

## 硝苯地平联合贝那普利治疗老年高血压的临床研究

杨绍鹏<sup>1</sup>, 季芳<sup>2</sup>

1. 天津市河西区康复医院, 天津 300200
2. 天津市河西区康复医院 内科, 天津 300200

**摘要:** **目的** 探讨硝苯地平联合贝那普利治疗老年高血压的临床疗效。**方法** 选取2015年4月—2015年12月在天津市河西区康复医院就诊的老年高血压患者86例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各43例。对照组患者口服盐酸贝那普利片, 10 mg/次, 1次/d, 根据血压情况剂量加至20~40 mg/d。治疗组患者在对照组的基础上口服硝苯地平控释片, 30 mg/次, 1次/d。两组患者均连续治疗6周。观察并比较两组患者临床疗效、内皮舒张功能、内皮分泌功能和动脉血压变化。**结果** 治疗后, 对照组的总有效率为79.07%, 显著低于治疗组的93.02%, 两组总有效率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者24 h平均舒张压(24 h DBP)、24 h平均收缩压(24 h SBP)、白天平均舒张压(dDBP)、白天平均收缩压(dSBP)、晚上平均舒张压(nDBP)、晚上平均收缩压(nSBP)和收缩压的昼夜变异率(BPF)均显著下降( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者动脉血压改善优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者肱动脉内径变化率(FMD)均显著升高( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组患者FMD显著高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清NO水平显著上升, 内皮素(ET)和神经肽Y(NPY)水平显著下降, 同组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者NO、ET和NPY水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 硝苯地平控释片联合贝那普利治疗老年高血压, 可以降低血压变异性, 改善血管内皮功能, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 硝苯地平控释片; 盐酸贝那普利片; 老年性高血压; 血管内皮; 收缩压; 舒张压

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)04-0597-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.010

## Clinical study on nifedipine combined with benazepril in treatment of elderly hypertension

YANG Shao-peng<sup>1</sup>, JI Fang<sup>2</sup>

1. Rehabilitation Hospital of Hexi District in Tianjin City, Tianjin 300200, China
2. Department of Internal Medicine, Rehabilitation Hospital of Hexi District in Tianjin City, Tianjin 300200, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of nifedipine combined with benazepril in treatment of elderly hypertension. **Methods** Patients (86 cases) with hypertension in Rehabilitation Hospital of Hexi District in Tianjin City from April 2015 to December 2015 were randomly divided into control and treatment groups, each group had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Benazepril Hydrochloride Tablets, 10 mg/time, once daily, and the dosage was increased to 20 — 40 mg/d according to blood pressure conditions. Patients in the treatment group were *po* administered with Nifedipine Controlled-release Tablets on the basis of the control group, 30 mg/time once daily. Patients in two groups were treated for six weeks. After treatment, the clinical efficacy, endothelial dilation function, endothelial secretion function, and arterial blood pressure change in two groups before and after treatment were observed and compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 79.07%, which was significantly lower than 93.02% in the treatment group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the 24 h SBP, dSBP, nSBP, 24 h DBP, dDBP, nDBP, and BPF in two groups significantly decreased ( $P < 0.05$ ). And the arterial blood pressure change in the treatment group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the FMD in two groups significantly increased ( $P < 0.05$ ). And FMD in the treatment group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum NO level in two groups significantly increased, ET and NPY levels

收稿日期: 2016-10-29

作者简介: 杨绍鹏(1962—), 男, 本科, 主管药师, 研究方向是临床合理用药。Tel: 14789834339 E-mail: 76553666@qq.com

significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the NO, ET, and NPY levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Nifedipine combined with benazepril can decrease blood pressure variability and improve vascular endothelial function in treatment of elderly hypertension, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Nifedipine Controlled-release Tablets; Benazepril Hydrochloride Tablets; elderly hypertension; vascular endothelial; systolic pressure; diastolic pressure

老年性高血压是一种常见的慢性疾病, 具有血压变化大、易波动等特点, 可以引起严重的心、脑、肾等靶器官损伤, 导致患者致死或致残。血压变异性是在一段时间内血压波动的程度, 研究发现其与心室肥大、肾器官损伤等疾病密切相关<sup>[1-3]</sup>。血管内皮可以分泌多种活血物质, 在高血压的发生发展中起着重要的作用。采用降压药物降低血压变异性, 恢复血管内皮的功能, 可以有效延缓靶器官损害, 提高患者生存质量。常见的降压药主要有利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、钙拮抗剂和  $\beta$  受体拮抗剂等<sup>[4]</sup>。老年人由于心脑血管退化比较明显, 因此多选用钙拮抗剂和利尿剂或其他药物联合治疗。本研究旨在探讨硝苯地平控释片联合贝那普利治疗老年高血压的临床疗效。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2015 年 4 月—2015 年 12 月在天津市河西区康复医院就诊的老年难治性高血压患者 86 例, 其中男性 54 例, 女性 32 例; 年龄 62~88 岁, 平均年龄为 (71.67±6.82) 岁, 病程 3~20 年, 平均病程为 (10.91±3.89) 年。

纳入标准: (1) 所有患者均符合高血压的诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 患者近 1 周末服用过降压药物; (3) 年龄 > 60 岁; (4) 患者及家属均知情, 并自愿签订同意书。

排除标准: (1) 继发性高血压; (2) 糖尿病、高脂血症等内分泌疾病; (3) 其他系统性疾病。

### 1.2 药物

盐酸贝那普利片由深圳信立泰药业股份有限公司生产, 规格 10 mg/片, 产品批号 20150217; 硝苯地平控释片由地奥集团成都药业股份有限公司生产, 规格 10 mg/片, 产品批号 BJ20658, BJ20130。

### 1.3 分组及治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。其中对照组男 26 例, 女 17 例; 年龄 62~86 岁, 平均年龄 (71.23±6.51) 岁; 病程 6~20

年, 平均病程 (11.22±4.21) 年。治疗组男 28 例, 女 15 例; 年龄 65~88 岁, 平均年龄 (72.91±7.13) 岁; 病程 3~15 年, 平均病程 (10.82±3.74) 年。两组患者性别、年龄、病程等一般临床资料间差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服盐酸贝那普利片, 10 mg/次, 1 次/d, 根据血压情况剂量加至 20~40 mg/d。治疗组患者在对照组的基础上口服硝苯地平控释片, 30 mg/次, 1 次/d。两组患者均连续治疗 6 周。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[6]</sup>

显效: 舒张压下降超过 10 mmHg (1 mmHg = 133 Pa), 收缩压下降超过 40 mmHg, 血压数值正常; 有效: 舒张压下降 10~20 mmHg, 舒张压下降超过 20 mmHg; 无效: 收缩压、舒张压都不符合以上标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 血压指标** 24 h 平均舒张压 (24 h DBP)、24 h 平均收缩压 (24 h SBP); 6: 00~22: 00 时平均舒张压 (dDBP)、平均收缩压 (dSBP); 22: 00~6: 00 时平均舒张压 (nDBP)、平均收缩压 (nSBP)。

收缩压的昼夜变异率 (BPF) = (白天均值 - 夜晚均值) / 白天均值

**1.5.2 血管内皮舒张功能检测** 彩色多普勒心动超声仪 (美国 Acusson 120XP/10C) 分别测量患者休息时、反应性充血后肱动脉内径。患者平卧 10 min 后测定的数值为基础值 ( $D_0$ )。然后进行反应性充血试验: 将血压计充气加压至 300 mmHg, 持续 4 min 后放气, 60 s 内测量同一部位肱动脉内径。

肱动脉内径变化率 (FMD) =  $(D_1 - D_0) / D_0$

**1.5.3 血管内皮分泌功能测定** 所有患者治疗前、后清晨空腹采血, 加入 10% EDTA-Na 和抑肽酶, 离心, 分离血浆, -20 °C 保存。非平衡放射免疫分析法测定内皮素 (ET) 和神经肽 Y (NPY)。Griess 法测定测定一氧化氮 (NO) 水平。

**1.5.4 血压的测定** 使用便携式动态血压测定仪测

定患者血压，白天每 30 分钟测定 1 次，夜晚每 1 小时测定 1 次。

### 1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间可能出现的头痛、胸痛的药物相关不良反应。

### 1.7 统计学分析

使用 SPSS 17.0 对研究结果进行统计分析，计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示，采用  $t$  检验，计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床连续比较

治疗后，对照组显效 10 例，有效 24 例，无效 9 例，有效率为 79.07%；治疗组显效 18 例，有效 22 例，无效 3 例，有效率为 93.02%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组动脉血压变化比较

治疗后，两组患者 24 h SBP、dSBP、nSBP、

24 h DBP、dDBP、nDBP、BPF 均显著下降，同组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组患者动脉血压改善程度优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组血管内皮舒张功能比较

静息状态和充血后肱动脉内径同组及两组治疗前后变化比较差异无统计学意义。治疗后，两组患者肱动脉 FMD 均显著升高，同组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗后治疗组患者 FMD 显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

### 2.4 两组 NO、ET、NPY 水平变化比较

治疗后，两组患者血清 NO 水平显著上升，ET、NPY 水平显著下降，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组患者血清中 NO、ET 和 NPY 水平显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

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/%
对照	43	10	24	9	79.07
治疗	43	18	22	3	93.02*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组血压变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

Table 2 Comparison on change of blood pressure between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

组别	观察时间	24 h SBP/mmHg	dSBP/mmHg	nSBP/mmHg	24 h DBP/mmHg	dDBP/mmHg	nDBP/mmHg	BPF/mmHg
对照	治疗前	165.2 ± 16.7	166.5 ± 17.3	163.4 ± 16.5	92.1 ± 11.6	94.5 ± 10.5	90.6 ± 9.8	6.5 ± 2.3
	治疗后	139.7 ± 11.5*	141.0 ± 12.8*	140.2 ± 11.3*	85.4 ± 8.3*	84.6 ± 7.9*	83.7 ± 6.8*	5.6 ± 3.2*
治疗	治疗前	164.8 ± 16.9	165.1 ± 16.4	162.3 ± 15.9	93.7 ± 10.8	94.8 ± 11.2	91.0 ± 10.1	6.3 ± 2.7
	治疗后	125.7 ± 11.2*▲	123.9 ± 10.8*▲	126.8 ± 12.1*▲	74.5 ± 6.8*▲	76.3 ± 7.2*▲	75.4 ± 7.5*▲	4.8 ± 3.6*▲

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P < 0.05$  (1 mmHg=133 Pa)

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

表 3 两组肱动脉内径变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

Table 3 Comparison on change of brachial artery diameter between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

组别	观察时间	静息状态肱动脉内径/mm	充血后肱动脉内径/mm	FMD
对照	治疗前	3.94 ± 0.62	4.10 ± 0.65	4.32 ± 1.87
	治疗后	3.95 ± 0.63	4.15 ± 0.61	5.31 ± 1.42*
治疗	治疗前	3.93 ± 0.57	4.13 ± 0.61	4.31 ± 1.34
	治疗后	3.92 ± 0.54	4.16 ± 0.58	6.56 ± 1.27*▲

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 NO、ET、NPY 水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )Table 4 Comparison on change of NO, ET, and NPY levels between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

组别	观察时间	NO/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	ET/( $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ )	NPY/( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )
对照	治疗前	44.21 $\pm$ 9.68	67.45 $\pm$ 13.76	196.32 $\pm$ 23.10
	治疗后	50.44 $\pm$ 10.31*	58.64 $\pm$ 12.35*	188.11 $\pm$ 18.35*
治疗	治疗前	45.74 $\pm$ 9.32	68.03 $\pm$ 12.83	198.58 $\pm$ 22.74
	治疗后	57.45 $\pm$ 11.24* <sup>▲</sup>	50.40 $\pm$ 9.58* <sup>▲</sup>	180.56 $\pm$ 17.43* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.5 两组不良反应比较

对照组患者治疗期间出现轻微头痛 1 例, 不良反应发生率为 2.33%; 治疗组患者出现轻微头痛 1 例, 胸部疼痛 1 例, 不良反应发生率为 4.65%。两组患者均未出现严重不良反应, 且休息后均自行缓解。

## 3 讨论

高血压治疗是一个长期的过程, 血压增高与内皮功能受损有关, 因此应选用长效制剂且能改善内皮功能的降压药物治疗。硝苯地平控释片是一种钙通道受体阻滞剂, 有较好的降压作用, 可减少血压变异性, 改善患者血管内皮功能<sup>[7]</sup>。其主要通过阻滞钙离子进入血管平滑肌细胞, 减弱血管收缩兴奋, 扩张周围小动脉, 而降低血压; 同时还可减弱血管紧张素 II 和  $\alpha_1$  肾上腺素能受体的缩血管效应, 减少肾小管钠的重新吸收, 使血压降低。贝那普利是一种血管紧张素转换酶抑制剂, 为长效降压药。其通过抑制血管紧张素转换酶, 减少血管紧张素 II 的生成, 同时减少缓激肽的降解, 使血压降低; 还可以降低心脏负荷, 减少肾小球压力, 有效保护心肾功能。两种药物联合长期使用, 可以有效降低血压、防治心脑血管疾病的发生。

正常情况下, 血管内皮分泌的 NO、ET 处于平衡的状态, 维持血管舒缩的功能。高血压状态下, NO 合成减少, ET 增多, 导致外周阻力增加, 使高血压更严重, 形成恶性循环<sup>[8]</sup>。李秀强<sup>[9]</sup>发现, 高血压分级越高, ET 水平越高, NO 水平越低。相关分析发现, ET 水平与血压呈正相关, NO 水平与血压呈负相关。因此, 可通过降低 ET 水平和增加 NO 水平的药物治疗高血压。杨桦等<sup>[10]</sup>发现原发性高血压患者血浆中 NPY 浓度显著升高, 并且与平均动脉压呈正相关, 由此可知, NPY 参与了高血压的发生与发展。伴有不同靶器官损害的高血压患者血浆中 NPY 浓度异常增加, 推测 NPY 可能是影响原发性高血压靶器官损害的一个重要因素, 可作为评估

原发性高血压靶器官受损程度的指标<sup>[8]</sup>。

本研究中, 硝苯地平控释片联合贝那普利使患者 ET 水平下降, NO 水平升高, 血浆中 NPY 的含量显著下降。大量研究表明<sup>[10-11]</sup>, 硝苯地平控释片联合贝那普利治疗老年高血压疗效显著, 能有效地保护心血管功能和肾功能, 减少不良反应。这与本研究的结果相似, 本研究发现硝苯地平控释片联合贝那普利治疗老年性高血压的总有效率显著高于单用贝那普利治疗老年性高血压的总有效率<sup>[12-13]</sup>。硝苯地平控释片可有效降低老年原发性高血压患者收缩压和舒张压变异性, 保护肾功能<sup>[14]</sup>。本研究发现联合用药比单纯贝那普利更能有效降低血压变异性, 说明联合用药能更好地维持血压的平衡。徐慧春等<sup>[15]</sup>发现, 原发性高血压患者口服硝苯地平后 24 h 平均收缩压、24 h 平均舒张压、24 h 收缩压变异性、白昼收缩压变异性、内皮素水平明显下降, 这与本研究相似, 本研究还发现硝苯地平控释片联合贝那普利比单纯用贝那普利更能有效降低 24 h SBP、dSBP、nSBP、24 h DBP、dDBP、nDBP、BPF 以及 ET 的含量。马孝湘<sup>[16]</sup>发现, 随着高血压级别的增加, FMD 逐渐降低, 血压水平与血管内皮依赖性舒张功能成反比, 血压水平越高、病情越重, 血管内皮依赖性舒张功能越差。本研究发现, 硝苯地平控释片联合贝那普利治疗后肱动脉血管的舒张功能增加, 由此可知, 以上两种药物联合治疗可以有效改善血管的内皮功能。

综上所述, 硝苯地平控释片联合贝那普利治疗老年难治性高血压, 能降低血管变异性, 增加血管的舒张功能, 增加血浆中 NO 水平及减少 ET、NPY 水平, 值得推广应用。

## 参考文献

- [1] 谢军, 孙彩霞, 孙媛媛. 老年高血压患者血压变异性与早期肾功能损害的相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(3): 180-181.

- [2] Leoncini G, Viazzi F, Storace G, *et al.* Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(11): 663-670.
- [3] Ryu J, Cha R H, Dong K K, *et al.* The clinical association of the blood pressure variability with the target organ damage in hypertensive patients with chronic kidney disease [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(7): 957-964.
- [4] 刘 娜. 降压药在老年高血压病患者中的临床药理学分析 [J]. *中国实用医药*, 2012, 7(2): 144-145.
- [5] 廖石钟. 高血压诊断标准 [J]. *新医学*, 2003, 34(4): 241.
- [6] 高血压病的疗效评定参考标准 (1974 年修订) [J]. *人民军医*, 1976(1): 80.
- [7] Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012, 10(1): 42-60.
- [8] 李施勇, 许开宁, 黄进弟, 等. 老年高血压患者血管内皮功能的变化及评价方法 [J]. *山东医药*, 2008, 48(28): 36-37.
- [9] 李秀强. 老年高血压水平与血管内皮功能相关指标的关系研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(5): 625-627.
- [10] 杨 桦, 张春花, 王银娟, 等. 血浆神经肽 Y 浓度变化与原发性高血压及靶器官损害的相关研究 [J]. *中国医药指南*, 2012, 10(28): 32-33.
- [11] 李文明, 赵艳红. 硝苯地平控释片联合贝那普利治疗老年高血压的疗效观察 [J]. *中国处方药*, 2014, 12(8): 60-61.
- [12] 刘克卿. 硝苯地平控释片联合强力定眩片治疗高血压疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(3): 358-360.
- [13] 王先明. 硝苯地平控释片联合贝那普利治疗老年高血压疗效观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(19): 12-14.
- [14] 杨立新, 宋书凯, 李敬田, 等. 硝苯地平控释片对老年原发性高血压患者血压变异性及血清胱抑素 C 水平的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(6 中): 7-8.
- [15] 徐慧春, 彭国顺, 陆 洋, 等. 硝苯地平对原发性高血压患者血压变异性及内皮功能的影响 [J]. *中国当代医药*, 2010, 17(20): 11-13.
- [16] 马孝湘. 老年原发性高血压血管内皮依赖性舒张功能与内源性类洋地黄物质的相关性研究 [D]. 泸州: 泸州医学院, 2009.