(11):E155-E156.
- 17 Mandurino-Mirizzi A, Crimi G, Raineri C, et al. Elevated serum uric acid affects myocardial reperfusion and infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2018, 19(5):240-246.

(2019-08-09 收稿 2020-07-05 修回)