

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.18.034

同型半胱氨酸与 H 型高血压左室肥厚的相关性 及马来酸依那普利叶酸片的干预效果 *

李 毅¹ 郭 勇^{1△} 苟 华¹ 颜崇平¹ 杨 渊²

(1 四川省达州市中心医院心血管内科 四川 达州 635000; 2 重庆医科大学附属第一医院心血管内科 重庆 400016)

摘要 目的:探讨同型半胱氨酸(Hcy)与 H 型高血压左室肥厚的相关性及马来酸依那普利叶酸片的干预效果。**方法:**选取达州市中心医院于 2015 年 8 月-2017 年 7 月收治的 450 例原发性高血压患者,根据血浆 Hcy 水平将患者分为 Hcy 正常组($n=134$)和 H 型高血压组($n=316$),比较 Hcy 正常组、H 型高血压组患者超声心动图检测指标的差异,并对 Hcy 水平与左心室结构改变进行相关性分析。同时将 316 例 H 型高血压患者随机分为观察组($n=158$)和对照组($n=158$),其中对照组患者给予马来酸依那普利片治疗,观察组给予马来酸依那普利叶酸片治疗。两组均连续治疗 24 个月。分别于治疗前、治疗后 6 个月、12 个月、24 个月检测血压、血浆 Hcy 和左心室质量指数(LVMI)水平,观察卒中及药物不良反应发生情况。**结果:**H 型高血压组左室收缩末内径(LVESD)、左室舒张末内径(LVEDD)、左室后壁厚度(LVPWT)、室间隔厚度(IVST)、左心室质量(LVM)、LVMI 均较 Hcy 正常组增大($P<0.01$)。血浆 Hcy 与 LVPWT、IVST、LVM 及 LVMI 呈正相关($r=0.652, 0.526, 0.736, 0.786$, 均 $P<0.05$);治疗后 6 个月、12 个月、24 个月,观察组与对照组的 H 型高血压患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)水平及观察组 Hcy、LVMI 均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组 SBP、DBP、Hcy 及 LVMI 均低于同时时间点的对照组($P<0.05$)。两组均未见严重药物不良反应发生,观察组卒中发生率 4 例(2.53%)较对照组 12 例(7.59%)明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**血浆 Hcy 水平是影响原发性高血压患者左心室肥厚的危险因素;马来酸依那普利叶酸片干预 H 型高血压患者后可显著降低血压、血浆 Hcy 水平,改善患者左心室肥厚程度,降低卒中发生率。

关键词:H 型高血压;同型半胱氨酸;马来酸依那普利叶酸片;相关性;疗效

中图分类号:R544.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)18-3554-05

Correlation between Homocysteine and H-type Hypertension Left Ventricular Hypertrophy and Interventional Effects of Enalapril Maleate Folic Acid Tablets*

LI Yi¹, GUO Yong^{1△}, GOU Hua¹, YAN Chong-ping¹, YANG Yuan²

(1 Department of Cardiovascular Medicine, Dazhou Central Hospital of Sichuan Province, Dazhou, Sichuan, 635000, China;

2 Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between homocysteine (Hcy) and H-type hypertension left ventricular hypertrophy and the interventional effects of enalapril maleate folic acid tablets. **Methods:** 450 patients with essential hypertension who were admitted to Dazhou Central Hospital from August 2015 to July 2017 were selected. They were divided into the Hcy normal group ($n=134$) and the H-type hypertension group ($n=316$) according to plasma Hcy level. The differences of echocardiographic indicators between Hcy normal group and H-type hypertension group were compared, and the correlation between Hcy level and left ventricular structure was analyzed. 316 cases of H-type hypertension were randomly divided into the observation group ($n=158$) and the control group ($n=158$). The control group was given enalapril maleate tablets, the observation group was given enalapril maleate folic acid tablets. The two groups were treated for 24 months. Blood pressure, plasma Hcy and left ventricular mass index (LVMI) levels were measured before treatment, 6 months, 12 months and 24 months after treatment, and the incidence of stroke and adverse drug reactions were observed. **Results:** The left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), ventricular septal thickness (IVST), left ventricular mass (LVM) and LVMI in H-type hypertension group were all higher than those in Hcy normal group ($P<0.01$). Plasma Hcy was positively correlated with LVPWT, IVST, LVM and LVMI ($r=0.652, 0.526, 0.736, 0.786$, all $P<0.05$). 6 months, 12 months and 24 months after treatment, the systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and Hcy, LVMI in observation group and control group were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the SBP, DBP, Hcy and LVMI in the observation group were lower than the control group at the same time point

* 基金项目:四川省卫生厅科研基金项目(151047);四川省达州市医学科研项目(201507)

作者简介:李毅(1984-),男,硕士,主治医师,研究方向:高血压疾病, E-mail: manli2006@126.com

△ 通讯作者:郭勇(1967-),男,本科,主任医师,研究方向:高血压疾病, E-mail: 735194137@qq.com

(收稿日期:2019-01-08 接受日期:2019-01-31)

($P<0.05$). There were no serious adverse drug reactions occurred in the two groups, and the incidence of stroke in the observation group was 4 cases (2.53%), which was significantly lower than that in control group 12 cases (7.59%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** The plasma Hcy levels are the risk factors of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Enalapril folic acid maleate tablets can significantly reduce blood pressure and plasma Hcy levels, improve the degree of left ventricular hypertrophy and reduce the incidence of stroke in patients with H-type hypertension.

Key words: H-type hypertension; Homocysteine; Enalapril maleate folic acid tablets; Correlation; Efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R544.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)18-3554-05

前言

高血压是临床常见的一种慢性心血管疾病,其可触发心肌细胞内质网应激,致使心肌细胞凋亡、心室重塑,从而引发左心室肥厚,累及靶器官心脏,增加心血管事件的发生风险^[1-3]。左室肥厚目前已知它是心血管死亡的独立危险因素,它与心脏收缩舒张功能的下降、冠状动脉储量的减少,心律失常的易发及心脏自主神经活性的变化密切相关^[4,5]。目前 75%的高血压患者伴有高同型半胱氨酸(Hcy)血症,被称为 H 型高血压^[6]。研究表明^[7],Hcy 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$ 患者心脑血管疾病发生风险增加 59%,高 Hcy 和高血压协同作用,能够使患者的心室重构更加复杂,共同增加了心脑血管疾病的发生风险。因此对于 H 型高血压患者来说,控制血压的同时也要积极控制 Hcy 水平。治疗高血压的传统药物血管紧张素酶抑制剂诸如马来酸依那普利片仅只能降血压及一定程度的逆转心室重构,但不能控制 Hcy 水平,对心脑血管疾病的风险发生率降低不明显。本研究首先探讨 Hcy 与 H 型高血压左室肥厚的相关性,同时观察马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取达州市中心医院于 2015 年 8 月 -2017 年 7 月收治的 450 例原发性高血压患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国高血压防治指南》^[8]中的相关诊断标准者;(2)未使用降压药物时收缩压(SBP) $>140\text{ mmHg}$,舒张压(DBP) $>90\text{ mmHg}$ 者;(3)伴有不同程度的头痛、头重、胸闷者;(4)自愿加入本研究并对研究内容知情同意者。排除标准:(1)经确诊为继发性高血压者;(2)合并心、脑、肝、肾等器官疾病及恶性肿瘤者;(3)甲状腺功能障碍者;(4)既往有心脏骤停、心梗及脑卒中发生史者;(5)近 3 个月有叶酸及维生素 B12 服用史者;(6)对研究所用药物存在过敏反应者等。按照血浆 Hcy 水平将患者分为 Hcy 正常组($n=134$)和 H 型高血压组($n=316$);同时将 316 例 H 型高血压患者随机分为观察组($n=158$)和对照组($n=158$)。H 型高血压组患者血浆 Hcy 水平明显高于 Hcy 正常组,左室肥厚例数明显多于 Hcy 正常组($P<0.05$),H 型高血压组、Hcy 正常组年龄、体质指数(BMI)、心率(HR)及甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)水平无明显统计学差异($P>0.05$);对照组与观察组 H 型高血压患者的左室肥厚例数、年龄、BMI、HR、Hcy、TG、TC 水平无明显统计学差异($P>0.05$),见表 1,表 2。达州市中心医院医学伦理委员会审批并许可本研究。

表 1 Hcy 正常组和 H 型高血压组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between Hcy normal group and H-type hypertension group

Groups	n	Left ventricular hypertrophy (n)	Age (years)	BMI(kg/m^2)	HR(beat/min)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
Hcy normal group	134	96	63.29 $\pm$ 5.48	25.25 $\pm$ 1.36	77.49 $\pm$ 7.58	1.39 $\pm$ 0.58	4.41 $\pm$ 0.66	9.21 $\pm$ 1.12
H-type hypertension group	316	306	64.58 $\pm$ 6.87	25.46 $\pm$ 1.27	76.24 $\pm$ 6.54	1.33 $\pm$ 0.37	4.34 $\pm$ 0.42	16.37 $\pm$ 3.22
χ^2/t		62.679	1.929	1.570	1.766	0.314	1.349	25.091
P		0.000	0.054	0.117	0.078	0.189	0.178	0.000

表 2 对照组及观察组患者一般资料比较

Table 2 Comparison of general data of patients in control group and observation group

Groups	n	Left ventricular hypertrophy(n)	Age (years)	BMI(kg/m^2)	HR(beat/min)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
Control group	158	151	64.42 $\pm$ 5.63	25.36 $\pm$ 1.32	76.15 $\pm$ 6.59	1.32 $\pm$ 0.41	4.30 $\pm$ 0.39	16.25 $\pm$ 3.12
Observation group	158	155	64.74 $\pm$ 6.16	25.55 $\pm$ 1.25	76.33 $\pm$ 5.48	1.33 $\pm$ 0.31	4.38 $\pm$ 0.37	16.49 $\pm$ 3.47
χ^2/t		1.652	0.482	1.314	0.256	0.245	1.871	0.646
P		0.199	0.630	0.190	0.798	0.807	0.062	0.518

1.2 方法

1.2.1 Hcy 含量检测 抽取所有患者上午 8:00-10:00 期间的空腹肘静脉血 3 mL,EDTA 抗凝后,2800 r/min 离心 8 min,分

离血浆,采用日本 Olympus 公司的 AU5800 型全自动生化分析仪检测血浆 Hcy 含量。

1.2.2 超声心动图检测 患者入院后使用美国 GE 公司

Vivid7 全数字彩色多普勒超声诊断仪测定左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室后壁厚度(LVPWT)、室间隔厚度(IVST)及射血分数(LVEF)。根据 Devereux 校正公式计算左心室质量 (LVM), $LVM=0.8 \times 1.04 \times [(LVEDD+IVST+LVPWT)^3-LVEDD^3]+0.6$; 左心室质量指数 (LVMI)=LVM/体表面积, 体表面积(男)= $0.0121 \times \text{体质量} + 0.0057 \times \text{身高} + 0.0882$; 体表面积(女)= $0.0127 \times \text{体质量} + 0.0073 \times \text{身高} - 0.2106$ 。左心室肥厚诊断标准: $>110 \text{ g/m}^2$ (女)或 $LVM > 125 \text{ g/m}^2$ (男)。

1.2.3 治疗方法 H型高血压患者中对照组给予清晨口服马来酸依那普利片(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司, 国药准字 H32026567, 10 mg/片)10 mg/次, 一天一次, 观察组给予清晨口服马来酸依那普利叶酸片(深圳奥萨制药有限公司, 国药准字 H20103783, 10 mg/0.8 mg)10.8 mg/次, 一天一次, 治疗过程中可与利尿剂、他汀类降脂药、钙拮抗剂及 β -受体阻滞剂联用, 严禁使用叶酸及其拮抗剂、维生素 B12 影响 Hcy 水平类药物, 均连续治疗 24 个月。

1.3 观察指标

(1) 比较 Hcy 正常组和 H 型高血压组患者超声心动图检测指标的差异, 并对 Hcy 水平与左心室结构改变进行相关性分析。(2) 分别于治疗前、治疗后 6 个月、12 个月、24 个月检测两组 H 型高血压患者 SBP、DBP、Hcy、LVMI, 血压测量时均以右上臂血压为准, 检测时间为上午 8:00-10:00。(3) 观察 H 型高血压患者治疗后 24 个月期间脑卒中发生情况。(4) 观察药物不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS25.0 统计学软件对数据进行分析, 计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验; Hcy 水平与左心室结构改变的关系采用 Pearson 相关性分析, 检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 原发性高血压患者超声心动图检测指标的比较

H 型高血压组 LVESD、LVEDD、LVPWT、IVST、LVM、LVMI 均较 Hcy 正常组增大($P < 0.01$)。两组 LVEF 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 原发性高血压患者超声心动图检测指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of echocardiographic indicators in patients with essential hypertension($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	LVESD(cm)	LVEDD(cm)	LVPWT(cm)	IVST(cm)	LVEF(%)	LVM(g)	LVMI(g/m ²)
Hcy normal group	134	3.12 $\pm$ 0.31	4.75 $\pm$ 0.26	0.81 $\pm$ 0.08	0.83 $\pm$ 0.13	63.53 $\pm$ 6.25	131.25 $\pm$ 26.48	92.36 $\pm$ 20.15
H-type hypertension group	316	3.35 $\pm$ 0.52**	4.98 $\pm$ 0.66**	0.89 $\pm$ 0.09**	0.96 $\pm$ 0.11**	62.62 $\pm$ 6.74	159.87 $\pm$ 45.12**	122.15 $\pm$ 34.16**
t		4.771	3.905	8.904	10.843	1.338	6.856	9.420
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.182	0.000	0.000

Note: Compared with Hcy normal group, ** $P < 0.01$.

2.2 血浆 Hcy 水平与高血压患者左心室结构改变的相关性

Pearson 相关性分析发现, 血浆 Hcy 与 LVESD、LVEDD 无明显相关($r=0.089, 0.078$; $P=0.123, 0.253$), 与 LVPWT、IVST、LVM 及 LVMI 呈正相关($r=0.652, 0.526, 0.736, 0.786$; $P=0.023, 0.021, 0.013, 0.018$)。

2.3 治疗前后 H 型高血压患者血压、血浆 Hcy 及 LVMI 水平变化比较

治疗后 6 个月、12 个月、24 个月, 两组 H 型高血压患者 SBP、DBP 水平及观察组 Hcy、LVMI 均较治疗前降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且观察组 SBP、DBP、Hcy 及 LVMI 均低于同时时间点的对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 4。

2.4 H 型高血压患者治疗期间不良反应及治疗后脑卒中发生情况

两组 H 型高血压患者治疗期间均有 4 例轻度咳嗽发生, 对症止咳治疗后均有明显缓解, 两组均未见其他严重药物不良反应发生。H 型高血压患者治疗后 24 个月期间, 观察组脑卒中发生 4 例(2.53%)较对照组 12 例(7.59%)明显减少, 差异有统计学意义($\chi^2=4.214, P=0.040$)。

3 讨论

原发性高血压是心血管临床上较常见的一类疾病, 其中大

部分属于 H 型高血压^[9,10]。H 型高血压患者的心脑血管事件发生率较单纯高血压高出 5 倍^[11]。Hcy 是蛋氨酸代谢过程中产生的中间产物, 而叶酸则在蛋氨酸代谢过程中发挥重要作用^[12]。叶酸的缺乏可导致体内 Hcy 含量升高, 进而通过多种途径加重高血压患者的左室重构的程度^[13]。张志敏等^[14]实验研究表明, 高 Hcy 水平可引起大鼠心肌肥厚等病理学改变, 可能是高 Hcy 水平促进机体氧化应激水平进而引起心肌重构。另外高 Hcy 还可促进线粒体基质金属蛋白酶表达的增加, 改变线粒体通透性, 引发心肌细胞收缩舒张功能障碍^[15], 这进一步导致了心功不全^[16], 研究指出 Hcy 与心力衰竭的严重程度密切相关, 左心室肥厚所导致的心室重构是心力衰竭发生与发展的重要环节之一^[17,18]。

本研究对所有高血压患者进行了心脏超声检测, 发现 H 型高血压组 LVESD、LVEDD、LVPWT、IVST、LVM、LVMI 均较 Hcy 正常组增大。这表明相较于 Hcy 正常的高血压患者, H 型高血压患者的心脏结构更容易改变异常, 导致左心室肥厚的出现。Hcy 可通过抑制一氧化氮的合成, 导致血管内皮功能失调, 同时还能加速平滑肌胶原的合成, 使血管壁增厚, 进而使外周血管阻力变大, 血压升高^[19,20]。高血压可引起心脏左室心肌肥厚, 而高 Hcy 可加重心脏左室心肌肥厚程度, 两者具有一定的协同效应, 通过触发脂质过氧化反应, 损伤血管内皮细胞, 血小

表 4 治疗前后 H 型高血压患者血压、血浆 Hcy 及 LVMI 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of blood pressure, plasma Hcy and LVMI levels in patients with H-type hypertension before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	LVMI(g/m^2)
Control group(n=158)	Before treatment	156.22 $\pm$ 19.44	91.63 $\pm$ 8.81	16.25 $\pm$ 3.12	119.58 $\pm$ 30.21
	6 months after treatment	139.48 $\pm$ 18.46**	89.46 $\pm$ 9.22**	16.02 $\pm$ 3.52	118.26 $\pm$ 26.48
	12 months after treatment	137.85 $\pm$ 16.49**	88.64 $\pm$ 8.46**	15.85 $\pm$ 73.15	118.48 $\pm$ 24.59
	24 months after treatment	135.46 $\pm$ 15.49**	85.46 $\pm$ 7.46**	15.67 $\pm$ 3.41	117.46 $\pm$ 20.16
Observation group(n=158)	Before treatment	162.15 $\pm$ 16.78	92.45 $\pm$ 8.46	15.49 $\pm$ 3.47	123.26 $\pm$ 28.46
	6 months after treatment	134.25 $\pm$ 16.47***	82.15 $\pm$ 9.45***	11.26 $\pm$ 3.05***	113.25 $\pm$ 22.53*#
	12 months after treatment	130.25 $\pm$ 16.42***	80.45 $\pm$ 6.48***	7.45 $\pm$ 3.25***	108.45 $\pm$ 13.54***
	24 months after treatment	125.46 $\pm$ 12.84***	78.45 $\pm$ 6.45***	7.12 $\pm$ 2.17***	100.24 $\pm$ 10.56***

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; compared with the control group, # $P < 0.05$, *** $P < 0.05$.

板黏附度升高后导致血栓形成,进而加速血管收缩和痉挛,最终引发动脉粥样硬化^[21-23],改变左室结构,因而较高水平 Hcy 的 H 型高血压患者能更多的出现左室结构的异常;相关性分析表明,血浆 Hcy 与 LVPWT、IVST、LVM 及 LVMI 呈正相关,这表明血浆 Hcy 水平越高,LVPWT、IVST、LVM 及 LVMI 数值均越大,高血压患者更容易出现心脏左室结构的肥厚改变,它是导致高血压患者出现心血管事件的危险因素。这与国内在报道同型半胱氨酸与高血压左室肥厚的相关性上的研究上是一致的^[24]。H 型高血压患者 Hcy 水平远远高于 Hcy 正常的高血压患者,可导致患者合并心脏及外周血管损害,应引起临床的高度重视,在积极降压的同时,注意控制 Hcy 水平,预防及降低高血压靶器官损害的发生。

研究表明^[25,26],高 Hcy 患者普遍存在叶酸缺乏,作为体内甲基的重要供体,叶酸缺乏不仅使亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)活性降低,还可阻碍 Hcy 再次甲基化生成蛋氨酸,甲基四氢叶酸生成减少,而补充叶酸可达到控制高 Hcy 血症的目的。马来酸依那普利叶酸片为降压复方制剂,前者为肾素血管紧张素醛固酮系统抑制类降压药物,后者为 Hcy 代谢相关辅酶^[27,28]。此药物可降低血管紧张素 II 含量,扩张全身血管,降低外周血管阻力,同时其还能降低血清中 Hcy 含量减轻心肌梗厚程度。本研究对两组 H 型高血压患者分别采取不同的药物治疗,治疗后 6 个月、12 个月、24 个月,两组 H 型高血压患者的 SBP、DBP 水平及观察组 Hcy、LVMI 均较治疗前降低,且观察组上述指标均低于同时时间点的对照组,这提示马来酸依那普利叶酸片可以同时降低血压及 Hcy 水平,可能与补充叶酸后促进 Hcy 再甲基化,从而降低机体 Hcy 水平有关,同时马来酸依那普利叶酸片也可同时改善高血压患者的左室心肌肥厚程度^[29]。文献报道^[30],我国脑卒中发生率可因叶酸的服用而降低 25%,如果服用超过 3 年,脑卒中发生率可下降 29%。本研究随访期间,观察组脑卒中发生 4 例(2.53%)较对照组 12 例(7.59%)明显减少。进一步证实了马来酸依那普利叶酸片在降

压和降 Hcy 的同时可更好的控制心脑血管疾病的发生,降低脑卒中的发生风险。

综上所述,血浆 Hcy 水平是影响原发性高血压患者左心室肥厚的危险因素;马来酸依那普利叶酸片干预 H 型高血压患者后可降低血浆 Hcy 水平、血压,改善患者左心室肥厚程度,降低脑卒中发生率,且应用安全性高;临床上面对高血压伴有高 Hcy 的这类病人时,应选择同时具有降压、降 Hcy 功效的药物。

参考文献(References)

- [1] Gargiulo R, Suhail F, Lerma EV. Hypertension and chronic kidney disease[J]. Dis Mon, 2015, 61(9): 387-395
- [2] Kalyuzhnaya OV, Bairova TA, Kolesnikova LI. Predictive Models for the Risk of Dyslipidemia in Adolescents with Essential Arterial Hypertension[J]. Bull Exp Biol Med, 2018, 166(2): 297-300
- [3] Nilsson PM. Blood glucose and hypertension development: the hen and egg controversy[J]. J Hypertens, 2019, 37(1): 11-12
- [4] Wu LM, Wu R, Ou YR, et al. Fibrosis quantification in Hypertensive Heart Disease with LVH and Non-LVH: Findings from T1 mapping and Contrast-free Cardiac Diffusion-weighted imaging [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 559
- [5] 张丽娥,张岁龙,魏凤英,等.缬沙坦联合氨氯地平治疗高血压伴左心肥厚的疗效及对心功能的影响[J].现代生物医学进展, 2016, 16(9): 1684-1686, 1720
- [6] Bevil BT, Argula RG, Gilkeson GC, et al. A Man with Severe Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure [J]. Ann Am Thorac Soc, 2018, 15(12): 1472-1476
- [7] Fu HJ, Zhao LB, Xue JJ, et al. Elevated Serum Homocysteine (Hcy) Levels May Contribute to the Pathogenesis of Cerebral Infarction[J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(3): 553-561
- [8] 刘力生.中国高血压防治指南 2010[J].中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(5): 42-93
- [9] Ostroumova OD. Possible applications of rac-hopantenic acid in the treatment of cognitive, anxiety and depressive disorders in patients

- with essential arterial hypertension [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2018, 118(10): 115-121
- [10] Moll M, Christmann RB, Zhang Y, et al. Patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension express a genomic signature distinct from patients with interstitial lung disease [J]. J Scleroderma Relat Disord, 2018, 3(3): 242-248
- [11] Kuang ZM, Wang Y, Feng SJ, et al. Association Between Plasma Homocysteine and Microalbuminuria in Untreated Patients with Essential Hypertension: a Case-Control Study[J]. Kidney Blood Press Res, 2017, 42(6): 1303-1311
- [12] Ma L, Li L, Tang Z. Epidemiological characteristics of hyperhomocysteinemia and H-type hypertension in the elderly in Beijing, China[J]. Clin Exp Hypertens, 2017, 39(7): 640-644
- [13] 杨旭颖,高飞,刘彦虹.高同型半胱氨酸血症和类风湿关节炎的关系[J].国际检验医学杂志, 2016, 37(5): 635-636
- [14] 张志敏,赵连友,卢凡,等.高同型半胱氨酸对高血压大鼠心肌细胞 GRP78 和 CHOP 表达及左室肥厚的影响[J].中国循证心血管医学杂志, 2014, 25(2): 223-226, 228
- [15] Xu H, Zheng H, Huang J, et al. T-cell subsets are associated with serum homocysteine concentration in patients with essential? hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2017, 39(4): 377-381
- [16] Zhong F, Zhuang L, Wang Y, et al. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies[J]. Clin Exp Hypertens, 2017, 39(2): 160-167
- [17] Tang Z, Xiao L, Wang JQ, et al. Analysis of metabolism-related indicators and MTHFR gene polymorphism in patients with H-type hypertension[J]. Minerva Med, 2017, 108(2): 103-107
- [18] Liu J, Liu H, Zhao H, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index and homocysteine in hypertension subjects with hyperhomocysteinemia[J]. Clin Exp Hypertens, 2016, 38(7): 652-657
- [19] Chen Z, Wang F, Zheng Y, et al. H-type hypertension is an important risk factor of carotid atherosclerotic plaques [J]. Clin Exp Hypertens, 2016, 38(5): 424-428
- [20] Jiang S, Li J, Zhang Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, hypertension and risk of stroke: a prospective, nested case-control study[J]. Int J Neurosci, 2017, 127(3): 253-260
- [21] Fottrell E, Ahmed N, Shaha SK, et al. Distribution of diabetes, hypertension and non-communicable disease risk factors among adults in rural Bangladesh: a cross-sectional survey [J]. BMJ Glob Health, 2018, 3(6): e000787
- [22] Momin M, Li JP, Zhang Y, et al. Body mass index is inversely associated with arterial stiffness in Chinese adults with primary hypertension: results from the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT)[J]. Clin Exp Hypertens, 2017, 9(5): 394-401
- [23] Gang L, Yanyan Z. Increased neutrophil to lymphocyte ratio in persons suffering from hypertension with hyperhomocysteinemia[J]. Hypertens Res, 2016, 39(8): 606-611
- [24] 马素霞,张红,张丽英,等.血清同型半胱氨酸与老年高血压患者左心室肥厚关系[J].中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(1): 60-61
- [25] Qin X, Li J, Zhang Y, et al. Effect of folic acid supplementation on risk of new-onset diabetes in adults with hypertension in China: Findings from the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT)[J]. J Diabetes, 2016, 8(2): 286-294
- [26] 莫艾. 马来酸依那普利叶酸片对于轻、中度高血压患者降压、降 HCY 的临床效果与安全性[J].中国实用医药, 2016, 11(3): 141-142
- [27] 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
- [28] 宋开翠.马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(19): 2298-2300
- [29] 孟胜喜,霍清萍,梁芳,等.稳消 III 号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
- [30] 赵宝华,张硕锐,李长明,等.叶酸辅助治疗对 H 型高血压患者同型半胱氨酸水平及脑卒中发病率的影响 [J]. 中国药业, 2018, 27(5): 39-41

(上接第 3553 页)

- [28] Malmos KG, Bjerring M, Jessen CM, et al. How Glycosaminoglycans Promote Fibrillation of Salmon Calcitonin[J]. J Biol Chem, 2016, 291(32): 16849-16862
- [29] Poursina N, Vatanara A, Rouini MR, et al. The effect of excipients on the stability and aerosol performance of salmon calcitonin dry powder inhalers prepared via the spray freeze drying process [J]. Acta Pharm, 2016, 66(2): 207-218
- [30] Maison O, Pierre S, Charpiat B, et al. Seizure after salmon calcitonin administration: A case report[J]. Therapie, 2016, 71(5): 529-531