

临床药师在高血压伴高同型半胱氨酸血症中的药学服务

吴瑶¹, 张喆², 王勇², 段杰¹, 王芊芊¹ (1.成都医学院第三附属医院, 成都市郫都区人民医院, 成都 611730; 2.陆军军医大学第二附属医院, 重庆 400037)

摘要: 目的 探讨心血管内科临床药师在高血压伴高同型半胱氨酸血症中的药学服务, 体现其在安全、合理、有效用药等方面的价值。方法 临床药师参与 1 例青年高血压伴高同型半胱氨酸血症病例的治疗全过程, 结合患者的具体病情, 应用药学的专业知识, 从药物的选择、剂量推荐、安全性及有效性方面, 协助临床医师制订降压、控制心率及降同型半胱氨酸水平的治疗方案, 并实施药学监护, 分析总结临床药师在该疾病中的药学服务。结果 根据患者血压和心率情况, 先后使用富马酸比索洛尔片和盐酸依伐布雷定片降压的同时控制心率; 评估患者的同型半胱氨酸水平, 建议予以叶酸片治疗。治疗后患者血压、心率得到控制, 出院 3 个月后复查同型半胱氨酸已基本下降至正常水平。结论 临床药师对高血压伴高同型半胱氨酸血症患者的药物选择进行了分析并进行药学监护, 为其提供了优质和个体化的药学服务, 提高了药物治疗的安全性、合理性及有效性。

关键词: 高血压; 高同型半胱氨酸血症; 临床药师; 药学服务

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)11-1484-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.11.014

引用本文: 吴瑶, 张喆, 王勇, 等. 临床药师在高血压伴高同型半胱氨酸血症中的药学服务[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(11): 1484-1488.

Pharmaceutical Service of Clinical Pharmacists in Hypertension with Hyperhomocysteinemia

WU Yao¹, ZHANG Zhe², WANG Yong², DUAN Jie¹, WANG Qianru¹ (1. The 3rd Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Pidu District People's Hospital, Chengdu, Chengdu 611730, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the pharmaceutical service of clinical pharmacists of cardiovascular medicine in hypertension with hyperhomocysteinemia, and to reflect its value in safe, reasonable and effective drug use. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the whole treatment process of a young patient with hypertension accompanied by hyperhomocysteinemia. Combined with the patient's specific condition, clinical pharmacist applied their professional knowledge of pharmacy to assist clinicians in formulating treatment plans for lowering blood pressure, heart rate and homocysteine level from the aspects of drug selection, dose recommendation, safety and effectiveness, and to carry out pharmaceutical monitoring, and analyzed and summarized the pharmaceutical care of clinical pharmacist in this disease. **RESULTS** According to the patient's blood pressure and heart rate, bisoprolol fumarate and ivabradine hydrochloride were successively used to control the heart rate and blood pressure. Clinical pharmacists suggested the use of folic acid to control the homocysteine levels. The patient's blood pressure and heart rate turned to normal, and homocysteine had basically decreased to normal level after three months treatment. **CONCLUSION** Clinical pharmacists analyze and suggest the drug selection of patients with hypertension accompanied by hyperhomocysteine, and provide them with high-quality and individualized pharmaceutical care, which improve the safety, rationality and effectiveness of drug therapy.

KEYWORDS: hypertension; hyperhomocysteinemia; clinical pharmacist; pharmaceutical service

高血压是最常见的慢性病之一, 也是心脑血管疾病最主要的危险因素^[1]。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)也是很多心脑血管等慢性疾病发生的独立危险因素或重要的危险因素之一, 与“三高”(高血压、高血脂和高血糖)一样, 是判断健康风险的重要指标之一^[2]。临床研究表明^[3-5], 中国高血压患者普遍伴有 HHcy。

高血压伴 HHcy 是导致中国脑卒中高发和持续发展的重要危险因素, 二者对脑卒中发病风险有显著的协同作用, 因此这类患者发生脑卒中的风险较仅患高血压的患者大幅提升^[4,6]。临床上对于高血压伴 HHcy 患者的治疗, 除了常规降压之外, 还需应用叶酸片等早期干预同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平, 这是应对中国脑卒中高

基金项目: 四川省医学会高血压疾病(泰阁)专项科研课题(2019TG22); 四川医事卫生法治研究中心课题(YF21-Q25)

作者简介: 吴瑶, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: 528217521@qq.com

发的重要策略之一^[7]。本研究报道临床药师积极参与高血压伴 HHcy 的干预治疗,重点就降压、控制心率及降低 Hcy 水平治疗方案的安全性及有效性进行分析讨论,从而协助临床提高高血压伴 HHcy 的控制率以减少脑卒中等合并症的发生。

1 病例资料

1.1 基本信息

患者,男,21岁,体质量60 kg,因“反复头晕,心悸、胸闷2月”入院。患者2个月前受凉后与他人争吵,次日晨起感头晕不适,无胸痛、胸闷,无咳嗽、咳痰等不适。自行服用“感冒药”后症状无明显好转,感头晕症状持续存在,逐渐出现轻度眩晕不适,无耳鸣、头痛等不适。到当地医院就诊,测血压140/100 mmHg,经观察休息后患者症状无明显好转,程度逐渐加重,并伴心悸不适。1个半月前到当地医院就诊,测血压170/100 mmHg,予“琥珀酸美托洛尔缓释片47.5 mg 1日1次+苯磺酸左旋氨氯地平1片1日1次”治疗,约10 d前自行停药,自诉血压控制在135~145/80~90 mmHg,心率维持在每分钟90~100次,自觉头晕、心悸症状稍好转,但持续存在。为进一步诊疗,到陆军军医大学第二附属医院就诊,门诊以“高血压病”收入住院。患者的父亲有高血压病史二十余年。入院查体:体温36.3℃,脉搏每分钟97次,呼吸每分钟20次,血压145/81 mmHg。入院初步诊断:高血压2级(中危)。患者住院共9 d,出院诊断:①高血压2级(中危);②HHcy。

1.2 治疗经过

患者入院前停用“琥珀酸美托洛尔缓释片和苯磺酸左旋氨氯地平片”,血压控制在135~145/80~90 mmHg,心率偏快,头晕、心悸症状持续存在。入院后初始给予盐酸特拉唑嗪片1.0 mg 睡前1次口服,盐酸艾司洛尔注射液500 mg 5 mL·h⁻¹微量泵入的治疗方案。待患者入院第3天完善了继发性高血压的相关检查后,停用盐酸特拉唑嗪片与盐酸艾司洛尔注射液,入院第4天改用富马酸比索洛尔片2.5 mg 每日1次的方案。患者入院第6天,血压控制可,但心率仍然偏快,维持在每分钟95次左右,临床药师建议将富马酸比索洛尔片增加至5 mg 每日1次控制心率。患者入院第8天,心率仍然控制在每分钟90次左右,临床药师建议可将富马酸比索洛尔片加量至7.5 mg 每日

1次,或在原剂量基础上联用盐酸依伐布雷定片5 mg 每日2次。医师采用后者方案继续给予患者治疗。同时,患者的入院相关检验检查结果显示,继发性高血压相关检查结果正常,但Hcy 37.9 μmol·L⁻¹,显著升高,结合家族史,考虑患者为原发性高血压伴 HHcy。医师询问临床药师叶酸应使用的剂量,结合相关指南及文献资料,临床药师建议加用叶酸片0.8 mg 每日1次口服治疗。入院第9天,患者高血压伴 HHcy 诊断明确,头晕、心悸症状明显缓解,血压、心率控制可,临床药师对患者进行出院带药宣教,嘱其坚持按时服药,勿擅自停药,进行健康生活方式管理,办理出院。患者出院后3个月,临床药师对其进行电话随访,门诊复查Hcy为13.8 μmol·L⁻¹,基本下降至正常范围。患者住院期间治疗方案见表1。

表1 患者住院期间的治疗方案

Tab. 1 Treatment plan for the patient during hospitalization

药物	用法用量	治疗起止时间
盐酸特拉唑嗪片	1.0 mg 睡前1次口服	第1~3天
盐酸艾司洛尔注射液	500 mg, 5 mL·h ⁻¹ 微量泵入	第1~3天
富马酸比索洛尔片	2.5 mg 每日1次口服	第4~5天
富马酸比索洛尔片	5 mg 每日1次口服	第6~9天
盐酸依伐布雷定片	5 mg 每日2次口服	第8~9天
叶酸片	0.8 mg 每日1次口服	第8~9天

2 药物治疗分析与药学监护

2.1 青年高血压伴 HHcy 的用药选择

目前中国中青年高血压人群数量日益庞大、患病率增速明显高于老年人群,且由于其预期寿命长,长期(>10年)及终身心血管风险较高,是未来中国心血管系统疾病防治需要关注的重点对象。由于中青年高血压常伴有多种心血管危险因素,应加强该人群高血压的有效控制,对心血管危险因素进行系统的管理,将有助于避免和减少脑卒中、心肌梗死等心血管病的发生、发展,减少疾病负担^[8]。已有研究结果显示,中国高血压患者普遍存在 HHcy、低叶酸现象^[3-5,9-10]。本例患者为青年高血压患者,并同时伴 HHcy,为脑卒中等心脑血管疾病的高危患者,针对青年高血压的特点,有效控制血压,同时应对 HHcy 进行积极干预管理,可能有助于减少首发脑卒中风险^[7]。

2.1.1 青年高血压治疗方案分析 根据指南^[1,8]提示,常用的五大类降压药物[包括钙离子通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素

II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、利尿剂和 β 受体阻滞剂], 以及由上述药物组成的固定配比复方制剂, 均可作为初始和维持用药的选择, α 受体阻滞剂等亦可用于某些高血压人群。由于中青年高血压患者的交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)和肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)过度激活, 应用抑制 SNS 的药物如 β 受体阻滞剂及 RAS 阻断剂如 ACEI 或 ARB 为首选药物。本例患者为 21 岁青年男性, 明确诊断高血压病 2 级(中危), 且基础心率快, 需警惕继发性高血压的可能性。因此本次入院优先选择不影响病因排查的 α 受体阻滞剂盐酸特拉唑嗪片 1.0 mg 睡前 1 次口服控制血压, 盐酸艾司洛尔注射液控制心率兼具降压作用^[11]。盐酸特拉唑嗪片为选择性 α_1 受体阻滞剂, 能使外周血管扩张、血管阻力下降, 对收缩压和舒张压都有降低作用, 同时防止交感神经张力反射性增加, 在降压的同时无明显加快心率的作用。盐酸特拉唑嗪片不影响肾素活性、醛固酮等, 推荐用于继发性高血压(嗜铬细胞瘤及原发性醛固酮增多症)相关筛查的准备用药, 防止嗜铬细胞瘤危象的发生, 并且可防止影响原发性醛固酮增多症的筛查结果。盐酸艾司洛尔注射液为快速起效的超短效选择性 β_1 受体阻滞剂, 其主要作用于心肌的 β_1 肾上腺素受体, 在治疗剂量内无内在拟交感作用或膜稳定作用, 可降低心率, 其降血压作用与 β 肾上腺素受体阻滞程度呈相关性, 静脉注射停止后 10~20 min β 受体阻滞作用即基本消失。因此本例患者在入院初期行继发性高血压相关检查空余期间, 使用盐酸艾司洛尔注射液缓解患者心率较快时所引起的不适。

中青年高血压患者应将 β 受体阻滞剂或 RAS 抑制剂作为降压起始和维持治疗的首选药物^[8]。根据指南^[11]提示, 使用常规剂量 β 受体阻滞剂心率仍每分钟 ≥ 80 次的患者可增加 β 受体阻滞剂用量, 故患者于入院第 6 天时, 临床药师建议将富马酸比索洛尔片增加至 5 mg 每日 1 次以控制心率。根据指南推荐盐酸依伐布雷定片可考虑单独或与 β 受体阻滞剂联合应用在有症状不适窦性心动过速患者^[12], 故患者于入院第 8 天时, 临床药师建议可将富马酸比索洛尔片加量至 7.5 mg 每日 1 次, 或在原剂量基础上联用盐酸依伐布雷定片 5 mg 每日 2 次以进一步控制心率。医生采用在原剂量基

础上联用盐酸依伐布雷定片 5 mg 每日 2 次方案继续给予患者治疗, 患者血压及心率控制可。

2.1.2 叶酸片对高血压伴 HHcy 的影响 叶酸是一种水溶性维生素, 是人体细胞生长和繁殖所必需的, 可用于治疗由叶酸缺乏引起的贫血等。长期适当补充叶酸也有助于降低心脑血管疾病的发生风险^[13]。叶酸缺乏会导致 HHcy 等健康风险, 可能导致冠状动脉和降主动脉钙化加重^[14-16], 也是脑卒中明确的危险因素^[7]。中国人群高血压与 HHcy 同时存在, 脑卒中风险增加 11.7 倍^[17]。Yang 等^[18]发现, 整体人群补充叶酸可以显著降低脑卒中的发生, Hcy 作为一个可干预危险因素, 其变化值可预测脑卒中的下降值。研究显示, 高血压人群叶酸缺乏率高于非高血压人群, 提示叶酸缺乏可能与血压升高有关^[7,19]。由于中国 Hcy 代谢过程中的关键酶 MTHFR C677T 突变纯合基因型的频率显著高于欧美国家的突变频率, 也侧面提示, 叶酸缺乏及中国独特的基因背景可能使高血压伴 HHcy 人群显著增加^[20-21]。因此, 对于这类高血压伴 HHcy 的患者, 临床需引起重视, 建议高血压患者进行 Hcy 的检测, 做到早发现, 早测定, 早期控制 Hcy 水平。评估高血压伴 HHcy 患者的其他危险因素、靶器官损害以及相关的临床情况, 尤其是血清叶酸水平及 MTHFR C677TT 基因型的测定, 对这类患者进行精准危险分层, 进一步降低脑卒中发病风险, 维护患者生命健康。对于高血压伴 HHcy 的患者, 建议改善生活方式, 摄入富含叶酸的食物, 包括动物的肝脏、绿叶蔬菜等, 同时可考虑每日补充小剂量叶酸或包含小剂量叶酸的固定复方制剂, 降低首次脑卒中发生风险^[2,4,7,13]。

2.1.3 叶酸片剂量的选择与补充的时间对青年高血压伴 HHcy 的影响 针对本例患者宜选用小剂量叶酸片合并降压药物同时使用。但对于叶酸片剂量的选择, 有研究证实, $0.8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的叶酸片具有最佳的降低 Hcy 的作用^[22]。另一项大样本分析结果显示^[23], 与大剂量叶酸片相比, 每天补充 $0.4 \sim 0.8 \text{ mg}$ 叶酸片, 可以显著降低脑卒中风险, 而单独使用 $0.8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量叶酸已经达到降低脑卒中风险的最佳效果。另有研究^[24]结果显示, 常规降压药物配合口服 $0.8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 叶酸片可有效治疗高血压伴 HHcy, 减缓颈动脉内膜中层厚度的进展。CSPPT 研究^[25]显示含有 0.8 mg 叶酸的固定复方制剂具有预防脑卒中的有效性及安全性。一般

人群叶酸补充的有效且安全剂量为 $0.4\sim 0.8\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 长期大剂量($>1\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)补充叶酸(包括叶酸强化食物)有可能产生健康风险, 如增加某些肿瘤(如直肠癌和前列腺癌)风险, 掩盖维生素 B_{12} 缺乏的早期表现, 影响锌吸收, 降低免疫力等^[26-28]。对于叶酸补充的时间, FACIT 研究、HOPE2 研究等^[29-30,4]提示, 补充叶酸 >3 年对降低脑卒中等风险获益更大, 中国的 CSPPT 研究^[25]也证实患者服用依那普利叶酸片 4.5 年, 显示出良好的有效性及安全性。有研究支持固定复方制剂比自由联合具有更好的降压以及 Hcy 同步下降的作用。同时 CSPPT 研究提供了马来酸依那普利叶酸片单片固定复方制剂在长达 4.5 年的治疗中减少脑卒中发生及降低复合心血管事件的循证医学证据。因此, 对于 ACEI 类降压药物无禁忌的高血压伴 HHcy 的患者, 可优先选用马来酸依那普利叶酸片单片固定复方制剂。若对 ACEI 类降压药物有禁忌或不宜使用时, 也可选用适合的降压药物联合单独的叶酸片治疗。目前中国市场上叶酸片的规格为每片 5 mg 或 0.4 mg。故建议临床采用叶酸片 0.4 mg 每日 2 次或 0.8 mg 每日 1 次联合降压药物长期服用, 一般建议补充叶酸 >3 年。本例患者应用 β 受体阻滞剂富马酸比索洛尔片 5 mg 每日 2 次控制心率的同时, 血压控制可, 故单独加用叶酸片 0.8 mg 每日 1 次治疗合理。

2.2 药学监护

患者入院前 3 天使用 α 受体阻滞剂盐酸特拉唑嗪片控制血压, 因为 α 受体阻滞剂在应用过程中可能出现体位性低血压, 故嘱患者初始用药时宜在睡前服用。盐酸特拉唑嗪片常见的不良反应有恶心等胃肠道症状。用药期间严密监测立位血压, 预防体位性低血压的发生。患者使用盐酸艾司洛尔注射液控制心率兼降压时, 应严密监测血压, 警惕症状性低血压(出汗、眩晕)的发生。患者服用富马酸比索洛尔片控制心率期间, 注意监测血压、心率变化, 嘱患者勿随意增减药物剂量或突然停药。后期患者心率控制不佳, 加用盐酸伊伐布雷定片, 其最常见的不良反应为闪光现象(光幻视)和心动过缓。嘱患者在用药期间, 在光强度可能突然发生变化的情况下驾驶或者操作机器, 特别是在夜间驾驶时, 有可能发生光幻视, 应予以重视。叶酸片不良反应较少, 罕见过敏反应。长期服药可出现畏食、恶心、腹胀等胃肠道症状。

住院期间, 患者未发生药物不良反应。出院后, 嘱患者坚持服药, 定期随访血压及 Hcy 水平等。在用药期间监测不良反应, 若有不适, 切勿自行随意增减药物, 应及时就诊。

3 讨论

Hcy 是一种含硫氨基酸, 是甲硫氨酸脱甲基后的产物, 多种因素(如遗传因素、营养因素、年龄等)可导致血中 Hcy 的蓄积, 形成 HHcy。根据 Hcy 水平, 中国将成人单独 HHcy 主要分为轻度($10\sim 15\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、中度($15\sim 30\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)及重度($>30\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[2]。新版高血压指南^[1]将 HHcy 的诊断标准更改为 $\geq 15\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 对于高血压伴 HHcy 患者, 可优先选用马来酸依那普利叶酸片单片固定复方制剂, 或适量单独补充小剂量叶酸, 将 Hcy 水平控制在 $<15\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 以达到协同降压, 降低脑卒中发病率的目的^[1,2,4,7,13]。结合该患者, 在使用富马酸比索洛尔片控制心率的同时, 血压控制可, 住院时查 Hcy 为 $37.9\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 显著升高, 临床药师查阅相关指南共识及文献资料, 故建议单独加用叶酸片 0.8 mg 每日 1 次, 患者经过 3 个月治疗后, Hcy 降至 $13.8\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 基本降至正常范围。

4 总结

青年高血压伴 HHcy 者重要治疗在于常规有效降压以及心血管危险因素的控制(即包括控制 Hcy 水平等), 针对青年高血压的特点, 临床药师需有针对性地为临床医师推荐降压药物, 同时兼顾疾病的变化过程、危险因素以及用药的安全有效性。在该患者的治疗过程中, 临床药师重点关注患者降压、控制心率及降低 Hcy 水平治疗方案的制定, 运用专业药学知识, 结合循证医学证据, 积极参与临床治疗, 有针对性地开展药学监护, 协助临床医师选择安全、有效的治疗药物, 提高药物治疗水平, 体现了临床药师在合理用药中的价值。

REFERENCES

- [1] Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, League C H, Cardiology C S O, et al. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension[J]. Chin J Cardiovasc Med(中国心血管杂志), 2019, 24(1): 24-56.
- [2] Bone Health and Nutrition Branch of Chinese Nutrition Society, Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition, North Chronic Disease Prevention and Treatment Branch of Chinese Geriatric Society. Expert consensus on hyperhomocysteinemia[J]. Electron J Metab Nutr Cancer(肿瘤代谢与营养电子杂志), 2020, 7(3): 283-288.

- [3] Hypertension Group of the Chinese Society of Cardiology, Accurate Cardiology Group of the Chinese Society of Cardiology. H-type hypertension: Research progress on elevated homocysteine and the occurrence and control of hypertension[J]. Chin J Front Med Sci: Electron Version(中国医学前沿杂志: 电子版), 2017, 9(2): 42-46.
- [4] 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H 型高血压诊断与治疗专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(2): 123-127.
- [5] CHANG Y, LI Y, GUO X F, et al. The prevalence of hypertension accompanied by high homocysteine and its risk factors in a rural population: A cross-sectional study from northeast China[J]. Int J Environ Res Public Heal, 2017, 14(4): 376.
- [6] GANGULY P, ALAM S F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease[J]. Nutr J, 2015(14): 6.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管病一级预防指南 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9): 684-709.
- [8] 刘靖, 卢新政, 陈鲁原, 等. 中国中青年高血压管理专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(4): 316-324.
- [9] ZHANG L, WANG X G, FAN F F, et al. Plasma folate level and its influencing factors in a community-based population in Beijing[J]. J Environ Heal(环境与健康杂志), 2016, 33(11): 972-976.
- [10] ZHANG Q, TANG B, CHENG J, et al. Low plasma folic acid level is associated with high prevalence of essential hypertension in Kazak in Shawan County of Xinjiang[J]. Chin J Arterioscler(中国动脉硬化杂志), 2019, 27(9): 796-801.
- [11] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2017, 9(7): 28-126.
- [12] BRUGADA J, GROSU A. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia[J]. Eur Heart J, 2020, 41(5): 655-720.
- [13] 中国医药教育协会临床合理用药专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国妇幼保健协会围产营养与代谢专业委员会, 等. 中国临床合理补充叶酸多学科专家共识[J]. 医药导报, 2021, 40(1): 1-19.
- [14] NYGÅRD O, NORDREHAUG J E, REFSUM H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 1997, 337(4): 230-236.
- [15] SCHAFFER A, VERDOIA M, CASSETTI E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. Thromb Res, 2014, 134(2): 288-293.
- [16] KARGER A B, STEFFEN B T, NOMURA S O, et al. Association between homocysteine and vascular calcification incidence, prevalence, and progression in the MESA cohort[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(3): e013934.
- [17] LI J, JIANG S, ZHANG Y, et al. H-type hypertension and risk of stroke in Chinese adults: A prospective, nested case-control study[J]. J Transl Int Med, 2015, 3(4): 171-178.
- [18] YANG Q, BOTTO L D, ERICKSON J D, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002[J]. Circulation, 2006, 113(10): 1335-1343.
- [19] PAN F Y, ZHOU L, HEIZHATI-MULALIBIEKE, et al. Folate level and prevalence of folate deficiency in population from agriculture and stock-raising regions and its correlation with hypertension[J]. J Hainan Med Univ(海南医学院学报), 2019, 25(23): 1780-1786.
- [20] LI J P, HUO Y, LIU P, et al. Efficacy and safety of Enalapril-Folate acid tablets in lowering blood pressure and plasma homocysteine[J]. J Peking Univ: Heal Sci(北京大学学报: 医学版), 2007, 39(6): 614-618.
- [21] 温学蓝. 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]. 中国处方药, 2014, 12(12): 60-61.
- [22] WALD D S, BISHOP L, WALD N J, et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels[J]. Arch Intern Med, 2001, 161(5): 695-700.
- [23] HUO Y, QIN X, WANG J, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: New insight from a meta-analysis[J]. Int J Clin Pract, 2012, 66(6): 544-551.
- [24] DU D B, ZHENG J J, ZHEN Z X, et al. Effect of low dose of folic acid on the level of blood homocysteine and carotid intima media thickness in patients with "H" type hypertension[J]. Intern Med(内科), 2018, 13(2): 154-156.
- [25] HUO Y, LI J P, QIN X H, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: The CSPPT randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 313(13): 1325-1335.
- [26] NADERI N, HOUSE J D. Recent developments in folate nutrition[J]. Adv Food Nutr Res, 2018(83): 195-213.
- [27] WHO. Guidelines on food fortification with micronutrients[M]. Geneva: World Health Organization, 2006.
- [28] DE-REGIL L M, PEÑA-ROSAS J P, FERNÁNDEZ-GAXIOLA A C, et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(12): CD007950.
- [29] DURGA J, VAN BOXTEL M P, SCHOUTEN E G, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: A randomised, double blind, controlled trial[J]. Lancet, 2007, 369(9557): 208-216.
- [30] LONN E, YUSUF S, ARNOLD M J, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease[J]. N Engl J Med, 2006, 354(15): 1567-1577.

收稿日期: 2021-04-16

(本文责编: 沈倩)