

培哌普利联合吲达帕胺治疗盐敏感性高血压的临床研究

王 菲

上海市虹口区江湾镇街道社区卫生服务中心, 上海 200434

摘要: **目的** 探讨培哌普利联合吲达帕胺对盐敏感性和非盐敏感性高血压的临床疗效和安全性。**方法** 将上海市虹口区江湾镇街道社区卫生服务中心 2013 年 2 月—2014 年 2 月收治的 128 例高血压患者根据盐敏感性检测分为敏感组 (66 例) 和非敏感组 (62 例), 研究开始后两组患者均口服培哌普利片 4 mg/d; 吲达帕胺缓释胶囊 1.5 mg/d, 并根据血压逐渐调整用量, 治疗 8 周后比较两组临床疗效、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、左心室重量指数 (LVMI)、血浆血管紧张素 II (Ang II) 和醛固酮 (ALD) 水平。**结果** 敏感组和非敏感组的总有效率分别为 80.30%、70.97%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 SBP、DBP 和 LVMI 均较治疗前有所减少, 且敏感组减少程度更为显著, 与非敏感组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。两组患者 Ang II 和 ALD 水平均较治疗前下降, 与治疗前相比差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 且治疗后敏感组 Ang II 水平低于非敏感组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 培哌普利联合吲达帕胺能够调节患者血浆 Ang II 和 ALD 水平, 对盐敏感和非盐敏感性高血压均有较好的降压作用, 且对盐敏感性高血压降压作用更为显著。

关键词: 培哌普利; 吲达帕胺; 盐敏感性/非盐敏感性; 高血压; 血管紧张素 II

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)06-0652-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.06.017

Clinical study of perindopril combined with indapamide in treatment of salt sensitive hypertension

WANG Fei

Jiangwan Community Health Center of Hongkou District of Shanghai City, Shanghai 200434, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy and safety of perindopril combined with indapamide in the treatment of salt sensitivity/non salt sensitive hypertension. **Methods** Hypertension patients (128 cases) in Jiangwan Community Health Center of Hongkou District of Shanghai City from 2013 February to 2014 February were divided into sensitive (66 cases) and non sensitive (62 cases) groups according to the salt sensitivity test. After the beginning of the study, all the patients were given Perindopril Tablet 4 mg/d; Indapamide Sustained Release Capsules 1.5 mg/d, then the dosages were gradually adjusted according to the blood pressure, compared the systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), left ventricular mass index (LVMI), plasma angiotensin II (Ang II), and aldosterone (ALD) levels between the two groups after 8 weeks of the treatment. **Results** The total effective rates were 80.30% and 70.97% in the sensitive and non sensitive group, and there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). SBP, DBP, and LVMI levels decreased more after the treatment in the two groups than before the treatment, and the levels in the sensitive group decreased more obvious degree, the difference was statistically significant compared with non sensitive group ($P < 0.01$). Ang II and ALD levels decreased after the treatment in the two groups than before the treatment ($P < 0.01$), and after the treatment the Ang II level in the sensitive group was lower than that in the non sensitive group, and there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Perindopril combined with indapamide could regulate the Ang II levels in plasma of patients with hypertension, which has obvious antihypertensive effect to the both sensitive and non salt hypertension, but the effect on salt sensitive hypertension patients is obvious.

Key word: perindopril; indapamide; salt sensitivity/non salt sensitive hypertension; plasma Ang II

自 20 世纪 70 年代 Kawasaki 和 Luft 等分别独立提出血压盐敏感性概念以来^[1], 盐敏感性高血压

也越来越受到临床的重视。与非盐敏感性高血压相比, 盐敏感性高血压患者更易出现靶器官的损害,

收稿日期: 2014-03-06

作者简介: 王 菲, 研究方向为高血压、社区管理、健康管理。

尤其是左室肥厚和左心室重量指数的增加；同时，盐敏感性高血压患者存在特殊的生化代谢和内分泌异常，尤其是交感神经活性和肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）调节异常。

上海市虹口区江湾镇街道社区卫生服务中心采用血管紧张素转化酶抑制剂培哚普利联合吲达帕胺对盐敏感性高血压进行治疗，取得了较好的临床疗效，并探讨其对血浆血管紧张素 II（Ang II）的干预作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

原发性高血压诊断标准参考中国高血压防治指南修订委员会 2004 年发布的《中国高血压防治指南》^[2]，受试者均为首诊病例，静息状态下收缩压（SBP）140 mmHg（1 mmHg=133 Pa）以上，舒张压（DBP）90 mmHg 以上，无培哚普利或吲达帕胺使用禁忌症。并排除继发性高血压、严重心、肝、肾功能障碍、糖尿病、冠心病患者；最近 1 个月内服用过利尿剂或血管紧张素转化酶抑制剂者。共收集观察对象 128 例，其中男 71 例，女 57 例，年龄 37~65 岁，平均年龄（53.6±9.6）岁。

1.2 盐敏感试验

对 128 例患者进行盐敏感性检测，检测方法采用急性静脉盐水负荷和呋喃苯胺酸缩容法^[3]。以盐水负荷 4 h 后平均动脉血压升高值+口服呋喃苯胺酸 2 h 后下降值达到或超过 15 mmHg 判断为盐敏感者，小于 15 mmHg 则判断为非盐敏感者。

128 例患者中盐敏感者 66 例，非盐敏感者 62 例，即分为敏感组和非敏感组。其中，敏感组男 37 例，女 29 例，平均年龄（53.9±10.5）岁，平均体质量指数（BMI）（25.4±11.2）kg/m²，SBP（161.3±43.5）mmHg，DBP（100.2±25.4）mmHg；非敏感组男 34 例，女 28 例，平均年龄（53.2±8.8）岁，平均 BMI（24.9±9.4）kg/m²，SBP（159.4±65.4）mmHg，DBP（103.4±32.8）mmHg。两组各方面差异均无统计学意义，具有良好的可比性。

1.3 药物

培哚普利片由浙江华海药业股份有限公司生产，规格 4 mg/片，产品批号 019a15007；吲达帕胺缓释胶囊由天津太平洋制药有限公司生产，规格 1.5 mg/粒，产品批号 4213013。

1.4 治疗方法

研究开始后所有患者均口服培哚普利片 4 mg/d；吲达帕胺片 1.5 mg/d，并根据血压逐渐调整用量，必要时可加用倍他乐克治疗，两组均治疗 8 周。

1.5 观察指标

观察并比较治疗前后 24 h 动态血压和左心室重量指数（LVMI），并以放免法对血浆 Ang II 和醛固酮（ALD）水平进行测量比较。

$$LVMI = \text{左心室质量} / \text{体表面积}$$

1.6 疗效评价

根据文献^[4]将降压效果分为 3 个等级。显效：舒张压降低 20 mmHg 以上，或下降 10%以上且降至正常；有效：舒张压下降 10~19 mmHg 或下降不足 10%但降至正常，或收缩压下降 30 mmHg 以上；无效：血压下降不足显效、有效标准。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.7 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头痛、眩晕、疲乏、嗜睡、恶心、腹泻、咳嗽等不良反应发生。

1.8 统计学分析

所有数据均以 SPSS 20.0 软件包进行分析。数据采用 $\bar{x} \pm s$ 形式描述，先对数据进行 Kolmogorov-Smirnov 检验，符合正态分布资料进行 *t* 检验，不符合正态分布资料进行 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以 χ^2 检验、Ridit 分析进行比较。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

敏感组显效 19 例，有效 34 例，无效 13 例，总有效率 80.30%，非敏感组显效 15 例，有效 29 例，无效 18 例，总有效率 70.97%，两组总有效率比较差异有统计学意义（*P*<0.05），见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
敏感	66	19	34	13	80.30*
非敏感	62	15	29	18	70.97

与非敏感组比较：**P*<0.05

**P*<0.05 vs non sensitive group

2.2 两组患者观察指标比较

治疗后两组患者 SBP、DBP 和 LVMI 均较治疗前有所减少, 且敏感组减少程度更为显著, 与非敏感组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。两组患

者 Ang II 和 ALD 水平均较治疗前下降, 与治疗前相比差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 且治疗后敏感组 Ang II 水平低于非敏感组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者观察指标比较

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups

组别	观察时间	SBP/mmHg	DBP/mmHg	LVMI/(g·m ⁻²)	Ang II/(pmol·L ⁻¹)	ALD/(pmol·L ⁻¹)
敏感	治疗前	151.67±17.98	104.32±35.55	154.42±65.42	28.4±5.9	0.33±0.13
	治疗后	134.65±54.88**▲▲	88.65±49.54**▲▲	130.23±30.44**▲▲	21.3±9.4**▲	0.19±0.12**
非敏感	治疗前	153.83±69.44	102.32±34.85	155.49±54.30	27.9±6.5	0.32±0.09
	治疗后	145.45±23.76**	96.56±31.45**	142.42±29.43**	24.1±3.7**	0.22±0.11**

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与非敏感组比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs non sensitive group

2.3 安全性分析

两组患者治疗期间均未发现头痛、眩晕、疲乏、嗜睡、恶心、腹泻、咳嗽等不良反应, 依从性 100%。

3 讨论

盐敏感性高血压患者体内钠转运存在遗传性缺陷, 盐水负荷后可出现细胞膜钠转运障碍, 导致红细胞内钠含量增加, 但具体机制未明^[5]。有学者认为, RAAS 和循环激素在盐敏感性高血压发病和心脏重塑中起到重要作用^[6]。高盐摄入后患者体内 RAAS 激活, 可导致多种循环激素尤其是 Ang II 增加, 使肾上腺髓质儿茶酚胺释放增加, 刺激血管收缩和水钠潴留; 同时, Ang II 还可激活 NADH/NADPH 氧化应激, 使内皮细胞舒血管因子灭活, 血管舒张效应减弱, 外周阻力升高, 并进一步导致患者产生高血压。在此过程中, 钙离子也发挥了重要作用。Muntner^[7]认为, 盐敏感性高血压患者细胞内钙离子与钠摄入量之间存在相关关系。崔慧慧等^[8]对感觉神经损伤性盐敏感性高血压大鼠心、肾中血管紧张素转换酶 (ACE) 和 ACE₂ 表达的研究也发现, 在模型大鼠淋巴细胞中存在钙超载, 且超载程度与血压成正比。本研究考虑高血压的发病机制, 利用血管紧张素转化酶抑制剂培哚普利和利尿剂呋达帕胺对其进行联合用药治疗, 结果证明, 盐敏感性高血压对联合用药总有效率达 80.30%, 效果更为显著。

多项研究已证实^[9-10], 在高血压患者中存在心脏损害, 主要表现为平滑肌细胞的增殖和肥大、心脏血管管壁纤维化、内皮细胞增生及间质纤维化等。而李媛等^[11]对感觉神经损伤性盐敏感性高血压大

鼠研究发现, 盐敏感性大鼠左心室增重明显, 心肌纤维排列紊乱, 间质纤维化严重。Diamanti-Kandarakis^[12]则认为, 盐敏感性高血压患者 LVMI 明显高于非盐敏感性高血压。高峰等^[13]对这两种高血压的远期随访结果则发现, 盐敏感性高血压死亡率高于非盐敏感性高血压患者; 同时, 由于盐敏感者合并糖尿病等其他基础疾病的几率更高, 出现靶器官损伤心血管事件的风险增加。

对于高血压的治疗, 目前临床强调联合用药, 利用复方制剂, 降低药物对靶器官的损害, 并尽量选用能够逆转左心室肥厚的药物, 以起到最大保护作用。培哚普利能够抑制 ACE, 减少 Ang II 的产生, 降低交感神经兴奋性, 改善胰岛素抵抗状态, 具有良好的降压效果; 而呋达帕胺除具有钙拮抗作用外, 还具有利尿功效, 通过对血管平滑肌 β 受体的选择性作用, 起到舒血管的降压作用。田明^[14]通过对 40 例高血压患者的研究认为, 培哚普利和呋达帕胺联合用药, 除具有降压效果外, 还能够改善患者糖代谢紊乱、减轻动脉粥样硬化程度, 减轻和逆转左室肥厚。同时, 由于培哚普利具有保钾作用, 能够拮抗呋达帕胺的排钾作用, 可以减少不良反应。本研究也证实, 无论是盐敏感者还是非盐敏感者高血压, 培哚普利和呋达帕胺联合应用均具有明显降压和改善心室重构效果, 但在盐敏感者中, 效果更为显著。

对 Ang II 的研究发现, 联合用药能够明显减少盐敏感者 Ang II 水平, 说明在盐敏感性高血压的发病机制中, RAAS 系统受体前途径发挥作用的可能性更大。但人体 Ang II 除来源于 Chymase 系统外,

血管和心肌也可以提供部分 Ang II，单纯的 ACE 抑制并不能完全阻断其来源，故长期用药后 Ang II 变化与降压作用可能并不完全一致^[15]。由于本研究仅持续 8 周，短期效果仍显示盐敏感性高血压 Ang II 对培哚普利和呋达帕胺更为敏感。而两组 ALD 水平治疗前后均未出现统计学意义变化，也说明盐敏感者或非敏感者高血压在醛固酮水平上对培哚普利和呋达帕胺的反应更为接近，盐敏感者高血压的发生更多是由于醛固酮前因素造成的。

总之，培哚普利和呋达帕胺联合用药对盐敏感或非盐敏感性高血压均有较好的治疗效果，但由于两者发病机制不同，盐敏感者疗效更佳。

参考文献

- [1] 牟建军, 任珂宇. 盐敏感性高血压的诊断和机制 [J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(6): 543-545.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 2004 年中国高血压防治指南 [J]. 高血压杂志, 2004, 12(6): 485-486.
- [3] 刘叶舟, 武晶晶, 张玲, 等. 原发性高血压患者盐敏感性的影响因素和急性盐负荷后血压及钠钾代谢的变化 [J]. 中华心血管病杂志, 2013, 9(12): 112-114.
- [4] 吴琪, 秦晓娟, 唐延甜, 等. 盐敏感性高血压与非敏感性高血压联合药物治疗的比较研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(4): 396-398.
- [5] 徐海霞, 牟建军, 刘富强, 等. 钠钾对血压盐敏感者短时血压变异性的影响 [J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(6): 580-583.
- [6] 黎法斌, 林振, 苏伟青, 等. 培哚普利联合呋达帕胺治疗高血压合并糖尿病肾病疗效观察 [J]. 海南医学, 2011, 22(20): 31-33.
- [7] Muntner P, Krousel-Wood M, Hyre A D, et al. Antihypertensive prescriptions for newly treated patients before and after the main antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial results and seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure guidelines [J]. *Hypertension*, 2009, 53(4): 617-623.
- [8] 崔慧慧, 李莉, 杨建一, 等. 感觉神经损伤性盐敏感性高血压大鼠心、肾 ACE 和 ACE₂ 的表达 [J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(8): 38-40.
- [9] 周荣辉, 叶凤朝. 培哚普利联合呋达帕胺治疗中青年高血压疗效观察 [J]. 现代医院, 2012, 14(11): 217-219.
- [10] 杨强, 何燕铭. 肾素血管紧张素系统、胰岛素抵抗与盐敏感性高血压关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2014, 13(2): 288-289.
- [11] 李媛, 李莉, 崔慧慧, 等. 感觉神经损伤性盐敏感性高血压大鼠左心室肥厚与血压的关系 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(11): 38-41.
- [12] Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications [J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(6): 981-1030.
- [13] 高峰, 刘哲, 周静, 等. 盐敏感性高血压患者胰岛素抵抗性及其与炎症因子的关系 [J]. 延安大学学报: 医学科学版, 2011, 16(4): 220-222.
- [14] 田明. 培哚普利联合呋达帕胺对原发性高血压的疗效分析 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(30): 64-66.
- [15] 侯丽萍, 赵红玲, 张雪坤. 苯磺酸左旋氨氯地平联合小剂量氢氯噻嗪治疗盐敏感性原发性高血压疗效分析 [J]. 医学理论与实践, 2011, 20(12): 47-49.