

依那普利叶酸片对 H 型高血压病人动脉僵硬、心功能及血浆 Hcy、NT-pro BNP 水平的影响



余建萍, 邹显巍, 马碧, 刘勇

摘要:目的 探讨依那普利叶酸片对 H 型高血压病人的动脉僵硬、心功能及血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平、N 末端 B 型钠尿肽原(NT-pro BNP)水平以及血压的影响。方法 选取于我院 2015 年 6 月 1 日—2017 年 6 月 1 日接收治疗的 H 型高血压病人 102 例,采用随机数字表法将所有病人分为两组,每组 51 例。观察组给予依那普利叶酸片治疗,对照组给予依那普利治疗。观察比较两组治疗前后臂踝脉搏波传导速度(baPWV)、心功能及血浆 Hcy 水平、NT-pro BNP 水平、NT-pro BNP 阳性检测率和收缩压(SBP)、舒张压(DBP)情况。结果 观察组病人治疗后 baPWV、Hcy 水平均低于对照组($P < 0.05$);治疗后,观察组病人左心室舒张末期径(LVDd)、室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)水平低于对照组,左室射血分数(LVEF)水平高于对照组($P < 0.05$);观察组病人治疗后 SBP、DBP 水平低于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组病人 NT-pro BNP 水平明显低于对照组($P < 0.05$),观察组 baPWV 阳性检出率为 5.88%,低于对照组的 27.45%($P < 0.05$)。结论 依那普利叶酸片治疗 H 型高血压病人临床疗效显著,可有效改善病人的动脉僵硬程度,改善心功能,降低血压及血浆 Hcy、NT-pro BNP 水平。

关键词: H 型高血压;依那普利叶酸片;血浆同型半胱氨酸;脉搏波传导速度;动脉僵硬;心功能

中图分类号:R544.1 R255.3 文献标识码:B doi:10.12102/j.issn.1672-1349.2019.19.029

The Influence of Enalapril Folic Acid Tablets on Arterial Stiffness, Cardiac Function, Plasma Hcy and NT-proBNP in Patients with Type H Hypertension

YU Jianping, ZOU Xianwei, MA Bi, LIU Yong

The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China

Abstract Objective To explore the influence of Enalapril Folic Acid tablets on arterial stiffness, cardiac function and plasma homocysteine (Hcy), N terminal B type natriuretic peptide (NT-proBNP) and blood pressure in patients with type H hypertension. **Methods** One hundred and two patients with type H hypertension were randomly divided into the observation group and the control group, 51 cases in each group. The observation group was treated with Enalapril Folic Acid tablets, and the control group was treated with Enalapril. The ankle brachial pulse wave velocity (baPWV), cardiac function and plasma Hcy, NT-proBNP, NT-proBNP positive detection rate, systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) were compared between two groups. **Results** After treatment, the levels of baPWV and Hcy in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IVST, LVDd, and LVPWT in the observation group were significantly lower than those in the control group, and LVEF was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, SBP and DBP in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of NT-proBNP in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the positive rate of baPWV in the observation group was significantly lower than that in the control group (5.88% vs 27.45%, $P < 0.05$). **Conclusion** Enalapril Folic Acid tablets could effectively improve the degree of arterial stiffness, improve cardiac function, reduce blood pressure, plasma Hcy and NT-proBNP.

Keywords: type H hypertension; Enalapril Folic Acid tablets; homocysteine; pulse wave velocity; arterial stiffness; cardiac function

在人体血液中的血浆同型半胱氨酸(Hcy)浓度高于 $10 \mu\text{mol/L}$ 即称之为高 Hcy 血症,而 H 型高血压即指的是伴有高 Hcy 血症的原发性高血压^[1]。有研究显示, Hcy 过高会造成心脑血管事件的发生,特别是脑卒

中,每当 Hcy 水平降低 $3 \mu\text{mol/L}$ 时,发生脑卒中的概率降低 32%,而每当 Hcy 水平升高 $5 \mu\text{mol/L}$ 时,发生脑卒中的概率就升高 59%^[2]。且高血压的诱发因素也比较多,包括精神应激、肥胖、遗传以及高钠低钾饮食等,而导致血浆 Hcy 水平上升的原因则有摄入维生素 B₆、叶酸不足及高蛋氨酸蛋白饮食等,二者协同作用,极大地提高了发生心脑血管事件风险的概率^[3]。临床对于 H 型高血压病人的治疗,除了积极控制血压外,还需对血浆 Hcy 水平进行有效的控制^[4]。既往临床对于 H 型高血压多给予依那普利治疗,但对降低血浆 Hcy 水平效果较弱。有研究显示,依那普利叶酸片

作者单位 成都医学院第一附属医院(成都 610500), E-mail: 507208@163.com

引用信息 余建萍, 邹显巍, 马碧, 等. 依那普利叶酸片对 H 型高血压病人动脉僵硬、心功能及血浆 Hcy、NT-pro BNP 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(19): 2988-2991.

能够经过对血管紧张素转换酶活性的抑制,降低体循环血管紧张素 II 水平,并通过总外周阻力和肾血管阻力的降低,达到控制血压的效果。在蛋氨酸循环中,叶酸发挥着极为重要的效果,是目前抑制 Hcy 最为有效的药物之一^[5]。为进一步证实依那普利叶酸片对 H 型高血压病人的影响,本研究选取我院收治的 102 例 H 型高血压病人,给予两种治疗手段进行研究,取得满意疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取于我院 2015 年 6 月 1 日—2017 年 6 月 1 日接收治疗的 H 型高血压病人 102 例。纳入标准^[6]:①入选病人均知情同意本次研究,签署知情同意书,且本研究通过本院伦理委员会批准,②所有入选病人均符合 H 型高血压诊断标准,即 Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$,舒张压(DBP) $\geq 90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)和(或)收缩压(SBP) $\geq 140 \text{ mmHg}$ 。排除标准:①继发性糖尿病、高血脂、高血压的病人;②合并恶性肿瘤及严重脏器功能障碍的病人;③近 30 d 内使用过依那普利叶酸片或叶酸类药物的病人。将所有病人随机分为两组,对照组 51 例,女 24 例,男 27 例;年龄 29~59(34.58 ± 4.52)岁;SBP(151.53 ± 8.64)mmHg, DBP(98.42 ± 7.64)mmHg。观察组 51 例,女 26 例,男 25 例;年龄 28~60(34.93 ± 4.25)岁;SBP(150.93 ± 8.35)mmHg, DBP(98.29 ± 7.83)mmHg。本次研究经过我院伦理委员会批准,两组病人临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有病人均先使用阿司匹林肠溶片(生产厂家:拜耳医药保健有限公司;批号:国药准字 J20161101;规格:100 mg \times 30 片)、美托洛尔(生产厂家:阿斯利康制药有限公司;批号:国药准字 H30214281;规格:50 mg \times 20 片)等药品进行常规治疗。观察组在此基础上使用依那普利叶酸片(生产厂家:深圳奥萨制药有限公司;批号:国药准字 H20142612;规格:10 mg:0.8 mg \times 7 片)治疗,10 mg/0.8 mg,每日 1 次。对照组病人在常规治疗的基础上给予依那普利片(生产厂家:湖南千金湘江药业股份有限公

司;批号:国药准字 H20155271;规格:10 mg \times 16 片)治疗,每次 10 mg,每日 1 次。两个月为 1 个疗程,两组病人均治疗 1 个疗程,且在治疗期间维持低盐饮食、适度运动。

1.3 观察及检测指标 血浆 Hcy 水平的检测:于治疗前后 12 h 各抽取病人空腹静脉血 8 mL,EDTA 抗凝后 3 000 r/min 离心 5 min 收集血浆,保存于-20℃冰箱,然后由中心实验室进行统一检测。血浆 Hcy 水平通过乳胶比浊法检测,严格按照说明书进行操作。动脉僵硬度的检测:通过臂踝脉搏波传导速度(baPWV)检测动脉僵硬度,首先使用全自动动脉硬化检测仪测量脉搏波传导速度(PWV),病人先休息 15 min 后行仰卧位,然后将病人踝臂血压指数(ABI)、肱动脉脉压和血压进行记录。baPWV 阳性判断标准:较之于仪器内置的各个年龄段正常 baPWV 值,检测出的 baPWV 数值增高即为阳性;阴性指检测出的 baPWV 数值在正常范围内。心功能检测:使用超声多普勒声像仪检测。检测指标包括:左心室舒张末期内径(LVDd)、室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)、左室射血分数(LVEF)。

血压检测:分别于治疗前和治疗后 4 周后让病人于安静环境下休息 15 min 后检测 SBP 和 DBP 水平。

观察两组病人治疗前后 baPWV 水平,心功能 IVST、LVDd、LVPWT、LVEF 水平,血浆 Hcy 水平、N 末端 B 型钠尿肽原(NT-pro BNP)水平、NT-pro BNP 阳性检出率以及 SBP、SDP 变化情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 分析数据。计量资料均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;baPWV 阳性检测用率(%)表示,采用 χ^2 检验。当 $P < 0.05$ 时为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后动脉僵硬度及血浆 Hcy 水平比较 两组治疗前 baPWV、Hcy 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 baPWV、Hcy 水平均有降低,但观察组 baPWV、Hcy 水平均低于对照组($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组治疗前后 baPWV、血浆 Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	baPWV(mm/s)				Hcy($\mu\text{mol/L}$)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i>
观察组	51	1 652.42 \pm 210.32	1 373.24 \pm 121.46	8.209	0.000	18.75 \pm 3.42	13.53 \pm 2.25	9.106	0.000
对照组	51	1 651.96 \pm 210.97	1 621.37 \pm 190.47	0.769	0.444	18.57 \pm 3.34	16.64 \pm 3.12	3.016	0.003
<i>t</i> 值		0.011	-7.844			0.269	-5.774		
<i>P</i>		0.991	0.000			0.789	0.000		

2.2 两组治疗前后心功能指标比较 治疗前两组 IVST、LVDD、LVPWT 以及 LVEF 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组病人 IVST、LVPWT 水平

均有下降, 观察组 LVEF 水平有上升 ($P < 0.05$), 但观察组 IVST、LVDD、LVPWT 水平明显低于对照组, LVEF 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 两组治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IVST(mm)				LVDD(mm)			
		治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P
观察组	51	11.63±2.47	7.84±1.36	9.599	0.000	52.66±7.42	40.53±4.25	10.131	0.000
对照组	51	11.84±2.63	10.72±2.39	2.251	0.027	53.41±7.68	51.24±4.74	1.717	0.089
t 值		-0.416	-7.479			-0.502	-12.014		
P		0.679	0.000			0.617	0.000		

组别	例数	LVPWT(mm)				LVEF(%)			
		治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P
观察组	51	12.32±1.86	8.75±1.12	11.742	0.000	64.56±7.32	78.24±9.64	-8.071	0.000
对照组	51	12.56±1.95	11.72±1.79	2.266	0.026	64.43±7.64	65.87±8.73	-0.886	0.378
t 值		-0.636	-10.045			0.088	6.793		
P		0.526	0.000			0.930	0.000		

2.3 两组治疗前后 SBP、DBP 变化情况 两组治疗前 SBP、DBP 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);

治疗后两组 SBP、DBP 水平均有下降, 但对照组 SBP、DBP 水平高于观察组 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 两组治疗前后 SBP、DBP 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

mmHg

组别	例数	SBP				DBP			
		治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P
观察组	51	151.54±8.77	130.82±3.87	15.436	0.000	98.58±7.21	80.38±4.16	15.614	0.000
对照组	51	151.76±7.58	137.72±4.57	11.328	0.000	99.21±7.22	86.23±4.81	10.685	0.000
t 值		-0.136	-8.229			-0.441	-6.569		
P		0.893	0.000			0.660	0.000		

2.4 两组治疗前后 NT-pro BNP 水平及 BaPWV 阳性率情况 治疗前, 两组 NT-pro BNP 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组 NT-pro BNP 水平为 (21.34±345)pg/mL, 低于对照组的 (25.75±3.24)pg/mL ($t = 6.654, P < 0.05$)。对照组 baPWV 阳性检出率为 27.45% (14 例), 高于观察组的 5.88% (3 例, $\chi^2 = 8.541, P < 0.05$)。

3 讨论

高血压是临床上的常见疾病, 是促成心脑血管疾病的关键因素, 而 H 型高血压是指在高血压的基础上伴有 Hcy 升高。有研究指出, H 型高血压病人发生脑卒中的概率要比单纯高血压病人高 4 倍, 是发生脑卒中最为危险的因素^[7]。血浆 Hcy 水平的提升既可对黏附因子和细胞因子的表达产生影响, 还会使内皮细胞基因改变, 促成细胞的凋谢、死亡。除此之外, 单纯高血压病人发生左心室肥厚的概率也远远低于 H 型高血压病人^[8]。因此, 对于 H 型高血压病人需及时、有效降低血浆 Hcy 水平, 控制血压。

Hcy 是一种无法由食物直接获得的含硫氨基酸,

是蛋氨酸循环的代谢产物, 其形成过程中需有 N10-亚甲基四氢叶酸、维生素 (维生素 B₁₂、叶酸、维生素 B₆)、β-胱硫醚合成酶以及 N5 等辅助因子^[9]。因此, 叶酸、维生素 B₆ 是其重要的辅酶, 可对血浆 Hcy 水平产生影响, 一旦缺少叶酸, 会造成该通路被阻碍, Hcy 水平升高, 进而产生堆积, 当血浆 Hcy 达一定浓度之上, 就会对血管内皮细胞产生严重的损害, 引发心血管事件。因此治疗 H 型高血压需充分补充叶酸, 以抑制 Hcy 水平升高^[10]。既往临床对于 H 型高血压多给予依那普利治疗, 可降血压, 舒张血管, 但对降低血浆 Hcy 水平效果较弱。依那普利叶酸片是一种新型的血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)^[11], 可经过对血管紧张素转换酶活性的抑制, 将体循环血管紧张素 II 水平减轻, 并通过总外周阻力和肾血管阻力的降低, 达到控制血压的效果。本研究对 102 例 H 型高血压病人给予两种治疗手段进行观察, 结果表明, 给予依那普利叶酸片治疗的病人血浆 Hcy 水平明显低于使用依那普利治疗的病人, 提示依那普利叶酸片可显著降低 H 型高血压病人血浆 Hcy 水平。

PWV 检测可了解病人大动脉弹性,预测病人的心血管事件。相关研究表明,PWV 可充分反映由高血糖、高血压、高血脂等众多高危因素对病人血管产生的损害,动脉僵硬与脉压增加有紧密的联系^[12]。baPWV 是临床上检测 PWV 较为常用的手段^[13]。本次研究表明,给予依那普利叶酸片治疗的病人 baPWV 水平和 baPWV 阳性检出率明显低于使用依那普利治疗的病人,提示依那普利叶酸片对 H 型高血压病人的动脉僵硬改善效果显著。LVDD、IVST、LVPWT、LVEF 水平是评价病人心功能的重要指标,临床上多使用超声多普勒声像仪检查病人心功能^[14],本研究结果表明,给予依那普利叶酸片治疗的病人心功能水平优于使用依那普利治疗的病人,提示依那普利叶酸片可改善 H 型高血压病人的心室舒张功能。

有研究表明,对于 H 型高血压病人,给予单纯自由组合降压药物临床疗效低于恒定复合降压药物^[15]。依那普利叶酸片是临床治疗原发性高血压合并高 Hcy 血症的药物。本研究结果表明,给予依那普利叶酸片治疗的病人 SBP、DBP 水平显著低于使用依那普利治疗的病人,表明依那普利叶酸片对于 H 型高血压病人的血压控制效果优于依那普利。BNP 是病人心脏房细胞所分泌出的一种具有扩张血管、利钠、利尿效果的物质,该物质的分泌量可间接反映病人心肌重塑程度进行间接的反映^[16]。NT-pro BNP 是 BNP 的前体物质,且半衰期比 BNP 更长,血浆浓度也比 BNP 更高,因此,临床上常用 NT-pro BNP 对病人的心脏受损程度进行评估^[6]。本研究结果表明,使用依那普利叶酸片治疗的病人 NT-pro BNP 水平显著低于使用依那普利治疗的病人,表明依那普利叶酸片对 H 型高血压病人的心功能改善效果明显。

综上所述,给予 H 型高血压病人依那普利叶酸片治疗,临床疗效显著,可有效改善病人的动脉僵硬程度,改善心功能,降低血压及血浆 Hcy、NT-pro BNP 等水平。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 胡晖,许兆延,岑锦明,等.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.
- [3] ZHANG J,LIU Y,WANG A, et al .Association between H-type hypertension and asymptomatic extracranial artery stenosis[J].Sci Rep,2018,22(1):1328.
- [4] 欧阳征,唐红宇,王爱民,等.依那普利叶酸片对 H 型高血压大鼠外周炎症因子及颈动脉结构的影响[J].中国临床药理学杂志,2017,33(18):1780-1784.
- [5] 肖林,苏启文,陈文荣,等.马来酸依那普利叶酸片对糖尿病合并 H 型高血压患者血糖的影响[J].广东医学,2015,36(24):3849-3851.
- [6] 陈小丽,梁少莲,蔡时雨,等.马来酸依那普利叶酸片联合苯磺酸氨氯地平片治疗 H 型高血压临床评价[J].中国药业,2017,26(14):54-56.
- [7] 罗羽慧,封杰,崔坤,等.马来酸依那普利叶酸片治疗短暂性脑缺血发作伴 H 型高血压的临床研究[J].中国药房,2017,28(2):222-224.
- [8] ZHOU F,ZHOU L,GUO T, et al .Plasma proteomics reveals coagulation,inflammation,and metabolic shifts in H-type hypertension patients with and without acute ischemic stroke[J].Oncotarget,2017,18(59):100384-100395.
- [9] 孟胜喜,霍清萍,梁芳,等.稳消Ⅲ方联合马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(16):1882-1885.
- [10] 李庆辉,谭碧峰,杨天伦,等.氨氯地平联合依那普利/叶酸对 H 型高血压的疗效及其与 EL 和 APN 的关系[J].中国临床研究,2016,29(5):594-597.
- [11] 张颖,魏简汇,翟保同,等.普罗布考联合依那普利叶酸片对 H 型高血压患者炎症因子与血浆 ET-1 的影响[J].重庆医学,2016,45(31):4418-4420.
- [12] 赵自瑞.马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压左心室肥厚患者血浆同型半胱氨酸浓度、心脏结构及功能的影响[J].岭南心血管病杂志,2017,23(5):596-599.
- [13] 张海红.依那普利叶酸片对 H 型高血压合并轻度认知功能障碍患者认知的影响[J].中国心血管病研究,2017,15(12):1131-1134.
- [14] ZHANG Y,WANG G,LIU J, et al .Impact of hyperhomocysteinemia on insulin resistance in patients with H-type hypertension[J].Clin Exp Hypertens,2018,40(1):28-31.
- [15] 汤华.H 型高血压颈动脉粥样硬化机制及依那普利叶酸片干预效果研究[J].中国心血管病研究,2016,14(9):837-840;862.
- [16] 孙芳,王芳.马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压患者血压及血清 Hcy 水平的影响[J].川北医学院学报,2016,31(1):88-90;100.

(收稿日期:2018-03-20)

(本文编辑 王雅洁)