



北京大学第一医院霍勇被举报， 该如何守护我国 3 亿患者的平安？

早前，网络流传一封据说来自于心血管领域著名专家胡大一的举报信，实名举报北京大学第一医院院长霍勇，列举的“罪行”包括在药品依叶片审批过程中的不当行为。这个消息一度登上各大平台的热搜。那么，依叶片究竟是何方神药？它背后的依据，补充叶酸能降低高血压患者中风风险，是否有足够的科学证据支持？其曾经高昂的价格是否是物有所值？所有的这些疑云，在热闹的网络纷争之后，依然笼罩在我国 3 亿高血压患者的心头。

高血压（高于 120/80 mm Hg）是中风（又称为脑卒中）的一个重要风险因素。2018 年国际学术期刊 NEJM 的一项报告 [1] 显示，中国人一生中患中风的发病率高达 39.3%，位居全球首位。最新 2023 中国脑卒中防治报告显示，中国 40 岁以上人群现有脑卒中患者达 1242 万，平均 10 秒就有一人初发或复发中风，一分钟内就有 2 人因中风不治身亡。对于中国人群来说，中风是一种高发病率，高致残率，高复发率，高致死率，以及高经济负担的疾病。而对于我国的高血压患者，如何控制血压，如何降低中风风险，成为了要命的话题。

为什么补充叶酸可以预防高血压患者中风风险？

如果高血压伴随高同型半胱氨酸（hyperhomocysteinemia, Hhcy, 俗称“高血同”），即称为“H 型高血压”，是中风的一种独立风险因素。同型半胱氨酸是蛋氨酸代谢所产生的中间产物。一些研究 [2] 发现其会对内皮细胞造成损伤，导致氧化应激等，因而血液总同型半胱氨酸（total Hcy, tHcy）水平升高，会增加中风的风险。

作为中间产物，同型半胱氨酸可被进一步代谢，如重新生成蛋氨酸，其中就需要叶酸等维生素参与反应。血液中叶酸水平不足可能导致高同型半胱氨酸水平升高，其中一种名为亚甲基四氢叶酸还原酶（MTHFR）的叶酸代谢酶的活性水平对总同型半胱氨酸水平有显著影响。于是，人们提出了“给伴随高同型半胱氨酸的高血压患者补充叶酸等维生素，以降低他们发生中风风险”的观点。

那么，这个观点得到哪些科学证据的支持？

2015 年，中国中风一级预防试验（CSPPT）团队在 JAMA 上发表了一项研究报告 [3]。参与研究的受试人群是 20702 位中国高血压、没有心血管病史的患者。试验组每天服用降压药伊那普利（Enalapril）10 mg，同时补充 0.8 mg 叶酸，对比组单独服用降压药伊那普利，以考察叶酸补充剂对预防中风的效果。经过约 4 年随访发现，与对照组相比，试验组可降低约 20% 的中风风险。

2018 年，CSPPT 项目团队在 JACC 上发表了另一篇论文 [4]，10789 位高血压患者参与了试验，其中 5408 人采用“叶酸+伊那普利”联合方案。结果显示，对高血压患者而言，血小板计数低兼具高同型半胱氨酸（大于 15 $\mu\text{mol/L}$ ）人群的首发中风的风险更高，联合方案则可显著使中风风险相对降低约 70%。

此外，两项包含 CSPPT 数据的综述分析 [5-6] 都表明，为高血压患者补充叶酸等维生素，可以降低其中风风险约 10%-15%。

然而，在全球的同类研究中出现了不同的声音

2006 年，NEJM 一篇论文 [7] 讲述了加拿大学者在—项名为 HOPE 2（Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 study）的大型研究项目对叶酸补充剂的评估结果。5522 位五十五岁以上人群参与了试验，他们患有心血管病或糖尿病，其中试验组（2758 人）每天补充叶酸（2.5 mg）以及维生素 B6, B12，持续了平均 5

年。研究者对试验数据进行分析得出结论，补充叶酸维生素可显著降低血液总同型半胱氨酸浓度，并降低中风风险。但研究者在论文中强调，这一结果需谨慎解读，很可能是因为在队列中发生中风案例过少，造成了统计偏差。

【延伸阅读：为什么加拿大的面粉添加了叶酸？】研究发现，叶酸不足会增加新生儿神经管发育缺陷（neural tube defects, NTD）风险。因此，自 1998 年开始于美国，实行在面粉面包等强制添加叶酸计划（0.14mg/100g 面包等产品），使得每天从饮食摄入叶酸由 0.288mg 升高为 0.55mg，以期降低新生儿神经管发育缺陷风险。这就使得这些国家人群的血液叶酸水平显著增高（平均约高 20nmol/L）。

也有人认为，HOPE2 研究中没有得出叶酸降低中风风险，是因为加拿大以及美国在面粉添加了叶酸，使得当地居民叶酸水平较高。但与中国相似，英国也没有叶酸强制添加计划。SEARCH 是英国进行的降低血液胆固醇与同型半胱氨酸对心血管疾病防治效果的大型研究项目。2010 年，英国 SEARCH 团队在 JAMA 上发表了一篇报告 [8]，对参与 SEARCH 试验项目的 12064 位有心梗病史的，平均 64.2 岁的人群的数据进行分析。结果表明，每天补充叶酸（2 mg）和维生素 B12（1 mg），进行长达 6.7 年的随访，发现这样的做法可显著降低心梗病史人群的血液同型半胱氨酸水平，但对中风或冠心病没有显著影响。

多项荟萃分析（meta-analyses）[9-10] 显示，补充叶酸对主要血管疾病或单独某一疾病没有显著影响，或者未被研究证实具有确切效果。

总体而言，证明补充叶酸有效的研究大多来自中国，而国外的研究大多认为证据不足，是因为我国人民特有的“体质”吗？

著名医学机构瑞典卡罗琳斯卡研究所 2021 在 BMC Medicine 发表一项孟德尔随机研究 [11] 得出，遗传因素对血液同型半胱氨酸水平影响相当显著，因为携带 C667T 突变的 MTHFR 酶活性显著减弱，具有更高的血液同型半胱氨酸浓度，并具有高的卒中的风险。

针对中国居民的研究 [12-13] 证实，中国人群中 MTHFR 叶酸代谢酶的基因呈现多态性，也就是说，C667T 突变高频出现，TT 型突变居民中占比较高（约占 21%，并呈现出北方高南方低显著地理分布特征）。这一现象会导致中国居民血液同型半胱氨酸浓度偏高，人群中高同型半胱氨酸的比例比其它地区的居民高。

但突变基因型如何影响高血压患者中风风险，现有的研究并没有给出一致的结论。发表于 IEJ 的研究 [12] 表示，TT 型突变群体高同型半胱氨酸水平比正常 CC 型显著高，使得 TT 型患者中风的风险高出 13%；但发表在 Stroke 上的研究 [13] 却认为，TT 型患者初发中风的风险比 CC/CT 型患者低。在此基础上谈论“叶酸补充剂是否能针对中国人群降低高血压患者中风风险”可能还为时尚早。

正是由于缺乏一致性的研究结论，各国指南并没认可叶酸补充剂的作用

由于不同试验结果之间产生了相当大差异甚至相反的结论，如 Martí-Carvajal 在 2017 一篇综述指出那样 [6]，包括美国心血管协会，欧洲心血管指南委员会在内的各国当局并没有认同叶酸等维生素预防心血管疾病的作用。但也受到了一些学者的质疑 [14-15]，认为现有的指南忽视了众多关于叶酸补充剂，尤其是中国 CSPPT 项目的报告。

最新版中国心血管疾病一级防治共识与指南，其中防范心血管疾病风险的因素并没有提及补充叶酸的建议。中国脑血管病防治指南最新版也提到，叶酸与其他 B 族维生素预防中风风险的效果有待验证。

如果说，直到现在都是学术争论；那么，一份专家共识将焦点指向了可能的经济利益冲突

2021 年发表的一项研究 [16]，对中国 31 省 11 万多人群数据统计分析得出，血清同型半胱氨酸浓度中位数为 10.9 $\mu\text{mol/L}$ ，界定高同型半胱氨酸的标准是“血清同型半胱氨酸浓度高于 15 $\mu\text{mol/L}$ ”，其人群占比约 14%，H-高血压占比约 25%。但令人不解的是，2016 年由中华医学会联合中华医师协会制定高血压伴随高同型半胱氨酸（也就是 H 型高血压）诊断与治疗专家共识，将高血同界定在“血清同型半胱氨酸浓度高于 10 $\mu\text{mol/L}$ ”，由此造成高达 70% 高血压人群被诊断为“H 型高血压患者”。这被质疑“为了给相关的药物市场造势”。

而推出的依叶片确实“价格不菲”

高血压作为包括中风在内很多疾病的重要风险因素，日常服用降压药也成了这些高血压群体繁重的经济负担。

依叶片是 2008 年由中国药监局批准上市的原创单片复方制剂，是常规降压药马来酸依那普利与叶酸的组合。扬子江药业生产的马来酸依那普利，集采价格是 8.93 元一盒（10 mg*16 片），网上售价大概是 15~20 元，平均每片折合 1 元多。0.8 mg 规格叶酸的价格折合约 0.2 元。而依叶片一盒（10 片，每片含依那普利 10 mg，叶酸 0.8 mg）平均需要 50 元，折合每片 5 元，患者成本约是单品药的 5 倍。

同样的问题也存在于另一个相关产品就是氨氯地平叶酸片，其商品名叫氨叶片。它是常用降压药氨氯地平与叶酸组合的复方制剂。氨叶片药价也比单纯降压药贵了 5 倍（网上售价氨叶片 28 片要约 60 元，单纯氨氯地平或苯磺酸氨氯地平售价 11 元）。

对常年服用降压药的人群而言，5 倍的成本增加绝不是一笔小数目。尤其在“效果没有定论”，“可以有单品药替代”的情况下，如此高昂的售价难免被人诟病“一切都是生意”。

过度摄入叶酸可能有额外的健康风险

2017 年发表一项研究 [17] 指出，摄入过高叶酸与维生素 B12 有较显著副作用。复旦大学的团队在 2022 年发表的一项研究 [18] 发现，叶酸摄入过高会导致小鼠因诱导产生的肝癌生长更为迅速。有研究 [19] 认为，与蔬菜水果所含天然叶酸不同，叶酸补充剂可能会阻碍具生物活性的还原型叶酸（5-甲基四氢叶酸）通过血脑屏障（BBB），因而有增加神经疾病的风险。研究人员建议，通过摄入天然果蔬等绿色食物补叶酸等维生素更安全和健康，也更经济。

心血管疾病本来就是一个十分复杂的事情，中风当然也不例外。网络争论纷争背后的信息熙熙攘攘，患者心急如焚期待一个解答。虽然目前的研究还不足以让我们盖棺定论，但 5GH Foundation 团队和我们的伙伴希望，通过更加透明的研究进展信息，帮助患者们做出更合理的决策。

5GH Foundation 团队提醒读者：请遵循医嘱使用药物，和接受医学治疗。

参考文献:

1. 10.1056/NEJMoa1804492
2. 10.1161/01.atv.20.7.1704
3. 10.1001/jama.2015.2274
4. 10.1016/j.jacc.2018.02.072
5. 10.1161/JAHA.116.003768
6. 10.1002/14651858.CD006612.pub5
7. 10.1056/NEJMoa060900
8. 10.1001/jama.2010.840
9. 10.1001/archinternmed.2010.348
10. 10.1016/j.jacc.2020.09.619
11. 10.1186/s12916-021-01977-8
12. 10.1093/ije/dyad147
13. 10.1161/STROKEAHA.116.015324
14. 10.2147/PGPM.S426421
15. 10.1161/STROKEAHA.122.038640
16. 10.1007/s11684-021-0871-4
17. 10.1016/S1474-4422(17)30180-1
18. 10.1038/s41392-022-01017-8
19. 10.1111/j.1471-4159.2007.05095.x