

[8] Gong L, Xu L, Diao M, et al. Clinical effect of treating secondary asthma attacks of children *Mycoplasma pneumoniae* with com-

bined therapy of montelukast and azithromycin [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20 (24): 5256-5260.

• 临床研究 •

辅用叶酸治疗 H 型高血压患者动脉硬化及早期肾损害的效果观察

厦门医学院附属第二医院心内科 (厦门 361021) 罗浩 叶婧¹ 周美丽 黄荻荻 杨晶晶 黄蕾 金哲秀

【摘要】 目的 探讨辅用叶酸治疗 H 型高血压患者动脉硬化及早期肾损害的效果。方法 选择我院住院和门诊 H 型高血压患者 187 例, 随机分为对照组和观察组, 对照组 94 例, 观察组 93 例。对照组使用口服降压药物常规降压治疗, 观察组在常规降压治疗基础上每日服用叶酸片 0.8 mg。所有入选患者治疗前测量颈动脉内中膜厚度 (IMT)、踝臂血管指数 (CAVI), 同时检测尿微量清蛋白 (mALB)、尿视黄醇结合蛋白 (RBP) 及血浆内皮素-1 (ET-1) 水平, 治疗 12 个月后复查上述指标, 比较两组患者治疗前后各指标差异。结果 对照组患者治疗前与治疗后 12 个月后颈动脉 IMT [(0.97±0.36) vs. (1.24±0.53) mm]、CAVI [(9.33±3.81) vs. (12.58±4.73)] 比较, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。观察组患者治疗前与治疗后 12 个月后颈动脉 IMT [(1.02±0.42) vs. (0.74±0.33) mm]、CAVI [(9.56±3.77) vs. (7.20±2.49)]、尿 mALB [(64.43±21.92) vs. (38.66±13.80) mg/24 h]、尿 RBP [(2.69±1.16) vs. (1.06±0.66) mg/L] 及血浆 ET-1 [(99.17±21.08) vs. (61.38±15.36) ng/L] 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 辅用叶酸治疗能降低 H 型高血压患者颈动脉 IMT 和 CAVI, 具有明显的抗动脉硬化作用, 并且能降低尿 mALB、尿 RBP 及血浆 ET-1 水平, 改善患者早期肾损害。

【关键词】 叶酸; 同型半胱氨酸; 高血压; 动脉硬化; 肾损害

【中图分类号】 R544.1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)02-0122-03

伴有血同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 水平升高 ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) 的高血压称为 H 型高血压^[1]。与一般高血压患者相比, H 型高血压患者动脉硬化性心脑血管疾病及慢性肾衰竭发病率明显升高。在 H 型高血压患者动脉硬化及肾损害发生、发展的过程中, 高 Hcy 血症扮演了重要的角色^[2-3]。已经证明增加叶酸摄入能够有效降低人体血清 Hcy 水平^[4], 笔者在常规降压治疗的基础上给 H 型高血压患者服用叶酸片, 以颈动脉内中膜厚度 (intima-medial thickness, IMT)、踝臂血管指数 (cardio-ankle vascular index, CAVI)、尿微量清蛋白 (microalbumin, mALB)、尿视黄醇结合蛋白 (retinol binding protein, RBP) 及血浆内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 水平为观察指标, 了解口服叶酸治疗能否改善 H 型高血压患者动脉硬化及早期肾损害。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 从 2017 年 2 月至 2019 年 3 月我

院住院和门诊就诊的原发性高血压患者中筛选出 H 型高血压患者 187 例, 其中男 93 例, 女 94 例; 平均年龄 (45.2±20.1) 岁。随机数字表方法将筛选出的患者分为对照组和观察组。对照组 94 例, 其中男 47 例, 女 47 例; 观察组 93 例, 其中男 46 例, 女 47 例。本研究经我院伦理委员会批准, 所有入选患者均签署知情同意书。按照《中国高血压防治指南 2010》推荐的诊断标准, 筛选出原发性高血压患者, 其中血清 Hcy 水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 者确定为 H 型高血压^[1]。排除标准: 已有动脉硬化性心脑血管疾病、糖尿病、血脂异常、风湿免疫性疾病、肝脏疾病、甲状腺疾病、感染性疾病及明显肾功能异常 (包括男性血肌酐 $\geq 133 \mu\text{mol/L}$ 、女性血肌酐 $\geq 124 \mu\text{mol/L}$ 或 24 h 尿蛋白 $\geq 300 \text{ mg}$)。两组性别、年龄等差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

1.2 方法:

1.2.1 治疗方案: 对照组患者使用口服降压药物, 降压药物种类不限, 血压控制在 140/90 mm Hg

¹ 肾内科

(1 mm Hg=0.133 kPa) 以下。观察组患者除常规降压药物治疗外, 每日于早饭后各服用叶酸片 0.8 mg。治疗时间均为 12 个月。

1.2.2 颈动脉 IMT 测量: 采用美国 GE 公司 LOGIQ E9 彩超机测量患者颈动脉 IMT。为避免人为偏差, 所有患者均由同一位超声科技师采用同样方法测量。患者仰卧于检查床上, 按照常规测量方法检测双侧颈动脉分叉近心端 1 cm 处颈总动脉 IMT, 取平均值作为记录值。

1.2.3 CAVI 检测: 采用北京福田公司生产的 VS2000 型血压脉搏波检测仪检测患者 CAVI。在安静的检查室内, 患者脱掉鞋袜仰卧于检查床上。将 4 个测压袖带分别绑缚于患者双上臂及双踝部, 绑缚方法与一般血压计袖带相同。患者双手腕经酒精擦拭清洁后安置心电电极夹。心音传感探头放置于胸骨正中胸骨角稍下方, 必要时使用胶布固定以免滑脱。肱动脉压力传感器帽状部分向上放置于患者膝部, 气囊部分绕过腋窝对准肱动脉方向并固定。输入患者信息后开始检测, 检测过程中保持环境安静, 严禁与患者交谈。若发现心音图、心电图或脉搏波图像质量不佳, 可相应调整心音传感探头、心电电极夹、测压袖带或肱动脉压力传感器直到获取满意图像。测得双侧 CAVI 后取平均值。

1.2.4 尿 mALB、尿 RBP 及血浆 ET-1 水平检测: 对照组及观察组所有患者均按照标准方法留取 24 h 尿, 送本院检验科检测尿 mALB 及尿 RBP。所有

患者清晨空腹采血 3 mL, 采用湘仪 TDZ4-WS 离心机 3 500 转/min, 离心 5 min 后取血浆放置于 -70 °C 冰箱保存, 达到一定例数后统一检测血浆 ET-1 水平。尿 mALB、RBP 水平由 IMMAGE 800 全自动特定蛋白分析仪检测完成, 仪器及试剂均由 BECKMAN COULTER 公司提供。ET-1 检测采用南京卡米洛生物工程有限公司生产的 ELISA 试剂盒。所有检测均严格按照厂家提供的标准检测流程进行。治疗 12 个月后再检测上述指标。

1.3 统计学方法: 使用 SPSS 18.0 统计处理软件对研究结果进行数据分析。所有计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料则用例或百分率表示。计量资料两组间比较采用成组 t 检验, 同组患者治疗前后比较采用配对 t 检验; 计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗 12 个月后, 对照组患者血清 Hcy 水平较治疗前无明显变化 ($P > 0.05$)。颈动脉 IMT、CAVI 与治疗前相比明显进展 ($P < 0.05$), 尿 mALB、尿 RBP 及血浆 ET-1 水平与治疗前相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者治疗后血清 Hcy 水平较治疗前明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。颈动脉 IMT、CAVI、尿 mALB、尿 RBP 及血浆 ET-1 水平与治疗前相比均明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组血清 Hcy、颈动脉 IMT、CAVI、尿 mALB、尿 RBP 及血浆 ET-1 检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy/ (mmol/L)	IMT/ (mm)	CAVI	mALB/ (mg/24 h)	RBP/ (mg/L)	ET-1/ (ng/L)
对照组							
治疗前	94	23.61±10.71	0.97±0.36	9.33±3.81	63.76±23.40	2.77±1.04	98.44±20.51
治疗后	94	24.26±11.39	1.24±0.53 [#]	12.58±4.73 [#]	66.84±18.98	2.81±0.98	99.68±19.22
观察组							
治疗前	93	23.83±9.83	1.02±0.42	9.56±3.77	64.43±21.92	2.69±1.16	99.17±21.08
治疗后	93	11.38±5.41 [*]	0.74±0.33 [#]	7.20±2.49 [#]	38.66±13.80 [*]	1.06±0.66 [*]	61.38±15.36 [*]

注: 与治疗前比较, * $P < 0.01$, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

Hcy 是一种来源于蛋氨酸的非必需氨基酸, 是蛋氨酸在人体代谢过程中产生的中间物质。当蛋氨酸由于各种原因如缺乏辅酶、烟草刺激、高蛋氨酸饮食等出现代谢障碍时, 血清 Hcy 水平就会升高导致高 Hcy 血症。高 Hcy 血症与动脉粥样硬化性疾病如冠状动脉粥样硬化性心脏病、周围血管病及慢性肾脏病具有相关性, 其可能的机制主要为血清高 Hcy 水平促进动脉粥样硬化及血栓形成^[5-6]。

叶酸是蛋氨酸代谢过程中需要的重要辅酶之一, 补充一定剂量的叶酸能有效降低血清 Hcy 水平^[4]。理论上降低血清 Hcy 水平能延缓动脉硬化的发生及进展, 也有研究表明补充叶酸确能延缓动脉硬化^[7], 但目前对于补充叶酸对动脉粥样硬化性疾病的治疗作用仍有争议^[8-9]。除颈动脉 IMT 外, 既往常用脉搏波传导速度评估患者动脉硬化情况, 但该指标受血压的影响较大, 准确性不佳。CAVI 基于脉搏波传导速度发展而来, 采用特殊流体动力学

算法评估全身大动脉硬化程度,具有不受血压影响的优点^[10]。我们给 H 型高血压患者每日口服叶酸片 0.8 mg,治疗 12 个月后结果证实患者血清 Hcy 水平明显下降,而对照组患者血清 Hcy 水平与治疗前相比差异无统计学意义。观察组患者颈动脉 IMT 及 CAVI 较治疗前明显下降,而对照组患者颈动脉 IMT 及 CAVI 均较治疗前进展,证实 H 型高血压患者每日服用叶酸片 0.8 mg 能改善动脉硬化,对动脉硬化性心血管疾病的防治具有积极作用。

慢性肾衰竭是高血压严重并发症, H 型高血压患者慢性肾衰竭发生率较普通高血压患者明显增高。高血压患者肾功能受损的机制包括血流动力学异常、RAAS 系统激活、氧化应激与炎症反应导致肾小动脉硬化及狭窄、肾小管损伤、间质纤维化等^[11]。Hcy 的致动脉粥样硬化作用可加速肾小球硬化, Hcy 还能直接损伤肾小球、肾小管内皮细胞及肾小球滤过膜导致肾功能受损^[12-13]。

高血压肾损害早期患者无明显症状,一般易被忽略而疏于治疗,一旦进展至血清肌酐水平升高及明显蛋白尿时则治疗较困难。因此,尽早发现并治疗高血压早期肾损害对慢性肾衰竭的预防具有重要意义。24 h 尿 mALB 是公认的早期肾损害诊断及疗效评价指标。RBP 是由肝细胞产生,主要负责转运视黄醇的一种小分子蛋白质,转运完成后游离出来的 RBP 可通过肾小球滤过膜滤过,再由近端肾小管重吸收入血进行代谢,尿液中仅能检出微量的 RBP,血液中 RBP 维持在较稳定的水平。当肾小管出现功能障碍而肾小球滤过功能正常或轻度下降时 RBP 重吸收减少,尿液 RBP 水平明显升高而血清 RBP 水平降低。当肾小球滤过功能下降或肾血流量减少时, RBP 从肾小球滤出减少,血清 RBP 水平则升高。尿液 RBP 稳定性好,是反映早期肾小管损伤的较好指标。研究表明高血压早期肾损害时由于肾脏缺血缺氧,血浆 ET-1 水平升高,高浓度的 ET-1 进一步加重肾损害,形成恶性循环^[14]。我们联合检测尿 mALB、尿 RBP 及血浆 ET-1,研究叶酸对 H 型高血压患者早期肾损害的治疗作用。结果显示,补充叶酸治疗能明显降低 H 型高血压患者尿 mALB、尿 RBP 及血浆 ET-1 水平,而对照组患者上述指标较治疗前均无明显变化,证实补充叶酸对 H 型高血压患者早期肾功能损害具有明确的治疗作用。

H 型高血压患者由于高 Hcy 血症的作用,动脉硬化及早期肾损害程度较一般高血压患者严重,

我们的研究结果证实辅用叶酸治疗能有效改善 H 型高血压患者动脉硬化及早期肾损害;但由于本研究样本量及观察时间有限,最合适的叶酸剂量及疗程、长期服用叶酸的不良反应,还需进一步研究探讨。

参考文献

- [1] 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, 24 (2): 123-127.
- [2] Sun Y, Chien K L, Hsu H C, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study [J]. Circ J, 2009, 73 (8): 1423-1430.
- [3] 吴军, 王天义, 吴小冬. 高同型半胱氨酸血症与慢性肾脏病的相关性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26 (14): 103-107.
- [4] Dehkordi E H, Sedehi M, Shahraki Z G, et al. Effect of folic acid on homocysteine and insulin resistance of overweight and obese children and adolescents [J]. Adv Biomed Res, 2016, 5 (88): 1-6.
- [5] 黎简平, 傅永平, 常文秀, 等. 高血压患者同型半胱氨酸水平与心血管事件的关系 [J]. 中华高血压杂志, 2018, 26 (2): 182-184.
- [6] 陈勇, 李贵, 苏明宽, 等. 联合检测同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白和脂蛋白相关磷脂酶 A2 评估原发性高血压伴颈动脉粥样硬化的风险 [J]. 中华高血压杂志, 2018, 26 (10): 973-977.
- [7] Waly M I, Ali A, Al-Nassri A, et al. Low nourishment of B-vitamins is associated with hyperhomocysteinemia and oxidative stress in newly diagnosed cardiac patients [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241 (1): 46-51.
- [8] Towfighi A, Arshi B, Markovic D, et al. Homocysteine-lowering therapy and risk of recurrent stroke, myocardial infarction and death: the impact of age in the VISP trial [J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 37 (4): 263-267.
- [9] 孙曼丽, 韩卫星. 叶酸、同型半胱氨酸与动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23 (2): 223-230.
- [10] 聂志华, 许顶利, 郑乔克, 等. 心踝血管指数对早期动脉粥样硬化诊断的预测价值 [J]. 中华高血压杂志, 2014, 22 (7): 671-674.
- [11] 钟方明, 高艳香, 郑金刚, 等. 高血压肾损害发病机制的研究进展 [J]. 中日友好医院学报, 2015, 29 (6): 364-366.
- [12] Chao M C, Hu S L, Hsu H S, et al. Serum homocysteine level is positively associated with chronic kidney disease in a Taiwan Chinese population [J]. J Nephrol, 2014, 27 (3): 299-305.
- [13] Levi A, Cohen E, Levi M, et al. Elevated serum homocysteine is a predictor of accelerated decline in renal function and chronic kidney disease: A history prospective study [J]. Eur J Intern Med, 2014, 25 (10): 951-955.
- [14] 白云辉. 胱抑素 C、NGAL 联合内皮素-1 检测在高血压病早期肾损伤诊断中的价值研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25 (6): 779-782.