

H 型高血压诊断与治疗专家共识

李建平¹, 卢新政², 霍勇¹, 李南方³, 宋雷⁴, 孙英贤⁵, 施仲伟⁶,

王滨燕⁷, 杨新春⁸, 谢良地⁹, 赵连友¹⁰, 雷寒¹¹, 孙宁玲¹²

代表中华医学会心血管病学分会高血压学组、中华医学会心血管病学

分会精准心血管病学学组、中国医师协会高血压专业委员会

1. 北京大学第一医院, 北京 100034; 2. 江苏省人民医院; 3. 新疆维吾尔自治区人民医院;
4. 中国医学科学院阜外心血管病医院; 5. 中国医科大学附属第一医院; 6. 上海市瑞金医院;
7. 南方医科大学; 8. 北京朝阳医院; 9. 福建医科大学附属第一医院; 10. 西安唐都医院;
11. 重庆医科大学附属第一医院; 12. 北京大学人民医院

中国第三次全国死因调查报告表明, 脑血管病已成为我国首位死亡原因。同时, 我国缺血性脑卒中仍以每年 8.7% 的速率增长^[1]。因此, 我国心脑血管病防治的重点是预防脑卒中。

高血压是脑卒中发病最主要的危险因素, 在中国高血压人群中开展的上海老龄人群硝苯地平研究 (Shanghai trial of nifedipine in the elderly, STONE)、中国老年收缩期高血压研究 (systolic hypertension in China, Syst-CHINA), 发生脑卒中和心肌梗死事件的比值分别为 13.0 和 6.6^[2], 在日本进行的 NICS 研究 (national intervention cooperative study) 的比值为 5.0^[2], 而在其他欧美国家进行的研究风险比均 < 2.0 ^[2]。这样的结果说明亚洲人群, 特别是中国人群, 高血压和脑卒中关系更为密切。然而, 包括高血压在内的传统危险因素不足以解释中国脑卒中的高发病率、高死亡率。同时, 研究也提示单纯控制血压不能很好控制我国人群的脑卒中风险。因此, 寻找中国人群特有的脑卒中危险因素, 势在必行。

已有的研究结果显示, 中国高血压患者普遍存在高同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、低叶酸现象^[3-5]。另外, 叶酸代谢过程中的一种关键的调节酶: 亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) 基因的 677TT 基因型在中国人群中频率高于其他国家人群^[6], 上述因素在血压增高的同时会大大增加脑卒中发生的危险。由于高血压与高 Hcy 血症在脑卒中发病风险上具有显著的协同作用, 且我国高血压患者中有约 3/4 伴有高 Hcy 血症, 为了强调其危害性与普遍性, 我国学者提出 H 型高血压的概念, 即高血压合并高 Hcy 血症 ($Hcy \geq 10 \mu\text{mol/L}$)^[7]。

我国高血压防治指南将 $Hcy \geq 10 \mu\text{mol/L}$ 作为高血压重要的危险分层因素, 并建议在对高血压患者诊断的同时筛查 Hcy, 检出高血压伴高 Hcy 的患者, 以针对性治疗。但实际调研中发现, 我国门诊高血压患者筛查 Hcy 的比例较少, 指南和临床实践还存在明显的差距; 另外, 对于已经筛查出来的这部分患者, 尽管目前的循证医学证据支持降压联合补充叶酸这样一种脑卒中预防策略, 但在临床实践中, 针对补充叶酸的方法、剂量、持续的时间、患者的随访等方面还存在很多困惑。鉴于此, 在中华医学会心血管病学分会的倡议和领导下, 由中华医学会心血管病学分会高血压学组与精准心血管病学学组以及中国医师协会高血压专业委员会的专家共同讨论制定 H 型高血压诊断与治疗的专家共识。从我国高血压人群自身特征出发, 制定出符合人群特征、具有循证医学证据的高血压治疗方案, 将是应对我国脑卒中高发的重要策略, 也将为高血压患者的精准治疗提供可能性。

1 H 型高血压的基本概念

1.1 定义 伴 Hcy 升高 (血 $Hcy \geq 10 \mu\text{mol/L}$) 的高血压。叶酸缺乏和 (或) Hcy/叶酸代谢途径中关键酶的缺陷或基因突变是导致血 Hcy 水平升高的主要原因。

1.2 Hcy 与叶酸及 MTHFR 677TT 基因型的关系 Hcy 是蛋氨酸的中间代谢产物, 是一种含有巯基的毒性氨基酸。Hcy 有 3 种代谢途径, 第一个反应由维生素 B₆ 依赖的胱硫醚 β 合成酶催化, Hcy 通过该转硫途径转变为半胱氨酸; Hcy 亦可被甜菜碱 Hcy 甲基转移酶再甲基化成为蛋氨酸, 甜菜碱作为甲基供体; Hcy 也可由蛋氨酸合酶催化成蛋氨酸, 维生素 B₁₂ 是该酶的辅酶, 5-甲基四氢叶酸作为底物。MTHFR 还原 5,10-亚甲基四氢叶酸为 5-甲基四氢叶酸。5-甲基四氢叶酸是血清中叶酸的主要存在形式 (图 1)^[8]。

因此,无论是叶酸缺乏,还是 MTHFR 活性降低都会导致 Hcy 水平的升高。MTHFR 编码基因上存在着一个单核苷酸基因多态性—C677T,携带 TT 基因型的个体 MTHFR 活性降低 60%。TT 基因型频率

在其他种族的人群中频率为 10%~12%^[9],而在中国高血压人群中高达 25%^[10],加上我国高血压人群平均叶酸水平为 8.1 μg/L,低于美国人群 50%^[6],使得我国高血压人群血 Hcy 水平明显高于美国人群。

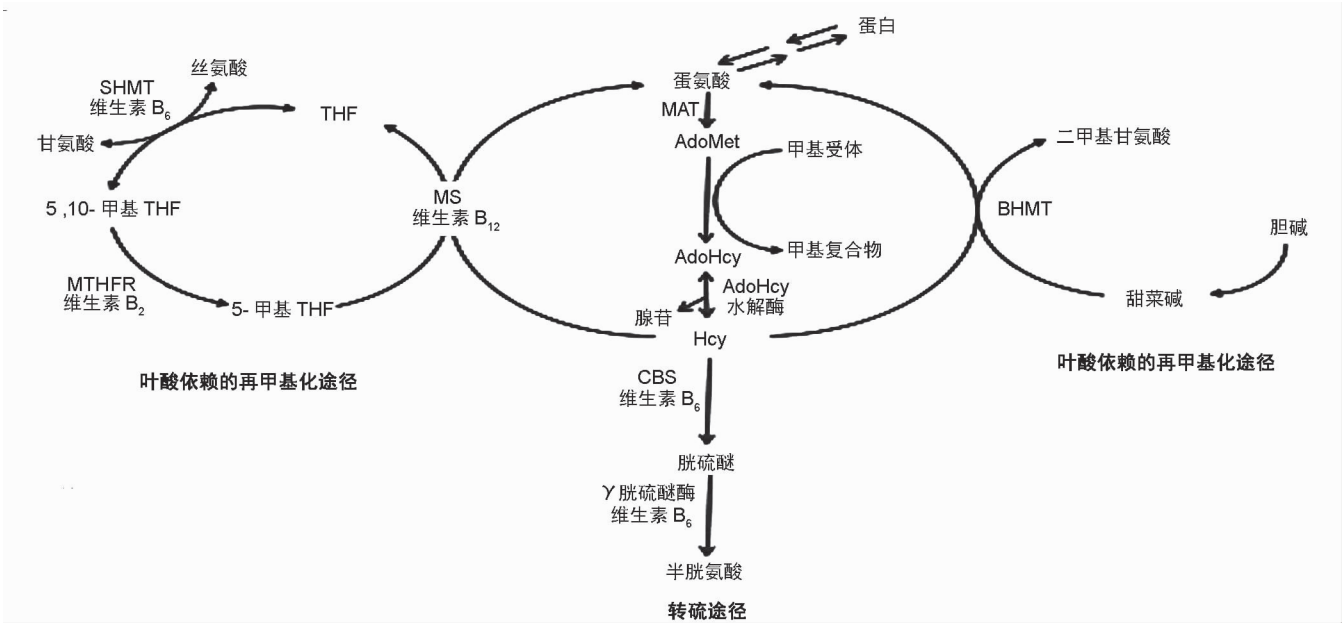


图 1 Hcy 代谢通路

1.3 Hcy 的危害 Hcy 导致心脑血管病的机制主要包括损害内皮细胞、氧化应激反应、改变脂质代谢及促进血栓形成等^[11]。同时,有研究表明 Hcy 水平升高和高血压的发生、发展密切相关:高 Hcy 通过抑制体内内源性硫化氢的生成活化血管紧张素转换酶,产生血管紧张素Ⅱ作用于血管紧张素 1 型受体,从而导致血压的升高及血管增生等一系列病理过程^[12-13]。

1.4 H 型高血压的流行病学现状 一项在中国 6 个城市(北京、沈阳、哈尔滨、南京、上海、西安)进行的调查显示^[14],我国高血压患者中 H 型高血压的比例高达 75.0%。与之类似,中国脑卒中一级预防研究(China stroke primary prevention trial,CSPPT)基线数据表明^[15],我国高血压患者中 H 型高血压比例约为 80.3%。

2 H 型高血压与脑卒中关系的循证医学证据

2.1 Hcy 升高对心脑血管病的影响 Hcy 升高是心脑血管病的独立危险因素。国外荟萃分析的结果提示血 Hcy 与脑卒中及冠状动脉性心脏病(冠心病)的发病风险显著相关^[16]。在中国 6 个中心进行的一项病例对照研究^[17],共纳入 1823 例脑卒中患者和 1832 人

对照,结果表明高 Hcy 人群脑卒中风险增加了 87%;进一步(中位数为 4.5 年)的随访研究证实^[18],高 Hcy 患者脑卒中复发率增加 31%,全因死亡率升高 47%。另一项由 Sun 等^[19]组织的前瞻性研究共观察 2009 例基线无心脑血管病和癌症的中国受试者,随访 11.95 年(中位数)。结果表明,Hcy>9.47 μmol/L 的受试者其心脑血管事件发生的风险增加 2.3 倍;Hcy>11.84 μmol/L 的受试者其死亡风险增加 2.4 倍。北京解放军总医院对我国 1993—2008 年期间共计 17 682 例高血压患者的调查表明^[20],Hcy 水平升高是我国人群除年龄、血压水平外脑卒中发生的独立相关因素。

2.2 高血压与高 Hcy 的协同作用对心脑血管病的影响 已有的研究显示,高血压与高 Hcy 在导致脑卒中发病风险升高方面,具有显著的协同作用。美国数据显示,高血压与高 Hcy 同时存在,脑卒中风险男性增加 11.0 倍,女性增加 16.3 倍^[21]。中国人群高血压与高 Hcy 同时存在,脑卒中风险增加 11.7 倍^[22]。

2.3 MTHFR 677TT 基因型对心脑血管病的影响 Lewis 和 Casas 等^[23-24]的研究表明,与 CC 基因型比较,TT 基因型人群冠心病及脑卒中风险显著增加。

与之一致,在中国汉族人群中,TT 基因型患者脑卒中风险增加了 55%^[6]。

2.4 补充叶酸预防脑卒中的循证医学证据 国际上以往补充叶酸预防心脑血管病的临床研究见表 1。可以看出,不同的研究所得的结论很不一致。分析其中的原因有:①大部分的研究人群是已患心脑血管病或高危患者;②在北美进行的研究,其研究对象已经接受了面粉中强化叶酸的补充;③某些研究采用了多种维生素(叶酸+维生素 B₆+维生素 B₁₂),药物之间的相互作用可能掩盖了补充叶酸的效果。

2007 年的荟萃分析结果显示^[25],补充叶酸可以使脑卒中风险下降 18%。几个因素可以影响补充叶酸的疗效:干预时间超过 36 个月、Hcy 降低>20%,以及在非谷物叶酸强化人群中,补充叶酸可以显著降低脑卒中发病风险。2012 年一项纳入更多研究的荟萃分析也表明^[26],补充叶酸可以显著降低脑卒中风险。

一项在中国高血压人群中进行的随机、双盲、对照

临床研究(CSPPT)^[15],共纳入 20 702 例无脑卒中和心肌梗死病史的中国成年高血压患者。根据 MTH-FRC677T 基因型分层后随机、双盲分为两组,分别给予每日单片固定复方制剂马来酸依那普利叶酸片(依那普利 10 mg 和叶酸 0.8 mg)或者单纯依那普利(10 mg),期间对于没有达到降压目标的高血压患者,根据高血压指南合并使用其他降压药物。主要疗效指标是首发脑卒中。经过 4.5 年(中位数)的随访显示:治疗后患者血压由平均 166.8/94.0 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)降至平均 139.8/83.1 mm Hg,治疗期间两组间血压水平的差异无统计学意义;然而,以马来酸依那普利叶酸片为基础的降压治疗方案,与以依那普利为基础的单纯降压治疗方案相比,进一步降低 21%的首发脑卒中风险。马来酸依那普利叶酸片组的次要终点:复合心血管事件(心血管病死亡、心肌梗死和脑卒中)减少 20%,缺血性脑卒中减少 24%。同时,两组间不良事件发生率的差异无统计学意义。

表 1 补充叶酸对心脑血管事件影响主要临床研究概述

研究名称	研究时间	样本量	周期(月)	入选人群	强化叶酸	治疗组 叶酸剂量 (mg/d)	结果,RR(95% CI)
林县研究	1996 ^[27]	3318	72	食管异常	否	0.8	0.63(0.37~1.07);脑卒中死亡
VISP	2004 ^[28]	3680	24	脑卒中	是	2.5	1.10(0.80~1.30);再发脑卒中 0.9(0.7~1.2);心源性死亡、心肌梗死、脑卒中
NORVIT	2006 ^[29]	3749	36	冠心病	否	0.8	1.08(0.93~1.25);心源性死亡、心肌梗死、脑卒中 1.06(0.91~1.24);心肌梗死 1.02(0.68~1.51);脑卒中
HOPE2	2006 ^[30]	5522	60	血管性疾病或 糖尿病	部分	2.5	0.95(0.84~1.07);心源性死亡、心肌梗死、脑卒中 0.98(0.85~1.14);心肌梗死 0.75(0.59~0.97);脑卒中
WAFACS	2008 ^[31]	5442	88	血管性疾病或 多重危险因素	是	2.5	1.03(0.90~1.19);心源性死亡、心肌梗死、脑卒中、冠状动脉重建 0.87(0.63~1.22);心肌梗死 1.14(0.82~1.57);脑卒中
WENBIT	2008 ^[32]	3088	38	冠心病	否	0.8	1.09(0.90~1.32);全因死亡、心肌梗死、脑卒中、心绞痛住院 1.21(0.95~1.56);心肌梗死 0.72(0.44~1.17);脑卒中
SEARCH	2010 ^[33]	2064	80	心肌梗死	否	2.0	1.02(0.86~1.21);脑卒中 1.05(0.97~1.13);心源性死亡、心肌梗死、冠状动脉重建
VITATOPS	2010 ^[34]	8164	41	脑卒中/TIA	否	2.0	0.91(0.82~1.00);血管性死亡、心肌梗死、脑卒中 0.86(0.75~0.99);血管性死亡
SU. FOL. OM3	2010 ^[35]	2501	56	心肌梗死/脑卒中	否	0.56	0.90(0.66~1.23);血管性死亡、心肌梗死、脑卒中 0.57(0.33~0.97);脑卒中
CSPPT	2015 ^[15]	20 702	54	高血压	否	0.8	0.79(0.68~0.93);脑卒中 0.80(0.69~0.92);心血管复合事件(脑卒中、心肌梗死、心源性死亡) 1.04(0.60~1.82);心肌梗死
Wang	2007 ^[25]	16 841	—	—	—	荟萃	0.82(0.68~1.00);脑卒中
Huo	2012 ^[36]	55 764	—	—	—	荟萃	0.91(0.83~1.00);脑卒中

注:VISP:补充维生素预防脑卒中研究;NORVIT:挪威维生素研究;HOPE:心脏终点预防研究;WAFACS:女性中抗氧化剂和叶酸心血管预防研究;WENBIT:西挪威 B 族维生素干预研究;SEARCH:降低胆固醇和 Hcy 疗效研究;VITATOPS:补充维生素预防脑卒中研究;SU. FOL. OM3:叶酸和 ω-3 脂肪酸补充研究;CSPPT:中国脑卒中一级预防研究;RR:风险比;TIA:短暂性脑缺血发作。

3 H型高血压的诊断与治疗建议

3.1 H型高血压的诊断 所有高血压患者都应该进行血 Hcy 的检测,高 Hcy 的诊断标准是血 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 。

H型高血压患者要评估合并的其他危险因素、靶器官损害以及相关的临床情况并进行危险分层,以制定降压治疗策略。

H型高血压的精准危险分层:对于H型高血压患者而言,另外两个因素:血清叶酸水平、*MTHFR* 677TT 基因型都可以进一步增加脑卒中发病风险,合并因素越多,危险性越高。

3.2 H型高血压的治疗

3.2.1 一般治疗 H型高血压患者除进行一般的高血压患者的生活方式干预外,推荐尽可能多地摄入富含叶酸的食物。富含叶酸的食物包括肝、绿叶蔬菜、豆类、柑橘类水果、谷类等。食物的制备和烹调会造成叶酸的流失,尤其在煮沸时损失更大。正常膳食摄入很难获取 $>0.4 \text{ mg/d}$ 的叶酸,欧洲人群摄入叶酸男性仅 $197 \sim 235 \mu\text{g/d}$,女性仅 $168 \sim 214 \mu\text{g/d}$ ^[38]。

3.2.2 药物治疗 对无心脑血管病的高血压患者,建议在降压治疗的基础上联合补充叶酸;对有心脑血管病的患者同样推荐,因为没有证据支持补充叶酸有害;从治疗依从性以及经济效益比出发对能够耐受者,推荐含有 0.8 mg 叶酸的固定复方制剂降压药物;如果固定复方制剂使用后血压不能达标,可以联合使用其他种类降压药物,直至血压达标。

3.3 H型高血压临床诊治中的相关问题

3.3.1 叶酸的剂量与补充的时间 以往的研究提示, 0.8 mg/d 的叶酸具有最佳的降低 Hcy 的作用^[26]。CSPPT 研究显示含有 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。更大剂量的叶酸长期使用,是否可以进一步提高疗效没有证据,而且,其安全性值得关注。对于补充的时间,荟萃分析的结果提示补充 >3 年才可以降低脑卒中风险,而 CSPPT 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。

3.3.2 患者的随访与血 Hcy 水平的监测 H型高血压患者因为高脑卒中风险,应该定期随访血压及 Hcy,但没有证据支持定期进行 Hcy 的监测可以改善预后。由于血 Hcy 同时受到包括叶酸摄入、*C677T* 基因多态性等因素的影响,也没有证据支持调整叶酸剂量可以相应地降低血 Hcy 水平。

3.3.3 含有叶酸的固定复方制剂与联合用药 有研究支持固定复方要比自由联合具有更好的降压以及 Hcy 同步下降的作用^[38]。同时 CSPPT 研究提供了马来酸依那普利叶酸片单片固定复方在长达 4.5 年的治

疗中减少脑卒中发生及复合心血管事件降低的循证证据。

3.3.4 *MTHFR* C677T 基因型检测 *MTHFR* 677TT 基因型是冠心病与脑卒中的独立危险因素,有条件的单位,应该进行基因型检测,以帮助对患者进行危险分层。

致谢

陈大方(北京大学医学部公共卫生学院);范利(中国人民解放军总医院);高平进(上海市高血压研究所);郝玉明(河北医科大学第二医院);和渝斌(北京军区总医院);惠汝太(中国医学科学院北京阜外心血管病医院);吉训明(首都医科大学宣武医院);李妍(北京仁和医院);李悦(哈尔滨医科大学附属第一医院);马志毅(北京大学人民医院);商黔惠(遵义医学院心血管病研究所);王继征(中国医学科学院北京阜外心血管病医院);王继光(上海交通大学医学院附属瑞金医院);王立新(河北北方学院第一附属医院);王怡璐(煤炭总医院);许顶立(南方医科大学南方医院);薛浩(中国人民解放军总医院);曾春雨(第三军医大学大坪医院);张岩(北京大学第一医院);钟久昌(上海交通大学医学院附属瑞金医院);邹玉宝(中国医学科学院北京阜外心血管病医院)

参考文献

- [1] Zhao D, Liu J, Wang W, et al. Epidemiological transition of stroke in China: twenty-one-year observational study from the Sino-MONICA-Beijing project [J]. *Stroke*, 2008, 39 (6): 1668-1674.
- [2] Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, et al. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials [J]. *Blood Press*, 2001, 10 (4): 190-192.
- [3] Cui HC, Wang F, Fan L, et al. Association factors of target organ damage: analysis of 17 682 elderly hypertensive patients in China [J]. *Chin Med J*, 2011, 124 (22): 3676-3681.
- [4] 郝玲,田熠华,谭明,等. 我国部分地区 35~64 岁人群血浆叶酸水平与年龄性别差异比较 [J]. *营养学报*, 2002, 24 (4): 352-356.
- [5] 汪国海,霍勇,王梦德,等. 中国六城市轻中度高血压患者血清叶酸水平的调查 [J]. *卫生研究*, 2007, 36 (3): 305-307.
- [6] Xu X, Li J, Sheng W, et al. Meta-analysis of genetic studies from journals published in China of ischemic stroke in the Han Chinese population [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26 (1): 48-62.
- [7] 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): 976-977.
- [8] Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association [J]. *Circulation*, 1999, 99 (1): 178-182.
- [9] Botto LD, Yang Q. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review [J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151 (9): 862-877.
- [10] Qin X, Li J, Cui Y, et al. *MTHFR* C677T and *MTR* A2756G polymorphisms and the homocysteine lowering efficacy of differ-

- ent doses of folic acid in hypertensive Chinese adults[J]. *Nutr J*, 2012,11:2.
- [11] Spence JD. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? [J]. *Lancet Neurol*,2007,6(9):830-883.
 - [12] Antoniadis C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, et al. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials[J]. *Eur Heart J*,2009,30(1):6-15.
 - [13] The homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2002,288(16):2015-2022.
 - [14] 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):614-618.
 - [15] Huo Y, Li J, Qin X, 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.
 - [16] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies[J]. *Lancet*,2002,360(9349):1903-1013.
 - [17] Li Z, Sun L, Zhang H, et al. Multicenter case-control study in China. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke: a multicenter case-control study in China[J]. *Stroke*, 2003,34(9):2085-2090.
 - [18] Zhang W, Sun K, Chen J, et al. High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population [J]. *Clin Sci (Lond)*,2009,118(3):187-194.
 - [19] Sun Y, Chien KL, Hsu HC, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study[J]. *Circ J*,2009,73(8):1423-1430.
 - [20] Cui HC, Wang F, Fan L, et al. Association factors of target organ damage: analysis of 17 682 elderly hypertensive patients in China[J]. *Chin Med J*,2011,124(22):3676-3681.
 - [21] Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study[J]. *J Neurol Sci*,2010,298(1/2):153-157.
 - [22] 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 Intern Med*,2015,3:171-178.
 - [23] Lewis SJ, Ebrahim S, Davey Smith G. Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? [J]. *BMJ*,2005,331(7524):1053-1058.
 - [24] Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, et al. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation [J]. *Lancet*,2005,365(9455):224-232.
 - [25] Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis[J]. *Lancet*,2007,369(9576):1876-1882.
 - [26] Wald DS, Bishop L, Wald NJ, et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels[J]. *Arch Intern Med*,2001,161(5):695-700.
 - [27] Mark SD, Wang W, Fraumeni JF Jr, et al. Lowered risks of hypertension and cerebrovascular disease after vitamin/mineral supplementation: the Linxian nutrition intervention[J]. *Am J Epidemiol*,1996,143(7):658-664.
 - [28] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial[J]. *JAMA*,2004,291(5):565-575.
 - [29] Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*,2006,354(15):1578-1588.
 - [30] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2006,354(15):1567-1577.
 - [31] Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial[J]. *JAMA*,2008,299(17):2027-2036.
 - [32] Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*,2008,300(7):795-804.
 - [33] Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, et al. Effects of homocysteine—lowering with folic acid plus vitamin B₁₂ vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial[J]. *JAMA*,2010,303(24):2486-2494.
 - [34] VITATOPS trial study group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the Vitamins to prevent stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*,2010,9(9):855-865.
 - [35] Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial[J]. *BMJ*,2010,341:c6273.
 - [36] 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.
 - [37] De Bree A, van Dusseldorp M, Brouwer IA, et al. Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake[J]. *Eur J Clin Nutr*,1997,51(10):643-660.
 - [38] 孙宁玲,秦献辉,李建平,等. 依那普利叶酸片固定复方与依那普利和叶酸自由联合在 H 型高血压人群中降低同型半胱氨酸的疗效比较[J]. *中国新药杂志*,2009,18(7):1635-1640.