

# 叶酸辅助治疗对老年 H 型高血压颈动脉结构和功能及基质金属蛋白酶-9 的影响

刘 瑶, 王安伟, 李俊峰, 高金全, 张亚西(四川省崇州市人民医院 611230)

**【摘要】** 目的 探讨叶酸辅助治疗对老年 H 型高血压颈动脉结构、功能及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的影响。方法 将 270 例老年 H 型高血压患者按照是否予以叶酸辅助治疗分为试验组和常规组, 每组各 135 例, 同时选取 135 例健康体检者为对照组。检测 3 组受试对象颈动脉结构、功能指标和 MMP-9 水平。结果 与对照组相比, 试验组和常规组的颈动脉内膜中层厚度、斑块指数和僵硬程度均明显升高, 扩张性明显降低, 而且试验组的 4 项指标的改善程度明显优于常规组( $P < 0.05$ ); 此外, 试验组和常规组患者的 MMP-9 和同型半胱氨酸水平也均明显增加, 且试验组的上述两项指标水平均明显低于常规组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 叶酸辅助治疗可明显改善老年 H 型高血压患者颈动脉结构和功能, 延缓动脉粥样硬化。

**【关键词】** 叶酸; H 型高血压; 颈动脉; 金属蛋白酶-9

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.22.028 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)22-3156-02

**Impact of folic acid adjuvant treatment on structure and function in elderly H-type hypertensive carotid artery and matrix metalloproteinase-9** LIU Yao, WANG An-wei, LI Jun-feng, GAO Jin-quan, ZHANG Ya-xi (Chongzhou Municipal People's Hospital, Chongzhou, Sichuan 611230, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the impact of the adjuvant treatment of folic acid on the structure and function of elderly H-type hypertensive carotid artery and matrix metalloproteinase-9(MMP-9). **Methods** 270 elderly cases of H-type hypertension were divided into the experimental group and the conventional group according to whether the folic acid adjuvant therapy was used, 135 cases in each group. At the same time 135 individuals with physical examination were selected as the control group. The structure and function indicators of carotid artery and MMP-9 level were detected in three groups. **Results** Compared with the control group, the intima-media thickness(IMT), plaque index and stiffness in the experiment group and the conventional group were significantly elevated, but the expansivity was significantly reduced, moreover the improvement degree of these four indicators in the experimental group were significantly better than the those in the conventional group( $P < 0.05$ ); in addition, the MMP-9 and Hcy levels in the experimental group and the conventional group were also significantly increased, moreover the levels of these two indicators in the experimental group were significantly lower than those in the conventional group, the differences had statistical significance( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The folic acid adjuvant therapy can significantly improve the carotid artery structure and function in elderly H-type hypertension, and delay atherosclerosis.

**【Key words】** folic acid; H-type hypertension; carotid; matrix metalloproteinase-9

据调查显示,我国 20 岁以上成人的高血压患病率高达 26.6%,是严重威胁国民健康的重大疾病之一<sup>[1]</sup>。同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸代谢过程的中间产物,当机体叶酸不足时,Hcy 的代谢就会受阻,促使血浆中 Hcy 水平增加。一般认为,Hcy $>10 \mu\text{mol/L}$  即称为高 Hcy 血症,而伴有 Hcy 升高的高血压也被称之为 H 型高血压<sup>[2]</sup>。研究认为,H 型高血压还是动脉粥样硬化的高危因素,可诱发各类心脑血管疾病<sup>[3]</sup>。据此,本研究拟以 H 型高血压患者为研究对象,观察叶酸辅助治疗对 H 型高血压患者的疗效及其对颈动脉结构、功能及动脉粥样硬化指标基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的影响。现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2010 年 3 月至 2013 年 2 月于本院住院或门诊治疗的 270 例老年 H 型高血压患者为研究对象,其中

男 142 例,女 128 例;年龄 63~82 岁,平均(65.3 $\pm$ 10.5)岁。诊断标准严格依据《中国高血压防治指南(2010 年修订版)》<sup>[1]</sup>。所有患者均测定血浆 Hcy 水平,并以 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$  判定为 H 型高血压。排除继发性高血压、糖尿病、冠心病、肝肾功能异常、严重贫血、甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退、近 1 个月内服用叶酸或 B 族维生素。将所有患者按照是否予以叶酸辅助治疗分为叶酸辅助治疗组(试验组)和常规降压治疗组(常规组),每组各 135 例。同时,选择同期门诊或住院治疗的健康老年体检者 135 例,设为健康对照组。3 组研究对象均需有完整的病例资料采集,并且在年龄、性别、吸烟状况、病程、血糖和血脂水平等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

**1.2 治疗方法** 所有 H 型高血压患者均给予常规的降压药物治疗,并指导患者日常作息习惯、饮食调理和生活方式的改

变;其中试验组给予口服叶酸 5 mg,每天 1 次;两组疗程均为 6 个月。

**1.3 颈动脉超声检查** 利用美国 ALT HDI 3000 彩色多普勒超声显像仪进行超声检查和测量。测量前嘱咐患者静止休息 10~15 min,取仰卧位,由同一医师统一操作,分别对所有患者的双侧颈动脉予以检测,测定前壁、后壁的颈动脉内膜中层厚度(IMT),双侧测定值取平均值作为颈总动脉的 IMT,并定义

当  $IMT > 1.3$  mm 时为颈动脉斑块,计算斑块指数。

**1.4 颈动脉内径、扩张性和僵硬度测定** 由同一医师在心电图 R 波顶点测量颈总动脉舒张内径,设为 D,在心电图 T 波的终点测量颈总动脉的收缩内径,设为 d,分别取其平均值,并计算求得颈总动脉每搏血管内径变化的幅度,按照文献[4]提供的公式计算颈总动脉的扩张性和僵硬度。

表 1 3 组研究对象一般资料比较

组别	n	男/女 (n/n)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ ,年)	吸烟 (n)	空腹血糖 ( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	总胆固醇 ( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	三酰甘油 ( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 ( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 ( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)
试验组	135	142/128	7.0±1.2	101	4.9±1.3	4.5±1.4	2.1±0.8	2.4±0.7	2.1±0.5
常规组	135	140/130	6.8±0.9	96	5.0±1.0	4.7±1.1	2.2±0.9	2.6±0.8	1.9±0.6
健康对照组	135	135/135	6.8±1.1	99	5.1±1.1	4.6±1.3	2.0±0.6	2.5±0.9	2.0±0.4
F	—	—	0.587	—	1.329	0.928	1.202	0.883	1.401
P	—	—	0.681	—	0.273	0.431	0.303	0.572	0.195

注:—表示无数据。

**1.5 MMP-9 和 Hcy 水平检测** 所有受试对象均于清晨抽取空腹静脉血 5 mL,离心取上清液,利用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清中 MMP-9 水平变化,检测试剂盒由上海船夫生物技术公司提供,严格按照说明书操作步骤,由专业检验人员进行检测。血清 Hcy 的检测方法则应用循环酶法。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,3 组间的比较采用单因素方差(ANOVA)分

析,组间的两两比较则利用 SNK 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 颈动脉超声检测参数结果比较** 与健康对照组相比,试验组和常规组患者的 IMT、斑块指数和僵硬度均明显升高,扩张性明显降低,而且与常规组相比,试验组 4 项指标的改善程度明显优于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组颈动脉超声检测参数结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IMT (mm)	扩张性 (mm Hg <sup>-1</sup> ×100)	僵硬度 (mm Hg)	斑块 指数
试验组	135	1.04±0.09*#	0.41±0.11*#	498.6±96.4*#	2.49±0.87*#
常规组	135	1.55±0.07*	0.28±0.09*	729.5±104.5*	4.78±1.01*
健康对照组	135	0.51±0.04	0.97±0.13	213.4±89.3	1.14±0.76
F		11.442	8.230	19.328	11.239
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与健康对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与常规组比较,# $P < 0.05$ 。

**2.2 MMP-9 和 Hcy 水平比较** 与健康对照组相比,试验组和常规组患者的 MMP-9 和 Hcy 水平均明显增加,且试验组的上述两项指标水平均明显低于常规组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组 MMP-9 和 Hcy 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MMP-9( $\mu$ g/L)	Hcy( $\mu$ mol/L)
试验组	135	301±29*#	11.5±2.0
常规组	135	538±54*	14.2±2.3
健康对照组	135	221±41	5.9±1.2
F		12.822	9.481
P		0.000	0.000

注:与健康对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与常规组比较,# $P < 0.05$ 。

**3 讨 论**

H 型高血压是一类严重危害人类健康的慢性疾病,多发于中老年。研究显示,我国成年高血压患者的平均 Hcy 水平约为 15  $\mu$ mol/L,被认为是诱发心脑血管疾病的重要高危因素<sup>[5]</sup>。本研究结果发现,即便是经长期降压治疗的 H 型高血压患者,其血浆 Hcy 水平依然高达 14.2  $\mu$ mol/L,一方面该检测结果充分表明 H 型高血压的高水平 Hcy 若不补充叶酸也很难得以纠正,另一方面也提示,治疗中辅助添加叶酸对于改善血压,降低 Hcy 所致的高风险有促进作用。同时,MMP-9 水平的明显降低亦显示,Hcy 与 MMP-9 的水平通常呈现正相关关系,Hcy 的降低可诱导 MMP-9 水平降低,减缓动脉粥样硬化的发生,这与文献[6-7]的报道结果基本一致。

IMT 和斑块指数是临床上应用颈动脉超声检查法评价颈动脉结构病变的两项主要指标,可在一定程(下转第 3160 页)

且对多种药物呈现多重耐药,尤其是庆大霉素、环丙沙星、左旋氧氟沙星、青霉素 G、四环素和红霉素,连续 3 年耐药率均高于 80%。美国、欧洲和澳大利亚均报道出现了社区获得性 MRSA<sup>[7]</sup>,这需要相关部门加强监测和预防,避免 MRSA 院内传播。凝固酶阴性葡萄球菌的感染率也较高,凝固酶阴性葡萄球菌的耐药率比金黄色葡萄球菌的耐药率稍低。本院近 3 年内还分离出耐万古的肠球菌属 124 例。由于抗菌药物的滥用,真菌感染的发病率逐年增高,所占比例比文献<sup>[8]</sup>报道略高,应引起高度重视。本院真菌主要以白色念珠菌检出为主。

欧盟每年大约 40 万人感染耐药性细菌,据估计欧盟每年有 2.5 万人因此而死亡,在发展中国家,发生医院感染的危险要高出发达国家 2~20 倍<sup>[9]</sup>。有效控制耐药率和感染率增长,除了合理使用抗菌药物,还必须控制医院感染,实行严格的隔离消毒制度,加强医护人员无菌观念,减少交叉感染;定期更换尿管和深静脉置管;合理使用机械通气等,是预防和减少病原菌感染和传播的有效措施。

综上所述,在早期应及时做好细菌培养和药敏试验,参考其结果合理选择抗菌药物,减少细菌的耐药性。进行细菌培养与药敏试验检查是合理使用抗菌药物的先决条件。因此,重视病原菌检查,依据药敏结果合理选用抗菌药物是减少耐药株产生和减少药物浪费及盲目使用抗菌药物最为科学的方法。要严格遵守抗菌药物应用原则,科学管理,使抗菌药物的使用合理化,最终能有效控制细菌的耐药性。

参考文献

[1] 李昆,张淑芹,张蕴莉. 2009~2011 年我院感染主要细菌的分布及耐药监测[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(3):

249-251.

[2] Deplano A, Denis O, Poirel L, et al. Molecular characterization of an epidemic clone of panantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(3):1198-1204.

[3] 朱大桥,刘雅玲,段晓辉. 重视临床病原学检查合理使用抗生素[J]. 中华医院感染学杂志, 1997, 11(4):60-61.

[4] 祈粉琴,蒋海燕,孙露阳,等. 2009~2011 年本院临床标本病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(19):2382-2384.

[5] 张立平,邓丽,郑丽华,等. 2007~2009 年临床病原菌分布及耐药趋势分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(6):1220-1223.

[6] Renis O, Beplano A, Nonhofl C, et al. Invitro activities of ceftobiprole, tigecycline, debramycin, and ip other antimicrobials against methicillin-resistant staphylococcus aureus strains from a National survey of Belgian hospitals [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(8):2680-2685.

[7] 刘静,李冲. 2010-2011 年某院医院感染病原菌种类及耐药性分析[J]. 寄生虫病与感染性疾病, 2013, 11(1):13-15.

[8] 张骁,张韬. 抗击细菌耐药须全社会共同努力(二)[J]. 中国耐药信息, 2011, 27(6):10-17.

[9] 官兰,吴瑾,胡文芝. 革兰阴性菌对抗菌药物敏感性及产  $\beta$ 2 内酰胺酶的研究[J]. 中华内科杂志, 1998, 37(3):171.

(收稿日期:2014-02-28 修回日期:2014-04-30)

(上接第 3157 页)

度上反映颈动脉粥样硬化的程度和范围,也广受国内外学者认可<sup>[8]</sup>,而僵硬度和扩张性也是评估颈动脉壁功能的定量指标,能够充分反映颈动脉的舒张功能。IMT、斑块指数、扩张性和僵硬度的改变通常预示着心脑血管疾病的风险增加<sup>[9-10]</sup>。本研究结果发现,与常规组相比,叶酸辅助治疗可明显改善患者的颈动脉结构和功能指标,提示叶酸具有降低心脑血管病变的作用,更为重要的是,该结果还表明叶酸可延缓颈动脉的粥样硬化,降低 Hey 和 MMP-9 水平,从而达到控制 H 型高血压并发症的目的。然而,由于本研究所选择的研究对象为老年 H 型高血压患者,且样本量有限,因此,进一步探讨叶酸的辅助治疗疗效需要多中心的临床联合研究,更需要阐明开展具体作用的机制研究。

参考文献

[1] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J/CD]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2011, 19(5):42-93.

[2] 张岩,霍勇. 伴同型半胱氨酸升高的高血压——“H 型”高血压[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(1):3-6.

[3] 罗俊. 解读 H 型高血压[J]. 心血管病学进展, 2012, 33(2):250-252.

[4] 胡兆霆,侯庆臻,赵素玲,等. H 型高血压患者颈动脉结构和功能变化及与亚临床炎症的相关性[J]. 南方医科大学

学报, 2012, 32(8):1175-1178.

[5] 金鑫,尹超,李拥军. 高同型半胱氨酸血症与心血管事件[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(1):109-111.

[6] 罗昌雄,黄小红,魏传中. H 型高血压患者血浆超敏 C 反应蛋白和白细胞介素水平变化研究[J]. 检验医学与临床, 2014, 5(11):603-604.

[7] 李明阳,靳英,陈蕾,等. 老年高血压患者动态动脉硬化指数与颈动脉粥样硬化及微量白蛋白尿的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(11):2252-2253.

[8] Ziegelbauer K, Schaefer C, Steinmetz H, et al. Clinical usefulness of carotid ultrasound to improve stroke risk assessment: ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study(CAPS) [J]. Eur J Prev Cardiol, 2013, 20(5):837-843.

[9] Shantha GP, Wasserman B, Astor BC, et al. Association of blood lactate with carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Carotid MRI Study [J]. Atherosclerosis, 2013, 228(1):249-255.

[10] 吴长君,张璐,张春梅,等. 应用中膜厚度及动脉僵硬定量检测技术评价高血压患者颈动脉弹性[J]. 中华超声影像学杂志, 2011, 20(5):386-389.

(收稿日期:2014-03-18 修回日期:2014-05-12)