

叶酸在治疗高同型半胱氨酸血症相关疾病中的合理应用

那一凡*, 谭玲#(北京医院药学部, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)04-0508-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.04.030

摘要 同型半胱氨酸是蛋氨酸代谢通路上的中间代谢产物, 多年来的研究结果已证明高同型半胱氨酸血症与高血压、脑卒中、抑郁、阿尔茨海默病、糖尿病周围神经病变及慢性肾脏病等疾病的发生有关。尽管叶酸可以有效降低体内同型半胱氨酸水平, 但在治疗高同型半胱氨酸血症相关疾病中可能存在超适应证、超剂量等不合理用药现象。建议临床在应用叶酸时, 应采取规范的给药剂量及实施个体化用药。

关键词 叶酸; 高同型半胱氨酸血症; 剂量

Rational Application of Folic Acid in the Treatment of Diseases Related to Hyperhomocysteinemia

NA Yifan, TAN Ling (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT Homocysteine is an intermediate metabolite in the metabolic pathway of methionine. Over the years, researches have proved that hyperhomocysteinemia is related to the occurrence of diseases such as hypertension, stroke, depression, Alzheimer's disease, diabetic peripheral neuropathy and chronic kidney disease. Although folic acid can effectively reduce the level of homocysteine in the body, it may have off-label indications, overdose and other irrational phenomena in the treatment of diseases related to hyperhomocysteinemia. It is suggested that standard dosage and individualized administration of folic acid should be adopted in clinical application.

KEYWORDS Folic acid; Hyperhomocysteinemia; Dose

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种与半胱氨酸关系的四碳含硫氨基酸, 是能量代谢和许多需甲基化反应的重要中间产物。当体内叶酸缺乏时, Hcy 代谢受阻导致血液中存留过多, 形成高同型半胱氨酸血症^[1]。过高的 Hcy 水平具有“毒性”, 其主要危害包括损伤血管内皮细胞、诱发氧化应激反应、改变脂质代谢及血栓形成等, 从而导致的疾病也是多方面的^[2]。叶酸本质是一种 B 族维生素, 可从食物中获取, 多年来主要用于治疗巨幼红细胞性贫血及妊娠期妇女预防新生儿神经管缺陷^[3]。叶酸也是 Hcy 甲基化途径的重要辅酶, 对 Hcy 的代谢发挥主要调节作用, 可有效降低血浆 Hcy 水平, 最常用方案是联合补充叶酸、维生素 B₁₂ 及维生素 B₆。近年来, 降 Hcy 治疗的研究结果进一步充实了叶酸及其他 B 族维生素补充治疗的循证医学证据。美国心脏协会在《缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作预防指南》^[4]中将 Hcy 水平 >10 μmol/L 作为高同型半胱氨酸血症的诊断标准。《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》将高同型半胱氨酸血症的诊断标准修订为 Hcy 水平 ≥15 μmol/L^[5]。尽管叶酸应用于高同型半胱氨酸血症相关疾病已有很长时间, 其降低 Hcy 水平的疗效也十分明确, 但叶酸在治疗高同型半胱氨酸血症相关疾病中的应用并不规范, 可能存在超适应证、超剂量等不合理用药现象, 可能

影响治疗效果, 甚至导致不良反应发生。本文通过查阅相关文献资料, 试述叶酸在治疗高同型半胱氨酸血症相关疾病中的依据及合理剂量。

1 高同型半胱氨酸血症与高血压

高血压已成为我国患病率较高、致残率较高及疾病负担较重的慢性疾病。有医师在长期医疗实践中发现, 单纯以血压水平作为指标来控制和治疗高血压, 往往不能有效地降低心脑血管事件风险。现有的研究结果显示, 我国高血压患者普遍存在高 Hcy、低叶酸现象^[5]。

《中国临床合理补充叶酸多学科专家共识》^[6]认为, 对于高 Hcy 水平的高血压患者, 为降低首次脑卒中发生风险, 推荐叶酸单药或含叶酸的固定复方制剂(I 类推荐, A 级证据); 建议 1 日服用叶酸 0.8 mg 或联合服用维生素 B₁₂ 可以达到降低 Hcy 水平的最佳效果(II a 类推荐, A 级证据)。在《H 型高血压诊断与治疗专家共识》^[7]中同样推荐含有叶酸 0.8 mg 的固定复方抗高血压药。研究结果显示, 马来酸依那普利叶酸片 10.8、10.4 mg 降低血压和 Hcy 水平的有效率分别为 17.1%、13.2%, 复方制剂不同剂量的有效率均显著优于依那普利, 且相关不良事件发生率与依那普利相似, 提示马来酸依那普利叶酸片可有效降低轻中度原发性高血压病患者的血压和 Hcy 水平^[8-9]。另有研究结果显示, 马来酸依那普利与叶酸的复方制剂降低 Hcy 水平的疗效显著优于抗高血压药与叶酸联合应用^[10]。

* 药师。研究方向: 医院药学。E-mail: yifan_na@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: tanling642003@126.com

2 高同型半胱氨酸血症与脑卒中

Hcy 通过增加颈动脉内膜中层厚度等多种机制参与动脉粥样硬化形成,随着血浆 Hcy 水平升高,心脑血管事件发生率显著升高。大量的流行病学资料均证实,高 Hcy 水平是心脑血管疾病的独立危险因素。Li 等^[11]的一项荟萃分析结果提示,补充叶酸可降低 10% 的脑卒中风险和 4% 的整体心血管疾病风险。中国脑卒中一级预防试验(CSPPT)结果显示,经过平均 4.5 年的依那普利叶酸片(10.8 mg)治疗,脑卒中绝对风险降低 0.7%,相对风险降低 21%^[12]。

关于叶酸在脑卒中一级和二级预防中的疗效,也有充足的循证证据。Lonn 等^[13]发表的 HOPE-2 研究报告显示,补充 B 族维生素(口服叶酸 2.5 mg+维生素 B₁₂ 1 mg+维生素 B₆ 50 mg)的患者,其 Hcy 水平平均降低了 2.4 μmol/L(安慰剂组增加了 0.8 μmol/L),其发生脑卒中的风险降低 25%,但对于脑卒中的严重程度没有影响。Toole 等^[14]的研究(VISP)对比了给予高剂量叶酸(口服叶酸 2 mg+维生素 B₁₂ 0.4 mg+维生素 B₆ 25 mg)与低剂量叶酸(口服叶酸 20 μg+维生素 B₁₂ 6 μg+维生素 B₆ 200 μg)人群的终点结局,发现尽管高剂量组人群 Hcy 水平较低剂量组降低 2 μmol/L,但两组人群卒中复发风险相近。

3 高同型半胱氨酸血症与抑郁

抑郁症是以显著而持久的心境低落为主要临床特征的可逆性心境障碍疾病。Hcy 导致抑郁症的机制可能与高 Hcy 水平影响某些神经递质水平的调节及氧化应激导致神经毒性或甲基化通路功能障碍有关^[15-16]。随着对 Hcy 研究的不断深入,已发现抑郁症患者血清 Hcy 水平较正常成人高。Zhou 等^[17]的研究结果显示,老年抑郁症患者血浆 Hcy 水平明显高于正常对照组,并且提示血浆 Hcy 水平是抑郁症的一个独立危险因素。Saraswathy 等^[18]进行的一项针对印度人群的研究结果显示,高同型半胱氨酸血症导致的焦虑或抑郁风险显著增加。其他相关研究结果也证实,血浆 Hcy 水平较高的人群患抑郁症的风险是正常人群的 2 倍以上。

Coppen 等^[19]的研究结果也发现,患者 1 日口服氟西汀 20 mg 和叶酸 0.5 mg,治疗 10 周后与对照组(服用氟西汀 20 mg+安慰剂)相比疗效显著提高,且有 93.9% 的女性患者对氟西汀治疗表现出更好的反应,提示补充叶酸可改善患者对抗抑郁药的反应,提高治疗效果。2010 年一项随机、双盲、对照试验(VITATOPS-DEP)结果显示,脑卒中患者 1 日服用叶酸 2 mg、维生素 B₆ 25 mg 和维生素 B₁₂ 0.5 mg,其罹患重度抑郁症的风险显著低于安慰剂组,提示长期补充 B 族维生素可做为脑卒中后抑郁的预防用药^[20]。我国尚未进行大规模的临床研究,仅有小型临床研究证明其有效性。李玉梅等^[21]的研究结果证实,伴抑郁症的 H 型高血压患者服用马来酸依那普利叶酸片复方制剂 10.8 mg 4 周后,与对照组(仅服用马来酸依那普利 10 mg)相比,其血浆 Hcy 水平及抑郁症均有显著改善。

4 高同型半胱氨酸血症与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD 是 >65 岁老年人群常见的一种神经系统疾病,>75 岁人群中 25%~50% 发生痴呆。目前尚无针对 AD 的明确或

特效的治疗,只能通过干预诱发 AD 的危险因素来达到预防或延缓其进展的作用^[22-23]。已有证据证明 Hcy 是认知功能损害和痴呆的一个重要但可干预的危险因素,这一观点现已形成国际共识^[24]。当 Hcy 长期处于较高水平时,其可通过激活 N-甲基-D-天门冬氨酸受体而引起神经细胞毒性,导致海马神经元损伤,进而导致认知障碍或痴呆的发生^[25]。

Chen 等^[26]的一项队列研究结果显示,高 Hcy 水平与 AD 和痴呆的风险升高有关。Ma 等^[27]进行的一项病例对照研究结果也证实,轻度认知障碍和 AD 患者血清叶酸、维生素 B₁₂ 水平明显低于正常对照组,但血浆 Hcy 水平高于正常对照组,提示在我国老年人群中,低叶酸、维生素 B₁₂ 水平及高 Hcy 水平与 AD 有较强相关性。王琳琳等^[28]进行的一项随机对照试验结果发现,脑梗死后认知障碍患者在常规药物治疗的基础上加用叶酸 15 mg/d 联合甲钴胺 1.5 mg/d,连续治疗 6 周后,与对照组相比,其认知能力显著改善。Jager 等^[29]和 Durga 等^[30]的研究结果均显示,与对照组相比,使用叶酸 0.8 mg/d 治疗可减缓轻度认知障碍患者的认知能力衰退。

迄今为止,尽管已有相关研究结果证实 Hcy 水平升高可导致 AD 患者认知受损,但对于单纯应用叶酸或联合其他 B 族维生素能否减缓痴呆患者的认知功能减退,仍存在争议。Scott 等^[31]在其研究中给予 AD 患者 1 日叶酸 5 mg,治疗一段时间后与对照组相比,仅在改善记忆力和简易精神状态检查量表(mini mental status examination, MMSE)评分方面显示出积极作用,在改善认知功能方面未表现出明显优势。陈红等^[32]给予 AD 患者叶酸 5 mg/d 和维生素 B₁₂ 500 μg/d 干预治疗 8 周,与治疗前相比,尽管患者血浆 Hcy 水平明显降低,但 MMSE 评分并无明显差异。Chen 等^[33]进行的一项随机对照研究中,给予正在使用盐酸多奈哌齐治疗的 AD 患者叶酸 1.25 mg/d,治疗 6 个月后,与对照组相比,加用叶酸的患者认知能力显著提高但 Hcy 水平并未降低。上述研究结果提示,叶酸治疗可能对轻度 AD 患者有效,对中度 AD 患者则无效,也可能其治疗 AD 的机制并非是由于降低了体内 Hcy 水平。因此,对于叶酸是否对 AD 具有预防或治疗作用,期待更多的循证证据。

5 高同型半胱氨酸血症与糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)

DPN 是糖尿病患者常见的并发症之一,其发病率可高达 60%~90%,还可并发局部溃疡、坏疽甚至截肢等后果,严重影响糖尿病患者的生活质量^[34]。DPN 的发病机制比较复杂,目前尚未完全阐明,但已有研究结果发现,高 Hcy 水平与 DPN 的起病和发展有一定的相关性。

Ambrosch 等^[35]进行的一项 65 例小样本病例对照研究结果发现,Hcy 与 DPN 病变的患病率独立相关;李剑波等^[36]进行的一项病例对照研究结果发现,血浆 Hcy 水平与我国 2 型糖尿病患者 DPN 发生独立相关,Hcy 水平每增加 4 μmol/L,就可显著增加 DPN 病变的风险。上述研究结果提示,Hcy 水平可能是诱发 DPN 的独立危险因素。

马叶萍等^[37]的一项病例对照研究结果显示,高 Hcy 水平的 DPN 患者服用叶酸 5 mg/d、甲基维生素 B₁₂ 1.5 mg/d、维生素 B₆ 30 mg/d,治疗 3 个月后,与治疗前相比,尽管 Hcy 水平明

显示降低,但 DPN 症状(神经传导速度)改善效果并不理想。闫洪领等^[38]进行的回顾性病例对照研究结果也显示,给予高 Hcy 水平的 DPN 患者肌内注射甲钴胺注射液 500 μg 并服用叶酸 5 mg/d,治疗 28 d 后,DPN 症状改善并不明显。以上结果说明,尽管高 Hcy 水平是导致 DPN 的一个重要危险因素,但叶酸单独或联合应用于治疗 DPN 是否有效仍然存在争议,需要更多的临床研究。

6 高同型半胱氨酸血症与慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)

近年来,CKD 的患病率不断升高,已逐渐成为全球公共健康问题,调查结果显示,我国 CKD 患者总数高达 1.195 亿人^[39]。高同型半胱氨酸血症可通过损伤血管内皮、刺激血管平滑肌细胞增生等作用诱导肾小球功能异常,进而导致终末期肾衰竭^[40]。

张楠等^[41]在我国住院人群中进行的一项 6 681 例样本量的横断面研究结果显示,Hcy 与肾功能存在显著的相关性,并且在女性、相对年轻及肾功能较差的人群中,这种相关性更为显著。中国脑卒中一级预防研究(CSPPT)肾脏亚研究中发现,给予高血压患者来酸依那普利叶酸片 10.8 mg,可在降低 Hcy 水平的同时使 CKD 进展风险和估算肾小球率滤过率(eGFR)分别降低 56%和 44%^[42]。

但也有研究得出了相反的结论。Zoungas 等^[43]随机给予 315 例慢性肾衰竭(chronic renal failure,CRF)患者叶酸 15 mg/d 治疗后,与对照组相比,尽管 Hcy 水平降低了 19%,但两组患者在动脉粥样硬化进展、心血管发病率及死亡率方面没有显著差异。Heinz 等^[44]随机给予 4 110 例肾移植患者复合维生素(叶酸 5 mg、维生素 B₁₂ 1 mg 和维生素 B₆ 50 mg)后,与对照组(维生素 B₁₂ 2 μg、维生素 B₆ 1.4 mg)相比,尽管 Hcy 水平显著降低,但并没有延缓心血管疾病发病、降低全因死亡率或透析依赖性肾衰竭风险。

虽然高 Hcy 水平是 CKD 的独立危险因素之一,但对于叶酸是否能够延缓甚至逆转 CKD 尚不能确定。这可能有 2 个方面的原因:一方面,自 1998 年以来,美国等西方国家就已经开始在其生产的食品中强制添加叶酸,而我国未采取该项措施,导致我国患者体内叶酸基础浓度较美国等西方国家相对偏低或不足,因此在进行叶酸补充治疗中,我国患者往往表现出更大的获益。另一方面,显示叶酸治疗失败的临床试验纳入的患者多为终末期肾病或肾移植患者,其肾功能已经严重受损且不可逆,此时再进行叶酸强化治疗,效果有限。

7 讨论

由上述研究不难看出,体内 Hcy 升高是上述疾病的危险因素之一,理论上降低血液 Hcy 水平可延缓或控制上述疾病的发生或发展,而叶酸降低 Hcy 水平疗效确切,对于高同型半胱氨酸血症是一种有效且经济的治疗方法。但是,在叶酸治疗上述高同型半胱氨酸血症相关疾病的临床研究中发现,叶酸仅对 H 型高血压、脑卒中及抑郁症有确切的治疗效果,且我国高血压合理用药指南、脑血管病一级预防等权威机构的共识和指南均推荐高血压伴高 Hcy 水平的患者以及脑卒中一级、二级预防的患者应用马来酸依那普利叶酸片,推荐剂量为 10.8 或 10.4 mg。叶酸在治疗抑郁症方面,虽然临床研究结果

显示患者获益,但在我国缺乏大规模的临床研究。《中国临床合理补充叶酸多学科专家共识》^[6]中推荐,抑郁患者在服用抗抑郁药尤其是 5-羟色胺再摄取抑制剂的基础上补充叶酸(建议叶酸 0.5~2.5 mg/d),可提高药物的反应性(II a 类推荐,B 级证据)。对于 AD、DPN 和 CKD,叶酸的疗效尚存在争议,临床证据并不充足。

同时,叶酸的临床应用存在不规范之处。陶依然等^[45]组织了一项针对门诊患者口服叶酸片超适应证用药的调查分析,发现在开具叶酸片 5 mg 患者的诊断中,高血压、脑血管病分别占 11.26%和 9.47%,这明显超出了我国相关指南的推荐剂量。一项荟萃分析结果也证实,服用叶酸 0.8 mg/d 已基本达到最好的降低 Hcy 水平的作用,而服用叶酸 0.2 和 0.4 mg 可达到最大效果的 60%和 90%,>0.8 mg/d 的叶酸剂量并不能进一步降低 Hcy 水平,叶酸与维生素 B₁₂ 联合服用比单独服用能更大幅度降低血浆 Hcy 水平^[46]。在诊断为肾功能不全和 DPN 的患者中,开具叶酸 5 mg 的处方分别占 1.13%和 1.1%,神经内科开具叶酸 5 mg 的处方中也包括诊断为 AD 的患者。但《中国临床合理补充叶酸多学科专家共识》^[6]中建议,认知障碍及 CKD 患者在无叶酸缺乏证据时不提倡常规服用叶酸,除非患者合并叶酸缺乏,可考虑使用叶酸单药(0.8 mg/d)或包含叶酸的固定复方制剂。

综上所述,叶酸在临床应用于高同型半胱氨酸血症相关疾病时,应注意其适应证和给药剂量,尽可能做到个体化用药。盲目使用高剂量叶酸甚至超适应证用药,不仅不能使患者获益,还有可能造成不良反应,甚至导致药害事件的发生。另外,从提高药物治疗水平和经济性来看,建议尽快出台相关指南或专家共识,以确保用药的规范性。

参考文献

- [1] 熊雄.轻中度高血压患者血清叶酸、Hcy 水平与 MTHFR C677T 及 MTRR A66G 多态性的相关性研究[D].昆明:昆明医科大学,2018.
- [2] 郑知刚.补充叶酸:防治高同型半胱氨酸血症[J].中老年保健,2020(1):20-21.
- [3] 张婷睿,余宏杰,陈秋桐,等.个体化叶酸补充对备孕妇女血清叶酸、同型半胱氨酸水平及新生儿结局的影响[J].广西医学,2020,42(12):1512-1516.
- [4] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014, 45(7):2160-2236.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [6] 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].中国医学前沿杂志:电子版,2020,12(11):19-37.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
 - [10] 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.
 - [11] Li Y, Huang T, Zheng Y et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Am Heart Assoc, 2016,5(8):e003768. doi: 10.1161/JAHA.116.003768.
 - [12] 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.
 - [13] 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.
 - [14] 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.
 - [15] Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2015, 29(6):522-528.
 - [16] 马天雪,赵玉娟. 高血压合并高同型半胱氨酸血症与焦虑抑郁关系的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(28):3185-3188.
 - [17] Zhou H, Zhong X, Chen B, et al. Interactive effects of elevated homocysteine and late-life depression on cognitive impairment [J]. J Affect Disord, 2020, 277:212-217.
 - [18] Saraswathy KN, Ansari SN, Kaur G, et al. Association of vitamin B₁₂ mediated hyperhomocysteinemia with depression and anxiety disorder: A cross-sectional study among Bhil indigenous population of India [J]. Clin Nutr ESPEN, 2019, 30:199-203.
 - [19] Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial [J]. J Affect Disord, 2000, 60(2):121-130.
 - [20] Almeida OP, Marsh K, Alfonso H, et al. B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP trial [J]. Ann Neurol, 2010, 68(4):503-510.
 - [21] 李玉梅,陈文东,周冰洁. 马来酸依那普利叶酸片对H型高血压患者认知功能及抑郁量化指标的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(6):560-562.
 - [22] Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders [J]. Ageing Res Rev, 2019, 49:144-164.
 - [23] Roostaei T, Felsky D, Nazeri A, et al. Genetic influence of plasma homocysteine on Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2018, 62:243. e7-243. e14.
 - [24] Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, et al. Homocysteine and dementia: an international consensus statement [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(2):561-570.
 - [25] 李英杰,王冰洁,王秋芬. 同型半胱氨酸与阿尔茨海默病相关性的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(23):4612-4617.
 - [26] Chen S, Honda T, Ohara T, et al. Serum homocysteine and risk of dementia in Japan [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(5):540-546.
 - [27] Ma F, Wu T, Zhao J, et al. Plasma homocysteine and serum folate and vitamin B₁₂ Levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a case-control study [J]. Nutrients, 2017, 9(7):725.
 - [28] 王琳琳,陈春友,仇晨峰,等. 脑梗死后认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸水平关系及叶酸联合甲钴胺的干预作用[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(22):7-8.
 - [29] de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2012, 27(6):592-600.
 - [30] Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, 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.
 - [31] Scott TM, Rogers G, Weiner DE, et al. B-vitamin therapy for kidney transplant recipients lowers homocysteine and improves selective cognitive outcomes in the randomized FAVORIT ancillary cognitive trial [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2017, 4(3):174-182.
 - [32] 陈红,孔伶俐,郑占杰,等. 叶酸、维生素B₁₂干预对阿尔茨海默病精神障碍患者血浆同型半胱氨酸的影响[J]. 中国老年保健医学, 2017, 15(3):8-10.
 - [33] Chen H, Liu S, Ji L, et al. Folic acid supplementation mitigates Alzheimer's disease by reducing inflammation: a randomized controlled trial [J]. Mediators Inflamm, 2016: 5912146. doi: 10.1155/2016/5912146.
 - [34] Allen MD, Doherty TJ, Rice CL, et al. Physiology in Medicine: neuromuscular consequences of diabetic neuropathy [J]. J Appl Physiol (1985), 2016, 121(1):1-6.
 - [35] Ambrosch A, Dierkes J, Lobmann R, et al. Relation between homocysteinaemia and diabetic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus [J]. Diabet Med, 2001, 18(3):185-192.
 - [36] 李剑波,成玉泽,石敏,等. 血浆同型半胱氨酸与2型糖尿病外周神经病变的相关性[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(1):14-17.
 - [37] 马叶萍,孙新芳,俞钟明,等. 甲基维生素B₁₂联合叶酸与维生素B₆治疗糖尿病周围神经病变15例[J]. 医药导报, 2008, 27(8):938-939.
 - [38] 闫洪领,张爱华,李慧琼,等. 甲钴胺联合叶酸治疗糖尿病周围神经病变合并高同型半胱氨酸血症的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(36):5087-5089.
 - [39] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379(9818):815-822.
 - [40] 杨清华,于峰. 高同型半胱氨酸血症与肾脏疾病的研究进展[J]. 中国血液净化, 2017, 16(9):619-622.
 - [41] 张楠,翁浩宇,易铁慈,等. 6681例住院患者同型半胱氨酸与肾功能相关性研究[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(6):557-561.
 - [42] Xu X, Qin X, Li Y, et al. Efficacy of folic acid therapy on the progression of chronic kidney disease: the renal substudy of the China stroke primary prevention trial [J]. JAMA Intern Med, 2016, 176(10):1443-1450.
 - [43] Zoungas S, McGrath BP, Branley P, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation

- Trial (ASFAST) in chronic renal failure; a multicenter, randomized, controlled trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(6): 1108-1116.
- [44] Heinz J, Kropf S, Domröse U, et al. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease; results of a randomized controlled trial[J]. Circulation, 2010, 121(12): 1432-1438.
- [45] 陶依然, 于芝颖, 黄琳, 等. 门诊患者口服叶酸片超适应证用药调查分析[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(14): 1158-1162.
- [46] Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine; a meta-analysis of the randomized trials[J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82(4): 806-812. (收稿日期: 2021-01-01)

(上接第 507 页)

- [12] 甘肃省卫生厅. 甘肃省中药炮制规范[S]. 1980 年版. 兰州: 甘肃人民出版社, 1980: 55-56.
- [13] 云南省卫生厅. 云南省中药饮片炮制规范[S]. 1986 年版. 昆明: 云南科技出版社, 1986: 83-85.
- [14] 江西省卫生厅药政管理局. 江西省中药炮制规范[S]. 1991 年版. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 71-72.
- [15] 河北省革命委员会商业局医药供应站, 中国科学院植物研究所, 卫生部中医研究院. 河北中药手册[M]. 北京: 科学出版社, 1970: 361-363.
- [16] 上海市卫生局. 上海市中药饮片炮制规范[S]. 1980 年版. 上海科学技术出版社, 1983: 62-63.
- [17] 吉林省卫生厅. 吉林省中药炮制标准[S]. 1986 年版. 长春: 吉林科学技术出版社, 1987: 23.
- [18] 陕西省革命委员会卫生局商业局. 陕西中草药[M]. 北京: 科学出版社, 1971: 368-371.
- [19] 晋江地区医药研究所, 晋江地区医药分公司. 晋江地区中药炮制[M]. 1980: 31.
- [20] 浙江省卫生厅. 浙江省中药饮片炮制规范[S]. 1986 年版. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1986: 96-97.
- [21] 湖南省卫生厅. 湖南省中药材炮制规范[S]. 1983 年版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1983: 55-57.
- [22] 江苏省卫生局. 江苏省中药饮片炮制规范[S]. 1980 年版. 南京: 江苏科学技术出版社, 1980: 71-72.
- [23] 福建省卫生厅. 福建省中药炮制规范[S]. 1988 年版. 福州: 福建科学技术出版社, 1988: 261-262.
- [24] 山东省卫生厅. 山东省中药炮制规范[S]. 1990 年版. 济南: 山东科学技术出版社, 1991: 55-56.
- [25] 贵州省食品药品监督管理局. 贵州省中药饮片炮制规范[S]. 2005 年版. 贵阳: 贵州科技出版社, 2005: 78-80.
- [26] 重庆市食品药品监督管理局. 重庆市中药饮片炮制规范及标准[S]. 2006 年版. 重庆: 重庆市食品药品监督管理局, 2006: 117-119.
- [27] 上海市食品药品监督管理局. 上海市中药饮片炮制规范[S]. 2008 年版. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 246-247.
- [28] 范崔生全国名老中医药专家传承工作室. 樟树药帮中药传统炮制法经验集成及饮片图鉴[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 118.
- [29] 陈雪, 王冬阁, 冯正平, 等. 胆巴浸泡在附子加工中固形作用的探究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10): 2384-2388.
- [30] 吴贵婵, 黄天银, 陈美. 1 例口服胆巴急性中毒患者的救治护理[J]. 当代护士: 中旬刊, 2019, 26(8): 153-155.
- [31] 张存艳, 刘红梅, 魏蔼玲, 等. 基于“增效-减毒”的附子盐制辅料比较研究[J]. 中国药房, 2020, 31(10): 1223-1227.
- [32] 李哈, 张广平, 马梦, 等. 心脏药代酶的附子-甘草配伍减毒机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 59-64.
- [33] 王律韵, 杨洁红, 张宇燕, 等. 附子与甘草配伍减毒增效的物质基础初探[J]. 中国中医急症, 2011, 20(2): 248-250.
- [34] 国伟, 谭鹏, 秦语欣, 等. 淡附片 HPLC 特征图谱的研究及炮制前后比较[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2968-2970.
- [35] 国伟, 谭鹏, 吴月娇, 等. 双辅料炮制对盐附子传统性状和酯型生物碱的影响[J]. 中成药, 2015, 37(6): 1289-1293.
- [36] 张金莲, 谢日健, 罗文华, 等. 建昌帮特色辅料“糠”应用形式及其与药共制的作用[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(2): 57-58, 67.
- [37] 王小平, 胡志方, 肖小梅, 等. 江西建昌帮不同附子炮制品中 6 种酯型生物碱的含量比较研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(7): 1622-1624.
- [38] 熊秋韵, 张慧琼, 谢晓芳, 等. 附子不同炮制品对风湿寒痹类风湿关节炎大鼠的急性毒性试验研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2): 149-158.
- [39] 宋·王衮. 博济方[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 67.
- [40] 符纯清, 武桐, 吴伯伶, 等. 附子与干姜配伍研究的科学内涵探析[J]. 首都食品与医药, 2016, 23(16): 80-81.
- [41] 曾代文, 彭成, 余成浩, 等. 附子干姜组分配伍对急性心衰心阳虚证大鼠血流动力学的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 93-96.
- [42] 袁小平. 豆腐在中药炮制中的重要应用[C]//中华中医药学会中药炮制分会 2011 年学术年会论文集, 2011: 80-83.
- [43] 赵维良, 严爱娟, 黄琴伟, 等. 草乌豆腐法炮制工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(1): 107-110.
- [44] 武乐, 张钰祺, 易炳学, 等. 附子江西特色炮制品种“临江片”初探[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(3): 690-692.
- [45] 张莲, 杨崇康, 罗启鹏, 等. 乌头地上部分非二萜生物碱类成分研究[J]. 中草药, 2020, 51(3): 588-593.
- [46] 彭兰, 张序晴, 王志琪, 等. 附子-甘草对离体大鼠衰竭心脏的影响及其指纹图谱研究[J]. 中南药学, 2019, 17(3): 379-383.
- [47] 史梦召, 马小宁, 杨宏超, 等. 基于荧光光谱探讨“附子性毒, 得甘草后解”的机制[J]. 河北中医药学报, 2020, 35(2): 36-38.
- [48] 叶强, 刘雨诗, 刘红梅, 等. 不同炮制工艺对附子生物碱类成分的影响[J]. 中成药, 2019, 41(3): 601-607.
- [49] 王哲. 炮附片和炒附片炮制方法传承与规范化应用研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [50] 凡若楠, 钟凌云, 于武华, 等. 江西建昌帮阴附片和阳附片对阳虚小鼠棕色脂肪组织的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14): 72-77.
- [51] 熊秋韵, 李梦婷, 缪璐琳, 等. 附子不同炮制品抗炎、镇痛和提高免疫功能作用的比较研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 123-127.
- [52] 明·张景岳. 本草正[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 107.
- [53] 张存梯, 顾树华. 吴附子[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 187. (收稿日期: 2021-01-13)