

依那普利联合硝苯地平缓释片治疗原发性高血压的疗效及对血清氧化应激指标的影响

李慧婷, 贺继忠*

延安市人民医院心血管内科, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 探讨依那普利联合硝苯地平缓释片治疗原发性高血压的疗效及对血清氧化应激指标的影响。**方法** 以2014年3月—2017年5月延安市人民医院诊治的78例原发性高血压患者为研究对象。根据随机数字表法分为对照组和观察组各39例。所有患者入组后给予高血压综合治疗, 对照组患者口服硝苯地平缓释片, 观察组在此基础上口服依那普利片。分析对比两组的治疗总有效率和不良反应发生率, 治疗前后的血压和氧化应激指标水平及氧化应激指标水平与收缩压(SBP)水平之间的关系。**结果** 治疗后两组的SBP和舒张压(DBP)均低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后观察组的SBP和DBP均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组的总有效率(94.87%)高于对照组(76.92%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组的超氧化物歧化酶(SOD)高于且丙二醛(MDA)和晚期蛋白氧化产物(AOPP)低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后观察组的SOD高于且MDA和AOPP低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。SOD水平与SBP水平呈负相关且MDA和AOPP水平与SBP水平均呈正相关($P < 0.05$)。两组的不良反应发生率分别为12.82%和15.38%, 差异无统计学意义。**结论** 依那普利联合硝苯地平缓释片治疗原发性高血压疗效确切, 较安全, 并可改善氧化应激状态。

关键词: 原发性高血压; 硝苯地平; 依那普利; 疗效; 氧化应激指标

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)10-1831-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.015

The curative effect of nifedipine slow release tablets combined with enalaprilat in treatment with primary hypertension and its effect on serum oxidative stress index

LI Huiting, HE Jizhong

Cardiology Department, Yanan People's Hospital, Yanan 716000, China

Abstract: Objective To discuss the curative effect of nifedipine slow release tablets combined with enalaprilat in treatment with primary hypertension and its effect on serum oxidative stress index. **Methods** A total of 78 primary hypertension patients treated in our hospital from March 2014 to May 2017 were studied and were divided into control group and observation group according to the random number table method. All patients were treated with hypertensive therapy, and control group was treated with oral nifedipine slow release tablets. On that basis, observation group was given oral enalaprilat. The total effective rate and incidence of adverse reactions, blood pressure, oxidative stress index and the relationship between SBP and oxidative stress index of two groups were analyzed. **Results** Both SBP and DBP level of two groups after treatment were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and SBP and DBP level of observation group were lower than those of control group ($P < 0.05$). The total effective rate of observation group (94.87%) was higher than that of control group (76.92%) ($P < 0.05$). After treatment, SOD level of two groups was higher and MDA and AOPP levels were lower than those before treatment ($P < 0.05$), SOD level of observation group was higher and MDA and AOPP levels were lower than those of control group ($P < 0.05$). SOD level was negatively correlated with SBP level and MDA and AOPP levels were positively correlated with SBP level ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions of both groups was 12.82% and 15.38%, respectively, and the difference was not statistically significant. **Conclusion** The curative effect

收稿日期: 2018-02-22

第一作者: 李慧婷(1985—),女,本科,主治医师,主要研究方向为心血管内科。Tel: 13891153147 E-mail: lihuiting_1985@126.com

*通信作者: 贺继忠(1983—),男,本科,主治医师,研究方向为心血管内科。Tel: 13619113453 E-mail: hejizhong_1983@126.com

of nifedipine slow release tablets combined with enalaprilat in treatment with primary hypertension is effective, safe and can improve the state of oxidative stress.

Key words: Primary hypertension; nifedipine; enalaprilat; curative effect; oxidative stress index

原发性高血压是心脑血管疾病的主要危险因素,因此,控制好血压能够有效降低心脑血管疾病的病死率^[1]。目前,用于高血压的药物种类繁多且疗效各异^[2]。相关研究提示,使用临床推荐的单一降压药物对血压的控制效果欠佳,而联合用药对于增强降压效果,减少单一药物所致的不良反应表现突出^[3]。而钙离子拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂是较为有效的降压联合用药方案^[4]。因此,本研究探讨了依那普利联合硝苯地平缓释片治疗原发性高血压的疗效及对血清氧化应激指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2014年3月—2017年5月延安市人民医院诊治的78例原发性高血压患者为研究对象。符合《中国高血压防治指南(2010年修订版)》对原发性高血压的诊断标准^[5]。排除标准:妊娠期或哺乳期妇女;存在严重心、肝、肾功能不全及造血系统原发疾病者;糖尿病和脑梗死者。研究经患者签署知情同意书,并获医院医学伦理委员会批准。根据随机数字表法分为对照组和观察组各39例。对照组,男26例,女13例;年龄47~76岁,平均(61.8±6.3)岁;病程1~8年,平均(5.2±1.8)年。观察组,男24例,女15例;年龄50~75岁,平均(64.1±7.5)岁;病程2~9年,平均(5.8±1.5)年。两组性别、年龄和病程差异无统计学意义,具可比性。

1.2 治疗方法

所有患者入组后给予高血压综合治疗:戒烟戒酒、低盐低钠饮食、劳逸结合、适当运动和注意休息,且在行药物治疗前7 d停止使用其他一切降压药物。对照组给予硝苯地平缓释片(德州德药制药有限公司生产,规格10 mg,国药准字:H10920005,生产批号:111211、0400058868)治疗,10 mg/次,2次/d,4周为1疗程,共2个疗程;观察组在此基础上给予依那普利片(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司生产,国药准字:H32026567,规格10 mg,生产批号:11052802、17040712)治疗,10 mg/次,2次/d,4周为1疗程,共2个疗程。

1.3 疗效评价^[5]

显效:舒张压下降幅度 ≥ 10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),血压降至正常范围或虽未降至正常范

围,但收缩压降至正常范围,舒张压下降幅度 ≥ 20 mmHg;有效:舒张压下降幅度 < 10 mmHg,血压降至正常范围或虽未降至正常范围,但 10 mmHg \leq 舒张压下降幅度 ≤ 19 mmHg,收缩压下降幅度 ≥ 30 mmHg;无效:未达上述标准。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.4 观察指标

采用全自动电子血压计测量患者治疗前后的血压(SBP和DBP)。并于治疗期间严密观察、记录患者的不良反应发生情况。

氧化应激指标:采集患者治疗前后的空腹静脉血3 mL,3 000 r/min离心10 min,取血清于-30℃保存待检。采用羟胺法检测超氧化物歧化酶(SOD),硫代巴比妥酸比色检测丙二醛(MDA),酶联免疫吸附法测定晚期蛋白氧化产物(AOPP)水平。

1.5 统计学方法

用SPSS18.0分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料用 χ^2 检验;等级资料用Wilcoxon W检验;采用Pearson检验进行相关性分析。

2 结果

2.1 两组的血压水平比较

治疗前,两组间的SBP和DBP差异无统计学意义;治疗后两组的SBP和DBP均低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后观察组的SBP和DBP均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组的疗效比较

经治疗,观察组的总有效率(94.87%)高于对照

表1 两组的血压水平比较($\bar{x} \pm s, n=39$)

Table 1 Comparison on blood pressure levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n=39$)

组别	SBP/mmHg		DBP/mmHg	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	168.4±21.5	143.34±10.79*	103.6±6.3	89.47±9.13*
观察	164.7±19.9	130.56±11.02**	105.1±7.2	76.65±8.67**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

组(76.92%), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

表2 两组的疗效比较

Table 2 Comparison on the efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	14	16	9	76.92
观察	39	20	17	2	94.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组的氧化应激指标水平比较

治疗前, 两组间的SOD、MDA和AOPP差异无统计学意义; 治疗后两组的SOD高于且MDA和AOPP低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后观察组的SOD高于且MDA和AOPP低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

2.4 氧化应激指标与血压的相关性分析

SOD水平与SBP水平呈负相关($r = -0.701$, $P < 0.05$), MDA和AOPP水平与SBP水平均呈正相关($r = 0.750, 0.891$, $P < 0.05$)。

2.5 两组的不良反应比较

两组的不良反应发生率分别为12.82%和15.38%, 差异无统计学意义, 见表4。

3 讨论

高血压作为心脑血管疾病的主要危险因素, 若长期存在会损害心脑肾等重要脏器功能, 最终导致脏器功能衰竭^[6]。并且, 心脑血管危险事件的发生率会随血压的升高而增高^[7]。因此, 治疗高血压的

关键在于尽量将患者血压降至正常范围, 从而减少因血压异常升高对心脑肾等靶器官的损伤, 降低心脑血管危险事件的发生率^[8]。而要完全发挥保护终端器官的功能, 要求降压药物必须在24 h内有稳定持续的降压效力^[9]。硝苯地平属于钙通道阻滞剂, 通过阻碍心肌及血管平滑肌细胞的钙离子膜转运抑制钙离子向细胞内转运, 从而降低心肌收缩力, 扩张外周血管而达到降压的目的^[10]。而硝苯地平缓释片可使血药浓度稳定, 降压作用可持续24 h^[11]。依那普利属于血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI), 可经竞争性抑制以减少血管紧张素II的生成, 使外周血管扩张, 阻力降低, 进而降低血压。此外, 依那普利还具有抑制激肽酶作用, 使缓激肽降解减少, 其在降压的同时能保护心肌收缩力且不影响心输出量, 可增加肾血流量, 对肾功能具有保护作用^[12]。但由于高血压的发病机制较为复杂, 单一的一类降压药物往往只能针对一种机制的病症, 临床效果往往不理想^[13]。本研究中, 治疗后观察组的SBP和DBP均低于对照组, 且观察组的总有效率为94.87%, 高于对照组的76.92%, 提示硝苯地平缓释片联合依那普利可提高对原发性高血压的降压效力。依那普利引起2例刺激性干咳, 但反应轻微不影响用药, 对照组出现2例踝部水肿而观察组未见, 可能是因为依那普利的扩张静脉作用抵消了硝苯地平扩张动脉所致的回流受阻, 从而减轻了踝部水肿等不良反应^[14], 两组的不良反应发生率差异无统计学意义, 说明硝苯地平缓释片联合依那普利较为安全。

氧化应激是指细胞暴露在高浓度的反应氧族而引起的细胞损伤。氧化应激可诱导血管平滑肌

表3 两组的氧化应激指标水平比较

Table 3 Comparison on levels of oxidative stress between two groups

组别	SOD/(U·mL ⁻¹)		MDA/(nmol·mL ⁻¹)		AOPP/(μmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	78.32±8.75	86.57±7.49*	37.69±6.09	34.15±5.23*	35.78±6.53	30.44±5.05*
观察	80.04±9.57	95.85±8.63**	36.54±5.72	26.29±4.55**	36.52±6.81	26.35±4.11**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组的不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	干咳/例	面部潮红/例	头晕、头痛/例	踝部水肿/例	不良反应发生率/%
对照	0	1	2	2	12.82
观察	2	1	3	0	15.38

细胞收缩和增殖,因此,氧化应激与高血压等血管疾病的关系密切^[15]。氧化应激与高血压处于螺旋上升式的恶性循环状态,互相放大并引起靶器官的损伤。SOD属于金属蛋白酶,是生物体内的氧自由基的天然清除剂,可清除自由基,反映氧化应激状态^[16]。MDA作为膜脂质过氧化的重要产物之一,可加剧膜的损伤,且可与游离的氨基酸蛋白质发生交联而使血管基膜厚度增加^[17]。AOPP作为氧化链式反应的终末端产物,是反映蛋白氧化程度的敏感物质^[18]。本研究中,SOD水平与SBP水平呈负相关,MDA和AOPP水平与SBP水平均呈正相关,提示血压的异常升高程度与氧化应激程度密切相关。治疗后两组的SOD高于且MDA和AOPP低于治疗前,且治疗后观察组的SOD高于且MDA和AOPP低于对照组,硝苯地平除了具有降血压的功能,还具有改善内皮细胞功能和降低氧化应激的作用^[19],而依那普利对氧化应激指标水平的进一步调节可能与其具有的抗氧化作用有关^[20]。

综上,依那普利联合硝苯地平缓释片治疗原发性高血压疗效确切,较安全,并可改善氧化应激状态。

参考文献

- [1] 姜甜,贾友宏,李一石.高血压伴发焦虑和抑郁的研究进展[J].中国分子心脏病学杂志,2015,15(4):1424-1427.
- [2] 苏惠春,姚煦,王宝玺.抗高血压药引起药疹的文献分析[J].中华皮肤科杂志,2016,49(3):219-222.
- [3] 朱晓伟,陈建平,布仁,等.依那普利与常用药物联用策略的研究进展[J].山东医药,2014,54(22):95-97.
- [4] 彭海莹.血管紧张素转换酶抑制剂和钙离子拮抗剂联合应用能更好地减少高血压患者的临床事件[J].医学与哲学,2008,29(16):85.
- [5] 《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南:2010年修订版[M].北京:人民卫生出版社,2012.
- [6] 孟祥焕.缬沙坦联合吲达帕胺治疗高血压的临床应用及不良反应[J].山西医药杂志,2014,11(19):2291-2293.
- [7] 王宗方,柏战.不同血压水平与冠脉病变及临床事件的相关性[J].心脏杂志,2017,29(3):325-328.
- [8] 蒋兴勇.降压达标速度不同对于慢性高血压合并糖尿病患者重要靶器官的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(7):943-944.
- [9] 王力,谭虹,于晓峰.奥美沙坦治疗老年轻中度原发性高血压患者的效果及安全性研究[J].中国现代药物应用,2016,11(17):65-68.
- [10] 方有红.硝苯地平临床应用进展[J].医学信息,2015,24(16):338.
- [11] 邹仁民,刘国树,徐福山,等.硝苯地平缓释片、马来酸依那普利片和富马酸比索洛尔片对I级高血压患者24h血压的影响[J].中国药物应用与监测,2014,11(3):131-133.
- [12] 贾菁倩.硝苯地平缓释片联合依那普利治疗原发性高血压疗效分析[J].医学信息旬刊,2011,24(7):4266.
- [13] 窦欣欣,陈丽丽.老年人高血压并发多种危险因素的综合用药选择[J].中国组织工程研究,2014,18(b12):66.
- [14] 范利.从高血压治疗最新进展看降压药物的合理选用[J].中华保健医学杂志,2004,6(2):74-77.
- [15] 刘宁,孙安平,王金松,等.原发性高血压患者血清8-异前列腺素F₂(2α)及氧化应激相关酶水平测定的临床意义[J].标记免疫分析与临床,2013,20(1):7-11.
- [16] 王亮.硫氧还蛋白及超氧化物歧化酶在溃疡性结肠炎中的表达及作用[D].石家庄:河北医科大学,2015.
- [17] 刘洋.不同运动训练强度对小鼠血清MDA含量和SOD活性的影响[J].黑龙江畜牧兽医,2016,23(23):231-233.
- [18] 陶友丽.晚期氧化蛋白产物与NADPH氧化酶途径在膜性肾病大鼠发病机制中的初步研究[D].泸州:四川医科大学,2015.
- [19] Tetsutaro Kito, Rei Shibata, Megumi Kondo, 等.在膳食诱导的肥胖小鼠中,硝苯地平改善缺血引起的血管重建过程[J].中华高血压杂志,2012,5(6):598-598.
- [20] 吕婷婷.甜菜碱与依那普利单用及联用对肾性高血压大鼠的治疗作用及其机制[D].泰安:泰山医学院,2014.