

# 叶酸对心脑血管疾病二级预防作用的研究

余汉兵 李俊杰 蓝海容

(广东医学院附属西乡人民医院社康科 广东 深圳 518000)

**摘要** 目的:探讨叶酸对心脑血管疾病二级预防的效果。方法:326例恢复期心脑血管疾病患者以自愿的原则分为实验组( $n=201$ )和对照组( $n=125$ )。对照组针对病因应用常规药物,实验组在针对病因常规用药的基础上应用叶酸。随访三年,所有患者均在实验前和半年后测一次血清同型半胱氨酸含量,同时记录对比两组心脑血管不良事件的发生率。结果:323例纳入统计,实验组和对照组在入选时同型半胱氨酸含量无差异( $P>0.05$ ),半年后实验组血清同型半胱氨酸含量显著低于对照组( $P<0.05$ );心绞痛、心力衰竭、血栓形成等发生率差异均具有统计学意义(均为 $P<0.05$ ),而在心肌梗死、脑梗死和病死率等方面差异没有统计学意义( $P>0.05$ )。结论:叶酸在心脑血管疾病二级预防中可以降低心绞痛发生率、心力衰竭、血栓形成的发生率,对心肌梗死、脑梗死和病死率没有明显的影响。

**关键词** 叶酸;心脑血管疾病;二级预防

中图分类号:R743 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)23-4482-03

## Research on the Secondary Prevention of Folic Acid on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases

YU Han-bing, LI Jun-jie, LAN Hai-rong

(The department of Community Health of Xi Xiang people hospital Affiliated with Guangdong Medical College, Shenzhen, Guangdong, 518000, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the Secondary prevention effectiveness of folic acid on Cardiovascular and cerebrovascular diseases. **Methods:** There are 326 patients with Cardiovascular and cerebrovascular diseases were divided into the experimental group ( $n=201$ ) and the control group ( $n=125$ ) by voluntary principle, the experimental group treated with common treatment and folic acid and the control group only treated with common treatment. follow-up visit for 3 year, serum homocysteine (Hcy) of experimental group and the control group was Detected before and after six months' test. cardiovascular and cerebrovascular events were recorded and compared in the two groups simultaneously. **Results:** 323 cases adopted and statisticed, there was no statistical significance of serum homocysteine(Hcy) level( $P>0.05$ ) between the two groups before test, there was significant difference ( $P<0.05$ ) between the two groups in serum homocysteine (Hcy) level. The incidence of angina, heart failure and thrombosis in the two groups had significant differences ( $p<0.05$ ). The incidence of myocardial infarction, cerebral infarction and mortality in the two groups had no statistical significance( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Folic acid can reduce the incidence of angina, heart failure and thrombosis, It had no effect on incidence of myocardial infarction, cerebral infarction and mortality in Secondary prevention of Cardiovascular and cerebrovascular diseases.

**Key words:** Folic acid; Cardiovascular and cerebrovascular diseases; Secondary prevention

**Chinese Library Classification(CLC):** R743 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2012)23-4482-03

心脑血管疾病(Cardiovascular and cerebrovascular diseases)已经成为人类重要致残和死亡的原因,心脑血管疾病的二级预防对于降低患者的不良事件发生率具有重要的意义<sup>[1]</sup>,叶酸在同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)代谢中具有重要的作用,同型半胱氨酸是心脑血管疾病的独立危险因素,所以近年叶酸也用于心脑血管疾病的预防,而目前叶酸对预防心脑血管疾病的预防作用仍是不确定的<sup>[2]</sup>,需要进一步的临床研究证实。为证实叶酸在心脑血管疾病二级预防中的作用,本中心进行了为期三年的持续研究,现报道如下:

### 1 资料与方法

**作者简介** 余汉兵(1977-)男,本科,主治医师,研究方向:社区慢病防治。E-mail: yuhanbing999@126.com

(收稿日期:2012-02-02 接受日期:2012-02-28)

#### 1.1 一般资料

本社区内2008年12月前经专科医生诊断患有心脑血管疾病(排除心、脑器质性疾病及肿瘤),处于恢复期且在家休养的患者326例,以自愿的原则分为实验组201例和对照组125例。其中实验组男111例,女90例,年龄42~81( $61.32\pm 14.68$ )岁,病程6月~5年( $2.46\pm 1.13$ )年,疾病种类有动脉硬化13例,均为药物治疗;心血管疾病(冠心病)99例,治疗方式为药物78例,介入手术21例;脑血管疾病(脑血栓、脑栓塞、短暂性脑缺血发作)89例,治疗方式为药物82例,手术7例;对照组男72例,女53例,平均年龄43-80( $60.79\pm 15.04$ )岁,病程3月~6年( $2.61\pm 1.05$ )年,疾病种类有动脉硬化11例,均为药物治疗;心血管疾病(冠心病)63例,治疗方式为药物50例,介入手术13例;脑血管疾病(脑血栓、脑栓塞、短暂性脑缺血发作)51例,治疗方式为药物46例,手术5例。

1.2 方法

1.2.1 二级预防方法 所有研究对象均建立建立健康档案,包括疾病史、治疗史、家族史、膳食习惯、生活方式等,通过患者门诊随访、定期(1、3、6、12、18、24、30、36个月)复查、定期(每隔3个月)电话或入户拜访等各种途径与患者及家属保持联系3年。所有患者统一按照WHO心血管疾病预防指南<sup>[3]</sup>中的二级预防措施进行相应的治疗与预防,包括生活戒烟和运动等方式的干预和药物干预;常规服用阿司匹林,针对不同情况和患者分别应用常规降压药物降压、他汀类药物降脂、二甲双胍和(或)胰岛素降糖;心梗患者用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),实验组在此基础上应用叶酸,日剂量为0.8mg<sup>[2]</sup>,分为两次服用。

1.2.2 评价指标及方法 血清同型半胱氨酸含量及测量方法:所有患者均在实验前、实验半年后清晨抽取空腹静脉血2mL,于2h内以3000r/min离心15min后取血清置于-70℃冰箱保存,用酶联免疫吸附分析法(ELISA)测血清同型半胱氨酸含量(正常参考范围为5-15μmol/L),试剂盒购自美国雅培公司,由专人严格按说明书操作,批内和批间变异系数均控制在<5%之内。心脑血管不良事件的发生率:记录两组心脑血管不

良事件,包括心绞痛、心力衰竭、血栓形成、心肌梗死、脑梗死和病死率的发生,计算实验组和对照组的发生率。

1.3 统计方法

采用Excel建立数据库,SPSS16.0软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,对两组均值进行t检验,率的比较采用采用X<sup>2</sup>检验(Pearson Chi-square test),P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

因为记录数据不足,剔除对照组1例男性冠心病患者,2例实验组男性(动脉硬化1例、冠心病1例)因车祸意外死亡被剔除,其余患者均纳入统计,两组性别比、年龄、病程、疾病种类和实验前治疗方式均无显著差异,具有可比性(均为P>0.05)。

2.1 血清同型半胱氨酸含量比较(见表1)

实验组和对照组所有患者血清同型半胱氨酸含量均高于正常范围(5-15μmol/L),两组在实验前血清同型半胱氨酸含量无统计学差异(P>0.05),实验半年后实验组血清同型半胱氨酸含量显著低于对照组(P<0.05)。

表1 实验组和对照组血清同型半胱氨酸含量的比较( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)

Table 1 The comparison of the content of serum homocysteine between experiment and control group

Group	n	Pre-experiment	Experiment after half year
Control	124	25.87± 3.75	26.14± 5.56
Experiment	199	26.12± 3.09	17.32± 4.28
T/P		-0.41 / 0.69*	14.05 / 0.001*

Note: \* Express that the comparison between control and experiment group.

2.2 心脑血管不良事件的发生率(见表2)

实验组和对照组在心绞痛、心力衰竭、血栓形成等发生率

差异均具有统计学意义(均为P<0.05),而在心肌梗死、脑梗死和病死率等方面差异没有统计学意义(P>0.05)。

表2 实验组和对照组心脑血管不良事件发生率的比较(n, %)

Table 2 The comparison of the incidence of adverse events of cardio-cerebrovascular between control and experiment group

Group	n	Angina	Heart Failure	Thrombosis	Myocardial Infarction	Cerebral Infarction	Mortality
Control	124	23(18.55%)	11(8.87%)	22(17.74%)	4(3.23%)	5(4.03%)	9(7.26%)
Experiment	199	20(10.05%)	6(3.02%)	19(9.55%)	6(3.02%)	8(4.02%)	14(7.04%)
X <sup>2</sup> /P		4.42/0.04*	4.79/0.03*	4.12/0.04*	0.01/0.92*	0.01/0.99*	0.01/0.94*

Note: \*Express that the comparison between control and experiment group.

3 讨论

为更有效节约社会医疗资源,更好为社区居民服务,最大程度的减少心脑血管患者不良事件的发生,做好二级预防是社区医务工作者工作的重点之一<sup>[4]</sup>。最近有报道<sup>[5]</sup>叶酸可以减少心脑血管病发病的风险。叶酸的化学结构是由蝶啶、对氨基水杨酸及谷氨酸残基组成的一种水溶性B族维生素,临床常用于治疗巨幼细胞性贫血和预防神经管畸形外。近年在心脑血管疾病的辅助治疗和预防方面也引起学者的广泛关注,叶酸不仅能通过减少过氧化物的产生对心脑血管起到保护作用,而且它是

同型半胱氨酸代谢中的重要辅助因子,叶酸代谢的酶活性下降会产生高同型半胱氨酸血症<sup>[5-6]</sup>,研究<sup>[2]</sup>认为叶酸日剂量0.8mg,就能使血中同型半胱氨酸(HCY)浓度的下降达到最大,体内高浓度同型半胱氨酸被认为是心脑血管病的独立危险因素<sup>[7-9]</sup>,所以叶酸可通过降低同型半胱氨酸而有效降低心脑血管疾病的风险。近来有学者证实<sup>[10]</sup>的临床研究也发现,脑梗死患者出现高血浆同型半胱氨酸水平和叶酸水平低下有相互关联性。

本研究发现,心脑血管患者(包括实验组和对照组所有患者)的血清同型半胱氨酸含量(分别为26.12±3.09、25.87±3.75)均高于正常范围(5-15μmol/L),与研究<sup>[11-13]</sup>颈动脉硬化、

心力衰竭患者的血清同型半胱氨酸高于正常的结果是一致的;本研究的实验组和对照组在实验前同型半胱氨酸含量无差异,实验半年后应用叶酸的实验组血清同型半胱氨酸含量显著低于没应用叶酸的对照组,表明叶酸具有降低血清同型半胱氨酸的作用。血清高同型半胱氨酸会抑制精氨酸转运导致一氧化氮合酶耦联,随后诱导氧化应激反应,从而损伤血管内皮功能<sup>[14-15]</sup>;同型半胱氨酸还可以通过血小板聚集,影响凝血酶的作用而使血栓易于形成;另外高同型半胱氨酸还能促进炎症反应,引起和加剧动脉粥样硬化<sup>[16-18]</sup>,所以叶酸降低血清同型半胱氨酸,对于心脑血管不良事件的发生具有重要的意义,但本研究却发现实验组和对照组在心绞痛、心力衰竭、血栓形成等发生率差异均具有统计学意义,而在心肌梗死、脑梗死和病死率等方面差异没有统计学意义,为什么叶酸可以降低血清同型半胱氨酸的含量,在同样的治疗时间内却仅仅降低了心脑血管患者再发心绞痛、心力衰竭、血栓形成等心脑血管疾病不良事件的发生率,而对心肌梗死、脑梗死和病死率等不良事件没有明显的抑制效果呢?是血清同型半胱氨酸对于心脑血管的作用所致?还是叶酸的间接作用导致?还是患者的既往心脑血管疾病已经使心脑血管等器官功能发生不可逆变化导致?这些问题需要进一步的研究探讨。

通过本研究表明,叶酸对心脑血管的二级预防具有一定程度上的作用,而鉴于本研究时间的局限性,在确保安全剂量的前提下可以在临床进一步尝试叶酸对心脑血管更远期的二级预防效果。

#### 参考文献(References)

- [1] 李春玲. 心脑血管疾病以预防为主[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011,13(11): 276-277  
Li Chun-ling. The prevention is main about cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. Chinese Community Doctors, 2011,13(11): 276-277
- [2] 孙艳萍, 刘芳. 叶酸预防心脑血管疾病的循证医学评价[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(15): 1189-1191  
Sun Yan-ping, Liu Fang. Evidence-based Appraisal of prevention to cardiovascular and cerebrovascular diseases by Folic Acid[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2009, 44(15): 1189-1191
- [3] 王吉云. WHO 心血管疾病预防指南[N]. 中国医学论坛报, 2008-1-17  
Wang Ji-yun. Prevention Guideline of WHO cardiovascular disease [N]. Chinese Medicine forum report, 2008-1-17
- [4] 钟华. 社区心脑血管疾病的一、二级预防任重而道远[J]. 医学信息, 2011, 24(2): 732  
Zhong Hua. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease is responsibility in Community[J]. Medical information, 2011, 24(2): 732
- [5] 王燕慧. 叶酸减少心脑血管病风险的新机制 [J]. 国际内科学杂志, 2009, 36(10): 595-597  
Wang Yan-hui. New mechanism of folic acid to decrease the risk of cardiovascular and cerebrovascular disease [J]. International Journal of Internal Medicine, 2009, 36(10): 595-597
- [6] 蒋灵霓. 血清同型半胱氨酸的水平与心脑血管疾病的关系[J]. 国际

检验医学杂志, 2009, 12: 1147-1149

- Jiang Ling-ni. The relationship between serum homocysteine level and cardio/cerebrovascular disease [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2009, 12: 1147-1149
- [7] 王玫, 李霞, 张华. 高同型半胱氨酸血症与心脑血管疾病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(22): 90-93  
Wang Jiu, Li Xia, Zhang Hua. Research Advance of Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases [J]. Medical Recapitulate, 2010, 16(22): 90-93
  - [8] 叶辉, 邵娇梅. 血同型半胱氨酸与心脑血管疾病关系随访研究[J]. 心脏杂志, 2006, 18(1): 60-64  
Ye Hui, Shao Jiao-mei. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for stroke and coronary disease: a case-control follow-up study [J]. Chinese Heart Journal, 2006, 18(1): 60-64
  - [9] 李冬. 同型半胱氨酸的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(2): 199-201  
Li Dong. The clinical application of Homocysteine [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2012, 33(2): 199-201
  - [10] 罗秀忠. 青年卒中高同型半胱氨酸血症与维生素 B12、叶酸的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(23): 45-47  
Luo Xiu-zhong. The Correlation Analysis of hyperhomocysteinemia and Vitamin B12, folic acid in Youth Stroke Realized [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2010, 13(23): 45-47
  - [11] 潘诚. 中年高血压患者血浆叶酸、VB12、Hcy 水平与颈动脉硬化化的关系[J]. 山东医药, 2011, 51(45): 66-67  
Pan Cheng. The relationship of carotid atherosclerosis and level of Plasma folate, VB12, Hcy about middle-aged hypertensives [J]. Shandong Medical Journal, 2011, 51(45): 66-67
  - [12] Ingelsson E, Sundström J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure [J]. JAMA, 2005, 294(3): 334-341
  - [13] Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, Levy D, Selhub J, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction [J]. JAMA, 2003, 289: 1251-1257
  - [14] Jin L, Caldwell RB, Li-Masters T, et al. Homocysteine induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport [J]. Physiol Pharmacol, 2007, 58(2): 191-206
  - [15] Sobrevia L, González M. A role for insulin on L-arginine transport in fetal endothelial dysfunction in hyperglycaemia [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2009, 7(4): 467-474
  - [16] Postea O, Krotz F, Henger A, Keller C, Weiss N. Stereospecific and redox-sensitive increase in monocyte adhesion to endothelial cells by homocysteine [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(3): 508-513
  - [17] Carluccio MA, Ancora MA. Homocysteine induces VCAM-1 gene expression through NF-kappaB and NAD (P)H oxidase activation: protective role of Mediterranean diet polyphenolic antioxidants [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(4): 2344-2354
  - [18] Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(18): 1775-1783