

◇ 药物与临床 ◇

苯磺酸氨氯地平叶酸片治疗 H 型高血压疗效观察

王喆, 宋德明, 郑元喜, 顾崇怀

(安徽医科大学附属安庆医院心内科, 安徽 安庆 246003)

摘要: **目的** 观察苯磺酸氨氯地平叶酸片对伴有同型半胱氨酸(Hcy)升高的轻、中度原发性高血压病人降血压同时降低血浆Hcy作用的有效性。**方法** 选择符合标准的120例Ⅰ级、Ⅱ级原发性H型高血压病人,按苯磺酸氨氯地平叶酸片不同剂量采用随机数字表法分为3组:A组:5 mg/0.4 mg 苯磺酸氨氯地平叶酸片40例;B组:5 mg/0.8 mg 苯磺酸氨氯地平叶酸片40例;C组:5 mg 苯磺酸氨氯地平片40例。均每天1次,口服,连续服用8周。在入组前测量所有病人的血压、血浆Hcy、血清叶酸,并在治疗第2、4、6、8周进行随访,记录血压、血浆Hcy、心率,并记录不良事件。**结果** 最终一共115例病人进入随机试验,A、B、C组降压同时降Hcy的有效率分别为23.08%、26.32%、5.26%。A、B组有效性均优于C组。**结论** 苯磺酸氨氯地平叶酸片对于伴血浆Hcy升高的原发性轻、中度高血压病人有效。

关键词: 原发性H型高血压;苯磺酸氨氯地平叶酸片;同型半胱氨酸;叶酸

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.07.034

Effect of amlodipine besylate folic acid tablets for treating H-type hypertensive

WANG Zhe, SONG Deming, ZHENG Yuanxi, GU Chonghuai

(Department of Cardiology, The Affiliated Anqing Hospital of Anhui Medical University, Anqing, Anhui 246003, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of amlodipine besylate folic acid tablets in controlling blood pressure and plasma homocysteine for mild-moderate primary hypertensive patients with elevated plasma homocysteine. **Methods** Totally 120 patients were diagnosed as H-type hypertension. All these patients were randomly assigned into 3 groups: group A (amlodipine besylate folic acid, 5 mg/0.4 mg) ($n=40$), group B (amlodipine besylate folic acid, 5 mg/0.8 mg) ($n=40$) and group C (amlodipine besylate, 5 mg) ($n=40$). The medicine was taken once a day, for a total period of 8 weeks. Before entering the group, the patients had to measure the blood pressure, serum homocysteine, and serum folic acid. Blood pressure, plasma homocysteine level and heart rate were examined every 2 weeks. **Results** A total of 115 hypertensives were enrolled. The effective rates of group A, group B and group C were 23.08%, 26.32%, and 5.26%, respectively. Compared with group C, both group A and group B had significantly high effectiveness in lowering both blood pressure and homocysteine level. **Conclusions** Amlodipine besylate folic acid tablets can be used to reduce both blood pressure and plasma homocysteine level for patients with mild-moderate primary hypertension.

Key words: Primary H-type hypertension; Amlodipine besylate folic acid tablets; Homocysteine; Folic acid

原发性高血压是心血管系统的常见疾病。原发性高血压是导致我国脑卒中高发的最重要危险因素,但是单独原发性高血压不能完全解释我国脑卒中高发的状况。近些年大量研究表明血浆同型半胱氨酸(Hcy)升高($Hcy \geq 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)是心脑血管疾病,尤其是脑卒中的独立危险因素^[1],其与原发性高血压在导致心脑血管事件上具有协同作用。

来源于美国的一项研究表明,当原发性高血压

与高Hcy同时存在时,发生脑卒中的风险男女分别增加11.0倍和16.3倍^[2]。而我国的数据则为11.7倍^[3]。Hcy的危害不仅体现在促进心脑血管疾病的发生,有研究显示:高Hcy可以抑制体内硫化氢的生成,从而激活血管紧张素转换酶,作用肾素-血管紧张素-醛固酮系统,从而导致血压的升高^[4-5]。因此,我国学者将伴有血浆Hcy升高的原发性高血压列为H型高血压。

Hao等^[6]研究表明,中国人群总体约45%伴有血浆Hcy升高,高血压人群Hcy水平进一步升高。温学蓝^[7]研究中国高血压人群基线Hcy均值约为

$15 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 75% 高血压病人伴有血浆 Hcy 水平升高。然而最新的数据显示,我国 H 型高血压病人已经占到高血压总人群的 80.3%^[8]。

目前已知降低 Hcy 最安全有效的方法是补充叶酸,补充叶酸降低 Hcy 可显著降低脑卒中风险^[9-10]。当前用于临床的抗高血压药物有很多种,不同类型降压药物在长期应用均能够有效降低心脑血管事件的发生率。然而,长期应用降压药物后病人依然具有很高的心血管残余风险。这主要是由于其他有可能危害重要脏器功能的危险因素(如高 Hcy)的存在。如果能够在降低血压的同时,采用组方合理的复方制剂控制其他危险因素,有可能达到单独采用抗高血压药所不能达到的临床效果。

苯磺酸氨氯地平属于长效二氢吡啶类钙离子拮抗剂,与同类药物比较,维持作用时间长、不良反应少且轻,目前已成为临床治疗高血压的一线药物,同时也是在心脑血管事件方面循证医学证据最充分的降压药物之一。因此,对伴有血浆 Hcy 水平升高的高血压病人,在进行钙拮抗剂类降压药物治疗的同时,与适量的叶酸合用其获益将更加充分。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在安庆市社区选择 120 例伴有血浆 Hcy 水平 $>10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 I 级、II 级原发性高血压病人,年龄在 18 ~ 75 岁,诊断复合 2010 年《中国高血压防治指南》建议的标准^[11],舒张压(DBP) $\geq 90 \text{ mmHg}$,和(或)收缩压(SBP) $\geq 140 \text{ mmHg}$,并排除继发性高血压后,诊断原发性高血压。

排除标准:(1)妊娠和哺乳期妇女;(2)对钙离子拮抗剂类药物、叶酸或复方药物中其他成分有过敏史者;(3)有明确过敏体质者;(4)已知或怀疑为继发性高血压者;(5)重度高血压病人;(6)已知患严重的内科疾病;(7)存在明显的实验室检查或体征异常者;(8)病人正在服用能影响血压的其他药物者并且不能或不愿意停用者;(9)病人正在服用叶酸或其他 B 族维生素或含有该成分的复合制剂,而且不能或不愿意停用者。

1.2 研究方法 此次研究采用多中心、随机、双盲、平行对照的试验设计。观察苯磺酸氨氯地平叶酸片(5 mg/0.4 mg)和(5 mg/0.8 mg)降压同时降 Hcy 的疗效(SFDA 批件号:2008L04312)。

所有入选的 120 例 H 型高血压病人严格按照数字表法随机化原则分为 3 组:A 组:苯磺酸氨氯地平叶酸片(5 mg/0.4 mg)40 例,B 组:苯磺酸氨氯地平叶酸片(5 mg/0.8 mg)40 例,C 组(对照组):苯磺

酸氨氯地平组(5 mg)40 例。

每组在接受治疗的同时服用安慰剂作为阴性对照。安慰剂采用模拟技术生产不含药物活性成分的片剂,其外观、颜色、形状、包装与试验药物及对照药物相同。与 5 mg/0.4 mg 苯磺酸氨氯地平叶酸片相同的称为 A 片,与 5 mg/0.8 mg 苯磺酸氨氯地平叶酸片相同的称为 B 片,与 5 mg 苯磺酸氨氯地平片相同的称为 C 片。即为每位病人每天服用 3 种外形各不相同的药品各 1 片。A 组受试者给予苯磺酸氨氯地平叶酸片(5 mg/0.4 mg) + B、C 安慰剂;B 组受试者给予苯磺酸氨氯地平叶酸片(5 mg/0.8 mg) + A、C 安慰剂;C 组受试者给予苯磺酸氨氯地平片 + A、B 安慰剂。连续治疗 8 周,分别于治疗开始前、治疗当日、治疗开始后的第 2、4、6、8 周末进行随访,测量血压及血浆 Hcy,最终以第 8 周测量的数据进行效果评价。其中苯磺酸氨氯地平叶酸片、安慰剂由申办方监制。对照组苯磺酸氨氯地平(每片 5 mg)由辉瑞制药有限公司生产。本研究在开始前获得安徽医科大学附属安庆医院医学伦理委员会批准,家属或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.3 质量控制 临床试验严格按照药物临床试验质量管理规范(GCP)要求和根据本试验所拟定的各种标准作业程序(SOP)进行,以保障中心试验结果的一致性和准确性。血压的测定:受试者在访视 8 ~ 10 点(必须在当日服药前)测定坐位、右臂肱动脉血压。血压计采用申办者统一配置的电子血压计;血浆 Hcy 测定:受试者隔夜禁食后于访视当日血压测定后取静脉血,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,30 min 内分离血浆, $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下保存,中心实验室统一测定。参加试验人员必须经过统一培训,统一记录方式与判断标准。依从性 = (处方剂量 - 回收药品剂量)/应服剂量 $\times 100\%$ 。依从性在 80% ~ 120% 之间视为依从性良好。出现任何偏离研究方案的情况均记录在病历报告中。

1.4 统计学方法 试验数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件。计量资料描述包括均值、标准差、中位数、最小值、最大值、下四分位数、上四分位数。组间比较采用单因素方差分析,计数资料则采用 χ^2 检验。此外,采用单因素和多因素 Logistic 回归,以分析可能会对试验结果造成影响的各种因素。均采用双侧检验法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选病例的一般情况 A 组剔除误选和试验数据缺失及未能完成试验者共 1 例,实际进入最终

表 1 三组方案中研究对象基线的一般情况

组别	例数	男性	年龄	BMI	基线收缩压	基线舒张压	基线血浆 Hcy
		/例(%)	/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	/ (kg · m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	/ (μmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)
A 组	39	23(58.97)	59.03 ± 10.828	23.85 ± 2.011	150.13 ± 4.618	90.05 ± 8.858	13.92 ± 1.925
B 组	38	18(47.37)	58.47 ± 11.037	23.95 ± 2.393	150.18 ± 3.907	89.03 ± 9.015	14.11 ± 2.380
C 组	38	21(55.26)	59.29 ± 10.920	24.45 ± 2.457	149.32 ± 4.621	89.24 ± 9.292	14.16 ± 1.405
<i>F</i> (χ^2) 值		(1.085)	0.055	0.629	0.410	0.138	0.155
<i>P</i> 值		0.581	0.946	0.529	0.665	0.871	0.856

分析者 39 例;B 组剔除误选和试验数据缺失及未能完成试验者共 2 例,实际进入最终分析者 38 例;C 组剔除误选和试验数据缺失及未能完成试验者共 2 例,实际进入最终分析者 38 例。三组在性别构成比、年龄、体质量指数(BMI)、血压、血浆 Hcy 上均差异无统计学意义。见表 1。

2.2 治疗 8 周后三组血压、血浆 Hcy 的变化及量效关系 考虑到高血压和高 Hcy 均是心脑血管的独立危险因素,且两者可能在导致心脑血管疾病上具有协同作用,同时使两者达标效果最佳。本实验治疗疗效指标采用复合指标,即降压同时降低血浆 Hcy 的复合效率。其中降压的有效性定义为舒张压降至正常范围或舒张压下降≥10 mmHg;如为收缩压,收缩压下降≥30 mmHg。降低血浆 Hcy 的有效性定义为下降幅度≥20%。

2.2.1 治疗 8 周后三组有效率比较 A 组病人血压下降达标准的共 20 例,血浆 Hcy 下降达标准的共 10 例,血压与血浆 Hcy 下降都达到标准的 9 例。其治疗有效率为 23.08%。B 组病人血压下降达标准的共 21 例,血浆 Hcy 下降达标准的共 13 例,血压与血浆 Hcy 下降都达到标准的 10 例。其治疗有效率为 26.32%。C 组病人血压下降达标准的共 18 例,血浆 Hcy 下降达标准的共 3 例,血压与血浆 Hcy 下降都达到标准的 2 例。其治疗有效率为 5.26%。见表 2。

表 2 三组降压、降 Hcy 及降压同时降 Hcy 有效率/例(%)

组别	例数	降压有效率	降 Hcy 有效率	降压和降 Hcy 有效率
A 组	39	20(51.28)	10(25.64)	9(23.08)
B 组	38	21(55.26)	13(34.21)	10(26.32)
C 组	38	18(47.36)	3(7.89)	2(5.26)

2.2.2 三组降压效果的分析 三组在治疗前后均可明显降低收缩压、舒张压,A、B、C 组 3 组基线与治疗 8 周后舒张压比较,*P* 值分别为 0.001、<0.001、<0.001;收缩压 *P* 值分别为 <0.001、

<0.001、<0.001;A、B、C 组降压有效率分别为 51.28%、55.26%、47.36%。

将年龄、性别、BMI、收缩压、舒张压、血浆 Hcy 纳入多因素回归模型中,以 C 组(对照组)为相对参比,校正后的 OR 值分别为 A 组:1.113(95% *CI* 0.424~2.921, *P* = 0.952),B 组:1.236(95% *CI* 0.471~3.239, *P* = 0.667)。见表 3。

三组在降压有效率之间差异无统计学意义。说明复合叶酸后的苯磺酸氨氯地平降压疗效与单药苯磺酸氨氯地平差异无统计学意义,复合叶酸对苯磺酸氨氯地平的降压疗效无明显影响。见表 4。

表 3 降压有效率的 Logistic 回归分析

组别	单因素回归分析		多因素回归分析	
	OR 值(95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	OR 值(95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
A 组	1.170(0.478~2.860)	0.731	1.113(0.424~2.921)	0.952
B 组	1.373(0.557~3.348)	0.492	1.236(0.471~3.239)	0.667

表 4 三组治疗前后血压变化/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	收缩压		舒张压	
		基线	治疗 8 周	基线	治疗 8 周
A 组	39	150.13 ± 4.618	130.28 ± 9.49	90.05 ± 8.858	83.15 ± 9.15
B 组	38	150.18 ± 3.907	127.53 ± 8.38	89.03 ± 9.015	81.05 ± 9.33
C 组	38	149.32 ± 4.621	128.13 ± 8.27	89.24 ± 9.292	80.66 ± 10.26

注:A、B、C 组 3 组基线与治疗 8 周后舒张压比较 *P* 值分别为 0.001、<0.001、<0.001;收缩压 *P* 值分别为 <0.001、<0.001、<0.001。

2.2.3 三组降 Hcy 有效率比较 仿前方法,对三组进行比较分析。我们发现治疗前后 Hcy 的对比:苯磺酸氨氯地平叶酸片组(无论叶酸高剂量、低剂量)降 Hcy 有效率显著大于苯磺酸氨氯地平单药组。A、B、C 组降 Hcy 有效率分别为 25.64%、34.21%、7.89%。比较基线与治疗 8 周后的 Hcy 的 *P* 值,A、B、C 组分别为 *P* < 0.001、*P* < 0.001、*P* = 0.141。

仍以 C 组为相对参比,校正后的 OR 值分别为:

A 组:4.882(95% CI 1.135 ~ 20.989 $P=0.033$), B 组:6.676(95% CI 1.623 ~ 27.472 $P=0.009$)。说明苯磺酸氨氯地平叶酸(5 mg/0.8 mg)在降 Hcy 方面优于苯磺酸氨氯地平叶酸(5 mg/0.4 mg),0.8 mg 叶酸较 0.4 mg 叶酸降 Hcy 效果更好。见表5,6。

表 5 降低 Hcy 有效率的 Logistic 回归分析				
组别	单因素回归分析		多因素回归分析	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
A 组	4.023(1.011 ~ 16.005)	0.048	4.882(1.135 ~ 20.989)	0.033
B 组	6.067(1.563 ~ 23.548)	0.009	6.676(1.623 ~ 27.472)	0.009

表 6 三组治疗前后 Hcy 变化/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	基线	治疗 8 周
A 组	39	13.92 $\pm$ 1.925	11.67 $\pm$ 2.156
B 组	38	14.11 $\pm$ 2.380	11.58 $\pm$ 2.863
C 组	38	14.16 $\pm$ 1.405	13.61 $\pm$ 1.809

注:A、B、C 组 3 组基线与治疗 8 周后 Hcy 比较 P 值分别为 <0.001 、 <0.001 、0.141。

2.2.4 三组降压同时降 Hcy 有效率比较 在对三组降压和降 Hcy 同时有效的观察中,A 和 B 组复合有效率显著大于 C 组。A、B、C 组 3 组复合有效率分别为 23.08%、26.32%、5.26%。

校正后的 OR 值分别为 A 组:6.068(95% CI 1.162 ~ 31.690 $P=0.033$), B 组:6.544(95% CI 1.290 ~ 33.199 $P=0.023$)。而苯磺酸氨氯地平叶酸高剂量组在降压和降 Hcy 有效率方面优于叶酸低剂量组,与降 Hcy 有效率结果一致。见表 7。

表 7 降压和降低 Hcy 同时有效率的 Logistic 回归分析				
组别	单因素回归分析		多因素回归分析	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
A 组	5.400(1.083 ~ 26.933)	0.040	6.068(1.162 ~ 31.690)	0.033
B 组	6.429(1.302 ~ 31.729)	0.022	6.544(1.290 ~ 33.199)	0.023

2.3 效果总结 本实验主要研究苯磺酸氨氯地平、叶酸复合片剂对 H 型高血压的治疗效果。新型的苯磺酸氨氯地平叶酸片在降压的同时降血浆 Hcy 的复合效率上有着明显的优势。不仅降压方面与苯磺酸氨氯地平无明显差异,对血浆 Hcy 上也有一定降低作用。而在不同配比的苯磺酸氨氯地平叶酸片中,叶酸高剂量组在降压同时降血浆 Hcy 效果优于叶酸低剂量组。

3 讨论

近年来,随着人们的生活水平不断提高及饮食习惯的改变,高血的发病率逐年上升。根据 2010 年全球疾病负担调查,高血压已经成为全球疾病负担的首要危险因素^[12]。而 H 型高血压的双重危险因素使得心脑血管疾病的发病率进一步升高。最新研究表明高 Hcy 在高血压靶器官损害的过程中起到促进作用,进一步增加高血压的危险性^[13]。高血压和 Hcy 已被证实是脑血管疾病的独立危险因素,而在高 Hcy 的基础上合并高血压,必然会进一步增加心脑血管疾病的发病率。因此在控制高血压的同时控制 Hcy 水平显得很有必要。

本研究评价了两种配比的苯磺酸氨氯地平叶酸片(叶酸低剂量组、叶酸高剂量)控制轻、中度原发性高血压病人血压及 Hcy 的疗效,为控制 H 型高血压提供更新的治疗策略。马来酸依那普利叶酸片是目前国内治疗 H 型高血压的一线药物,温学蓝^[7]对马来酸依那普利叶酸片降压、降 Hcy 的疗效和安全性试验中,提出依那普利叶酸片(10 mg/0.4 mg)、依那普利叶酸片(10 mg/0.8 mg)降压同时降 Hcy 有效率 13.2%、17.1%;而降压或降 Hcy 有效率分别为 59.1%、65.1%;两种配比的依那普利叶酸片在降压和(或)降 Hcy 疗效上显著优于单用依那普利组(4.6%、45.8%)。充分证实在传统的抗高血压药物的基础上联合叶酸可以对 H 型高血压病人起到明显效果。而在孙宁玲等^[14]的研究中提出在自由联合方案中,叶酸高剂量组在降压、降压或降 Hcy 疗效均低于叶酸低剂量组,提示病人可能在多服用叶酸片的治疗依从性上表现较差,未能体现出合理的量效关系。而在固定复方方案中,叶酸高剂量组在降压、降压或降 Hcy 疗效均高于叶酸低剂量组,呈现明显的量效关系。而在两种方案的对比中,固定复方中的叶酸高剂量组较自由联合叶酸高剂量组更有效地降压或降 Hcy。提示了固定复方制剂可以解决多服用叶酸片依从性较差的问题,可以比自由联合更好地控制 H 型高血压病人的血压及血 Hcy。

国外有数据显示,每日服用 0.8 mg 叶酸,基本达到最大降低 Hcy 效果,进一步增加叶酸剂量并不能提高降 Hcy 效果^[15]。而国内的 CSPT 研究也证实 0.8 mg 的叶酸有效降低脑卒中风险。因此本实验设计两种配比的苯磺酸氨氯地平叶酸片(5 mg/0.4 mg 和 5 mg/0.8 mg)进行对比,而最终试验数据也与依那普利叶酸片结果相似。

在对降 Hcy 有效的效果评价中,我们参考

Wang 等^[9]一项荟萃分析:补充叶酸降低 Hcy 可显著降低脑卒中风险约 18% ($RR = 0.82, 95\% CI: 0.68 \sim 1.00$), 在脑卒中一级预防 ($RR = 0.75, 95\% CI: 0.62 \sim 0.90$), 治疗超过 36 个月 ($RR = 0.71, 95\% CI: 0.57 \sim 0.87$) 和 Hcy 降低超过 20% ($RR = 0.77, 95\% CI: 0.63 \sim 0.94$) 的人群中作用更为显著。因此本实验设定降 Hcy $\geq 20\%$ 为有效。

考虑在降压方面,依那普利效果比钙离子拮抗剂弱,且比血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 类药物禁忌证、副作用多,而最新的中国高血压指南已将长效钙离子拮抗剂列为首选降压药^[11]。所以本实验设计长效钙离子拮抗剂复方联合叶酸片,探讨对 H 型高血压的降压及降 Hcy 效果。最终数据提示苯磺酸氨氯地平叶酸片在降压同时降 Hcy 疗效方面比马来酸依那普利叶酸片较高,可能系苯磺酸氨氯地平的降压效果优于依那普利,并影响到最终的复合效率。但两者之间真实差异性,还有待进一步对比讨论。有研究表明苯磺酸左旋氨氯地平片联合叶酸在治疗 H 型高血压效果与马来酸依那普利叶酸片相当^[16]。固定复方苯磺酸氨氯地平叶酸片与苯磺酸氨氯地平自由联合叶酸片的效果是否与孙宁玲等^[14]研究的一致,有待以后的研究进一步分析。

Hcy 水平升高是环境因素和遗传因素共同作用的结果。环境因素主要涉及吸烟及叶酸、维生素 B12、B6 等 B 族维生素的缺乏;而遗传因素则主要取决于亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 的基因多态性。MTHFR 是 Hcy 代谢通路中极其重要的限速酶,该酶的活性的强弱与血浆中的 Hcy 水平密切相关^[17]。本研究探讨了补充叶酸可以显著降低血浆 Hcy 水平,但对于 MTHFR 基因的多态性未进行分析,有待下一步讨论。

我国是心脑血管疾病高发国家,单纯控制血压已经不能有效降低心脑血管意外的发生。在对其他的独立危险因素的控制中,血浆 Hcy 变得尤为重要。苯磺酸氨氯地平叶酸片在控制血压的同时能有效的降低血浆 Hcy,能在传统降压药的基础上进一步降低心脑血管意外发生率,为临床治疗 H 型高血压提供新的治疗策略。

参考文献

- [1] VAN DIJK SC, SMULDERS YM, ENNEMAN AW, et al. Homocysteine level is associated with aortic stiffness in elderly: cross-sectional results from the B-PROOF study [J]. J Hypertens, 2013, 31 (5): 952-959.
- [2] TOWFIGHI A, MARKOVIC D, OVBIAGELE B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study [J]. J Neurol Sci, 2010, 298 (1/2): 153-157.
- [3] LI J, JIANG S, ZHANG Y, et al. H-type hypertension and risk of stroke in Chinese adults: A prospective, nested case-control study [J]. Journal of Translational Internal Medicine, 2015, 3(4): 171-178.
- [4] ANTONIADES C, ANTONOPOULOS AS, TOUSOULIS D, et al. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials [J]. Eur Heart J, 2009, 30(1): 6-15.
- [5] The homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis [J]. JAMA, 2002, 288(16): 2015-2022.
- [6] HAO L, MA J, ZHU J, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in Chinese adults is associated with low folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status [J]. J Nutr, 2007, 137(2): 407-413.
- [7] 温学蓝. 马来酸依那普利叶酸片降压、降同型半胱氨酸的疗效和安全性 [J]. 中国处方药, 2014, 12(12): 60-61.
- [8] HUO Y, LI J, QIN X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial [J]. JAMA, 2015, 313(13): 1325-1335.
- [9] WANG X, QIN X, DEMIRTAS H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis [J]. Lancet, 2007, 369(9576): 1876-1882.
- [10] HUO Y, QIN X, WANG J, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis [J]. International Journal of Clinical Practice, 2012, 66(6): 544-551.
- [11] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [12] LIM SS, VOS T, FLAXMAN AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990—2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2224-2260.
- [13] BASZCZUK A, KOPCZYŃSKI Z, THIELEMANN A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia [J]. Postępy Hig Med Dosw (Online), 2014, 68: 91-100.
- [14] 孙宁玲, 秦献辉, 李建平, 等. 依那普利叶酸片固定复方与依那普利和叶酸自由联合在 H 型高血压人群中降低同型半胱氨酸的疗效比较 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(17): 1635-1640.
- [15] Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials [J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82(4): 806-812.
- [16] 李芙蓉, 刘力戈. 苯磺酸左旋氨氯地平片联合叶酸片治疗 H 型高血压疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(8): 613-618.
- [17] WANG XB, QIAO C, WEI L, et al. Associations of polymorphisms in MTHFR gene with the risk of age-related cataract in Chinese Han population: a genotype-phenotype analysis [J]. Plos one, 2015, 8(10): 17703-17711.

(收稿日期: 2016-09-13, 修回日期: 2016-10-22)