

## 维拉帕米联合氯沙坦钾治疗高血压的临床研究

李蒙, 刘毅, 徐晓薇, 田俊萍, 韩丽军\*

首都医科大学附属北京天坛医院 心脏及大血管中心 1 病区, 北京 100070

**摘要:** **目的** 探讨维拉帕米联合氯沙坦钾治疗高血压的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 2 月—2019 年 2 月在首都医科大学附属北京天坛医院治疗的高血压患者 96 例, 根据用药的差别分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例)。对照组口服氯沙坦钾片, 起始剂量 50 mg/次, 1 次/d, 必要时可增至 100 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服盐酸维拉帕米片, 起始剂量 80 mg/次, 3 次/d, 最大剂量 360~480 mg/d, 对于低剂量即有反应的老年人或体型瘦小者, 起始 40 mg/次, 3 次/d。两组患者治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血压、C 反应蛋白 (CRP)、可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (sLOX-1)、可溶性细胞间粘附分子-1 (sICAM-1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、转化生长因子  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 和血管内皮功能。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 81.25%, 显著低于治疗组的 97.92%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 均显著下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者血压水平明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清 CRP、sLOX-1、sICAM-1、MMP-9、TGF- $\beta$ 1、MCP-1 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者这些血清细胞因子水平明显低于对照组患者 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组肱动脉内皮依赖性舒张功能 (EDD)、肱动脉非内皮依赖的舒张功能 (NMD) 均明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者血管内皮功能明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 维拉帕米联合氯沙坦钾治疗高血压可显著降低患者血压, 改善患者临床症状和血管内皮功能。**关键词:** 盐酸维拉帕米片; 氯沙坦钾片; 高血压; 可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1; 单核细胞趋化蛋白 1; 肱动脉内皮依赖性舒张功能

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)10-2922-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.008

## Clinical study on verapamil combined with losartan potassium in treatment of hypertension

LI Meng, LIU Yi, XU Xiao-wei, TIAN Jun-ping, HAN Li-jun

Cardiac and Macrovascular Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of verapamil combined with losartan potassium in treatment of hypertension. **Methods** Patients (96 cases) with hypertension in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from February 2018 to February 2019 were divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Losartan Potassium Tablets, the initial dose was 50 mg/time, once daily, and increased to 100 mg/time if necessary, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Verapamil Hydrochloride Tablets on the basis of the control group, the initial dose was 80 mg/time, three times daily, the maximum dose was 360—480 mg/d, the initial doses for low-dose responders in elderly or thin people was 40 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the blood pressure, CRP, sLOX-1, sICAM-1, MMP-9, TGF- $\beta$ 1, MCP-1, and vascular endothelial function in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.25%, which was significantly lower than 97.92% in the treatment group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the SBP and DBP in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the blood pressure level in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the CRP, sLOX-1, sICAM-1, MMP-9, TGF- $\beta$ 1, and MCP-1 in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the serum cytokines levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the EDD and NMD value in two

收稿日期: 2019-03-21

作者简介: 李蒙, 主要从事心血管内科工作。E-mail: mm0409mm@163.com

\*通信作者 韩丽军, 工作于首都医科大学附属北京天坛医院。

groups was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the vascular endothelial function in the treatment group were significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Verapamil combined with losartan potassium in treatment of hypertension can significantly reduce blood pressure, improve the clinical symptoms and vascular endothelial function.

**Key words:** Verapamil Hydrochloride Tablets; Losartan Potassium Tablets; hypertension; sLOX-1; MCP-1; EDD

高血压为心血管内科常见的一种疾病,在我国已有超过 1.6 亿的人患有此病,以头晕、头痛、耳鸣为主要表现,具有发病缓慢、病程长等特点,若控制不佳,可诱发心脑血管意外,严重者可导致死亡<sup>[1]</sup>。氯沙坦钾为具有抑制血管紧张素 1 (AT1) 型受体拮抗剂,具有抗缩血管作用,抑制醛固酮分泌,发挥降压作用<sup>[2]</sup>。盐酸维拉帕米通过降低外周血管阻力发挥降压作用<sup>[3]</sup>。因此,本研究对高血压患者采用盐酸维拉帕米片联合氯沙坦钾片进行治疗,获得了良好效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2018 年 2 月—2019 年 2 月在首都医科大学附属北京天坛医院治疗的 96 例高血压患者为研究对象,入组者均符合高血压诊断标准<sup>[4]</sup>。其中男 52 例,女 44 例,年龄 36~72 岁,平均年龄 (56.84±3.27) 岁,病程 1~18 年,平均病程 (9.38±1.57) 年。

排除标准:(1)对药物过敏者;(2)伴周围血管疾病者;(3)伴血容量不足者;(4)严重左心室功能不全者;(5)正在接受其他方案治疗者;(6)低血压或心源性休克者;(7)伴有严重肝肾功不全者;(8)病窦综合征者;(9)继发性高血压者;(10)II 或 III 度房室阻滞者;(11)心房扑动或心房颤动病人合并房室旁路通道者;(12)中途退出治疗者;(13)伴有精神疾病者;(14)未取得知情同意者。

### 1.2 药物

氯沙坦钾片由扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 170913;盐酸维拉帕米片由广东华南药业集团有限公司生产,规格 40 mg/片,产品批号 170817。

### 1.3 分组及方法

根据用药的差别分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例),其中对照组男 25 例,女 23 例,年龄 36~72 岁,平均年龄 (56.93±3.35) 岁,病程 1~18 年,平均病程 (9.47±1.65) 年。治疗组男 27 例,女 21 例,年龄 36~71 岁,平均年龄 (56.72±3.16) 岁,病程 1~18 年,平均病程 (9.26±1.42) 年。两组一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

入组患者均给予低盐饮食、健康教育等常规处理。对照组口服氯沙坦钾片,起始剂量 50 mg/次,1 次/d,必要时可增至 100 mg/次,1 次/d;治疗组在对照组基础上口服盐酸维拉帕米片,起始剂量 80 mg/次,3 次/d,最大剂量 360~480 mg/d,对于低剂量即有反应的老年人或体型瘦小者,起始 40 mg/次,3 次/d。两组患者经 4 周治疗后行效果对比。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[5]</sup>

显效:治疗后,收缩压 (SBP) 下降  $\geq 10$  mmHg (1 mmHg = 133 Pa) 并处于正常范围,或舒张压 (DBP) 降低  $\geq 20$  mmHg;有效:治疗后,SBP 下降小于 10 mmHg 但处于正常范围,或 DBP 降低低于 20 mmHg;无效:治疗后 SBP、DBP 变化未达到上述标准。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 血压** 采用电子血压计测量两组 SBP、DBP。

**1.5.2 血清细胞因子** 分别于治疗前后采集两组患者清晨空腹静脉血 3 mL,室温静置后离心、分离血清,采用 ELISA 法测定 C 反应蛋白 (CRP,北京晶美生物工程有限公司)、可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (sLOX-1,上海钰博生物科技有限公司)、可溶性细胞间粘附分子-1 (sICAM-1,北京晶美生物工程有限公司)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9,南京建成生物科技有限公司)、转化生长因子  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ,上海康朗生物科技有限公司)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1,上海信裕生物科技有限公司) 水平。

**1.5.3 血管内皮功能** 采用彩色多普勒诊断系统 Hpsonos 5500 及 7.0 MHz 线阵探头检测肱动脉内皮依赖性舒张功能 (EDD)、肱动脉非内皮依赖的舒张功能 (NMD):用二维超声成像法测定右肘关节上 10 cm 的肱动脉内径,设置 4 cm 探查深度,于心室舒张末期测定血管前后内膜间宽度,取 3 个心动周期平均值,先测静息状态下右肱动脉内径 (D0),然后测量患者右前臂肘关节下 2~3 cm 处肱动脉内径 (D1),需将袖带充气至 250 mmHg 并维持 4 min,然后迅速放气 60~90 s 并测定 D1,患者测定 D1 后

休息 10 min, 给予患者 0.5 mg 硝酸甘油含服, 3~4 min 后再次测量肱动脉内径 (D2)

$$\text{肱动脉 EDD} = (D1 - D0) / D0$$

$$\text{硝酸甘油介导的肱动脉 NMD} = (D2 - D0) / D0$$

### 1.6 不良反应

对药物相关的头晕、疲劳、便秘、低血压等不良反应进行对比。

### 1.7 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 19.0, 两组 SBP、DBP、血清 CRP、sLOX-1、sICAM-1、MMP-9、TGF-β1、MCP-1 水平, EDD、NMD, 症状积分等指标的比较采用 *t* 检验, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 有效率比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 26 例, 有效 13 例, 无效 9 例, 总有效率为 81.25%; 治疗组显效 32 例, 有效 15 例, 无效 1 例, 总有效率为 97.92%, 两组总

有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组血压比较

治疗后, 两组患者 SBP、DBP 均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组患者血压水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清细胞因子比较

治疗后, 两组患者血清 CRP、sLOX-1、sICAM-1、MMP-9、TGF-β1、MCP-1 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组患者这些血清细胞因子水平明显低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组血管内皮功能比较

治疗后, 两组 EDD、NMD 均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组患者血管内皮功能明显高于对照组, 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	48	26	13	9	81.25
治疗	48	32	15	1	97.92*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组血压比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on blood pressure between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	SBP/mmHg		DBP/mmHg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	186.78 ± 13.52	138.53 ± 1.37*	98.79 ± 2.43	88.25 ± 1.24*
治疗	48	186.75 ± 13.48	122.31 ± 1.25*▲	98.76 ± 2.47	81.14 ± 1.16*▲

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 两组血清细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

Table 3 Comparison on serum cytokines levels between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 48$ )

组别	观察时间	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	sLOX-1/(ng·mL <sup>-1</sup> )	sICAM-1/(ng·mL <sup>-1</sup> )	MMP-9/(μg·L <sup>-1</sup> )	TGF-β1/(pg·mL <sup>-1</sup> )	MCP-1/(μg·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	3.97 ± 0.46	0.96 ± 0.13	536.79 ± 35.51	165.52 ± 30.93	548.84 ± 24.69	22.89 ± 2.43
	治疗后	2.34 ± 0.35*	0.57 ± 0.08*	426.84 ± 31.34*	123.63 ± 11.34*	497.58 ± 15.74*	13.95 ± 1.37*
治疗	治疗前	3.93 ± 0.48	0.97 ± 0.14	536.72 ± 35.47	165.47 ± 30.86	548.75 ± 24.64	22.86 ± 2.47
	治疗后	1.35 ± 0.26*▲	0.12 ± 0.05*▲	313.47 ± 31.25*▲	90.14 ± 11.25*▲	413.38 ± 15.43*▲	9.32 ± 1.25*▲

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 两组血管内皮功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 4 Comparison on vascular endothelial function between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	EDD/%		NMD/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	5.15±0.38	5.87±0.45*	15.18±1.17	16.39±1.48*
治疗	48	5.13±0.37	6.94±0.46*▲	15.16±1.14	17.98±1.53*▲

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

### 2.5 两组不良反应比较

两组在治疗期间均无药物相关不良反应发生。

### 3 讨论

高血压病是我国常见的一种疾病,对患者身心健康有着严重影响,若控制不佳可导致心衰、肾衰、脑出血等严重情况,病死率较高<sup>[6]</sup>。临床多给予联合降压药物来治疗,不仅可提高血压的控制率,还可延缓靶器官受损,并且患者的依从性也较好<sup>[7]</sup>。

氯沙坦钾为AT1型拮抗剂,可以阻断内源性及外源性的ATII所产生的各种药理作用,亦可选择性地作用于AT1受体,而发挥降压作用<sup>[2]</sup>。盐酸维拉帕米片为Ca<sup>2+</sup>拮抗剂,具有扩张冠状动脉作用,并增加其血流量,可抑制心肌的兴奋性和房室传导,其通过降低外周血管阻力发挥降压作用<sup>[3]</sup>。因此,本研究对高血压患者采用盐酸维拉帕米片联合氯沙坦钾片进行治疗,获得了良好效果。

CRP是一种急性时相蛋白,是反映机体炎症的重要指标<sup>[8]</sup>。sLOX-1为氧化化低密度脂蛋白受体的一种,在血管壁发生病理变化时其参与其中<sup>[9]</sup>。sICAM-1是免疫球蛋白家族的一员,可以促进炎症细胞与血管内皮细胞相黏附,进而使得血管内皮损伤加重<sup>[10]</sup>。MMP-9对细胞外基质有着降解作用,可促进炎症因子在动脉血管损伤部位聚集,使得动脉硬化程度加重<sup>[11]</sup>。TGF-β1是机体合成胶原纤维等细胞外成分的始动因,其水平的增高常表明HT的发生伴有血管损伤<sup>[12]</sup>。MCP-1是致炎因子的一种,对组织的损害有着加重作用<sup>[13]</sup>。本研究中,治疗后,两组血清CRP、sLOX-1、sICAM-1、MMP-9、TGF-β1、MCP-1水平均下降,但治疗组下降更显著。说明高血压患者采用盐酸维拉帕米片联合氯沙坦钾片治疗可有效改善机体细胞因子水平。此外,经治疗,对照组有效率为80.71%,显著低于治疗组的97.92%。治疗后,两组SBP、DBP都下降,但治疗

组下降更明显。治疗后,两组EDD、NMD均升高,但治疗组升高更明显。说明高血压患者采用盐酸维拉帕米片联合氯沙坦钾片治疗效果显著。

综上所述,维拉帕米联合氯沙坦钾治疗高血压可显著降低患者血压,改善患者临床症状和血管内皮功能,有利于血清细胞因子水平改善,有着良好临床应用价值。

### 参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].第14版.北京:人民卫生出版社,2013:1496-1497.
- [2] 吴晓江.氯沙坦钾片治疗高血压合并高尿酸血症效果评估[J].慢性病学杂志,2018,19(7):947-949.
- [3] 王茂义.盐酸维拉帕米临床新用[J].药学情报通讯,1991,9(4):24-25.
- [4] 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:257.
- [5] 孙明,王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:345-346.
- [6] 刘力生.中国高血压防治指南2015[J].中华高血压杂志,2016,24(8):701-705.
- [7] 周炜,郭小梅.高血压药物治疗进展[J].医药导报,2010,29(1):36-39.
- [8] 朱德才,王申,王彩芝,等.超敏C-反应蛋白与心脑血管疾病的研究进展[J].临床急诊杂志,2013,14(10):503-506.
- [9] Sawamura T, Kakino A, Fujita Y. LOX-1: a multiligand receptor at the crossroads of response to danger signals[J]. Curr Opin Lipidol, 2012, 23(5): 439-445.
- [10] 刘忠玉,黄榕,周亚丽.可溶性细胞间黏附分子1与老年单纯收缩期高血压血管内皮功能相关[J].中华高血压杂志,2013,21(10):974-978.
- [11] 刘琳琳,郭蓉娟,张允岭.不同病程高血压病证候要素与白介素-6、高敏C反应蛋白及基质金属蛋白酶9的关系[J].中华中医药杂志,2011,26(7):1583-1586.
- [12] 孙志敏,郭力刚.原发性高血压病患者血清转化生长因子β1和凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1水平与血压的相关性研究[J].中国全科医学,2014,17(14):1609-1612.
- [13] 于玮,李娟,林浩.H型高血压患者单核趋化蛋白-1、白细胞介素-8表达的研究[J].黑龙江医药科学,2013,36(1):5-6.