

降压药联合叶酸治疗高血压合并高同型半胱氨酸血症的疗效与安全性：系统评价与Meta分析



龙志平^{1,2}, 王昌文^{1,2}, 孙凡凡^{1,2}, 徐士博^{1,2}, 严俊珍², 曾 诚²

1. 大理大学药学院 (云南大理 671000)

2. 香港中文大学 (深圳) 附属第二医院/深圳市龙岗区人民医院药剂科 (广东深圳 518172)

【摘要】 目的 系统评价降压药与叶酸联合治疗高血压合并高同型半胱氨酸血症 (HHcy) 的有效性与安全性。方法 计算机检索中国知网、维普、万方数据、PubMed、Web of Science、Embase、The Cochrane Library 数据库, 搜集降压药联合叶酸治疗高血压合并 HHcy 相关的随机对照试验, 检索时限均为建库至 2025 年 4 月。使用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价; 使用 RevMan 5.4 和 Stata18.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 41 篇文献, 涉及 6 674 例患者。Meta 分析结果表明, 联合治疗与单独降压药物相比, 可显著降低同型半胱氨酸 [SMD=-2.08, 95% CI (-2.46, -1.70), $P < 0.001$]、收缩压 [SMD=-1.23, 95% CI (-1.57, -0.89), $P < 0.001$] 和舒张压水平 [SMD=-1.18, 95% CI (-1.51, -0.86), $P < 0.001$]。降压药联合叶酸治疗的不良事件发生率明显低于单独降压药物 [RR=0.47, 95% CI (0.38, 0.59), $P < 0.05$]; 叶酸剂量为 $> 0.4 \sim \leq 0.8$ mg 且干预持续时间 > 6 个月的不良事件发生风险较小。结论 对于合并 HHcy 的高血压患者, 以依那普利为主的降压药物联合叶酸治疗, 可显著降低患者同型半胱氨酸水平及血压, 安全性良好。

【关键词】 降压药; 叶酸; 高血压; 高同型半胱氨酸血症; Meta 分析; 随机对照试验

【中图分类号】 R972

【文献标识码】 A

Efficacy and safety of antihypertensive drugs combined with folic acid in treating hypertension with hyperhomocysteinemia: a systematic review and Meta-analysis

LONG Zhiping^{1,2}, WANG Changwen^{1,2}, SUN Fanfan^{1,2}, XU Shibo^{1,2}, YAN Junzhen², ZENG Cheng²

1. School of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China

2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Shenzhen & Longgang District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518172, Guangdong Province, China

Corresponding author: ZENG Cheng, Email: 1049335879@qq.com

【Abstract】 Objective To systematically review the effectiveness and safety of the combined treatment of antihypertensive drugs and folic acid for hypertension complicated with hyperhomocysteinemia (HHcy). Methods The system retrieved relevant randomized treatment of antihypertensive drugs and folic acid for hypertension complicated with HHcy controlled trials from CNKI, VIP Database, WanFang Data, PubMed, Web of Science, Embase, The Cochrane Library, with the search period ranging from the inception to April 2025. The Cochrane risk of bias

assessment tool was used to evaluate the quality of the included literature. Meanwhile, RevMan 5.4 and Stata 18.0 software were employed to conduct statistical analysis of the extracted data. **Results** A total of 41 studies were included, involving 6,674 patients. The results of the Meta-analysis showed that combined treatment significantly reduced homocysteine levels [SMD = -2.08, 95% CI (-2.46, -1.70), $P < 0.001$], systolic blood pressure [SMD = -1.23, 95% CI (-1.57, -0.89), $P < 0.001$], and diastolic blood pressure [SMD = -1.18, 95% CI (-1.51, -0.86), $P < 0.001$] compared to monotherapy with antihypertensive drugs. In the summary of 20 adverse event analyses, supplementation with folic acid significantly reduced the occurrence of adverse events [RR = 0.47, 95% CI (0.38, 0.59), $P < 0.05$]; the risk of adverse events was the lowest when the folic acid dose was $> 0.4 - \leq 0.8$ mg and the intervention duration was > 6 months. **Conclusion** In patients with HHcy combined with hypertension, treatment with an antihypertensive regimen based on enalapril in combination with folic acid can significantly reduce homocysteine levels and blood pressure, and has good safety.

【Keywords】 Antihypertensive drugs; Folic acid; Hypertension; Hyperhomocysteinemia; Meta-analysis; Randomized controlled trials

高血压是一种以动脉血压持续升高为特征的心血管综合征，是全球疾病负担最重的慢性疾病之一，具有高患病率、高致残率与高病死率的特点^[1]。流行病学调查显示，2024年全球30~79岁成人高血压患者已达14亿人，但控制率仅约23%，超过10亿人因血压未受控而面临心脑血管并发症风险^[2-3]。我国作为高负担国家，患病率高达27.5%~31.6%，患病人数约2.45~2.7亿，控制率仅16.8%，低于全球平均水平，每年导致约1 040万人过早死亡，已成为一项重大的公共卫生问题^[4-8]。

高血压控制不佳与多种危险因素相关，其中，高同型半胱氨酸血症（hyperhomocysteinemia, HHcy）为加剧心血管风险的关键因素之一^[9]。HHcy是一种以血液中同型半胱氨酸（homocysteine, Hcy）水平升高为特征的疾病，其水平升高与75%的高血压产生有关^[10]。在我国高血压人群中的患病率达39.2%，且Hcy每升高5 $\mu\text{mol/L}$ ，收缩压（systolic blood pressure, SBP）与舒张压（diastolic blood pressure, DBP）分别上升约0.45与0.47 mmHg^[11]。基于此，我国提出了“H型高血压”概念，即原发性高血压合并HHcy（Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ ）^[12]。叶酸作为Hcy代谢的关键辅助因子，通过补充叶酸来纠正Hcy水平升高，进而间接降低血压^[13-16]。然而，当前临床干预存在两大核心争议：其一，随着HHcy诊断标准更新为Hcy $> 15 \mu\text{mol/L}$ ^[5]，基于旧标准的循证证据亟待重新验证^[17-19]；其二，叶酸补充存在明确剂量-效应平台期，每日超过0.8~1.2 mg后疗效增益有限，致使最佳剂量至今未达成共识^[20]。因此，本研究

基于Hcy $> 15 \mu\text{mol/L}$ 的新诊断标准，采用Meta分析整合现有联合不同剂量叶酸的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT），以明确该方案的有效性与安全性，并探索最佳剂量范围，为高血压合并HHcy的精准治疗提供可行性参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

采用PICOS原则^[21]设计：①研究人群（P）：伴有血浆Hcy水平 $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 的患者^[5]，年龄、性别和疗程不限；②干预措施（I）：叶酸联合降压药物治疗，剂量和疗程不限；③对照措施（C）：对照组用降压药物治疗，剂量和疗程不限；④结局指标（O）：2组患者治疗前后的SBP、DBP、Hcy水平变化，不良事件和其他指标等；⑤研究类型（S）：国内外发表的RCT文献。

1.1.2 排除标准

会议摘要、报告、综述、重复发表、研究类型不符、无法提取数据和无法获得全文的文献等。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网（CNKI）、维普数据库（VIP）、万方数据知识服务平台（WanFang Data）、PubMed、Web of Science、Embase和Cochrane Library等中英文文献数据库，检索时间为自建库至2025年4月。中文检索词：叶酸、高同型半胱氨酸血症、高血压；英文检索词：folic acid、hyperhomocysteinemia、hypertension。以PubMed为例，具体检索策略见框1。

```
#1 ("Folic Acid" [Mesh])OR (Pteroylglutamic Acid [Title/Abstract])OR (Vitamin M [Title/Abstract])OR (Vitamin B9 [Title/Abstract])OR (B9, Vitamin [Title/Abstract])OR (Folacin [Title/Abstract])OR (Folvite [Title/Abstract])OR (Folic Acid, Potassium Salt [Title/Abstract])OR (Folic Acid, Monopotassium Salt [Title/Abstract])OR (Folic Acid, Sodium Salt [Title/Abstract])OR (Folic Acid, Monosodium Salt [Title/Abstract])OR (Folic Acid, (D)-Isomer [Title/Abstract])OR (Folic Acid, (DL)-Isomer [Title/Abstract])OR (Folic Acid, Calcium Salt [Title/Abstract])OR (Folate [Title/Abstract])
#2 ("Hyperhomocysteinemia" [Mesh])OR (Hyperhomocysteinemias [Title/Abstract])
#3 ("Hypertension" [Mesh])OR (Blood Pressure, High [Title/Abstract])OR (Blood Pressures, High [Title/Abstract])OR (High Blood Pressure [Title/Abstract])OR (High Blood Pressures [Title/Abstract])
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

1.3 文献筛选与资料提取

将所有文献导入EndNote软件中，由2位研究人员负责文献的筛选工作。首先浏览文献标题、摘要和关键词，初步筛选符合纳入标准的文献。随后，对符合初筛要求的文献进行全面评估，进行复筛以确定文献是否符合要求纳入。文献评估过程中出现任何分歧，邀请第3位研究者共同讨论解决。

研究提取数据包括研究的一般特征数据（包括研究的样本量、Hcy水平、血压水平、干预措施）和原始文献中记录的任何非预期不良事件，主要包括胃肠道反应（恶心、腹泻、食欲不振）、神经系统症状（头晕、头痛）、呼吸系统症状（干咳）、肝肾功能指标异常及其他与干预相关的不适。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane协作网文献质量评价工具对纳入RCT研究质量进行评价。该工具包括6个部分：随机序列的生成、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告和其他偏倚等，每个条目被分为低偏倚风险、高偏倚风险和不明晰的偏倚风险^[22]。

1.5 统计学分析

采用RevMan 5.4和Stata18.0软件进行统计分析。若研究使用相同的测量方法和单位测量Hcy

时，计算加权均数差进行比较。对于使用不同测量方法或单位但结果具有可比性的研究，则使用标准化均数差（standardized mean difference, SMD）进行比较。当异质性检验 $I^2 > 50%$ ，且 $P < 0.1$ 时，采用随机效应模型；否则采用固定效应模型。针对不良反应结局，以相对危险度（relative risk, RR）及95%CI为效应指标分析。为探索不同条件下的效应差异，以叶酸补充剂量 $[\leq 0.4 \text{ mg}$ 、 $> 0.4 \sim \leq 0.8 \text{ mg}$ 和 $> 0.8 \text{ mg}]$ 、干预持续时间 $(\leq 3 \text{ 个月}$ 、 $> 3 \sim \leq 6 \text{ 个月}$ 和 $> 6 \text{ 个月})$ 及Hcy降低率 $(\leq 25\%$ 和 $> 25\%)$ 进行分层分析。采用逐一排除法进行敏感性分析以评估结果的稳健性；采用漏斗图进行发表偏倚评估，若存在潜在偏倚，进一步采用剪补法校正合并效应量，以评估偏倚对结论的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

初始检索得到的文献数量为2189篇，经筛选最终纳入41篇研究^[18, 23-62]（图1）。纳入的41篇研究共涉及6674例患者，其中试验组3345例，对照组3329例。干预随访时间为1~24个月，干预措施主要基于每日口服叶酸补充剂，剂量范围0.4~10 mg。其中有32项研究报告了SBP和DBP指标，41项研究报告了Hcy水平等多项指标（表1）。

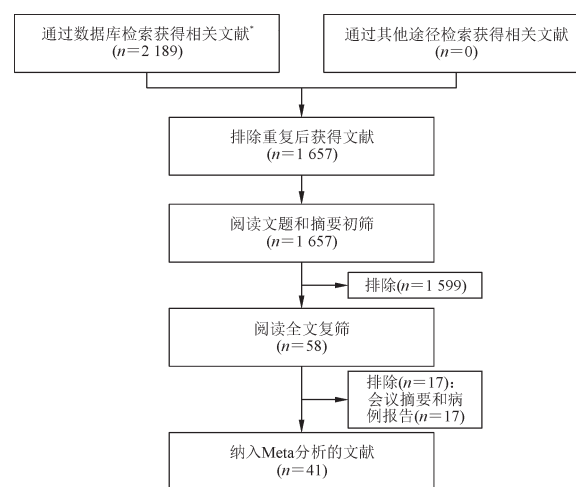


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flowchart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：CNKI（n=286）、WanFang Data（n=394）、VIP（n=82）、PubMed（n=64）、Wed of Science（n=470）、Embase（n=837）、Cochrane Library（n=56）。

表1 纳入文献的一般特征
Table 1. Basic characteristics of included literature

研究	年龄(岁)		样本量		疗程(月)		Hcy (μmol/L)		SBP/DBP (mmHg)		干预措施		结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	
庄婵娟 2024 [18]	55.06 ± 6.13	55.64 ± 6.49	46	46	3	19.82 ± 6.23	19.74 ± 6.12	157.15 ± 8.62/ 91.46 ± 6.87	157.67 ± 8.26/ 91.42 ± 6.58	叶酸 10 mg, bid	左旋氨氯地平 5 mg, qd ~ bid+贝那普利 10 mg, qd	①②③ ④⑤	
赵峰 2008 [23]	a组: 58 ± 10 b组: 57 ± 9	59 ± 9	a组: 112 b组: 117	114	2	a组: 18 ± 11 b组: 18 ± 11	17 ± 15	a组: 153 ± 10/ 92 ± 8 b组: 155 ± 12/ 93 ± 8	154 ± 11/93 ± 8	a组: 叶酸 0.4 mg, qd b组: 叶酸 0.8 mg, qd	依那普利 10 mg, qd	①②③	
刘慧 2010 [24]	54.1 ± 8.4	52.3 ± 6.1	58	62	1	30.2 ± 5.4	31.4 ± 4.1	-	-	叶酸 5 mg, qd	硝苯地平 10 mg, 美托洛尔 25 mg	①⑤	
郑大伟 2011 [25]	-	-	58	62	1	9.7 ± 3.4	33.7 ± 6.7	-	-	叶酸 5 mg, qd	硝苯地平缓释片、β受体阻滞剂	①⑤	
李志玲 2012 [26]	75.2 ± 10.4	74.6 ± 9.2	40	35	2	17.20 ± 6.65	17.72 ± 10.23	156 ± 10/97 ± 6	155 ± 11/96 ± 7	叶酸 0.8 mg, qd	缬沙坦 80 mg, qd	①② ③⑤	
王媛 2012 [27]	58 ± 6	58 ± 6	37	37	1.75	17.61 ± 4.39	17.24 ± 5.34	160.50 ± 5.20/ 100.70 ± 7.50	159.60 ± 5.10/ 101.80 ± 7.30	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利 10 mg, qd	①②③	
吴桂玲 2012 [28]	53 ± 4	53 ± 4	122	118	2	21 ± 5	21 ± 5	154 ± 13/102 ± 5	156 ± 13/102 ± 5	依那普利叶酸 (10, 0.4) mg, qd	依那普利 10 mg, qd	①② ③④	
冯智敏 2013 [29]	67.47 ± 11.35	67.47 ± 11.35	a组: 67 b组: 67	66	12	a组: 21.63 ± 8.5 b组: 23.98 ± 5.44	21.87 ± 5.49	-	-	a组: 叶酸 1 mg, qd; b组: 叶酸 5 mg, qd	常规降压药物*	①④	
马刚 2014 [30]	61.84 ± 7.95	62.17 ± 7.38	60	60	2	20.56 ± 3.25	21.08 ± 2.82	169.34 ± 20.62/ 103.86 ± 13.86	168.91 ± 19.94/ 104.19 ± 13.17	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利 10 mg, qd	①⑤	
王齐芳 2014 [31]	52.4 ± 5.4	52.6 ± 5.3	76	76	1	30.2 ± 5.4	31.0 ± 5.0	168.4 ± 12.8/ 102.8 ± 5.6	167.8 ± 11.6/ 103.4 ± 5.9	叶酸 5 mg, qd	氨氯地平及美托洛尔	①② ③⑤	
严志芳 2014 [32]	88.3 ± 5.3	88.6 ± 5.2	82	82	12	17.79 ± 9.27	18.32 ± 7.69	152 ± 0/96 ± 0	151 ± 0/97 ± 0	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利 10 mg, qd	①② ③④	
袁俊 2014 [33]	40~70	40~70	50	50	1	21.39 ± 3.60	20.72 ± 3.64	196.00/ 104.00 ± 3.60	195.00/ 104.00 ± 3.64	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利 10 mg, qd	①② ③⑤	
方根强 2015 [34]	69.8 ± 3.6	69.8 ± 3.6	100	100	3	21.06 ± 3.95	20.75 ± 4.08	-	-	叶酸 5 mg, qd	氨氯地平 5 mg, qd或 厄贝沙坦 150 mg, qd	①④	
李志明 2015 [35]	59.6 ± 10.7	61.3 ± 12.2	250	250	24	17.8 ± 2.6	18.0 ± 2.1	147.6 ± 11.7/ 92.7 ± 8.6	149.2 ± 13.3/ 92.9 ± 10.1	叶酸 10 mg, tid	常规降压药物*	①②③ ④⑤	

续表1

研究	年龄 (岁)		样本量		疗程 (月)		Hey ($\mu\text{mol/L}$)		SBP/DBP (mmHg)		干预措施		结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	
权青云 2015 ^[36]	23~70	30~71	136	130	10	10	42.5 ± 9.2	41.9 ± 9.1	152.1 ± 10.5/ 92.5 ± 9.2	150.1 ± 11.2/ 91.3 ± 10.1	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利10 mg, qd	①②③ ④⑤
赵静岩 2015 ^[37]	75.3 ± 4.6	76.3 ± 4.8	42	40	12	12	21.3 ± 13.18	21.45 ± 12.01	-	-	叶酸0.4 mg, qd	依那普利5~10 mg, bid	①④⑤
毕立雄 2016 ^[38]	59.5 ± 5.2	59.5 ± 5.2	35	35	3	3	20.48 ± 4.85	20.52 ± 4.65	153.33 ± 7.47/ 93.57 ± 6.38	152.57 ± 7.32/ 92.87 ± 6.41	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利10 mg, qd	①② ③④
高鹏 2016 ^[39]	60.7 ± 9.2	60.4 ± 9.5	45	45	1	1	20.9 ± 4.4	20.7 ± 4.6	-	-	叶酸5 mg, tid	依那普利10 mg, bid; 左氨氯地平5 mg, qd	①④⑤
康聚贤 2016 ^[40]	57.5 ± 4.5	56.2 ± 5.1	51	47	1	1	21.39 ± 4.30	20.72 ± 4.54	176.00 ± 4.60/ 102.00 ± 3.60	175.00 ± 4.84/ 104.00 ± 3.64	叶酸2.5 mg, qd	尼莫地平40 mg, tid	①② ③⑤
赵玉红 2016 ^[41]	-	-	150	150	24	24	19.89 ± 7.31	16.87 ± 6.34	165.67 ± 12.31/ 105.57 ± 10.85	158.29 ± 9.28/ 101.02 ± 8.31	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利10~40 mg, bid ~ tid	①②③ ④⑤
康聚贤 2017 ^[42]	55.74 ± 4.69	56.12 ± 3.85	50	50	3	3	22.58 ± 3.34	23.12 ± 3.08	157.24 ± 12.65/ 93.69 ± 8.52	156.21 ± 10.97/ 94.12 ± 6.38	尼莫地平40 mg, tid+ 叶酸2.5 mg, qd	尼莫地平40 mg, bid	①② ③⑤
任春艳 2017 ^[43]	53.0 ± 8.2	54.7 ± 8.4	49	49	3	3	32.9 ± 1.9	34.5 ± 2.1	-	-	叶酸1 mg, qd	依那普利10 mg, qd	①
王玉娟 2017 ^[44]	64.09 ± 7.75	64.12 ± 7.74	108	108	6	6	22.89 ± 7.25	22.91 ± 7.23	160.27 ± 11.57/ 93.06 ± 6.72	159.53 ± 12.50/ 92.03 ± 8.10	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利10 mg, qd	①②③ ④⑤
周骏 2017 ^[45]	56.99 ± 6.28	57.33 ± 4.22	60	63	3	3	15.55 ± 3.97	15.53 ± 3.55	156.77 ± 11.09/ 103.04 ± 7.83	156.49 ± 10.23/ 102.32 ± 6.00	叶酸0.8 mg, qd	贝那普利10 mg, qd	①② ③④
段波 2018 ^[46]	35~80	37~82	56	56	6	6	21.87 ± 6.55	22.29 ± 6.85	153.96 ± 12.26/ 98.12 ± 6.89	155.64 ± 11.83/ 96.87 ± 6.68	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利10 mg, qd	①② ③⑤
龚海荣 2018 ^[47]	61.5 ± 4.2	60.9 ± 4.3	42	42	2	2	20.16 ± 3.57	20.28 ± 3.68	152.36 ± 11.26/ 98.74 ± 8.51	153.22 ± 11.48/ 98.07 ± 8.49	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利10 mg, qd	①②③ ④⑤
聂鹏 2018 ^[48]	53.0 ± 12.8	-	111	108	9	9	18.9 ± 6.5	18.2 ± 7.9	164.5 ± 9.1/ 94.8 ± 8.1	161.0 ± 8.9/ 95.4 ± 7.2	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利10 mg, qd	①②③
武建芳 2018 ^[49]	57.81 ± 5.32	57.21 ± 5.17	60	60	19	19	15.58 ± 3.86	15.47 ± 3.61	-	-	叶酸0.8 mg, qd	贝那普利10 mg, qd	①② ③④
徐辉 2018 ^[50]	64.8 ± 5.3	66.1 ± 5.4	140	147	24	24	21.8 ± 4.3	21.5 ± 4.2	150 ± 17/90 ± 15	151 ± 20/90 ± 14	叶酸0.4 mg, qd	缬沙坦80 mg, qd	①② ③④
许海华 2018 ^[51]	60.34 ± 5.56	58.79 ± 5.41	71	71	6	6	18.23 ± 5.43	17.67 ± 5.14	163.32 ± 10.55/ 98.21 ± 7.44	161.09 ± 9.47/ 96.95 ± 6.73	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利10 mg, qd	①②③ ④⑤

续表1

研究	年龄 (岁)		样本量		疗程 (月)		Hey (μmol/L)		SBP/DBP (mmHg)		干预措施		结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	
张涛 2018 [52]	59.08 ± 0	58.79 ± 0	42	46	2	2	21.87 ± 3.03	20.82 ± 3.01	162.87 ± 12.04/ 100.47 ± 12.16	163.82 ± 12.08/ 100.49 ± 12.27	叶酸5 mg, qd	依那普利10 mg, qd	①② ③⑤
陈敏 2019 [53]	65.1 ± 5.2	63.4 ± 7.8	59	57	3	3	16.4 ± 8.3	15.7 ± 6.7	134 ± 8.2/ 80.7 ± 7.4	133 ± 10.6/ 82.6 ± 6.9	叶酸0.8 mg, qd	(ACEI或ARB) + 安慰剂	①②③
李刚 2019 [54]	63.0 ± 9.2	67.0 ± 7.6	30	22	0.5	0.5	18.2 ± 6.2	18.2 ± 4.6	148.2 ± 9.6/ 68.4 ± 10.6	144.6 ± 10.2/ 70.2 ± 5.2	叶酸10 mg, tid	常规降压药物*	①
蔡嵩 2020 [55]	66.53 ± 6.00	67.32 ± 6.22	60	60	6	6	20.70 ± 3.65	20.85 ± 3.45	185.38 ± 6.12/ 98.29 ± 7.58	183.32 ± 7.21/ 96.11 ± 5.68	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利10 mg, qd	①②③ ④⑤
陈伟君 2020 [56]	a组: 67.35 ± 7.26 b组: 67.04 ± 7.23 c组: 68.12 ± 7.29	67.76 ± 7.31	a组: 20 b组: 20 c组: 20	20	3	a组: 24.86 ± 3.01 b组: 24.93 ± 3.04 c组: 25.01 ± 3.05	24.74 ± 3.00	a组: 151.37 ± 18.46/102.23 ± 11.68 b组: 151.82 ± 18.51/103.25 ± 8.11/70 c组: 152.02 ± 18.57/102.94 ± 11.65	152.24 ± 16.32/ 104.87 ± 11.42	152.24 ± 16.32/ 104.87 ± 11.42	a组: 叶酸5 mg, qd; b组: 叶酸0.8 mg, qd; c组: 叶酸0.4 mg, qd	常规降压药物*	①② ③⑤
吕红娟 2020 [57]	64.69 ± 5.63	64.54 ± 5.85	119	119	6	6	17.63 ± 1.74	17.22 ± 1.45	175.21 ± 9.51/ 138.56 ± 6.26	172.33 ± 9.45/ 136.87 ± 6.13	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利10 mg, qd	①② ③⑤
裴焱 2020 [58]	57.6 ± 3.8	57.7 ± 3.5	200	200	3	3	23.75 ± 9.06	23.58 ± 8.97	156.9 ± 8.4/91.1 ± 6.9	157.2 ± 8.6/ 90.4 ± 6.2	叶酸5 mg, tid	贝那普利10 mg, qd	①② ③⑤
任玥 2020 [59]	45 ± 7	45 ± 6	45	44	2	2	21.2 ± 2.6	22.2 ± 3.3	152 ± 10/99 ± 7	154 ± 9/ 96 ± 9	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利 (5~10) mg, qd	①② ③④
Song Zhang 2022 [60]	63.5 ± 2.2	63.9 ± 2.2	55	55	3	3	26.2 ± 3.3	24.9 ± 4.3	142.9 ± 8.5/ 76.5 ± 7.8	140.2 ± 10.7/ 78.6 ± 6.8	左旋氨氯地平2.5 mg, qd+叶酸0.8 mg, qd	左旋氨氯地平2.5 mg, qd+安慰剂	①② ③⑤
王华玲 2023 [61]	58.33 ± 10.14	59.12 ± 12.34	39	39	6	6	24.27 ± 4.52	24.78 ± 3.37	157.52 ± 11.14/ 104.23 ± 6.12	156.78 ± 12.43/ 102.44 ± 5.88	依那普利叶酸 (10, 0.8) mg, qd	依那普利10 mg, qd	①② ③④
张田玲 2024 [62]	51.9 ± 3.3	52.0 ± 3.4	88	88	2	2	20.16 ± 4.27	20.99 ± 4.82	164.77 ± 12.54/ 100.32 ± 9.01	164.55 ± 13.20/ 100.24 ± 9.20	叶酸10 mg, tid	沙库巴曲缬沙坦钠 100 mg, bid	①② ③⑤

注: T. 试验组; C. 对照组; ACEI. 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB. 血管紧张素 II 受体拮抗剂; * 常规降压药物. 原文未报告具体药物; ①Hcy; ②SBP; ③DBP; ④不良事件; ⑤其他指标, 包括叶酸、尿蛋白排泄率、血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、肾小球滤过率、神经功能缺损评分、颈动脉内-中膜厚度、内皮素-1、国立卫生研究院卒中量表、室间隔厚度、左心室舒张末期直径、左心室壁厚、左心室射血分数、双侧肢-踝动脉脉搏波传导速度、颈动脉斑块积分、OX40 配体、可溶性细胞间黏附分子-1、超敏-C 反应蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、血色素 A2、纤维蛋白原、D-二聚体、凝血酶原时间、部分凝血酶原时间、凝血酶时间、血小板计数、血流阻力指数、斑块面积、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子。“-”表示未报告。

2.2 文献质量评价

使用 Cochrane 协作网偏倚风险评价工具分析显示, 选择性报告中各项研究均为低风险偏倚; 参与者与工作人员盲法有 6 篇, 低风险和 35 篇, 未知风险偏倚; 结果评估的盲法有 6 篇, 低风险和 35 篇, 未知风险偏倚; 随机序列生成有 36 篇, 低风险 3 篇, 未知风险和 2 篇高风险偏倚; 分配隐藏有 14 篇低风险和 2 篇高风险, 其余皆为未知风险偏倚; 不完整结果数据的有 4 篇高风险和 1 篇未知风险偏倚, 其余都是低风

险偏倚; 其他偏倚有 39 篇低风险, 其余 2 篇为未知风险偏倚研究。纳入文献的风险偏倚图见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 对血浆 Hcy 的影响

纳入的 41 篇研究, 包含 6 674 例患者, 报告了叶酸联合降压药物对患者血浆 Hcy 的影响。随机效应模型 ($I^2=97.5\%$, $P<0.001$) 分析结果显示, 试验组血浆 Hcy 水平显著低于对照组 [SMD=-2.08, 95% CI (-2.46, -1.70), $P<0.001$]。具体见图 3。



图 2 纳入文献的偏倚风险图

Figure 2. Risk of bias plot for included studies

注: A. 偏倚风险矩阵图; B. 偏倚风险汇总图。

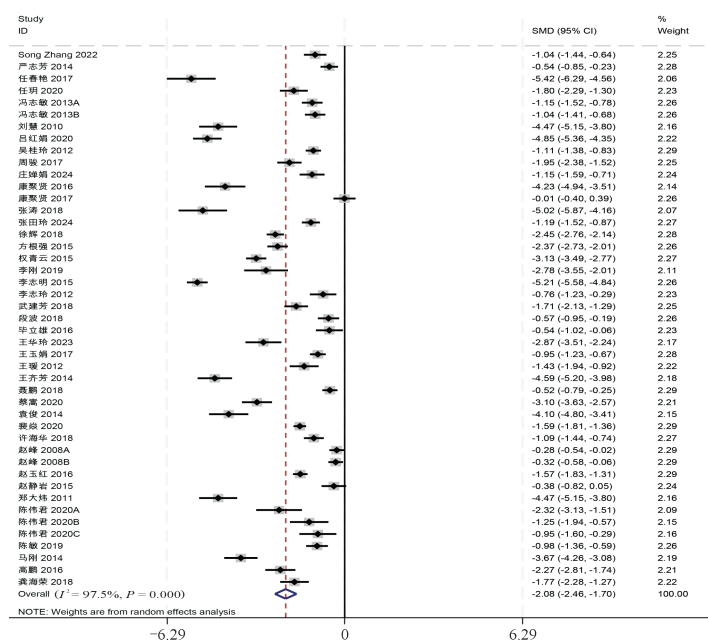


图 3 叶酸联合降压药物对患者血浆 Hcy 影响森林图

Figure 3. Forest plot of the effect of folic acid combined with antihypertensive drugs on plasma Hcy in patients

2.3.2 SBP水平变化

有31项研究 [18, 23, 26-28, 31, 33, 35, 36, 38, 40-42, 44-53, 55-62] 报告了患者的SBP水平。随机效应模型 ($I^2 = 96.9\%$, $P < 0.001$) 分析结果显示, 试验组SBP水平低于对照组 [SMD=-1.23, 95% CI (-1.57, -0.89), $P < 0.001$]。具体见图4。

2.3.3 DBP水平变化

31项研究 [18, 23, 26-28, 31, 33, 35, 36, 38, 40-42, 44-53, 55-62] 使用DBP水平评估了试验组和对照组患者的血压变化。随机效应模型 ($I^2 = 96.7\%$, $P < 0.001$)

分析结果显示, 试验组DBP显著低于对照组 [SMD = -1.18, 95%CI (-1.51, -0.86), $P < 0.001$]。具体见图5。

2.3.4 不良事件

本研究评估了降压药联合叶酸治疗后发生的不良事件, 有20篇研究 [18, 28, 29, 32, 34-39, 41, 44, 45, 47, 49-51, 55, 59, 61] 报告了不良事件发生情况, 其中脑卒中发生次数最多 (29例)。固定效应模型 ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.496$) 分析结果显示, 试验组显著低于对照组 [RR=0.47, 95% CI (0.38, 0.59),

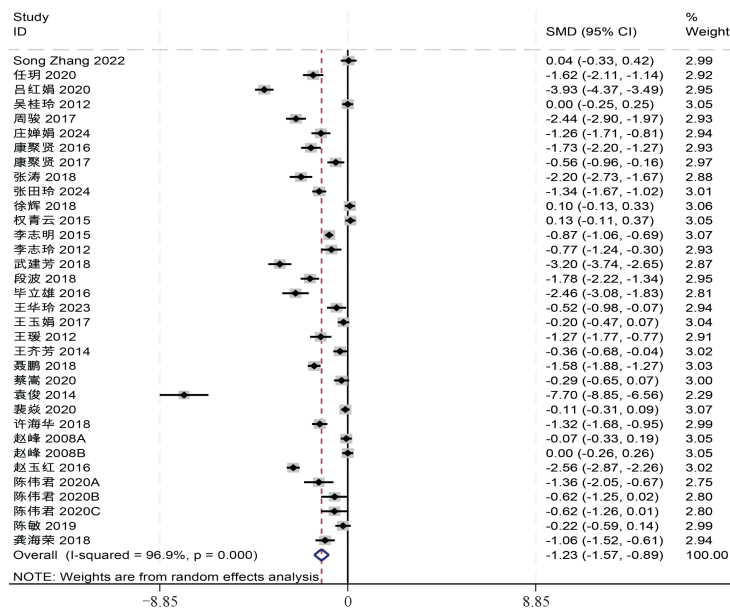


图4 叶酸联合降压药物对患者SBP影响森林图

Figure 4. Forest plot of the effect of folic acid combined with antihypertensive drugs on SBP in patients

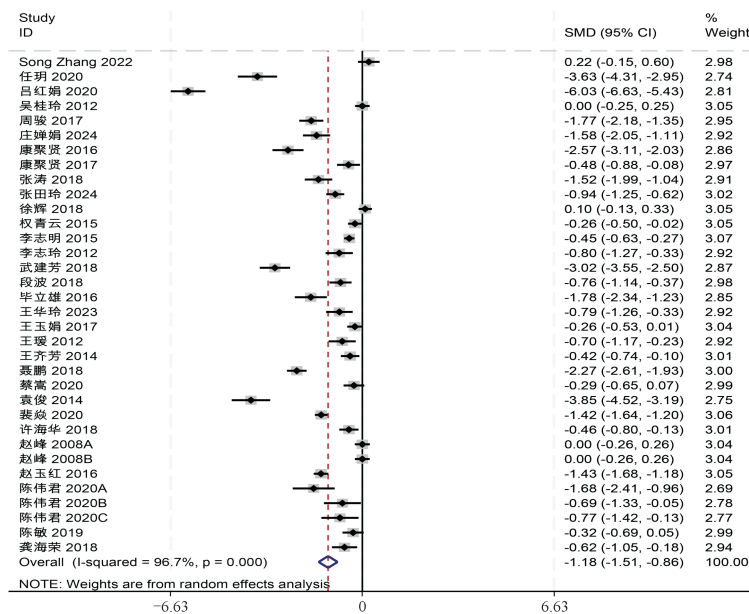


图5 叶酸联合降压药物对患者DBP影响森林图

Figure 5. Forest plot of the effect of folic acid combined with antihypertensive drugs on DBP in patients

$P < 0.05$], 具体见图6。

分层分析显示, 叶酸剂量 ≤ 0.8 mg且干预持续时间 > 6 个月的试验中, 观察到不良事件发生率较低, 效果更为显著(表2)。Hcy降低率 $\leq 25\%$ 时, 合并RR = 0.37, 95%CI (0.15, 0.90), $P = 0.030$, 而Hcy的降低率 $> 25\%$ 时, 合并RR = 0.48, 95%CI (0.38, 0.61), $P < 0.001$; 其中, 需谨慎解释Hcy降低率的结果, 其结果与相对风险发生不一致。

2.4 敏感性分析

为检验Meta分析结果的稳定性和可靠性, 对血

压和Hcy水平进行敏感性分析, 对所有的研究进行逐一排除后研究结果均未发生显著变化, 提示Meta分析结果较为稳定, Hcy水平敏感性分析见图7。

2.5 发表偏倚

对Hcy、SBP和DBP进行发表偏倚评估。漏斗图检验分析表明本研究可能存在潜在的发表偏倚(图8)。为进一步评估偏倚对合并效应量的影响, 采用“剪补”法进行敏感性分析。经过剪补法校正后结果未发生明显改变, 表明本研究发表偏倚程度较轻, Meta分析的合并效应估计结果具有一定的稳健性(图9)。

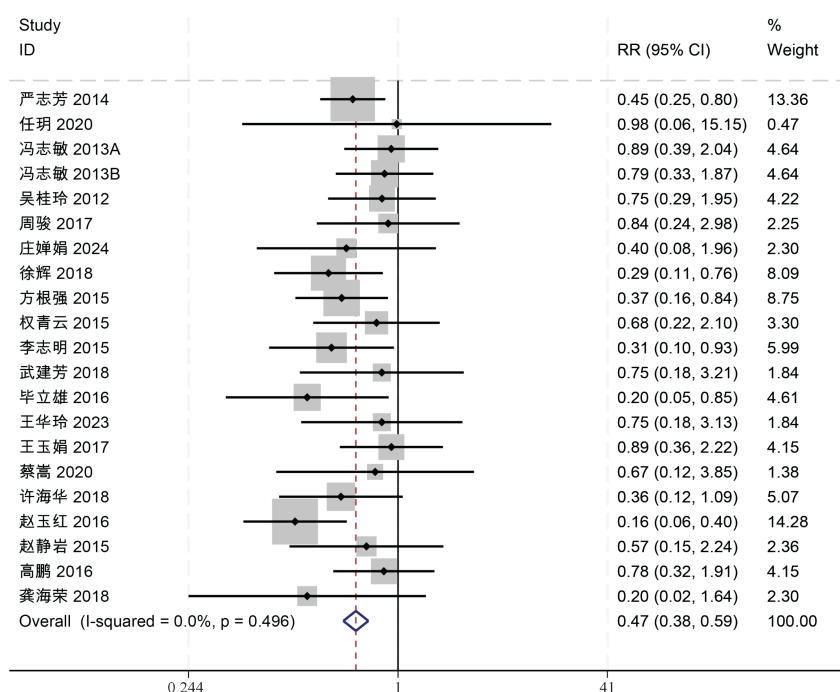


图6 不良事件的汇总分析森林图

Figure 6. Forest plot of the summary analysis of adverse events

表2 不良事件的综合相对风险和分层分析

Table 2. Overall relative risk and stratified analysis of adverse events

亚组	不良事件数/总例数		RR (95%CI)	P
	试验组	对照组		
叶酸剂量 (mg)				
≤ 0.4	15/304	32/305	0.47 (0.26, 0.85)	0.010
> 0.4 ~ ≤ 0.8	51/888	119/884	0.43 (0.31, 0.58)	< 0.001
> 0.8	37/575	66/573	0.56 (0.38, 0.81)	0.003
干预持续时间 (月)				
≤ 3	31/495	63/493	0.49 (0.33, 0.74)	< 0.001
> 3 ~ ≤ 6	17/278	27/278	0.63 (0.35, 1.13)	0.120
> 6	55/994	127/991	0.43 (0.32, 0.58)	< 0.001
Hcy降低率 (%)				
≤ 25	6/122	16/119	0.37 (0.15, 0.90)	0.030
> 25	97/1645	201/1643	0.48 (0.38, 0.61)	< 0.001

Omitted study	Hedges's g with 95% CI	P
Song Zhang 2022	-2.10 [-2.56, -1.65]	0.000
严志芳 2014	-2.11 [-2.57, -1.66]	0.000
任春艳 2017	-2.00 [-2.44, -1.57]	0.000
任玥 2020	-2.08 [-2.54, -1.63]	0.000
冯志敏 2013A	-2.10 [-2.56, -1.64]	0.000
冯志敏 2013B	-2.10 [-2.56, -1.65]	0.000
刘慧 2010	-2.02 [-2.47, -1.58]	0.000
吕红娟 2020	-2.01 [-2.45, -1.57]	0.000
吴桂玲 2012	-2.10 [-2.56, -1.64]	0.000
周璇 2017	-2.08 [-2.54, -1.62]	0.000
庄婵娟 2024	-2.10 [-2.56, -1.64]	0.000
康聚贤 2016	-2.03 [-2.48, -1.58]	0.000
康聚贤 2017	-2.12 [-2.57, -1.68]	0.000
张涛 2018	-2.01 [-2.45, -1.57]	0.000
张田玲 2024	-2.10 [-2.56, -1.64]	0.000
徐辉 2018	-2.07 [-2.53, -1.61]	0.000
方根强 2015	-2.07 [-2.53, -1.61]	0.000
权青云 2015	-2.05 [-2.51, -1.60]	0.000
李刚 2019	-2.06 [-2.52, -1.61]	0.000
李志明 2015	-2.00 [-2.44, -1.57]	0.000
李志玲 2012	-2.11 [-2.56, -1.65]	0.000
武建芳 2018	-2.09 [-2.55, -1.63]	0.000
段波 2018	-2.11 [-2.57, -1.66]	0.000
毕立雄 2016	-2.11 [-2.57, -1.66]	0.000
王华玲 2023	-2.06 [-2.52, -1.60]	0.000
王玉娟 2017	-2.10 [-2.56, -1.65]	0.000
王媛 2012	-2.09 [-2.55, -1.63]	0.000
王齐芳 2014	-2.02 [-2.47, -1.58]	0.000
聂鹏 2018	-2.11 [-2.57, -1.66]	0.000
蔡嵩 2020	-2.06 [-2.51, -1.60]	0.000
袁俊 2014	-2.03 [-2.48, -1.58]	0.000
裴焱 2020	-2.09 [-2.55, -1.63]	0.000
许海华 2018	-2.10 [-2.56, -1.64]	0.000
赵峰 2008A	-2.12 [-2.57, -1.67]	0.000
赵峰 2008B	-2.12 [-2.57, -1.67]	0.000
赵玉红 2016	-2.09 [-2.55, -1.63]	0.000
赵静岩 2015	-2.12 [-2.57, -1.66]	0.000
郑大伟 2011	-2.02 [-2.47, -1.58]	0.000
陈伟君 2020A	-2.07 [-2.53, -1.62]	0.000
陈伟君 2020B	-2.10 [-2.55, -1.64]	0.000
陈伟君 2020C	-2.10 [-2.56, -1.65]	0.000
陈敏 2019	-2.10 [-2.56, -1.65]	0.000
马刚 2014	-2.04 [-2.50, -1.59]	0.000
高鹏 2016	-2.07 [-2.53, -1.62]	0.000
龚海荣 2018	-2.09 [-2.54, -1.63]	0.000

Random-effects REML model

图7 Hcy水平的敏感性分析森林图

Figure 7. Forest plot of sensitivity analysis for Hcy levels

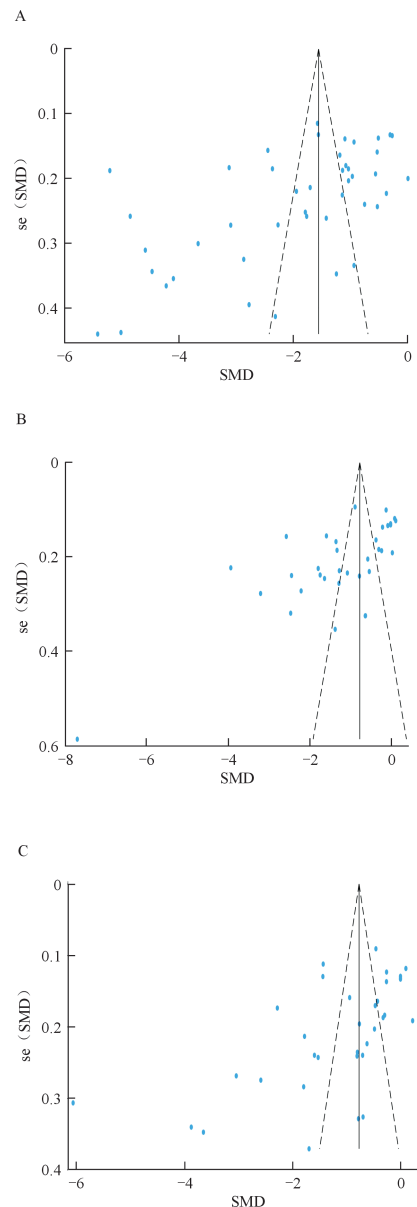


图8 Hcy、SBP和DBP水平漏斗图

Figure 8. Analytical funnel plot of Hcy, SBP and DBP levels

注: A.Hcy; B.SBP; C.DBP。

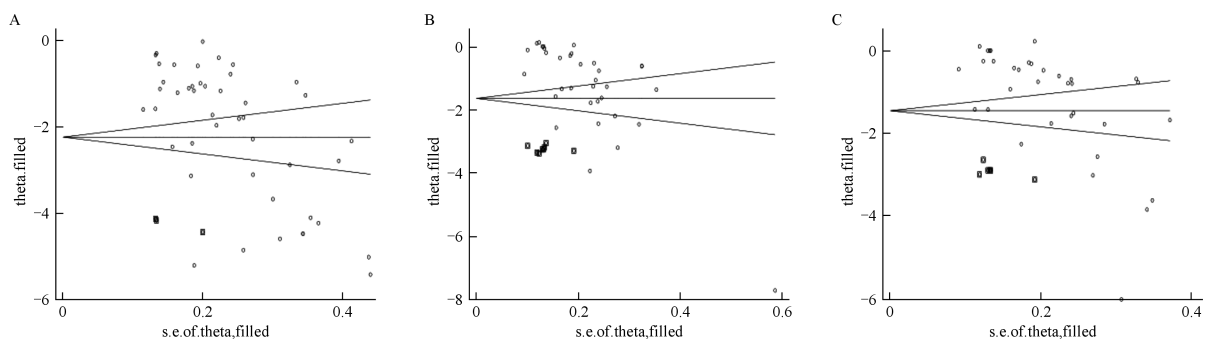


图9 剪补法调整后的Hcy、SBP和DBP水平漏斗图

Figure 9. Funnel plot of Hcy, SBP and DBP levels after adjustment using the trim-and-fill method

注: A.Hcy; B.SBP; C.DBP。

3 讨论

本 Meta 分析共纳入 41 项研究，旨在系统评估降压药联合叶酸对比单用降压药治疗高血压合并 Hhcy 患者的疗效与安全性。Meta 分析结果显示，在降低 SBP、DBP 及血浆 Hcy 水平方面，联合叶酸干预组均显著优于单纯降压药治疗组，展现出明确的协同增效作用。进一步的分层与剂量-反应分析显示。当叶酸日补充剂量维持在 $> 0.4 \sim \leq 0.8$ mg 范围内，且持续干预时间超过 6 个月时，在确保显著降低 Hcy 水平的同时，未增加额外的不良事件风险，甚至在某些报告中显示出更优的安全性，这一最佳实践窗口与部分国际指南的推荐相吻合^[63-64]。值得注意的是，亚组分析显示 Hcy 降低率 $> 25\%$ 的亚组，其不良事件相对风险 (RR = 0.48) 高于降低率 $\leq 25\%$ 的亚组 (RR = 0.37)，但 Hcy 降低可减少不良事件发生，与前期研究一致^[65]。综合表明，联合方案的疗效与安全性与叶酸剂量及干预时长密切相关。叶酸降低 Hcy 的机制明确，其作为一碳代谢的关键辅助因子，通过提供甲基促进 Hcy 再甲基化为甲硫氨酸，从而有效纠正 Hcy 代谢紊乱^[66]。

尽管疗效肯定，但本研究所整合的证据体系存在若干局限。首先，纳入研究中的联合用药方案高度同质化，绝大多数试验以 ACEI (如依那普利) 作为基础降压药。ACEI 虽有心血管保护作用，但其引发的干咳等不良反应发生率较高，在临床实践中常导致治疗依从性降低与停药^[67]。药物特异性问题可能影响联合策略在临床中的长期可持续性 with 普遍适用性，提示未来研究需探索与不同类别降压药 (如 ARB、钙通道阻滞剂和血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂) 联合的疗效与耐受性。其次，现有研究多关注血压和 Hcy 等替代终点，缺乏以心脑血管硬终点事件为主要结局的大规模长期随访证据^[68]。

从病理生理机制到临床意义层面，Hhcy 已被证实是损伤血管内皮、加剧氧化应激、促进动脉粥样硬化与血栓形成的独立危险因素，从而显著增加冠心病、脑卒中及心力衰竭等事件的风险^[69-71]。因此，通过补充叶酸有效降低 Hcy 水平，不仅是一个生化指标的纠正，更是潜在干预心血管事件链、改善患者长期预后的

重要策略。

总之，本研究为高血压合并 Hhcy 的临床管理提供了新的循证依据。建议在实践中遵循个体化原则，综合考虑患者基线 Hcy 水平、叶酸代谢能力 (如亚甲基四氢叶酸还原酶)、合并症及药物耐受性，优先考虑采用 $> 0.4 \sim \leq 0.8$ mg/d 的叶酸剂量并维持至少 6 个月的治疗方案，以期在疗效与安全性间获得最佳平衡^[72]。为最终确立该策略的净临床获益，未来亟需设计严谨、以硬终点为导向的大规模 RCT，并探索基于不同作用机制降压药物的优化联合方案，从而推动更精准临床干预策略的形成^[73-74]。

本研究存在一定的局限性，首先，纳入研究在随机序列生成、分配隐藏及盲法实施等偏倚控制方面存在不足，且仅检索中英文数据库 (未覆盖其他语种)，存在语言偏倚；同时本 Meta 分析的结局指标仅限于血压、Hcy 及不良事件，未纳入心血管硬终点，对临床决策支撑有限。需说明的是，表 1 中所列其他指标因各研究报告方式不一、数据可提取性差且涉及研究数量有限，故未纳入 Meta 分析，后续研究应进一步系统评估联合方案对这些指标的影响。其次，纳入文献绝大多数为依那普利联合叶酸与单用依那普利的比较，其他类别降压药 (如 ARB、钙通道阻滞剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂) 研究较少，且部分研究仅笼统描述对照组干预措施为常规降压药物，未明确具体降压药种类及剂量，导致无法按降压药类别进行亚组分析，无法评估不同机制降压药与叶酸的协同效应差异，联合效应可能被高估，外推需谨慎。再次，地理区域单一性。全部 41 项研究均在中国境内实施，缺乏来自其他国家和地区 (尤其是已实施全民叶酸强化政策的高收入国家及叶酸营养不良高发的中低收入国家) 的循证数据。这种地域分布的局限性不仅影响研究结论的跨人群普适性，也使得叶酸强化政策背景、遗传背景及膳食模式等关键混杂因素未能得到充分考量与控制。最后，在纳入的研究中，缺乏描述其受试者是否进行叶酸强化，有 Meta 分析证明实行叶酸强化，导致减弱补充叶酸治疗的效果^[75]。因此，最终为了更彻底地了解影响叶酸有效性的因素，未来的研究需要纳入更广泛的试验选择和更大的样本量，对叶酸治疗 Hhcy 进行更严格的评估。

参考文献

- 1 陈学英, 郑淑云. 高同型半胱氨酸血症与心血管疾病关系及治疗研究进展[J]. 河北中医, 2012, 34(8): 1257-1259. [Chen XY, Zheng SY. Research progress on the relationship between hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease and its treatment[J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 34(8): 1257-1259.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2012.08.083.
- 2 Reddy VS, Trinath J, Reddy GB. Implication of homocysteine in protein quality control processes[J]. Biochimie, 2019, 165: 19-31. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.06.019.
- 3 Wyse ATS, Bobermin LD, Santos TMD, et al. Homocysteine and gliotoxicity[J]. Neurotox Res, 2021, 39(3): 966-974. DOI: 10.1007/s12640-021-00359-5.
- 4 Alam SF, Kumar S, Ganguly P. Measurement of homocysteine: a historical perspective[J]. J Clin Biochem Nutr, 2019, 65(3): 171-177. DOI: 10.3164/jcbn.19-32.
- 5 李东晓, 张尧, 张宏武, 等. 高同型半胱氨酸血症的诊断、治疗与预防专家共识[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(6): 1-4. [Li DX, Zhang Y, Zhang HW, et al. The expert consensus on the diagnosis, treatment and prevention of hyperhomocysteinemia[J]. Journal of Rare and Uncommon Diseases, 2022, 29(6): 1-4.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2022.06.001.
- 6 Wu DF, Yin RX, Deng JL. Homocysteine, hyperhomocysteinemia, and H-type hypertension[J]. Eur J Prev Cardiol, 2024, 31(9): 1092-1103. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae052.
- 7 Han H, Wang F, Chen J, et al. Changes in biothiol levels are closely associated with Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 82(2): 527-540. DOI: 10.3233/JAD-210092.
- 8 Tsukamoto M, Hishida A, Tamura T, et al. GWAS of folate metabolism with gene-environment interaction analysis revealed the possible role of lifestyles in the control of blood folate metabolites in Japanese: the J-MICC study[J]. J Epidemiol, 2024, 34(5): 228-237. DOI: 10.2188/jea.JE20220250.
- 9 Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, et al. Homocysteine and hyperhomocysteinemia[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(16): 2948-2961. DOI: 10.2174/0929867325666180508110948.
- 10 Ji C, Yi H, Huang J, et al. Propofol alleviates inflammation and apoptosis in HCY-induced HUVECs by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5): 333. DOI: 10.3892/mmr.2021.11988.
- 11 Li J, Ge P, Zhang Q, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for postoperative ischemia in adult patients with moyamoya disease[J]. Neurosurg Rev, 2021, 44(5): 2913-2921. DOI: 10.1007/s10143-021-01512-8.
- 12 Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a Meta-analysis[J]. BMJ, 2002, 325(7374): 1202. DOI: 10.1136/bmj.325.7374.1202.
- 13 Menezo Y, Elder K, Clement A, et al. Folic acid, folic acid, 5 methyl tetrahydrofolate supplementation for mutations that affect epigenesis through the folate and one-carbon cycles[J]. Biomolecules, 2022, 12(2): 197. DOI: 10.3390/biom12020197.
- 14 Yuan S, Mason AM, Carter P, et al. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study[J]. BMC Med, 2021, 19(1): 97. DOI: 10.1186/s12916-021-01977-w.
- 15 Angelini A, Cappuccilli ML, Magnoni G, et al. The link between homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ in chronic kidney disease[J]. G Ital Nefrol, 2021, 38(4): 2021-vol4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34469084/>.
- 16 宋霞, 路孝琴. 叶酸对社区慢性病伴高同型半胱氨酸血症患者血清HCY水平的影响[J]. 继续医学教育, 2023, 37(9): 177-180. [Song X, Lu XQ. Effect of folic acid on serum HCY levels in community patients with chronic diseases complicated with hyperhomocysteinemia[J]. Continuing Medical Education, 2023, 37(9): 177-180.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-6763.2023.09.045.
- 17 隋小芳, 王娜, 庞诗琴, 等. 叶酸在H型高血压治疗中的研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(22): 130-133. [Sui XF, Wang N, Pang SQ, et al. Research progress of folic acid in the treatment of H-type hypertension[J]. China Modern Doctor, 2023, 61(22): 130-133.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2023.22.031.
- 18 庄婵娟. 叶酸联合降压药治疗高同型半胱氨酸血症合并高血压的临床效果分析[J]. 中国社区医师, 2024, 40(11): 6-8. [Zhuang CJ. Clinical effect analysis of folic acid combined with antihypertensive drugs in the treatment of hyperhomocysteinemia complicated with hypertension[J]. Chinese Community Doctors, 2024, 40(11): 6-8.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-6659.2024.11.002.
- 19 王艳芳. 不同剂量叶酸联合维生素B₁₂治疗老年高血压合并高同型半胱氨酸血症的临床效果[J]. 中外医药研究, 2024, 3(10): 64-66. [Wang YF. Clinical effect of different doses of folic acid combined with vitamin B₁₂ in the treatment of elderly hypertension complicated with hyperhomocysteinemia[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2024, 3(10): 64-66.] DOI: 10.3969/j.issn.2096-6229.2024.10.022.
- 20 任炳楠. BHMT和CBS基因多态性与叶酸治疗HHcy效果的关联性研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2019. <http://cdmd.cnki.com.cn/article/cdmd-10459-1019142893.htm>.
- 21 Amir-Behghadami M, Janati A. Population, intervention, comparison, outcomes and study (PICOS) design as a framework to formulate eligibility criteria in systematic reviews[J]. Emerg Med J, 2020, 37(6): 387. DOI: 10.1136/emered-2020-209567.
- 22 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- 23 赵锋, 李建平, 王淑玉, 等. 高血压人群基线同型半胱氨酸水平对依那普利叶酸片降压及降同型半胱氨酸疗效的分析[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(42): 2957-2961. [Zhao F, Li JP, Wang SY, et al. Effect of baseline homocysteine level on the antihypertensive and homocysteine-lowering efficacy of enalapril-folic acid tablet in hypertensive population[J]. National Medical Journal of China, 2008, 88(42): 2957-2961.] DOI: 10.3321/j.issn.0376-2491.2008.42.003.
- 24 刘慧, 李海剑, 李玉东, 等. 叶酸对伴有高同型半胱氨酸血症的高血压患者内生肌酐清除率的影响[J]. 临床荟萃, 2010, 25(2): 156-157. [Liu H, Li HJ, Li YD, et al. Effect of folic acid on endogenous creatinine clearance rate in hypertensive patients with hyperhomocysteinemia[J]. Clinical Focus, 2010, 25(2): 156-

- 157.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CihQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjkyMDI2MDYxMDIwMjYwNjEwMTYxMjM4Eg1sY2hjMjAxMDAyMDIzGgh3eXhlMXlhcQ%3D%3D>.
- 25 郑大炜, 刘志远. 叶酸对H型高血压患者内生肌酐清除率的影响[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(6): 67-68. [Zheng DW, Liu ZY. Effect of folic acid on endogenous creatinine clearance rate in patients with H-type hypertension[J]. Journal of Medical Forum, 2011, 32(6): 67-68.] DOI:CNKI:SUN:HYYX.0.2011-06-030.
- 26 李志玲, 徐新伟, 刘玉梅, 等. 缬沙坦联合叶酸对老年高血压肾病患者降压及降同型半胱氨酸的临床研究[J]. 中国实用医药, 2012, 7(22): 1-4. [Li ZL, Xu XW, Liu YM, et al. Clinical study of valsartan combined with folic acid on blood pressure and homocysteine reduction in elderly hypertensive patients with nephropathy[J]. China Practical Medicine, 2012, 7(22): 1-4.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2012.22.001.
- 27 王瑗. 马来酸依那普利叶酸片复合制剂治疗伴有血浆同型半胱氨酸升高的原发性高血压患者的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(10): 522-523. [Wang Y. Efficacy observation of enalapril maleate folic acid compound tablet in the treatment of essential hypertension patients with elevated plasma homocysteine[J]. Guide of China Medicine, 2012, 10(10): 522-523.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2012.10.389.
- 28 吴桂玲, 王利民. 依那普利叶酸片与依那普利片在H型高血压病患者中降压及降低同型半胱氨酸的疗效比较[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(21): 51-53. [Wu GL, Wang LM. Comparison of efficacy between enalapril-folic acid tablet and enalapril tablet in reducing blood pressure and homocysteine in patients with H-type hypertension[J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2012, 39(21): 51-53.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2012.21.021.
- 29 冯智敏, 雷露雯, 刘家欣. 叶酸对伴有高同型半胱氨酸血症高血压患者的脑梗死发病率的影响研究[J]. 中国药房, 2013, 24(26): 2447-2449. [Feng ZM, Lei LW, Liu JX. Effect of folic acid on the incidence of cerebral infarction in hypertensive patients with hyperhomocysteinemia[J]. China Pharmacy, 2013, 24(26): 2447-2449.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.08.16.
- 30 马刚, 何灿辉. 马来酸依那普利叶酸片的降压作用及对血清同型半胱氨酸、炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(12): 1630-1632, 1635. [Ma G, He CH. Antihypertensive effect of enalapril maleate folic acid tablet and its influence on serum homocysteine and inflammatory factors[J]. Journal of Hainan Medical University, 2014, 20(12): 1630-1632, 1635.] DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20141030.004.
- 31 王齐芳, 黄文生, 田克瑶, 等. 叶酸对伴有高同型半胱氨酸血症的农村高血压患者内生肌酐清除率的影响[J]. 社区医学杂志, 2014, 12(14): 41-42. [Wang QF, Huang WS, Tian KY, et al. Effect of folic acid on endogenous creatinine clearance rate in rural hypertensive patients with hyperhomocysteinemia[J]. Journal of Community Medicine, 2014, 12(14): 41-42.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CihQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjkyMDI2MDYxMDIwMjYwNjEwMTYxMjM4Eg9zcXl4enoyMDE0MTQwMTcaCDY2MjFnbG9m>.
- 32 严志芳. 高龄H型高血压患者脑梗死的复发相关因素及药物治疗分析[J]. 中国药业, 2014, 23(23): 117-118. [Yan ZF. Analysis of recurrence factors and drug treatment of cerebral infarction in elderly patients with H-type hypertension[J]. China Pharmaceuticals, 2014, 23(23): 117-118.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zgyy201423065>.
- 33 袁俊. 马来酸依那普利叶酸片对伴H型高血压急性脑梗死患者的影响[J]. 井冈山大学学报(自然科学版), 2014, 35(3): 86-88. [Yuan J. Effect of enalapril maleate folic acid tablet on acute cerebral infarction patients with H-type hypertension[J]. Journal of Jinggangshan University (Natural Science Edition), 2014, 35(3): 86-88.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-8085.2014.03.020.
- 34 方根强. 叶酸干预治疗对H型老年高血压患者Hey水平和心血管事件的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2015, 12(5): 32-35. [Fang GQ. Effect of folic acid intervention on Hey level and cardiovascular events in elderly patients with H-type hypertension[J]. Journal of Hunan Normal University (Medical Science), 2015, 12(5): 32-35.] DOI: CNKI:SUN:HNYG.0.2015-05-012.
- 35 李志明, 申健, 刘锦光, 等. 叶酸联合降压药对高同型半胱氨酸血症高血压患者临床疗效的研究[J]. 现代医院, 2015, 15(10): 25-28. [Li ZM, Shen J, Liu JG, et al. Clinical efficacy of folic acid combined with antihypertensive drugs in patients with hyperhomocysteinemia and hypertension[J]. Modern Hospital, 2015, 15(10): 25-28.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2015.10.008.
- 36 权青云, 张愉, 孙鹏, 等. 依那普利叶酸片对H型高血压病人颈动脉粥样硬化斑块的影响[C]. 北京: 第十六届全军神经内科学专业学术会议论文集, 2015: 174.
- 37 赵静岩. 依那普利联合叶酸治疗老年性高血压预防再次卒中临床效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2015, 15(A2): 194, 197. [Zhao JY. Clinical effect analysis of enalapril combined with folic acid in the treatment of senile hypertension to prevent recurrent stroke[J]. World Latest Medicine Information (Electronic Version), 2015, 15(A2): 194, 197.] DOI: CNKI:SUN:WMIA.0.2015-A2-146.
- 38 毕立雄. 依那普利叶酸片在H型高血压病防治中的临床应用效果观察[J]. 云南医药, 2016, 37(6): 692-694. [Bi LX. Clinical application effect observation of enalapril-folic acid tablet in the prevention and treatment of H-type hypertension[J]. Medicine and Pharmacy of Yunnan, 2016, 37(6): 692-694.] DOI: CNKI:SUN:YNY.0.2016-06-045.
- 39 高鹏. 叶酸片治疗高同型半胱氨酸血症合并原发性高血压的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(6): 1-2, 5. [Gao P. Clinical efficacy of folic acid tablet in the treatment of hyperhomocysteinemia complicated with essential hypertension[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2016, 9(6): 1-2, 5.] DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.06.001.
- 40 康聚贤, 张培. 早期联合治疗H型高血压急性脑梗死临床效果观察[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(17): 2641-2643. [Kang JX, Zhang P. Clinical effect observation of early combined treatment for acute cerebral infarction with H-type hypertension[J]. Modern Medicine and Health, 2016, 32(17): 2641-2643.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.17.007.
- 41 赵玉红, 孙红凤, 林秀恩, 等. 早期干预及综合管理高同型半

- 胱氨酸血症人群对高血压并发症防治及血糖的影响研究[J]. 中国社区医师, 2016, 32(16): 170-171,173. [Zhao YH, Sun HF, Lin XE, et al. Effect of early intervention and comprehensive management of hyperhomocysteinemia population on prevention of hypertension complications and blood glucose[J]. Chinese Community Doctors, 2016, 32(16): 170-171,173.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2016.16.108.
- 42 康聚贤, 张培, 马赞英, 等. 尼莫地平联合叶酸治疗伴H型高血压急性脑梗死的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(9): 1115-1118. [Kang JX, Zhang P, Ma YY, et al. Clinical study of nimodipine combined with folic acid in the treatment of acute cerebral infarction with H-type hypertension[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2017, 15(9): 1115-1118.] DOI:10.3969/j.issn.1672-1349.2017.09.034.
- 43 任春艳, 刘文忠. 叶酸联合依那普利治疗高同型半胱氨酸血症高血压的疗效分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(22):13-14. [Ren CY, Liu WZ. Efficacy analysis of folic acid combined with enalapril in the treatment of hyperhomocysteinemia and hypertension[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2017, 10(22): 13-14.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.22.008.
- 44 王玉娟, 张弘, 刘坤, 等. 马来酸依那普利叶酸片复合制剂治疗H型高血压病疗效观察[J]. 当代医学, 2017, 23(10): 8-10. [Wang YJ, Zhang H, Liu K, et al. Efficacy observation of enalapril maleate folic acid compound tablet in the treatment of H-type hypertension[J]. Contemporary Medicine, 2017, 23(10): 8-10.] DOI:10.3969/j.issn.1009-4393.2017.10.003.
- 45 周骏, 朱海, 秦忠. 叶酸联合贝那普利治疗高血压合并高同型半胱氨酸血症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1273-1276. [Zhou J, Zhu H, Qin Z. Clinical study of folic acid combined with benazepril in the treatment of hypertension complicated with hyperhomocysteinemia[J]. Drugs & Clinic, 2017, 32(7): 1273-1276.] DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.025.
- 46 段波. 依那普利对伴高同型半胱氨酸血症高血压患者血压、心功能及HCY水平的影响[J]. 首都食品与医药, 2018, 25(12): 41. [Duan B. Effect of enalapril on blood pressure, cardiac function and HCY level in hypertensive patients with hyperhomocysteinemia[J]. Capital Food Medicine, 2018, 25(12): 41.] <https://wap.cnki.net/touch/web/Journal/Article/YYS201812036.html>.
- 47 龚海荣, 梅光艳. 依那普利叶酸片治疗H型高血压的疗效和安全性评价[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(4): 128-130. [Gong HR, Mei GY. Efficacy and safety evaluation of enalapril-folic acid tablet in the treatment of H-type hypertension[J]. China Continuing Medical Education, 2018, 10(4): 128-130.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2018.04.070.
- 48 聂鹏. 马来酸依那普利叶酸片治疗H型高血压的疗效观察[J]. 中国社区医师, 2018, 34(1): 24,26. [Nie P. Efficacy observation of enalapril maleate folic acid tablet in the treatment of H-type hypertension[J]. Chinese Community Doctors, 2018, 34(1): 24, 26.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2018.1.12.
- 49 武建芳. 叶酸联合贝那普利治疗高血压合并高同型半胱氨酸血症的临床效果观察[J]. 医药前沿, 2018, 8(34): 135-136. [Wu JF. Clinical effect observation of folic acid combined with benazepril in the treatment of hypertension complicated with hyperhomocysteinemia[J]. Medical Frontier, 2018, 8(34): 135-136.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2018.34.118.
- 50 徐辉, 郑淑萍, 黄芬, 等. 叶酸联合缬沙坦治疗伴有高同型半胱氨酸血症的原发性高血压疗效分析[J]. 慢性病学杂志, 2018, 19(S1): 7-10. [Xu H, Zheng SP, Huang F, et al. Efficacy analysis of folic acid combined with valsartan in the treatment of essential hypertension with hyperhomocysteinemia[J]. Journal of Chronic Diseases, 2018, 19(S1): 7-10.] DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2018.s1.004.
- 51 许海华, 徐明星, 王砚青, 等. 马来酸依那普利叶酸片对高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化的影响及相关机制研究[J]. 世界临床药物, 2018, 39(8): 549-554. [Xu HH, Xu MX, Wang YQ, et al. Effect of enalapril maleate folic acid tablet on carotid atherosclerosis in patients with hypertension and hyperhomocysteinemia and related mechanism study[J]. World Clinical Drugs, 2018, 39(8): 549-554.] DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001305.
- 52 张涛, 陈劭. 依那普利联合叶酸片对42例H型高血压患者血管内皮功能、血清生化指标的影响[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2018, 27(8): 682-685. [Zhang T, Chen M. Effect of enalapril combined with folic acid tablet on vascular endothelial function and serum biochemical indexes in 42 patients with H-type hypertension [J]. Journal of Logistics University of PAP (Medical Edition), 2018, 27(8): 682-685.] DOI: CNKI:SUN:WUXB.0.2018-08-012.
- 53 陈敏, 王剑波, 朱惠仙, 等. 社区综合干预治疗H型高血压的效果评估[J]. 上海医药, 2019, 40(18): 35-38. [Chen M, Wang JB, Zhu HX, et al. Effect evaluation of community comprehensive intervention in the treatment of H-type hypertension[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2019, 40(18): 35-38.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2019.18.011.
- 54 李刚. 降同型半胱氨酸治疗对高血压动脉硬化性脑梗死合并高同型半胱氨酸血症患者的效果分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(36): 85-87. [Li G. Effect analysis of homocysteine-lowering therapy on patients with hypertensive arteriosclerotic cerebral infarction complicated with hyperhomocysteinemia[J]. China Practical Medicine, 2019, 14(36): 85-87.] DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.36.046.
- 55 蔡嵩, 郑成, 宫海滨, 等. 依那普利叶酸片治疗伴有高同型半胱氨酸血症原发性高血压卒中患者临床疗效[J]. 慢性病学杂志, 2020, 21(1): 24-27. [Cai S, Zheng C, Gong HB, et al. Clinical efficacy of enalapril-folic acid tablet in the treatment of stroke patients with essential hypertension and hyperhomocysteinemia[J]. Journal of Chronic Diseases, 2020, 21(1): 24-27.] DOI: 10.13555/j.cnki.c.j.2025.12.001.
- 56 陈伟君, 黄国飞, 叶金汉, 等. 叶酸辅助治疗对伴高同型半胱氨酸血症高血压患者颈动脉硬化的影响[J]. 广州医科大学学报, 2020, 48(1): 31-34. [Chen WJ, Huang GF, Ye JH, et al. Effect of folic acid adjuvant therapy on carotid atherosclerosis in hypertensive patients with hyperhomocysteinemia[J]. Journal of Guangzhou Medical University, 2020, 48(1): 31-34.] DOI: 10.

- 3969/j.issn.2095-9664.2020.01.08.
- 57 吕红娟. 马来酸依那普利叶酸片对高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化的影响及相关机制研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(31): 72-73. [Lyu HJ. Effect of enalapril maleate folic acid tablet on carotid atherosclerosis in patients with hypertension and hyperhomocysteinemia and related mechanism study[J]. Cardiovascular Disease Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Electronic), 2020, 8(31): 72-73.] DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.31.051.
- 58 裴焱, 袁先仙. 叶酸补充干预对原发性高血压伴同型半胱氨酸血症患者Hcy水平影响研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(8): 1386-1389. [Pei Y, Yuan XX. Effect of folic acid supplementation intervention on Hcy level in patients with essential hypertension and homocysteinemia[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2020, 27(8): 1386-1389.] DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.08.025.
- 59 任玥. 马来酸依那普利叶酸治疗中青年H型高血压的观察[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(22): 3764-3765. [Ren Y. Observation of enalapril maleate folic acid in the treatment of young and middle-aged H-type hypertension[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2020, 20(22): 3764-3765.] DOI: 10.11655/zgywylc.2020.22.021.
- 60 Zhang S, Wang T, Wang H, et al. Effects of individualized administration of folic acid on prothrombotic state and vascular endothelial function with H-type hypertension: a double-blinded, randomized clinical cohort study[J]. Medicine, 2022, 101(3): e28628. DOI: 10.1097/MD.00000000000028628.
- 61 王华玲. 马来酸依那普利叶酸片治疗H型高血压的临床分析[J]. 中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生, 2023(5): 54-57. [Wang HL. Clinical analysis of enalapril maleate folic acid tablet in the treatment of H-type hypertension[J]. Chinese Science and Technology Journal Database (Citation Edition) Medicine and Health, 2023(5): 54-57.] <https://www.cqvip.com/doc/journal/1000003693719?sign=173049ca3749dc9284d571ab4d270645b4ee27efa6da424449d7f03130a8dcfc&expireTime=1798361689151&resourceId=1000003693719&type=1>.
- 62 张田玲, 孙晓琳, 孙彩丽. 沙库巴曲缬沙坦钠片联合叶酸治疗对H型高血压患者血压、sdLDL-C水平及血浆Hcy的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(2): 383-386. [Zhang TL, Sun XL, Sun CL. Effect of sacubitril/valsartan sodium tablet combined with folic acid on blood pressure, sdLDL-C level and plasma Hcy in patients with H-type hypertension[J]. Journal of Molecular Diagnostics and Therapy, 2024, 16(2): 383-386.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2024.02.043.
- 63 那一凡, 谭玲. 叶酸在治疗高同型半胱氨酸血症相关疾病中的合理应用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(4): 508-512. [Na YF, Tan L. Rational application of folic acid in the treatment of hyperhomocysteinemia-related diseases[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2021, 21(4): 508-512.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.04.030.
- 64 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. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.01.001.
- 65 Wang WW, Wang XS, Zhang ZR, et al. A Meta-analysis of folic acid in combination with anti-hypertension drugs in patients with hypertension and hyperhomocysteinemia[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 585. DOI: 10.3389/fphar.2017.00585.
- 66 Yang HT, Lee M, Hong KS, et al. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Intern Med, 2012, 23(8): 745-754. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.07.004.
- 67 Vukadinović D, Vukadinović AN, Lavall D, et al. Rate of cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105(3): 652-660. DOI: 10.1002/cpt.1241.
- 68 韦小未, 张俊峰. 心血管事件残余风险研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(19): 3516-3519. [Wei XW, Zhang JF. Research progress on residual risk of cardiovascular events[J]. Medical Recapitulate, 2015, 21(19): 3516-3519.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.19.022.
- 69 Wang Y, Jin Y, Wang Y, et al. The effect of folic acid in patients with cardiovascular disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(37): e17095. DOI: 10.1097/MD.00000000000017095.
- 70 Hou H, Zhao H. Epigenetic factors in atherosclerosis: DNA methylation, folic acid metabolism, and intestinal microbiota[J]. Clin Chim Acta, 2021, 512: 7-11. DOI: 10.1016/j.cca.2020.10.032.
- 71 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60854-X.
- 72 Chen P, Tang L, Song Y, et al. Association of folic acid dosage with circulating unmetabolized folic acid in Chinese adults with H-type hypertension: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial[J]. Front Nutr, 2023, 10: 1191610. DOI: 10.3389/fnut.2023.1191610.
- 73 Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks[J]. Nutrients, 2021, 13(12):4562. DOI: 10.3390/nu13124562.
- 74 Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health[J]. Nutr Metab (Lond), 2017, 14: 78. DOI: 10.1186/s12986-017-0233-z.
- 75 Kaye AD, Jeha GM, Pham AD, et al. Folic Acid Supplementation in patients with elevated homocysteine levels[J]. Adv Ther, 2020, 37(10): 4149-4164. DOI: 10.1007/s12325-020-01474-z.

收稿日期: 2026年04月03日 修回日期: 2026年05月18日
本文编辑: 李阳 洗静怡