

# 叶酸干预对老年高血压患者血管内皮功能的影响

王 红, 张向阳, 唐 琪, 张爱伦, 穆玉明, 周晓辉

(新疆医科大学第一临床医学院干部心血管科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054)

[关键词] 内科学; 叶酸对血管内皮功能的影响; 高分辨率超声; 叶酸; 老年高血压; 血管内皮功能

[摘要] 目的 探讨叶酸对老年高血压患者血管内皮功能的影响。方法 42 例轻、中度老年高血压患者, 随机分为叶酸干预组 22 例, 对照组 20 例。采用高分辨率超声检测治疗前及治疗 12 周后肱动脉血流介导的血管内皮依赖性舒张功能与硝酸甘油介导的非内皮依赖性舒张功能。结果 治疗前后两组间及组内肱动脉基础内径差异无统计学意义, 叶酸干预治疗 12 周后与治疗前和对照组比较肱动脉血流介导的血管内皮依赖性舒张功能 ( $11.59\% \pm 4.79\%$  比  $7.15\% \pm 3.20\%$  和  $8.14\% \pm 3.01\%$ )、肱动脉硝酸甘油介导的非内皮依赖性舒张功能 ( $19.73\% \pm 5.80\%$  比  $16.69\% \pm 4.75\%$  和  $17.55\% \pm 6.05\%$ ) 均有明显改善 ( $P < 0.05$ )。结论 叶酸对老年高血压患者血管内皮功能损害有一定的改善作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Effect of Folic Acid on Endothelial Function in Elderly Hypertensive Patients

WANG Hong, ZHANG Xiang-Yang, TANG Qi, ZHANG Ai-Lun, MU Yu-Ming, and ZHOU Xiao-Hui

(Department of Cardiovascular Medicine, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

[KEY WORDS] Folic Acid; Elderly Hypertension; Endothelial Function; Flow-Mediated Dilatation; Nitroglycerin Induced Dilatation

[ABSTRACT] Aim To evaluate the effect of oral folic acid on endothelial function in elderly hypertensive patients.

Methods Forty-two elderly patients with mild essential hypertension were divided with randomized principle into two groups: folic acid administrative group ( $n = 22$ ) and control group ( $n = 20$ ). Flow-mediated dilatation (endothelium dependent) and nitroglycerin induced dilatation (endothelium independent) using high resolution ultrasound were measured before and 12 weeks after treatment.

Results The difference of baseline diameter ( $D_0$ ) in the two groups were not statistically significant before and after treatment. Flow-mediated dilatation of patients with folic acid administration group ( $11.59\% \pm 4.79\%$ ) was improved significantly compared with that of pretherapy ( $7.15\% \pm 3.20\%$ ) and control group ( $8.14\% \pm 3.01\%$ ) ( $P < 0.05$ ). Endothelium independent dilatation ( $19.73\% \pm 5.80\%$ ) also was improved significantly compared with that of pretherapy ( $16.69\% \pm 4.75\%$ ) and control group ( $17.55\% \pm 6.05\%$ ) ( $P < 0.05$ ).

Conclusion Folic acid administration improves arterial endothelial function in elderly hypertensive patients.

研究证实高血压患者内皮功能受损, 内皮依赖性血管舒张功能降低<sup>[1]</sup>。早期检测及逆转内皮功能失调对高血压进程和预防并发症具有重要的意义。本研究采用高分辨超声检测老年高血压患者内皮依赖性血管舒张功能(flow-mediated dilatation, FMD) 和非内皮依赖性血管舒张功能(endothelium-independent dilatation, EID) 的变化以及叶酸的干预作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

老年高血压患者(年龄  $\geq 60$  岁) 42 例, 其中男性

31 例, 女性 11 例。入选标准: 符合 1999 年 WHO/ISH 高血压指南的诊断标准<sup>[2]</sup>; ④入院前两周末服用维生素类药物、叶酸及降压药物。排除标准: 合并冠心病、高脂血症、心力衰竭、糖尿病、肝肾功能减退、脑血管意外及肿瘤者; ④继发性高血压患者; ④肱动脉血管内膜厚度  $> 0.1$  mm。随机分为两组: 叶酸干预组 22 例, 其中男性 16 例, 女性 6 例, 年龄  $68.83 \pm 6.01$  岁; 对照组 20 例, 其中男性 15 例, 女性 5 例, 年龄  $69.92 \pm 8.45$  岁。

### 1.2 服药方法

两组患者降压药物均选择钙离子拮抗剂(波依定  $5 \sim 10$  mg/d 或络活喜  $5 \sim 10$  mg/d), 2 周后若血压仍高于  $140/90$  mmHg, 加小剂量  $\beta$  受体阻滞剂。叶酸干预组在此基础上加用叶酸  $5$  mg/d。两组治疗前测血压、体质指数(body mass index, BMI)、血脂、血糖、基础肱动脉内径( $D_0$ )、FMD、EID, 服药后 12 周复查

[收稿日期] 2005-06-09

[修回日期] 2006-04-19

[作者简介] 王红, 博士研究生, 讲师, 副主任医师, 主要从事心血管疾病及老年病的临床研究, E-mail 为 hong001w@163.com。张向阳, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事心血管疾病的临床及介入研究。唐琪, 住院医师, 主要从事心血管超声诊断研究。

上述指标。由同一位医师采用汞柱式血压计测患者卧位右上肢血压,连续测量两次,取其平均值。所有研究对象保持用药前的生活方式及饮食习惯。

### 1.3 血管内皮功能检测

参照文献[3]的肱动脉二维超声检测方法,采用GE Vivid 7 超声仪,探头频率 7.5 MHz。在不知道分组的情况下,固定一位有经验的 B 超医师进行检测,以保持结果的客观性。每位受试者分别测定休息时肱动脉内径( $D_0$ )、反应性充血后肱动脉内径( $D_1$ ),再休息以及含硝酸甘油后肱动脉内径( $D_2$ )。每一指标测试两次,取其平均值。血管内径测量每次均取同一部位,超声仪器所用技术参数所有测试对象相同。反应性充血后血管内径的变化反映 FMD,以第一次测量基础值的百分数表示,即  $FMD = (D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。含硝酸甘油后肱动脉内径的变化反映 EID,即  $EID = (D_2 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。

### 1.4 血脂和血糖测定

隔夜禁食 12 h,次晨抽取外周静脉血,分离血清,采用甘油磷酸氧化酶—过氧化物酶-4-氨基安替比林和酚法(GPO-PAP 法)测定甘油三酯(triglyceride, TG);胆固醇氧化酶—过氧化物酶-4-氨基安替比林和酚法(CHOD-PAP 法)测定总胆固醇(total cholesterol, TC);采用化学修饰酶法测定高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC);采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)。采用 Beckman LX-20 型全自动生化分析仪。

### 1.5 统计学分析

计量资料以  $\bar{x} \pm s$ ,采用 SPSS11.5 统计软件,组间比较用  $t$  检验,同组治疗前后比较用配对  $t$  检验,相关分析用直线相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

治疗前叶酸干预组性别、年龄、吸烟、血糖、血脂、体质指数、血压水平等指标与对照组比较差异均无显著性( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 血管内皮功能的变化

叶酸干预组与对照组的基础肱动脉内径、治疗前肱动脉 FMD 和 EID 差异均无统计学意义。叶酸干预治疗 12 周后与治疗前及对照组比较肱动脉 FMD、EID 均有明显改善(表 2)。

表 1. 治疗前两组受试者的一般资料 ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	叶酸干预组 ( $n = 22$ )	对照组 ( $n = 20$ )
男/女 (例)	16/6	15/5
年龄 (岁)	68.83 $\pm$ 6.01	69.92 $\pm$ 8.45
体质指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25.6 $\pm$ 2.2	26.0 $\pm$ 3.1
吸烟 (例)	5	4
空腹血糖 (mmol/L)	5.20 $\pm$ 0.69	5.32 $\pm$ 0.62
甘油三酯 (mmol/L)	1.65 $\pm$ 0.63	1.71 $\pm$ 0.48
总胆固醇 (mmol/L)	4.30 $\pm$ 0.86	4.48 $\pm$ 0.91
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.26 $\pm$ 0.28	1.13 $\pm$ 0.29
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.42 $\pm$ 0.75	2.41 $\pm$ 0.85
收缩压 (mmHg)	142 $\pm$ 16	140 $\pm$ 15
舒张压 (mmHg)	88 $\pm$ 10	89 $\pm$ 8

表 2. 两组治疗前后血管内皮功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	$D_0$ (mm)	FMD	EID
叶酸干预 ( $n = 22$ )			
治疗前	4.71 $\pm$ 0.69	7.15% $\pm$ 3.20%	16.69% $\pm$ 4.75%
治疗后	4.61 $\pm$ 0.65	11.59% $\pm$ 4.79% <sup>ab</sup>	19.73% $\pm$ 5.80% <sup>ab</sup>
对照组 ( $n = 20$ )			
治疗前	4.50 $\pm$ 0.73	7.59% $\pm$ 3.22%	16.52% $\pm$ 6.03%
治疗后	4.48 $\pm$ 0.67	8.14% $\pm$ 3.01%	17.55% $\pm$ 6.05%

a 为  $P < 0.05$ , 与治疗前比较; b 为  $P < 0.05$ , 与对照组治疗后比较。

### 2.3 血脂、血糖、体质指数和血压的变化

两组治疗后血脂、血糖、体质指数与治疗前比较差异无统计学意义,而治疗后收缩压、舒张压与治疗前比较差异有统计学意义(表 3)。

表 3. 治疗前后血脂、血糖、体质指数及血压的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	叶酸干预组 ( $n = 22$ )		对照组 ( $n = 20$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甘油三酯 (mmol/L)	1.7 $\pm$ 0.6	1.6 $\pm$ 0.8	1.7 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.6
总胆固醇 (mmol/L)	4.3 $\pm$ 0.9	4.2 $\pm$ 1.1	4.5 $\pm$ 0.9	4.4 $\pm$ 1.2
HDLC (mmol/L)	1.2 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.5
LDLC (mmol/L)	2.4 $\pm$ 0.8	2.5 $\pm$ 0.7	2.4 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.9
空腹血糖 (mmol/L)	5.2 $\pm$ 0.7	5.1 $\pm$ 0.8	5.3 $\pm$ 0.6	5.2 $\pm$ 0.9
体质指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25.6 $\pm$ 2.2	25.2 $\pm$ 2.0	26.0 $\pm$ 3.1	25.0 $\pm$ 3.2
收缩压 (mmHg)	142 $\pm$ 16	131 $\pm$ 10 <sup>a</sup>	140 $\pm$ 15	132 $\pm$ 11 <sup>a</sup>
舒张压 (mmHg)	88 $\pm$ 10	79 $\pm$ 8 <sup>a</sup>	89 $\pm$ 8	80 $\pm$ 7 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与治疗前比较。

### 2.4 血管内皮功能与心血管病危险因素的关系

两组资料合并后,以治疗前后肱动脉内径变化

率差值为应变量, 分别以年龄、BMI、TG、TC、HDL、LDL、FBG、D<sub>0</sub> 为自变量, 进行多元线性相关分析, 结果显示 FMD 与血清 TC 水平呈负相关 ( $r = -0.44, P < 0.05$ ), 而与年龄、BMI、D<sub>0</sub>、TG、HDL、LDL 及 FBG 均无相关性; EID 与血清 TC 水平和 BMI 呈负相关 ( $r$  分别为  $-0.44$ 、 $-0.52, P < 0.05$ ), 而与年龄、D<sub>0</sub>、TG、HDL、LDL 及 FBG 均无相关性。

### 3 讨论

血管内皮是许多损伤因素的第一道防线, 在维持血管舒张、抑制血小板聚集及平滑肌细胞增殖等方面起着十分重要的作用。已知血管舒张有两种形式: 内皮依赖性血管舒张及非内皮依赖性血管舒张<sup>[4]</sup>。前者是指内皮细胞在药物或生理性刺激(如反应性充血)的作用下释放内皮源性舒张因子, 引起血管舒张; 后者指硝酸甘油等药物不依赖血管内皮直接释放一氧化氮引起的血管舒张。高分辨率超声检测血管内皮功能, 是通过测量反应性充血前后和舌下含服硝酸甘油前后的血管内径变化来实现的, 从而间接地检测血管内皮依赖性和非内皮依赖性血管舒张功能。高分辨超声是目前无创检查血管内皮功能所公认的有价值的指标。

研究已证实, 高血压患者内皮依赖性舒张功能障碍是早期动脉粥样硬化的一个标志<sup>[5,6]</sup>。因此早期检测到血管内皮功能异常、及早的药物干预对控制高血压的发展进程和预防并发症有重要意义。临床研究已证实, 叶酸能明确改善血管内皮功能受损。叶酸改善血管内皮功能的确切机制尚不很明确, 认为叶酸改善内皮功能是通过多种途径作用: 降低同型半胱氨酸<sup>[7]</sup>、抗氧化应激<sup>[8]</sup>、对一氧化氮合酶<sup>[9,10]</sup>的作用等。Wilmsink 等<sup>[11]</sup>在 20 例健康成人研究中发现叶酸能阻止脂餐诱导的内皮功能失调, 能恢复脂餐诱导的内皮依赖性舒张功能, 而内皮非依赖性血管舒张功能无变化。Chambers 等<sup>[12]</sup>和 Woo 等<sup>[13]</sup>也证实叶酸单用或加用维生素 B<sub>12</sub> 能明确改善冠心病患者或高同型半胱氨酸的健康人血管内皮依赖性舒张功能, 而非内皮依赖性舒张功能无变化。本研究结果发现, 叶酸干预不仅能明显改善老年高血压患者内皮依赖性血管舒张功能, 而且对非内皮依赖性血管舒张功能亦有明显改善, 考虑可能与以下原因有关: ①国内外大多数研究所选研究对象年龄偏轻, 而本研究均为老年患者; ②国内外大多数研究其研究对象多为健康人或冠心病或具有冠心病危险因素

患者, 而本研究为高血压患者; ③老年高血压患者是否也存在非内皮依赖性血管舒张功能受损, 有待进一步临床试验证实。

本研究发现, FMD 与血清总胆固醇呈负相关, 而与年龄、TG、HDL、LDL、BMI、肱动脉基础内径无明显相关。EID 与血清 TC、BMI 呈负相关, 与年龄、TG、HDL、LDL、FBG、D<sub>0</sub> 亦无明显相关。提示 TC 与血管内皮功能受损有较密切的关系。在老年高血压患者的治疗中, 应重视高 TC 的治疗。

通常认为叶酸的摄入是安全的, 但在一些合并有亚临床表现维生素 B<sub>12</sub> 缺乏的患者中(多见于老年人或严格素食者), 叶酸的治疗会掩盖紊乱的血液学表现, 加重神经系统症状。本研究对象均为老年人, 叶酸治疗中未发现不良反应。考虑现在很少出现营养缺乏疾病, 故叶酸在老年人中应用是安全的。

### [参考文献]

- [1] Zoghi M, Nalbantgil I. Hypertension and endothelial dysfunction[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2002, 2 (2): 142-147
- [2] WHO/ISH Guidelines Committee. 1999 World Health Organization International Society of hypertensive guidelines for the management of hypertension[J]. *Blood Press Suppl*, 1999, 1: 9-43
- [3] Celebmajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. *Lancet*, 1992, 340 (8828): 1111-1115
- [4] 马丽萍, 周启昌. 高分辨率超声无创性检测血管内皮功能[J]. *中国超声医学杂志*, 1999, 15 (9): 707-709
- [5] Iiyama K, Nagano M, Yo Y, Nagano N, Kamidek, Higaki J, et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography[J]. *Am Heart J*, 1996, 132 (4): 779-782
- [6] 桂鸣, 黄峻, 王海燕, 高雨东, 吴爱娟, 杨志健, 等. 非侵入法对高血压早期血管内皮功能障碍的评价[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11 (3): 242-244
- [7] Collaboration HLT. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials[J]. *BMJ*, 1998, 316 (7135): 894-898
- [8] Mavri OIr, Simon I, Rosolova H, Hromadka M, Subrt I, Vobrubova I. The effects of folate supplementation on some coagulation parameters and oxidative status surrogate[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 58 (1): 1-5
- [9] Stroes ES, van Faassen EE, Yo M, Martasek P, Boer P, Govers R, et al. Folic acid reverts dysfunction of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circ Res*, 2000, 86 (11): 1129-1134
- [10] 景冬樱, 吴越芳, 王树人. 叶酸对同型半胱氨酸损伤内皮细胞的保护作用及可能机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11 (6): 529-532
- [11] Wilmsink HW, Stroes ES, Erkelens WD, Gerritsen WB, Wever R, Banga JD, et al. Influence of folic acid on postprandial endothelial dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20 (1): 185-188
- [12] Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, Wrigley J, Refsum H, Kooner JS. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: an effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine[J]. *Circulation*, 2000, 102 (20): 2479-483
- [13] Woo KS, Chook P, Chan LL, Cheung AS, Fung WH, Oiao M, et al. Long-term improvement in homocysteine levels and arterial endothelial function after 1-year folic acid supplementation[J]. *Am J Med*, 2002, 112 (7): 535-539

(此文编辑 文玉珊)