

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.19.010

马来酸依那普利叶酸片对伴有 H 型高血压的不稳定型心绞痛患者血清炎性因子及心功能的影响*

罗羽慧,梅霞[△],柳亚敏,崔坤,郑向清,柳明云
(重庆市人民医院心内科 400013)

[摘要] **目的** 探讨马来酸依那普利叶酸片对伴有 H 型高血压的不稳定型心绞痛患者血清炎性因子及心功能的影响。**方法** 将 2014 年 1 月至 2015 年 12 月该院 198 例 H 型高血压合并不稳定型心绞痛的患者分为对照组和观察组,对照组给予依那普利片口服,观察组给予马来酸依那普利叶酸片口服,疗程 12 个月,比较治疗前后两组患者血压、血清同型半胱氨酸(Hcy)水平、炎性因子水平及心功能的改变。**结果** 治疗 12 个月后,两组收缩压及舒张压差异无统计学意义($P>0.05$);观察组血清 Hcy、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、心脏指数(CI)及心输出量(CO)显著低于对照组($P<0.05$),但左室射血分数(LVEF)与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 马来酸依那普利叶酸片可显著减少 H 型高血压合并不稳定型心绞痛患者血清炎性因子水平,改善患者心功能。

[关键词] 高血压;心绞痛,不稳定型;H 型高血压;马来酸依那普利叶酸片;炎性因子;心功能

[中图分类号] R972+.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)19-2560-04

Influence of Enalapril Maleate Folate Tablets on serum inflammatory factors and cardiac function in patients with unstable angina complicating H type hypertension*

LUO Yuhui, MEI Xia[△], LIU Yamin, CUI Kun, ZHENG Xiangqing, LIU Mingyun

(Department of Cardiology, Chongqing Municipal People's Hospital, Chongqing 400013, China)

[Abstract] **Objective** To explore the influence of Enalapril Maleate Folate Tablets on serum inflammatory factors and cardiac function in the patients with unstable angina(UA)complicating H type hypertension. **Methods** All 198 cases of H type hypertension complicating UA in this hospital from January 2014 to December 2015 were randomly divided into the control group and observation group. The control group was given oral enalapril and those in the observation group received oral Enalapril Maleate Folate Tablets. Then blood pressure, serum Hcy level, inflammatory factors levels and cardiac function change before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The diastolic blood pressure and systolic blood pressure after 12 month treatment had no statistical difference between the two groups($P>0.05$); the serum Hcy level, CRP, TNF- α and MMP-9 levels after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$); the cardiac index(CI) and cardiac output(CO) in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$), but LVEF after treatment had no statistical difference between the two groups($P>0.05$). **Conclusion** Enalapril Maleate Folate Tablets can obviously decrease the inflammatory factors levels and improves the cardiac function in the patients with H type hypertension complicating UA.

[Key words] hypertension; angina, unstable type; H type hypertension; enalapril maleate folate tablets; inflammatory factors; cardiac function

血清中同型半胱氨酸(Hcy)水平在 $10 \mu\text{mol/L}$ 以上即称为高 Hcy 血症^[1]。凡是伴有高 Hcy 血症的原发性高血压即可定义为“H 型高血压”。我国 H 型高血压发病率较高,占原发性高血压 75%。已有研究表明,高血压和血清 Hcy 高表达均是冠状动脉粥样硬

化性心脏病(冠心病)发生的独立危险因素,与冠心病的发生和发展均有着密切关系^[2-3]。近年来,炎性反应在冠心病中的作用备受关注。众多研究发现,炎性反应不但参与冠心病的发生发展,且与冠心病的预后密切相关^[4]。马来酸依那普利叶酸片在有效降低血

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科学面上项目(2011-2-370)。 作者简介:罗羽慧(1977-),副主任医师,硕士,主要从事高血压、冠心病、心肌病、房颤、心力衰竭研究。 [△] 通信作者, E-mail:2411418162@qq.com。

表 1 两组患者基本资料比较($n=99$)

组别	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	男 [$n(\%)$]	BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	吸烟 [$n(\%)$]	高血压病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	高脂血症 [$n(\%)$]	陈旧性心肌梗死 [$n(\%)$]	BNP ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)
对照组	58.42±8.63	63(63.64)	23.05±2.93	23(23.23)	11.79±4.98	56(56.57)	3(3.03)	71.34±32.93
观察组	57.58±9.24	60(60.61)	22.85±2.56	26(26.26)	10.95±5.19	60(60.61)	4(4.04)	78.54±30.52
<i>P</i>	0.505	0.660	0.613	0.621	0.247	0.564	0.700	0.113

压及降低血清 Hcy 水平的同时,还可以缓解炎症反应^[5-6]。目前研究表明,马来酸依那普利叶酸片可有效扩张外周血管、降低炎症因子水平,从而显著降低高血压患者心血管意外的发生概率,并有效改善老年慢性心衰患者、冠心病患者及 H 型高血压患者的心脏功能^[7-8]。但在伴 H 型高血压的不稳定性心绞痛(UA)患者中,马来酸依那普利叶酸片对患者心功能的影响少见报道。本研究旨在探讨马来酸依那普利叶酸片在不稳定型 UA 患者中,是否能够通过降压、降 Hcy 和控制炎症水平,最终达到改善患者心功能的效果,并与马来酸依那普利的疗效进行比较,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月在本院自愿参加研究的已确诊为 H 型高血压同时合并 UA 的患者 198 例。纳入标准:(1)确诊为原发性高血压,收缩压(SBP)≥140 mm Hg 和(或)舒张压(DBP)≥90 mm Hg;(2)血清 Hcy≥10 μmol/L;(3)同时符合 UA 的入选标准,初发性心绞痛,劳力恶化性心绞痛和自发性心绞痛,且经冠状动脉造影证实为 UA 患者;(4)患者均签署知情同意书,意识清醒,能够完成整个试验,积极配合随访。排除标准:(1)试验过程中确诊感染性疾病或炎症性疾病;(2)合并或继发肝、肾衰竭;(3)确诊为恶性高血压、继发性高血压;(4)严重心力衰竭;(5)恶性肿瘤、血液系统疾病;(6)严重或不稳定状态的其他伴随疾病;(7)甲状腺功能障碍患者;(8)具叶酸拮抗剂服用史者;(9)90 d 内服用过维生素 B₁₂ 和叶酸等。198 例 H 型高血压合并 UA 患者中有男 123 例、女 75 例,年龄 45~86 岁,分为观察组和对照组,每组 99 例。研究经医院伦理委员会审核并通过。

1.2 方法

1.2.1 给药

在冠心病的常规治疗基础上,观察组给予马来酸依那普利叶酸片(深圳奥萨制药有限公司生产,国药准字:H20103723,成分:马来酸依那普利 10.0 mg/叶酸 0.8 mg)清晨口服,起始剂量为每日 5.0 mg/0.4 mg,根据患者的血压等指标变化调整药物剂量。对照组给予马来酸依那普利(悦宁定,杭州默沙东制药有限公司,国药准字 J20120064,成分:每片 10 mg)清晨口服,开始剂量为每日 5~10 mg,分

1~2 次服用,根据血压水平,可逐渐增加剂量,每日最大剂量不超过 40 mg。常规随访为 4 周 1 次,疗程 12 个月。整个研究期间除研究所用药品外,禁止使用叶酸及其拮抗剂、维生素 B₁₂ 等可能对患者 Hcy 水平造成影响的药物,但在保证治疗前后合并剂量及其用法稳定的前提下,可联合使用他汀类降脂药物和降压药,如 β 受体阻滞剂、α 受体阻滞剂及钙拮抗剂类。所有患者均低盐、低脂饮食,适量运动。

1.2.2 实验室检查

所有对象在治疗开始前及治疗开始后的第 12 个月各收集静脉血标本 1 次,采用电化学发光法检测同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B₁₂ 水平;采用酶联免疫吸附法检测 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。

1.2.3 超声心动图评估心功能

所有入选患者均在治疗开始前及治疗开始后的第 12 个月时各进行彩色多普勒超声检查,评估心功能,患者取左侧卧位,检测指标包括:左室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)及心输出量(CO)。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPSS19.0 软件进行分析处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料用百分比表示,两组间采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前基线资料比较

两组患者在性别构成、年龄、高血压病程、高脂血症、糖尿病病史、吸烟史等比较,差异无统计学差异($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后血压的改变

治疗前两组患者的 SBP 和 DBP 无明显差异(均 $P<0.05$);治疗后,两组患者的 SBP 和 DBP 均较治疗前有明显降低(均 $P<0.05$),而两组患者治疗后的 SBP 和 DBP 分别进行组间比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血压变化($\bar{x}\pm s$, mm Hg)

组别	SBP		DBP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	161.70±11.71	129.40±9.23 ^a	101.10±6.95	80.59±8.27 ^a
观察组	164.10±10.45	127.40±9.36 ^a	102.50±5.55	79.48±7.00 ^a
<i>P</i>	0.132	0.132	0.118	0.313

^a: $P<0.05$, 与同组治疗前比较

2.3 两组患者治疗前后血清 Hcy 比较 治疗前, 两组患者的 Hcy 水平无明显差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 对照组 Hcy 水平较治疗前无明显变化 ($P > 0.05$), 而观察组 Hcy 水平较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 治疗后的两组 Hcy 比较, 观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平 治疗前两组患者的血清炎症因子水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后均较治疗前明显下降, 且治疗后观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见

表 4。

2.5 两组患者治疗前后心功能指标比较 治疗前, 两组患者 LVEF、CI、CO 均无显著差异 ($P > 0.05$)。治疗 12 个月后均较治疗前明显增加, 且治疗后观察组 CI、CO 显著优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 两组患者治疗前后 Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	治疗前	治疗后
对照组	19.23 ± 4.75	18.27 ± 4.28
观察组	18.94 ± 3.25	8.26 ± 2.76
P	0.615	0.000

表 4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)		MMP-9($\mu\text{g/L}$)		TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37.60 ± 5.72	26.83 ± 4.43	53.18 ± 7.18	28.98 ± 5.15	105.50 ± 13.56	74.74 ± 8.16
观察组	38.58 ± 4.25	16.72 ± 3.16	51.67 ± 5.77	17.50 ± 3.42	108.30 ± 14.46	49.22 ± 8.43
P	0.171	0.000	0.105	0.000	0.166	0.000

表 5 两组患者治疗前后心功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF(%)		CI(L/m ²)		CO(L/min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41.22 ± 5.61	49.06 ± 5.78	1.92 ± 0.49	2.39 ± 0.50	2.80 ± 0.60	3.25 ± 0.42
观察组	41.64 ± 6.46	50.24 ± 5.42	1.96 ± 0.57	2.70 ± 0.51	2.91 ± 0.65	3.73 ± 0.47
P	0.631	0.140	0.549	0.000	0.226	0.000

3 讨 论

据统计, 全球高血压人数大于 10 亿, 其中 90% ~ 95% 为原发性高血压^[9]。在我国, 大部分原发性高血压患者都合并血清 Hcy 升高, 即为 H 型高血压。文献研究显示, H 型高血压与冠心病的发生发展有着密切关系。王清等^[10]研究发现, 在 UA 患者中, 同时合并 H 型高血压者其冠状动脉病变严重程度高于不伴高 Hcy 血症的单纯原发性高血压患者。郑卫峰等^[11]发现, 对于急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗术后的患者, 支架内再狭窄组 H 型高血压患者比例显著高于非再狭窄组, 提示 H 型高血压是支架内再狭窄的危险因素。因此, 目前的观点认为, H 型高血压是冠心病的独立危险因素。

H 型高血压与冠心病的密切联系主要源于其同时合并高血压和高 Hcy 血症两个参与冠心病病理生理机制的重要因素。众所周知, 高血压是各种心脑血管疾病的重要病因和独立危险因素。根据最新流行病学研究, 血浆 Hcy 水平的升高也是心脑血管疾病的独立预测因素, 且与冠心病的发生、发展有着密切关系^[3,12]。血浆 Hcy 水平每升高 5 $\mu\text{mol/L}$ 冠状动脉疾病的危险因素即增加 33%; 相反, 血浆 Hcy 水平每降低 3 $\mu\text{mol/L}$, 缺血性心肌病的风险就降低 16%。黄

征宇等^[13]发现, 冠心病患者血浆 Hcy 水平与冠状动脉病变支数有明显关系, 血浆 Hcy 水平越高, 其冠状动脉病变支数更广泛。目前关于血浆 Hcy 在冠心病中的病理作用有 4 种假说: (1) 损伤血管内皮细胞; (2) 促进血管平滑肌细胞增殖; (3) 促使载脂蛋白在血管壁堆积; (4) 影响纤维蛋白活性等。上述因素综合导致体循环阻力增加、动脉粥样硬化加重, 最终使冠心病发病率增高^[14]。

越来越多研究开始关注到 Hcy 在冠心病发生、发展过程中所发挥的促炎作用。冠心病的病理基础是动脉粥样硬化, 此类患者机体存在慢性炎症反应。临床常用 CRP 作为评估机体炎症状态的指标之一, 具有敏感、可靠、易检测等特点, 同时 CRP 也是独立于血脂和血压的危险因子, 可在一定程度上反映冠状动脉病变的严重程度^[15-16]。TNF- α 可调节成纤维细胞与心肌细胞的排列, 损伤内皮细胞引起心肌供血障碍, 导致心肌细胞因缺血凋亡, 参与左室重构^[17]。屈永生等^[18]研究发现, 血清 MMP-9 水平随冠心病病情的加重而升高, 与粥样斑块稳定性有关, 可作为预测冠心病严重事件的指标, 反映冠心病早期危险程度。在 H 型高血压患者中, 升高的 Hcy 可通过激活核转录因子来启动细胞黏附分子和趋化因子的表达, 进而

介导内皮细胞炎性反应的级联放大过程,从而发挥促炎因子的功能^[19]。

综上所述,在 H 型高血压合并冠心病的患者中,综合降压、降低血清 Hcy 水平以及调节炎症反应可以最大限度地改善此类患者的预后。本研究采用的马来酸依那普利叶酸片包含依那普利和叶酸两种有效成分,前者能通过减少血管紧张素的合成来起到降压效果;后者能够通过为 Hcy 的分解代谢提供必需的辅因子来降低血清 Hcy 水平^[20]。而且,越来越多的研究表明,马来酸依那普利叶酸片治疗能够更为有效地调节 H 型高血压患者体内的炎症反应、改善内皮功能^[6]。因此推测,对于 H 型高血压合并冠心病患者,马来酸依那普利叶酸片可以通过综合降压、降 Hcy 和调节炎症反应起到改善患者预后的作用。

UA 是一组急性心肌缺血状态,因其易进展为急性心肌梗死或猝死而受到临床重视。本研究发现,对于 H 型高血压合并 UA 的患者,同马来酸依那普利相比,马来酸依那普利叶酸片除了可以同等程度的控制患者血压水平,还可以更加有效地降低患者血清 Hcy 水平、控制炎症反应,并最终在一定程度更好地改善患者心功能。本研究在治疗 12 个月后并没有观察到马来酸依那普利叶酸片在改善患者 LVEF 方面相较于马来酸依那普利的显著优势,可能与本研究的研究周期较短,入组患者偏少有关,还有待进一步观察。

综上所述,在 H 型高血压合并 UA 的患者中,与马来酸依那普利相比,马来酸依那普利叶酸片能够通过降低血清 Hcy 水平,调节机体炎症反应,更加显著地改善患者左室功能。因此,马来酸依那普利叶酸片值得在这类患者中推广。

参考文献

- [1] 李建平,霍勇,刘平,等. 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]. 北京大学学报(医学版),2007,39(6):614-618.
- [2] 胡大一,徐希平. 有效控制“H 型”高血压——预防卒中的新思路[J]. 中华内科杂志,2008,47(12):976-977.
- [3] 钟琳玲,廖芳. 血清同型半胱氨酸与冠心病的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2011,19(10):1713.
- [4] 李巧汶,邱健. 炎症与组织因子在冠心病中的研究进展[J]. 心血管病学进展,2008,29(1):61-63.
- [5] 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.
- [6] 马刚,何灿辉. 马来酸依那普利叶酸片的降压作用及对血清同型半胱氨酸、炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报,2014,20(12):1630-1632,1635.
- [7] 利定建,孟丽琴,梁健. 依那普利叶酸片对冠心病患者同型半胱氨酸及心功能的影响[J]. 当代医学,2014,20(16):124-126.
- [8] 沈胜强,赵萌秋. 马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压合并冠心病患者的临床疗效[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(5):275-276.
- [9] 杜美玲,杨新春,蔡军. 原发性高血压的危险因素和发病机制的新认识[J]. 诊断学理论与实践,2012,11(6):554-557.
- [10] 王清,汤柏赞,杨莉莉,等. H 型高血压与不稳定型心绞痛患者冠脉病变程度的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2015,36(27):4073-4074.
- [11] 郑卫峰,王晓阳,张守彦,等. H 型高血压与急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄的关系[J]. 实用医学杂志,2016,32(1):88-90.
- [12] 吕强,靳春荣. 血清同型半胱氨酸水平与冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(5):626-627.
- [13] 黄征宇,姚康宝,黄映红,等. 血浆同型半胱氨酸水平与冠状动脉病变相关性分析[J]. 中国现代医学杂志,2004,14(5):63-64.
- [14] 郭桂萍,杨九连. 马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压合并冠心病的疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2012,6(21):80-81.
- [15] JONATHAN E, DERRICK B, EMMA L, et al. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the heart protection study[J]. Lancet, 2011, 377(9764):469-476.
- [16] 刘丽敏,李璐,赵红丽. 阿托伐他汀对老年急性冠状动脉综合征患者血清 C 反应蛋白的影响[J]. 中华老年医学杂志,2006,25(8):603-604.
- [17] 段纬皓,赵延恕. 肿瘤坏死因子 α 与心力衰竭及心肌细胞凋亡的研究进展[J]. 医学综述,2010,16(9):1284-1287.
- [18] 屈永生,邱春光,韩战营,等. 冠心病患者血浆 MMP-9 和 hs-CRP 水平及其与冠状动脉病变严重程度的关系[J]. 中国实用医刊,2013,40(10):14-16.
- [19] KAROLCZAK K, KAMYSZ W, KARAFOVA A, et al. Homocysteine is a novel risk factor for suboptimal response of blood platelets to acetylsalicylic acid in coronary artery disease: a randomized multicenter study[J]. Pharm Res, 2013, 74(74):7-22.
- [20] MIERZECKI A, KLODA K, BUKOWSKA H, et al. Association between low-dose folic acid supplementation and blood lipids concentrations in male and female subjects with atherosclerosis risk factors[J]. Med Sci Monit, 2013, 19(19):733-739.

(收稿日期:2017-10-18 修回日期:2018-02-02)