

# 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<sup>△</sup>

罗羽慧<sup>1\*</sup>, 封杰<sup>2</sup>, 崔坤<sup>1</sup>, 梅霞<sup>1#</sup> (1.重庆市人民医院心内科, 重庆 400013; 2.重庆市人民医院药剂科, 重庆 400013)

中图分类号 R453 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0222-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.21

**摘要** 目的:探讨马来酸依那普利叶酸片治疗短暂性脑缺血发作(TIA)伴H型高血压的临床效果及安全性。方法:选择我院收治的TIA伴H型高血压患者140例,按照入院先后顺序分为观察组和对照组,各70例。对照组患者清晨口服马来酸依那普利片,初始剂量为5~10 mg/d,分1~2次服用,根据血压水平可逐渐增加剂量,最大剂量不超过40 mg/d;观察组患者清晨口服马来酸依那普利叶酸片,初始剂量为每日5 mg/0.4 mg,根据血压水平调整给药剂量至患者耐受。两组患者均治疗12个月。观察两组患者治疗前后的平均动脉压(MAP)和同型半胱氨酸(Hcy)水平,并比较脑血管意外事件发生率和不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者MAP和Hcy水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者MAP显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者Hcy水平显著降低,且显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者脑血管总意外事件发生率显著低于对照组(8.57% vs. 31.43%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:马来酸依那普利叶酸片较马来酸依那普利片能明显降低TIA伴H型高血压患者Hcy水平和脑血管意外事件发生率,且安全性较好。

**关键词** 短暂性脑缺血发作; H型高血压; 马来酸依那普利叶酸片; 平均动脉压; 同型半胱氨酸; 脑血管意外事件

## Clinical Study on Enalapril Maleate Folic Acid Tablets in the Treatment of Transient Ischemic Attack Complicating with H Type Hypertension

LUO Yuhui<sup>1</sup>, FENG Jie<sup>2</sup>, CUI Kun<sup>1</sup>, MEI Xia<sup>1</sup> (1. Dept. of Cardiology, Chongqing People's Hospital, Chongqing 400013, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing People's Hospital, Chongqing 400013, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To discuss efficacy and safety of Enalapril maleate folic acid tablets in the treatment of transient ischemic attack (TIA) complicating with H type hypertension. **METHODS:** 140 patients with TIA complicating with H type hypertension selected from our hospital and divided into observation group and control group according to admission order with 70 cases in each group. Control group was given Enalapril maleate tablets orally in the morning, with initial dose of 5-10 mg each day, 1-2 times a day, increasing gradually according to blood pressure, maximal dose no more than 40 mg/d. Observation group was given Enalapril maleate folic acid tablets orally in the morning, with initial dose of 5 mg/0.4 mg each day, increasing gradually according to blood pressure. Both groups received treatment for 12 months. Mean arterial pressure (MAP) and Hcy level of 2 groups were observed before and after treatment, the incidence of cerebrovascular accident and the occurrence of ADR were compared between 2 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in MAP and Hcy level between 2 groups ( $P>0.05$ ). After treatment, MAP of 2 groups were decreased significantly, with statistical significance ( $P<0.05$ ), but there was no statistical significance between 2 groups ( $P>0.05$ ). Hcy level of observation group was lower than before treatment and control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The incidence of cerebrovascular accident in observation group was significantly lower than in control group (8.57% vs. 31.43%), with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Compared with Enalapril maleate tablets, Enalapril maleate folic acid tablets can significantly improve Hcy level of patients with TIA complicating with H type hypertension, and decrease the incidence of cerebrovascular accident with good safety.

**KEYWORDS** Transient ischemic attack; H type hypertension; Enalapril maleate folic acid tablets; Mean arterial pressure; Homocysteine; Cerebrovascular accident

短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attacks, TIA)为脑、脊髓或视网膜局灶性缺血所致的、不伴急性脑梗

死的短暂性神经功能障碍<sup>[1-2]</sup>。TIA是发生脑梗死的重要危险信号,约30%的TIA患者容易在短期内出现血栓形成并发展为急性脑梗死<sup>[3]</sup>。引起TIA发病的主要原因是血管病变,如动脉狭窄或粥样硬化等。伴有高同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)血症的原发性高血压,称为H型高血压<sup>[4]</sup>。高血压以及高Hcy均与血管性疾病具有

<sup>△</sup> 基金项目:重庆市医学科研计划项目(No.2011-2-370)

\* 副主任医师, 硕士。研究方向:心血管内科。电话:023-63532963。E-mail:Luo.Yuhui@qq.com

# 通信作者:主任医师。研究方向:心血管内科。电话:023-63532963。E-mail:Meixia129@sina.com

极为密切的关系,属于独立的致病因素,且两者在导致心脑血管事件上可能具有协同作用<sup>[6]</sup>。因此,积极探索TIA伴H型高血压患者的治疗方法,对于确保患者预后具有极为重要的现实意义。鉴于此,本研究探讨了马来酸依那普利叶酸片治疗TIA伴H型高血压的临床效果及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①TIA首次发病,符合《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南(2010)》诊断标准<sup>[6]</sup>;②符合《中国高血压防治指南(2010)》H型高血压诊断标准<sup>[7]</sup>;③患者在筛选和基线评定时的坐位血压均符合舒张压 $\geq 90$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)收

缩压 $\geq 140$  mmHg。

排除标准:①妊娠、严重心脏疾病、严重肝肾功能不全、严重消化道疾病、恶性肿瘤、代谢性疾病、甲状腺功能障碍者;②服用过可能影响Hcy的药物者;③脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血等疾病的患者;④自行中断服药 $\geq 1$ 个月者;⑤未完成疗程(12个月)者。

### 1.2 研究对象

选取2013年1月—2015年1月我院收治的TIA伴H型高血压患者140例,按照入院先后顺序分为观察组和对照组,各70例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	性别,例		年龄,岁	体质量指数(BMI), kg/m <sup>2</sup>	收缩压,mmHg	舒张压,mmHg	总胆固醇,mmol/L	三酰甘油,mmol/L	低密度脂蛋白胆固醇,mmol/L	高密度脂蛋白胆固醇,mmol/L
		男	女								
对照组	70	39	31	64.56±9.23	24.63±2.51	157.20±10.62	92.83±15.25	4.08±1.15	1.73±0.69	2.36±0.67	1.25±0.56
观察组	70	37	33	65.67±10.15	24.84±3.14	158.60±11.08	91.49±13.80	4.05±1.06	1.79±0.69	2.40±0.58	1.34±0.43
$\chi^2/t$		4.045	1.159	1.748	1.028	1.578	1.248	1.453	1.156	1.846	
P		2.814	0.500	0.658	0.423	0.586	0.856	0.625	0.736	0.340	

### 1.3 治疗方法

对照组患者清晨口服马来酸依那普利片[Merk Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.,注册证号:国药准字J20160064,规格:5 mg],初始剂量为5~10 mg/d,分1~2次服用,根据血压水平可逐渐增加剂量,最大剂量不超过40 mg/d。观察组患者清晨口服马来酸依那普利叶酸片(深圳奥萨制药有限公司,批准文号:国药准字H20103783,规格:马来酸依那普利5 mg+叶酸0.4 mg),初始剂量为每日5 mg/0.4 mg,根据患者血压水平调整给药剂量至患者耐受。两组患者均连续治疗12个月。

### 1.4 观察指标

①观察两组患者治疗前后平均动脉压(MAP)、Hcy水平。Hcy采用美国雅培公司提供的全自动免疫分析仪以酶联免疫吸附(ELISA)法测定,试剂盒购自美国R&D公司。②观察两组患者脑血管意外事件和不良反应的发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例或率表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后MAP和Hcy水平比较

治疗前,两组患者MAP和Hcy水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,对照组患者MAP显著降低,观察组患者MAP和Hcy显著降低,且观察组患者Hcy水平显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者MAP比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后MAP和Hcy比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of MAP and Hcy between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时期	MAP,mmHg	Hcy, $\mu$ mol/L
对照组	70	治疗前	157.20±10.62	23.44±5.09
		治疗后	124.20±20.28*	23.50±4.53
观察组	70	治疗前	158.60±11.08	23.14±4.61
		治疗后	118.90±20.14*	12.87±2.90**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. control group,\*\* $P<0.05$

### 2.2 两组患者脑血管意外事件发生情况比较

对照组患者总意外事件发生率为31.43%,显著高于观察组的8.57%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者脑血管意外事件发生情况比较[例(%)]

Tab 3 The occurrence of cerebrovascular accident between 2 groups [case(%)]

组别	n	反复TIA	脑梗死	脑出血	蛛网膜下腔出血	总意外事件
对照组	70	12(17.14)	7(10.00)	2(2.86)	1(1.43)	22(31.43)
观察组	70	4(5.71)	2(2.86)	0(0)	0(0)	6(8.57)*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group,\* $P<0.05$

### 2.3 不良反应

两组患者各有6例服药后发生轻度咳嗽,不良反应发生率均为8.57%,对症治疗并继续按照原治疗方案服药后5 d均能恢复至正常。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

TIA是一种反复发作的局部脑供血障碍导致的短暂性神经功能缺失,是急性脑血管病的一个特殊类型,于

1951年由美国神经病学家Fisher M<sup>[8]</sup>首先提出。TIA发病率很高,在美国每年新发现20~50万TIA患者<sup>[9]</sup>。TIA与缺血性卒中具有相同的病理生理学基础,也是缺血性卒中的直接危险因素。有研究表明,TIA患者7 d内发生卒中的风险为8%,30 d为10%,而90 d内出现卒中的风险则高达10%~20%<sup>[10-11]</sup>。因此,该研究认为TIA是严重的、需紧急干预的“卒中预警”事件,其发病之初便处于缺血性卒中的高度危险之中。

TIA的发病机制至今尚未完全明确。目前认为,TIA的病因主要是动脉粥样硬化。具体机制主要有以下几种<sup>[9]</sup>:(1)微栓子学说;(2)血流动力学改变学说;(3)炎症学说;(4)盗血综合征学说。传统观点对危险因素的评估主要集中于8个问题:高血压、吸烟、心脏病(冠心病、心律失常、充血性心力衰竭、心脏瓣膜病)、过度饮酒、血脂异常、糖尿病、体力活动过少以及女性是否接受雌激素替代治疗。近年来的研究发现,高纤维蛋白原血症和纤溶能力下降、C反应蛋白(CRP)和高Hcy等也是TIA的独立危险因素<sup>[9]</sup>。

H型高血压患者合并高血压和高Hcy两个独立的TIA危险因素。无论血压升高还是Hcy升高均可对血管内皮细胞产生毒性作用,引起血管内皮功能紊乱、脂质过氧化,并增加血小板的黏附性,促进血栓形成,诱导平滑肌增殖,促进血管收缩与痉挛,因而增加了动脉僵硬度,最终加速动脉粥样硬化的进程<sup>[12]</sup>。高血压与高Hcy这两种危险因素在导致脑血管事件上还存在明显的协同作用。H型高血压患者脑卒中事件发生率约为单纯高血压患者的5倍,是正常人的25~30倍<sup>[4]</sup>。另一方面,我国目前成年高血压患者中合并高Hcy的比例为75%,发病范围极广<sup>[4]</sup>。因此,在我国高血压患者中做好H型高血压合并TIA等相关脑血管疾病的治疗具有非常重要的意义。

马来酸依那普利叶酸片是全球第一个批准用于治疗H型高血压的药物。既往研究表明,马来酸依那普利叶酸片在H型高血压合并脑血管疾病(包括H型高血压合并血管性痴呆、缺血性脑卒中等)的患者中具有疗效好、安全性高的特点<sup>[13-16]</sup>。但对于H型高血压合并TIA患者来说,马来酸依那普利叶酸片的治疗效果还鲜有研究报道。TIA本质上也是以动脉粥样硬化为病理基础的脑血管疾病,因此马来酸依那普利叶酸片对于TIA合并H型高血压的患者可能也有良好的治疗效果。基于此,笔者开展了本研究。结果显示,两组患者治疗后MAP均显著下降;与对照组相比,观察组患者的Hcy水平和TIA后脑血管总意外事件的发生率均显著下降;治疗过程中,两组患者的不良反应均较轻微,提示该药对TIA合并H型高血压患者的治疗有效、安全。

综上所述,马来酸依那普利叶酸片较马来酸依那普

利片能明显降低TIA伴H型高血压患者Hcy水平和脑血管意外事件发生率,且安全性较好。但本研究样本较小,该结论仍有待扩大样本进一步探讨。

#### 参考文献

- [1] 刘春洁,毕齐.ABCD2评分对短暂性脑缺血发作患者发生脑梗死风险的评估价值[J].临床神经病学杂志,2012,25(1):49-50.
- [2] 沈燕,黎红华,廖光昊,等.颈内动脉系统短暂性脑缺血发作患者颅内血管狭窄程度和ABCD2评分与近期预后的关系[J].临床神经病学杂志,2012,25(1):51-53.
- [3] Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after[J]. *Lancet*, 2005, 366(9479):29-36.
- [4] 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.
- [5] 张玉杰,李淑娟,关明,等.高同型半胱氨酸型高血压与急性脑梗死的相关性分析[J].中国脑血管病杂志,2011,8(12):637-640.
- [6] 中华医学会神经病学分会.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南:2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):154-160.
- [7] 刘力生.中国高血压防治指南:2010[J].中华高血压杂志,2011,39(8):701-708.
- [8] Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery[J]. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 1951, 65(3):346-377.
- [9] Johnston SC. Clinical practice. Transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(21):1687-1692.
- [10] Sacco RL. Risk factors for TIA and TIA as a risk factor for stroke[J]. *Neurology*, 2004, 62(6):S7-S11.
- [11] Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA [J]. *JAMA*, 2000, 284(22):2901-2906.
- [12] Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total[J]. *JAMA*, 2008, 299(17):2027-2036.
- [13] 邱凌骐,邱浩强,陈松深.依那普利叶酸片和依那普利片治疗血管性痴呆伴H型高血压的疗效分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(29):4409-4411.
- [14] 孙永霞,李瑞斌.马来酸依那普利叶酸片治疗伴H型高血压缺血性脑卒中疗效观察[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2015,15(19):80-81.
- [15] 程文文,傅佳,赵焕,等.马来酸依那普利叶酸片用于脑卒中二级预防的临床研究[J].安徽医科大学学报,2012,47(6):670-672.
- [16] 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):614-617.

(收稿日期:2016-06-13 修回日期:2016-09-01)

(编辑:黄欢)