

• 论 著 •

依那普利叶酸片降低血清同型半胱氨酸水平的疗效观察

黄通,赵峰,刘志慧

摘要:目的 评价马来酸依那普利叶酸片用于原发性高血压患者降低同型半胱氨酸(Homocysteine Hcy)及降压的疗效及安全性。方法 将入选的172例高血压患者随机分3组,依那普利组、马来酸依那普利叶酸10mg/0.4mg组和马来酸依那普利叶酸10mg/0.8mg组,于治疗前测定血压、Hcy。治疗后4、8周分别复测血压、Hcy,进行统计学分析。结果 两种马来酸依那普利叶酸片均能有效降低Hcy水平,均显著优于依那普利组($P<0.05$)。依那普利叶酸片各种不良反应发生率与依那普利类似。结论 马来酸依那普利叶酸片可降低原发性高血压患者的血压和血清Hcy水平。

关键词:依那普利叶酸片;高血压;同型半胱氨酸

中图分类号:R544.1 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2013)6-749-03

Efficacy of enalapril folic acid tablet in lowering plasma homocysteine level in hypertension patients. HUANG Tong, ZHAO Fong, LIU Zhi-hui. (Nanshan District Chronic Disease Hospital, Shenzhen 518054, Guangdong, P. R. China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of enalapril folic acid tablets in lowering blood pressure and plasma homocysteine (Hcy) levels in hypertension patients. **Methods** The 172 hypertension patients were divided into Group I treated with enalapril, Group II treated with enalapril maleate folic acid tablet 10mg/0.4mg and group III treated with enalapril maleate folic acid tablet 10mg/0.8mg. The results were analyzed. **Results** The two enalapril maleate folic acid tablets could both lower the plasma homocysteine levels in hypertension patients and significantly better than enalapril ($P<0.05$). The adverse reactions of group II and III were similar to that of group I. **Conclusions** Enalapril maleate folic acid tablet can lower the blood pressure and the homocysteine level in essential hypertension patients..

Key words: Enalapril folic acid tablet; Hypertension; Homocysteine

心脑血管疾病是世界范围内的重大公共卫生问题,居致死原因的首位,同时也是我国居民健康的头号杀手^[1]。与发达国家不同,我国脑血管的发病率明显高于冠心病,因此,我国心血管防治的重点是预防脑卒中^[2]。大量研究表明,高血压和同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)水平升高是脑卒中最危险的因素^[3]。研究发现,血压水平升高可能会导致Hcy进一步升高;Graham等^[4]研究证实,高血压和Hcy升高均和心脑血管疾病密切相关,两者在导致心脑血管事件上存在明显的联合作用,提示在降压的同时还应考虑降低其Hcy水平。本研究以依那普利为对照,探讨依那普利叶酸片对原发性高血压患者降低Hcy的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取一个南油社区健康服务中心管理的172名10~76岁的原发性高血压患者。要求参加研究者以前确诊为高血压,目前坐位血压均符合以下标准:舒张压 ≥ 85 mmHg和(或)收缩压 ≥ 135 mmHg;血浆Hcy水平在 $10\mu\text{mol/L}$;同时要求所有患者最近一周内无服用任何影响血压的药物史。排除标准:(1)继发性高血压病;(2)既往有脑卒中及心肌梗死;(3)近期服用叶酸片、B族维生素;(4)严重肾功能不全及其他内科的疾病。将入选的172例患者随机分成三组,依那普利组54例、马来酸依那普利叶酸10mg/0.4mg组58例

和马来酸依那普利叶酸10mg/0.8mg组60例,其中男101例,女71例,年龄40~76岁,平均 (53.45 ± 5.81) 岁,病程6~22年,平均 (10.32 ± 3.2) 年,舒张压82~105mmHg,平均 (90 ± 8) mmHg,收缩压132~165mmHg,平均 (148 ± 15) mmHg, Hcy 18.59~24.1 $\mu\text{mol/L}$,平均 $(18.4\pm 5.66)\mu\text{mol/L}$ 。3组在年龄、性别、病程、血压及Hcy水平等方面差异均不明显,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 符合入选条件者随机接受依那普利组10mg、马来酸依那普利叶酸10mg/0.4mg组、马来酸依那普利叶酸10mg/0.8mg组连续治疗8周,每日一次,统一于8:00~10:00点间服药。其中依那普利片(悦宁定,10mg)由杭州默沙东制药有限公司生产,马来酸依那普利叶酸片(依叶,10mg/0.4~0.8mg)由深圳奥萨制药有限公司生产。

1.2.2 指标检测及不良反应观察 所有研究对象均于清晨空腹抽取肘静脉血5ml,送至本院检验科,采用循环酶法检测血清Hcy,于4周、8周分别复测血压、血清Hcy水平。。

1.3 统计学处理 用SPSS11.5软件进行统计学分析,计量资料测定数据以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 χ^2 分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

作者单位:深圳市南山区慢性病防治院,广东 深圳 518054

作者简介:黄通(1970~),男,汉族,广东兴宁市,本科,副主任医师,主要从事内科临床工作。

表 1 不同组患者的血压及血清同型半胱氨酸水平比较
Tab 1 Blood pressure and serum homocysteine level in different groups of patients

组别 Group	例数 No.case	入选时 Selected	4 周后 After 4 weeks	8 周后 After 8 weeks
依那普利组	54	血压 Bp(mmHg) 154±11/96±10	142±9/89±6	133±7/84±6
Enalapri		Hcy (umol/L) 18.52±5.06	16.88±5.01	15.56±4.78
依那普利叶酸组	58	血压 Bp(mmHg) 148±12/96±11	137±9/86±6	130±6/81±5
Enalapril Folic acid(10mg/0.4mg)		Hcy (umol/L) 18.36±5.02	15.88±4.01	12.56±4.06
依那普利叶酸组	60	血压 Bp(mmHg) 151±18/96±10	135±7/86±5	129±6/79±6
Enalapril Folic acid(10mg/0.8mg)		Hcy (umol/L) 18.22±4.95	14.78±4.01	11.66±3.78

注:两种剂量依那普利叶酸片组降 Hcy 相比依那普利组, $P<0.05$; 依那普利叶酸片组, 两组间比较, $P>0.05$
Note:Two doses of enalapril folic acid tablets group in Hcy compared with enalapril group, $P<0.05$; enalapril folic acid tablets group, the differences between the two groups, $P>0.05$

2.1 各组患者的血压及血清同型半胱氨酸水平比较 两种剂量的马来酸依那普利叶酸片均能有效地降低血清同型半胱氨酸水平, 均显著优于依那普利组 ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 降血压疗效与治疗前比较 各治疗组均可显著降低收缩压和舒张压, 收缩压和舒张压达标率组间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 3 组间降压疗效差异无统计学意义 ($P>0.05$), 依那普利叶酸片 10 mg / 0.8mg 组和 10 mg / 0.4 mg 组、依那普利组疗效分别为 47.5%、43.5%、44.1%。

2.3 不良反应 主要表现为较轻的咳嗽、皮疹、头晕、腹泻, 呈一过性质。各种不良事件发生率在依那普利叶酸片 10mg / 0.8mg 组为 26.6% (16 例), 10.0 mg / 0.4mg 组均为 25.8% (15 例), 在依那普利 10.0 mg 组为 27.8% (15 例)。3 组间不良事件发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。表明依那普利叶酸片在安全性上与相同剂量的依那普利类似。本试验中没有发现新的不良事件种类。常见不良事件发生率在加用了叶酸后没有显著变化。

3 讨论

我国心血管防治的重点是预防脑卒中。高血压是引起脑卒中的最重要的原因, 愈来愈多的证据表明, 血清 Hcy 水平升高亦和脑卒中密切相关。Hcy 是一种含巯基的氨基酸, 为蛋氨酸和半胱氨酸代谢的中间产物。目前认为高 Hcy 血症是体内叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏的敏感指标, 是心血管疾病的独立危险因素, 血清 Hcy 浓度增高与心血管疾病密切相关。内皮损伤是动脉粥样硬化的始动因素, 而高水平血清 Hcy 可直接或间接损伤血管内皮^[5]。Hcy 可以通过损伤血管内皮细胞、影响脂质代谢、促进平滑肌细胞迁徙和增殖及促进胶原蛋白合成等生物学效应, 促进动脉硬化的进展^[6]。因此对于 Hcy 升高的高血压患者的治疗, 除使用降血压药平稳降压外, 另一方面应考虑通过延缓大动脉粥样硬化进程。叶酸是目前降低 Hcy 最为

有效的途径。Yang 等^[7]报道, 自 1998 年美国 and 加拿大开始在谷物中强化补充叶酸后, 两国的脑卒中发病率和死亡率均较之前有了显著的下降, 同期未进行食物强化叶酸的英格兰和威尔士等发达国家和地区, 其脑卒中发病率和死亡率较之前则未出现显著变化; HOPE2 研究表明^[8], 补充叶酸、降低 Hcy 可降低脑卒中发病风险约 25%。

本研究结果表明, 在 46 岁及以上高血压患者中, 采用依那普利叶酸片 (10mg/0.4mg, 10mg/0.8mg) 的方案, 可取得综合控制血压及降低 Hcy 水平的更全面的治疗效果。两个计量叶酸组降低 Hcy 水平均明显优于单用依那普利片。本研究和刘杏瑜等^[9]有关依那普利叶酸片用于轻中度高血压患者临床研究结论基本一致, 但本研究未观察到叶酸不同剂量在降低 Hcy 方面的量效关系, 含叶酸高剂量组降低 Hcy 的疗效与低剂量组比较未有进一步提高。

我国长期以来一直是脑卒中的高发国家, 国民普遍没有补充叶酸的习俗, 烹饪等生活方式进一步制约了每日的叶酸摄入量。据赵锋等^[10]研究发现, 我国高血压人群高 Hcy 发生率达 75%, 男性更高达 91%。因此, 高血压患者在使用降压药的同时, 补充叶酸片, 进而有效控制血压及 Hcy 水平, 可以进一步显著降低其脑卒中发病风险。同时研究表明 ACEI 类降压药物和叶酸在降低心血管事件上具有显著的协同作用^[11]。因此, 降压药合用叶酸的复方制剂对于我国一个发展中国家来说, 不适为一种经济、高效的预防脑卒中策略。

参考文献:

[1] Hu SS, Kong LZ. Chinese cardiovascular Report 2005[M]. Beijing: References Encyclopedia of China Publishing House, 2006:1
(胡盛寿, 孔灵芝. 中国心血管报告 2005【M】. 北京: 中国大百科全书出版社, 2006:1)
[2] Guidelines for the prevention and treatment of hypertension in China. Guidelines for the prevention and treatment of hypertension in China

- revision committee. Ministry of health, cardiovascular disease prevention and treatment research center[J]. Journal of hypertension, 2005, 13: 3-41
(卫生部心血管病防治研究中心, 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南[J]. 高血压杂志, 2005, 13 增刊: 3-41)
- [3] Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%[J]. BMJ, 2003, 326: 1419-1424.
- [4] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project[J]. JAMA, 1997, 277: 1775-1781.
- [5] Chu KQ, Tan LJ, Yang AH et al. Clinical value of plasma homocysteine in patients endothelin, circulating endothelial cell detection with coronary artery disease[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2010, 30(22): 3248-3249 (In Chinese)
(初开秋, 谭丽娟, 杨爱华, 等. 冠心病患者血浆同型半胱氨酸、内皮素、循环内皮素细胞检测的临床价值[J]. 中国老年医学杂志, 2010, 30(22): 3248-3249)
- [6] Bagi Z, Ungvari Z, Kóiri A. Xanthine oxidase-derived reactive oxygen species convert flow induced arteriolar dilation to constriction in hyperhomocysteinemia: possible role of peroxynitrite[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(2): 28-33.
- [7] Wang Q, Botto LD, Enickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002[J]. Circulation, 2006, 113: 1335-1343.
- [8] 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: 1567-1577.
- [9] Liu XY, Liang WQ, Xiao ZH, et al. Efficacy of enalapril maleate folic acid tablet in lowering plasma homocysteine level[J]. Jilin medicine, 2010, 31 (15): 2181-2182.
(刘杏瑜, 梁卫权, 肖志衡, 等. 马来酸依那普利片叶酸在高血压患者中降低血浆同型半胱氨酸水平的疗效研究[J]. 吉林医学, 2010, 31(15): 2181-2182)
- [10] Zhao F, Li JP, Wang SY, et al. Hypertension baseline homocysteine levels on efficacy of enalapril maleate folic acid tablet in lowering plasma homocysteine level[J]. Chinese Medical Journal. 2008; 88: 2957-2961
(赵锋, 李建平, 王淑玉, 等. 高血压人群基线同型半胱氨酸水平对依那普利叶酸片降压及降同型半胱氨酸的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2008, 88: 2957-2961)
- [11] Christine MA, Nancy RC J, Michael F, 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]. JAMA, 2008, 299: 2027-2036.

收稿日期: 2013-01-01 编辑: 吴中非

(上接第 727 页)

做好五华县的消除麻疹、预防控制风疹提供及时、准确的实验室数据。

参考文献:

- [1] Ministry of Health of the People's Republic of China. WS296-2008 Health industry standard of the people's Republic of China/Diagnostic criteria for measles[S]. 1th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 3-8. (In Chinese)
(中华人民共和国卫生部. WS296-2008 中华人民共和国卫生行业标准/麻疹诊断标准[S]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 3-8.)
- [2] Ministry of Health of the People's Republic of China. WS297-2008 Health industry standard of the people's Republic of China/Diagnostic criteria for rubella [S]. 1th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 8-14. (In Chinese)
(中华人民共和国卫生部. WS297-2008 中华人民共和国卫生行业标准/风疹诊断标准[S]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 8-14.)
- [3] Zhao Y, Wang B. Analysis of detection results on measles and in Daxing District during 1999-2006[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2008, 18(3): 515-516, 539. (In Chinese)
(赵颖, 王斌. 北京市大兴区 1999 年-2006 年麻疹风疹检测结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(3): 515-516, 539.)
- [4] Xiao B, Lin Q, Sun N, et al. Analysis of laboratory surveillance on measles and rubella in Dalian during 2007-2009[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2010, 20(5): 1193-1194. (In Chinese)
(肖冰, 林茜, 孙楠, 薄志坚. 2007-2009 年大连市麻疹风疹实验室监测结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(5): 1193-1194.)
- [5] Sun N, Lin Q, Liu DH, et al. Results of detection of IgM antibody from suspected measles and rubella cases in Dalian city in 2010[J]. Chin J Health Lab Technol, 2011, 21(9): 2293-2295 (In Chinese)
(孙楠, 林茜, 刘丹红, 等. 大连市 2010 年麻疹风疹疑似病例 IgM 抗体检测结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21 (9): 2293-2295)
- [6] Tan Q, Wu CG, Peng ZQ, et al. Epidemiological features of measles in Guangdong in 2004-2008[J]. South China J Prev Med, 2010, 36(12): 42-43 (In Chinese)
(谭秋, 吴承刚, 彭志强, 等. 广东省 2004-2008 年麻疹流行病学特征[J]. 华南预防医学, 2010, 36(12): 42-43)
- [7] Wang ZF. Analysis of epidemiological features of measles in Tongling city in 2004-2009[J]. Anhui J Prev Med, 2010, 16(4): 263-264 (In Chinese)
(王兆芳. 铜陵市 2004-2009 年麻疹流行病学特征分析[J]. 安徽预防医学杂志, 2010, 16(4): 263-264)

收稿日期: 2013-03-07 编辑: 崔宜庆