

氯沙坦联合叶酸对合并 H 型高血压的急性脑梗死患者心率变异性影响

李俊平 王 剑

摘 要 **目的** 探讨氯沙坦联合叶酸对 H 型高血压合并急性脑梗死患者心率变异性的影响。**方法** 连续性纳入自 2016 年 3 月 ~2017 年 3 月笔者医院所收治的 H 型高血压合并急性脑梗死的患者 56 例,随机分为研究组和对照组,每组各 28 例。研究组给予氯沙坦钾片 50mg/d 以及叶酸片 0.8mg/d 口服;对照组给予单独氯沙坦钾片 50mg/d 口服。比较两组患者治疗后心率变异性及血清同型半胱氨酸水平改变。**结果** 相比于对照组,研究组治疗后收缩压下降幅度更大($t=2.878, P=0.006$),舒张压两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后研究组患者心率变异性时域值正常窦性 RR 间期(SDNN)显著升高($t=2.267, P=0.027$);RR 间期平均值标准差(SDANN)显著升高($t=2.106, P=0.039$);相邻 RR 间期差值的均方根(RMSSD)显著升高($t=2.192, P=0.032$);相邻 NN 之差 $>50\text{ms}$ 的个数占总窦性心搏个数的百分比(PNN50)显著升高($t=2.889, P=0.006$);频域值低频功率(LF)显著增高($t=2.024, P=0.048$);高频功率(HF)显著升高($t=2.365, P=0.022$);LF/HF 显著下降($t=2.195, P=0.033$)。治疗后研究组血清同型半胱氨酸水平较前明显下降($t=4.958, P=0.000$),且显著低于对照组($t=4.710, P=0.000$)。**结论** 氯沙坦联合叶酸可以有效改善 H 型高血压合并急性脑梗死患者心率变异性。

关键词 氯沙坦 叶酸 H 型高血压 急性脑梗死 心率变异性

中图分类号 R544

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.038

Effect of Losartan Combined Folic Acid on Heart Rate Variability in H - type Hypertension Patients Complicated with Acute Cerebral Infarction. Li Junping, Wang Jian. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia 010050, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of losartan combined folic acid on heart rate variability in H - type hypertension patients complicated with acute cerebral infarction. **Methods** Fifty six cases of H - type hypertension complicated with acute cerebral infarction patients admitted to our hospital were collected from March 2016 to March 2017, and were randomly divided into the study group and the control group, each with 28 cases. The research team were treated with losartan tablet 50mg/d and folic acid tablet 0.8mg/d; and the control group were treated with osartan tablet 50mg/d alone. The changes of heart rate variability and serum homocysteine levels were compared between two groups. **Results** When compared with the control group, the systolic blood pressure reduced more ($t=2.878, P=0.006$) in the study group, but there was no statistical significance in diastolic blood pressure ($P>0.05$). After treatment, the SDNN significantly increased ($t=2.267, P=0.027$), SDANN significantly increased ($t=2.106, P=0.039$); RMSSD significantly increased ($t=2.192, P=0.032$), PNN50 significantly increased ($t=2.889, P=0.006$). LF significantly increased ($t=2.024, P=0.048$), HF significantly increased ($t=2.365, P=0.022$), LF/HF significantly decreased ($t=2.195, P=0.033$) in the study group. The serum homocysteine level of study group was significantly decreased ($t=4.958, P=0.000$) after treatment, and significantly lower than the control group ($t=4.710, P=0.000$). **Conclusion** The combination of losartan and folic acid can effectively improve the heart rate variability in H - type hypertension patients complicated with acute cerebral infarction.

Key words Losartan; Folic acid; H type hypertension; Acute cerebral infarction; Heart rate variability

心率变异性(HRV)是反映自主神经活性的重要指标,可以有效的描述反映心脏的节律性变化,间接的反映出自主神经对心脑血管系统的影响^[1,2]。急性脑梗死患者缺血缺氧所导致的大脑功能损伤,容易导致交感-副交感功能失衡,从而破坏心脏节律性。大量

的研究证实,HRV 不仅与高血压患者靶器官损伤有关,也直接影响着急性脑梗死患者的临床预后^[3]。因此,优化急性脑梗死患者 HRV 管理显得尤为重要。氯沙坦是一类高效血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,可以降低肾素-血管紧张素活性,可在有效降低患者血压的同时又能调节 HRV^[4]。但目前关于氯沙坦对 HRV 影响的研究多集中于单纯高血压患者群里,在高血压合并急

性脑梗死患者中研究较少。此外,约 40% 会合并同型半胱氨酸升高,这类高血压患者被称之为 H 型高血压,研究证实 H 型高血压患者靶器官损伤往更严重,病情进展更快^[5]。本研究通过研究氯沙坦联合叶酸对 H 型高血压合并急性脑梗死患者 HRV 的影响,旨在为临床此类患者 HRV 管理提供一定的理论基础。

资料与方法

1. 一般资料:连续性纳入自 2016 年 3 月 ~ 2017 年 3 月笔者医院所收治的 H 型高血压合并急性脑梗死的患者。(1)纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 75 周岁;②符合 H 型高血压诊断标准[原发性高血压:收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,排除继发性高血压;血清同型半胱氨酸水平 ≥ 10 mmol/L];③符合急性脑梗死诊断标准(发病突然,合并迅速进展

脑功能损伤,如失语、偏瘫、意识障碍等,且经颅脑 CT 或 MRI 检查明确诊断)^[6]。(2)排除标准:①继发性高血压;②甲状腺功能异常;③血清同型半胱氨酸水平 < 10 mmol/L;④有脑卒中病史且生活无法自理;⑤出血性脑病;⑥意识不清或无法配合此研究;⑦合并严重的脏器功能衰竭、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等;⑧半年内服用激素、烟酰胺、叶酸等药物;⑨研究期间转院、死亡或拒绝继续参与此研究。根据以上标准,研究期间共纳入 56 例患者,采用随机、对照、单盲的方法将患者分为研究组(28 例)和对照组(28 例)。两组一般临床资料比较差异无统计学意义,见表 1。所有患者或其家属均知情同意并签署知情同意书,本研究经过笔者医院伦理委员会批准通过。

表 1 两组患者一般临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别 (男性/女性)	吸烟史	饮酒史	糖尿病	高脂血症	NIHSS 评分	同型半胱氨酸 (mmol/L)	BMI (kg/m ²)
对照组	28	65.43 $\pm$ 12.63	20/8	9(32.14)	12(42.86)	8(28.57)	8(28.57)	10.29 $\pm$ 4.31	20.79 $\pm$ 4.18	27.10 $\pm$ 4.81
研究组	28	64.67 $\pm$ 13.55	16/12	11(39.29)	10(35.71)	6(21.43)	7(25.00)	10.87 $\pm$ 3.18	19.58 $\pm$ 3.62	28.38 $\pm$ 4.75
t/χ^2		0.217	1.244	0.311	0.299	0.381	0.091	0.572	1.157	1.002
<i>P</i>		0.829	0.265	0.576	0.584	0.537	0.762	0.569	0.252	0.321

2. 治疗方法:两组患者均常规入院时行三大常规、血脂、凝血、颈部血管超声、头颅 CT 和(或)MRI 等检查。两组患者基础治疗一致,均包括抗血小板聚集,调脂稳定斑块,控制基础疾病,营养神经等治疗措施。合并大面积梗死患者,完善检查后行脱水降颅压和(或)溶栓等治疗。血压控制方面,两组均每日清晨给予氯沙坦钾片(杭州默沙东公司,国药准字:H20059631)50mg/d 口服,研究组在此基础上联合叶酸片(北京斯利安)0.8mg/d 口服。

3. 观察指标及检测方法:一般临床资料包括年龄、性别、既往史等。两组患者均 1 周后采用 24h 动态心电图分析系统(深圳博英)检测患者 24h HRV 参数,包括 4 个时域 SDNN(24h 正常 RR 间期标准差)、SDANN(24h 连续 5min 测量的平均正常 RR 间期标准差)、RMSSD(24h 连续正常 RR 间期差值均方根)、PNN50(差值 > 50 ms 的正常 RR 间期数百分比);4 个频域 TP(总功率)、LF(低频功率)、HF(高频功率),并计算 LF/HF 值。记录入院 24h 和 1 周后患者服药前舒张压和收缩压;入院 24h 内由同一医师采用美国国立卫生院神经功能缺损量表(NIHSS)对所有患者

进行神经功能缺损评分,最高分为 45 分,最低分为 0 分,得分越高,病情越严重。入院 2h 内及 1 个月后复查时所有患者各留取静脉血 5ml,常温低速离心机(TDL-40B,常州金南)3000r/min,离心 10min 后留取上清液,采用全自动生化仪(7020,日本日立公司)检测患者血清同型半胱氨酸水平变化。

4. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。计量资料之间的差异采用独立样本 *t* 检验进行统计分析,并以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;分类资料之间的差异采用 χ^2 检验进行统计分析,并以数量,百分比(*n*,%)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者降压效果比较:两组患者治疗前基线收缩压及舒张压比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,收缩压及舒张压均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。但相比于对照组,研究组治疗后收缩压下降幅度更大($t = 2.878, P = 0.006$),舒张压两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 2 两组患者降压效果比较

组别	n	收缩压 (mmHg)		t	P	舒张压 (mmHg)		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	28	165.49 ± 22.37	146.38 ± 18.56	3.478	0.001	89.37 ± 15.39	77.68 ± 11.29	3.241	0.002
研究组	28	167.83 ± 21.31	133.53 ± 14.61	7.023	0.000	87.69 ± 13.19	72.33 ± 9.75	4.955	0.000
t		0.401	2.878			0.439	1.897		
P		0.690	0.006			0.663	0.069		

2. 两组患者 HRV 治疗后时域指标比较:相比于对照组,治疗后研究组患者 HRV 时域值 SDNN 显著升高 ($t = 2.267, P = 0.027$);SDANN 显著升高 ($t = 2.106, P = 0.039$);RMSSD 显著升高 ($t = 2.192, P = 0.032$);PNN50 显著升高 ($t = 2.889, P = 0.006$,表 3)。

表 3 两组患者治疗后 HRV 时域指标比较

组别	n	SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	PNN50 (%)
对照组	28	91.75 ± 16.28	91.47 ± 12.47	26.48 ± 10.12	10.21 ± 6.38
研究组	28	103.38 ± 21.71	98.72 ± 13.28	32.84 ± 11.55	15.76 ± 7.91
t		2.267	2.106	2.192	2.889
P		0.027	0.039	0.032	0.006

3. 两组患者治疗后 HRV 频域指标变化:相比于对照组,治疗后研究组 HRV 频域值 LF 显著增高 ($t = 2.024, P = 0.048$);HF 显著升高 ($t = 2.365, P = 0.022$);LF/HF 显著下降 ($t = 2.195, P = 0.033$,表 4)。

表 4 两组患者治疗后 HRV 频域指标变化

组别	n	TP	LF	HF	LF/HF
对照组	28	3012.43 ± 1344.81	430.79 ± 174.15	155.56 ± 64.56	3.29 ± 1.08
研究组	28	2819.58 ± 1134.67	541.81 ± 232.12	203.41 ± 85.43	2.73 ± 0.81
t		0.580	2.024	2.365	2.195
P		0.564	0.048	0.022	0.033

4. 两组患者血清同型半胱氨酸水平比较:治疗后研究组血清同型半胱氨酸水平较前明显下降 ($t = 4.958, P = 0.000$),且显著低于对照组 ($t = 4.710, P = 0.000$);对照组治疗前后血清同型半胱氨酸水平比较差异无统计学意义 ($t = 1.264, P = 0.211$,表 5)。

表 5 两组患者血清同型半胱氨酸水平比较

组别	n	同型半胱氨酸 (mmol/L)		t	P
		治疗前	治疗后		
对照组	28	20.79 ± 4.18	19.45 ± 3.74	1.264	0.211
研究组	28	19.58 ± 3.62	15.28 ± 2.82	4.958	0.000
t		1.157	4.710		
P		0.252	0.000		

讨 论

近年来随着人口老龄化,生活习惯等因素的变化,高血压病已成为国内最为常见的慢性心血管疾病。急性脑梗死是临床极为常见的脑血管疾病,高血

压是急性脑梗死的独立危险因素,同时急性脑梗死时又会通过多种途径影响心血管系统,导致心率失常,血压升高等并发症的发生,进一步的加重颅脑损伤^[7]。HRV 是反映自主神经对心血管系统调控活性以及交感-副交感神经功能平衡的重要的指标,相关指标主要是通过计算相邻 RR 间期时间差反映交感-副交感神经对机体的调控作用^[8,9]。HRV 时域指标以 SDNN 为准,目前广泛接受的理论认为 SDNN、SDANN 反映交感神经活性,而 RMSSD、PNN50 反映迷走神经活性^[10];HRV 频域指标 LF 反映交感神经张力状态,HF 反映迷走神经张力状态,LH/HF 主要反映 HRV 的昼夜节律变化,主要表现为白天升高,夜间下降,与自主神经昼夜活性改变相一致^[11~13]。

蒋宾^[14]在其研究中发现,脑梗死患者 HRV 各项指标均较健康对照组显著下降,这可能是由于脑梗死患者自主神经功能受损,昼夜节律变化减弱所导致

的;且 HRV 变化与脑梗死患者 NIHSS 评分呈负相关,提示 HRV 可以作为脑梗死患者评估预后的重要指标。氯沙坦钾片作为临床常用的血管紧张素Ⅱ受体的高效拮抗剂,直接作用于肾素-血管紧张素系统,抑制交感神经活性,纠正自主神经失平衡,降低机体肾素和血管紧张素水平。动物实验发现氯沙坦可以有效缓解小鼠前脑缺血再灌注损伤,显著性的抑制神经元的缺失^[15]。此外,大量的研究证实 H 型高血压患者器官功能损伤更重,病情进展更快,这主要是由于此类患者血清同型半胱氨酸水平升高所导致的^[16,17]。且研究证实 H 型高血压患者 HRV 变异性更低,这可能是由于同型半胱氨酸升高导致血压升高,加重血管损伤;抑制线粒体功能损伤血管内皮细胞;激活金属蛋白酶系统,损伤血管弹性;损伤平滑肌功能,导致血管功能紊乱等因素造成的^[18-20]。因此,在 H 型高血压合并急性脑梗死患者中,有效地降低机体同型半胱氨酸水平亦显得尤为重要。叶酸是蛋氨酸循环重要的辅酶,而同型半胱氨酸是蛋氨酸循环的中间产物,目前研究证实补充叶酸是降低同型半胱氨酸最安全有效的方式。本试验研究结果发现,相比于单独氯沙坦治疗,氯沙坦联合叶酸疗法在更加有效地降低患者收缩压的同时,还可以有效降低患者同型半胱氨酸水平,通过有效地调节自主神经功能平衡和节律,从而有效的改善脑梗死患者 HRV 指标,进而可能有助于降低脑梗死患者心率失常等并发症所导致的预后不良。

综上所述,氯沙坦联合叶酸可以有效改善 H 型高血压合并急性脑梗死患者 HRV,值得临床推广。但目前国内外相关研究尚较少,本研究为单中心、小样本研究,其确切疗效及相关机制还有待于深入探讨。

参考文献

- Karmali SN, Sciusco A, May SM, *et al.* Heart rate variability in critical care medicine; a systematic review[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2017,5(1):33
- Sacha J. Interaction between heart rate and heart rate variability[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2014,19(3):207-216
- Schmidt JM. Heart rate variability for the early detection of delayed cerebral ischemia[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2016,33(3):268-274
- Sato N, Saijo Y, Sasagawa Y, *et al.* Visit-to-visit variability and seasonal variation in blood pressure: combination of antihypertensive therapy in the elderly, multicenter investigation (CAMUI) trial subanalysis[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2015,37(5):411-419
- Ma L, Li L, Tang Z. Epidemiological characteristics of hyperhomocysteinemia and H-type hypertension in the elderly in Beijing, China[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017,35:1-5
- 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015,48(4):246-257
- Kenning TJ, Gooch MR, Gandhi RH, *et al.* Cranial decompression for the treatment of malignant intracranial hypertension after ischemic cerebral infarction: decompressive craniectomy and hinge craniotomy[J]. *J Neurosurg*, 2012,116(6):1289-1298
- Metelka R. Heart rate variability - current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2014,158(3):327-338
- Chouchou F, Desseilles M. Heart rate variability: a tool to explore the sleeping brain? [J]. *Front Neurosci*, 2014,8:402
- 赵静,陶兴永,韩卫星,等. 中老年原发性高血压与 2 型糖尿病患者心率变异性研究[J]. *安徽医药*, 2015,19(10):1953-1954
- Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans[J]. *J Physiol Anthropol*, 2016,35(1):22
- Dong JG. The role of heart rate variability in sports physiology[J]. *Exp Ther Med*, 2016,11(5):1531-1536
- Zahn D, Adams J, Krohn J, *et al.* Heart rate variability and self-control - A meta-analysis[J]. *Biol Psychol*, 2016,115:9-26
- 蒋宾. 脑卒中急性期患者心率变异性的相关研究[D]. 衡阳:南华大学, 2014
- 马云鹏,乔圆,廖雁,等. 氯沙坦对小鼠前脑缺血再灌后期脑损伤的保护作用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015,11(01):58-60
- An KY, Zhao J, Shi DF, *et al.* Targeted organ damage of H-type hypertension in elderly patients[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2013,34(8):852-853
- Wang HL, Tan S, Song B, *et al.* Correlation of H-type hypertension and prognosis of ischemic stroke[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012,92(17):1183-1186
- Sha L, Cao Q, Lv L, *et al.* Cerebral radiation injury and changes in the brain tissues of rat models with glioma[J]. *Tumour Biol*, 2014,35(3):2379-2382
- 朱荣志,周英,李其英,等. 老年脑梗死患者颈动脉粥样硬化的特征及血浆同型半胱氨酸水平的临床观察[J]. *安徽医药*, 2015,19(10):1955-1956
- Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, *et al.* Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial[J]. *Crit Care Med*, 2014,42(1):1-8

(收稿日期:2017-09-04)

(修回日期:2017-09-08)