

复方羚角降压片联合福辛普利治疗原发性高血压的临床研究

张腾云¹, 郭泉滢^{1*}, 田元生²

1. 河南省中医药研究院附属医院 高血压心血管科, 河南 郑州 450004

2. 河南省中医药研究院附属医院 颈肩腰腿疼科, 河南 郑州 450004

摘要: **目的** 探讨复方羚角降压片联合福辛普利钠片治疗原发性高血压的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 1 月—2019 年 12 月在河南省中医药研究院附属医院就诊的 138 例原发性高血压患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 69 例。对照组口服福辛普利钠片, 10 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服复方羚角降压片, 3 片/次, 3 次/d。两组患者均治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者血压变异性, 血清血管内皮生长因子 (VEGF)、内皮素 1 (ET-1) 和一氧化氮 (NO)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和白细胞介素 6 (IL-6) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 94.20%, 显著高于对照组的 82.61% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 24 h 收缩压 (SBP)、24 h 舒张压 (DBP)、收缩压变异性 (SBPV) 和舒张压变异性 (DBPV) 均显著降低 ($P < 0.05$), 与对照组相比, 治疗组降低更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 VEGF、ET-1、hs-CRP 和 IL-6 水平均显著下降, 而 NO 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组这些指标水平显著优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方羚角降压片联合福辛普利钠片治疗原发性高血压疗效显著, 能有效改善患者血管内皮细胞功能和炎症状态, 具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 复方羚角降压片; 福辛普利钠片; 原发性高血压; 收缩压变异性; 血管内皮生长因子; 一氧化氮; 超敏 C 反应蛋白

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)03-0556-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.03.029

Clinical study on Compound Lingjiao Jiangya Tablets combined with fosinopril in treatment of primary hypertension

ZHANG Teng-yun¹, GUO Quan-ying¹, TIAN Yuan-sheng²

1. Department of Hypertension and Cardiovascular, the Affiliated Hospital of Henan Academy of Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China

2. Department of Neck-Shoulder-Waist-Leg Pain, the Affiliated Hospital of Henan Academy of Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Compound Lingjiao Jiangya Tablets combined with Fosinopril Sodium Tablets in treatment of primary hypertension. **Methods** Patients (138 cases) with primary hypertension in the Affiliated Hospital of Henan Academy of Chinese Medicine from January 2019 to December 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each had 69 cases. Patients in the control group were *po* administered with Fosinopril Sodium Tablets, 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Lingjiao Jiangya Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the blood pressure variability, and the serum levels of VEGF, ET-1, NO, hs-CRP and IL-6 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate in the treatment group was 94.20%, which was significantly higher than 82.61% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h SBP, 24 h DBP, SBPV, and DBPV levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and compared with the control group, the treatment group decreased more significantly ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of VEGF, ET-1, hs-CRP and IL-6 in the two groups were significantly decreased, while the levels of NO were significantly increased ($P < 0.05$), and the levels of these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Lingjiao Jiangya Tablets combined with Fosinopril Sodium Tablets has a

收稿日期: 2020-11-18

作者简介: 张腾云, 硕士, 研究方向为心内科。E-mail: tengyuanz@sina.com

*通信作者: 郭泉滢 E-mail: 568879405@qq.com

significant clinical efficacy in treatment of primary hypertension, can significantly improve the vascular endothelial cell function and decrease inflammatory status, which has a certain clinical application value.

Key words: Compound Lingjiao Jiangya Tablets; Fosinopril Sodium Tablets; primary hypertension; SBPV; VEGF; NO; hs-CRP

高血压好发于中老年人群,而1991—2015年我国儿童及青少年高血压发病率从4.4%增长至13.1%^[1],高血压及其导致的多种心脑血管急症已经成为世界性公共卫生难题^[2]。高血压分为原发性和继发性高血压2种类型,继发性高血压常具有相对明确的病因,而原发性高血压病因众多,发病机制复杂。福辛普利为血管紧张素转换酶抑制剂,能减少醛固酮分泌和减轻水钠潴留,对降低血压具有一定作用^[3],但单独使用福辛普利治疗原发性高血压临床有效率仅为80%左右^[4]。复方羚角降压片是由羚羊角、夏枯草、槲寄生、黄芩4味中药制成的复方中药制剂,具有平肝泄热的功效,可用于治疗肝火亢盛型高血压^[5]。本研究采用复方羚角降压片联合福辛普利钠片治疗原发性高血压,探讨其临床治疗疗效及相关机制。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2019年1月1日—2019年12月31日在河南省中医药研究院附属医院高血压心血管科就诊的138例原发性高血压患者为研究对象,其中男76例,女62例,平均年龄(51.22±5.14)岁;平均病程(14.13±3.28)年,平均收缩压(165.18±24.11) mm Hg (1 mm Hg=133 Pa),平均舒张压(108.36±17.66) mm Hg。

纳入标准:(1)西医原发性高血压诊断标准参考“中国高血压防治指南2010”^[6];中医原发性高血压(肝火亢盛型)参照《中药新药治疗高血压病的临床研究指导原则》中的诊断标准^[7],主型:眩晕、头痛、急躁易怒;次型面红、耳赤、口干、口苦、便秘、舌红苔黄等;(2)年龄>18周岁;(3)近1月内未采用降压药物干预者;(4)完成治疗且临床资料完整。

排除标准:(1)继发性高血压及阴虚阳亢型、痰浊壅盛型和阴阳两虚型患者;(2)妊娠、哺乳期患者;(3)合并有严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、急慢性感染性疾病及精神病患者等;(4)双侧肾动脉狭窄、家族性高钾血症、血管神经性水肿等。

1.2 药物

福辛普利钠片由中美上海施贵宝制药有限公司

生产,规格10 mg/片,产品批号20170515,20171020;复方羚角降压片由吉林吉美制药股份有限公司生产,规格0.35 g/片,产品批号20161110,20170420。

1.3 分组和治疗方法

将138例原发性高血压患者随机分为对照组和治疗组,每组各69例。对照组男35例,女34例,平均年龄(52.06±4.38)岁;平均病程(15.74±2.17)年,平均收缩压(168.14±23.05) mm Hg,平均舒张压(110.49±16.15) mm Hg。治疗组男41例,女28例,平均年龄(50.97±5.74)岁;平均病程(13.94±3.62)年,平均收缩压(164.02±25.39) mm Hg,平均舒张压(107.48±18.22) mm Hg。两组基线资料如性别、年龄、病程、血压相比无显著差异,具有可比性。所有患者均知情同意且自愿加入本研究。

对照组口服福辛普利钠片,10 mg/次,1次/d;治疗组患者在对照组的基础上口服复方羚角降压片,3片/次,3次/d。两组患者均治疗12周。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效:舒张压降低10 mm Hg及以上,并达到正常范围;舒张压虽未降正常,但降低超过20 mm Hg或以上。有效:舒张压降低少于10 mm Hg,但已达到正常范围;舒张压较治疗前下降10~19 mm Hg,但未达到正常范围;收缩压较治疗前下降30 mm Hg以上,需具备其中1项。无效:未达以上标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血压变异性 采用全自动袖带式血压动态监护仪(MGY-ABP型)监测患者24 h动态血压,计算两组患者治疗前后24 h收缩压(SBP)、24 h舒张压(DBP)平均值,并计算标准差SD表示血压变异性(SBPV和DBPV)。

1.5.2 内皮细胞功能 两组治疗前后均空腹抽取外周静脉血3 mL,离心后获取上层血清,血清中血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素1(ET-1)和一氧化氮(NO)表达水平采用ELISA法检测,VEGF和ET-1的ELISA试剂盒购买于上海信帆生物科技有限公司,NO的ELISA试剂盒购买于上海碧云天生物科技有限公司。

1.5.3 炎症因子 血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 表达水平由我院检验科采用免疫比浊法检测, 血清 IL-6 水平由河南省中医药研究院附属医院检验科采用 ELISA 方法检测, ELISA 试剂盒购买于上海信帆生物科技有限公司。

1.6 不良反应观察

观察并记录两组治疗期间出现的不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据。数据采用 *t* 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, χ^2 检验进行分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 与对照组总有效率 82.61% 相比, 治疗组总有效率为 94.20%, 显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血压变异性比较

治疗后, 两组 24 h SBP、24 h DBP、SBPV 和 DBPV 均显著降低, 差异具有统计学意义 ($P <$

0.05); 治疗后, 与对照组相比, 治疗组 24 h SBP、24 h DBP、SBPV 和 DBPV 显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清 VEGF、ET-1 和 NO 水平比较

治疗后, 两组血清 VEGF 和 ET-1 水平均显著下降, 而 NO 表达水平显著升高 ($P < 0.05$), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清 VEGF、ET-1 和 NO 水平显著好于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清 hs-CRP 和 IL-6 水平比较

治疗后, 两组血清 hs-CRP 和 IL-6 水平均显著下降, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清 hs-CRP 和 IL-6 水平均显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应发生率的比较

治疗期间对照组出现干咳 6 例, 恶心呕吐 4 例, 头痛眩晕 2 例, 不良反应发生率为 17.39%; 治疗组患者出现干咳 7 例, 恶心呕吐 3 例, 头痛眩晕 1 例,

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	69	39	18	12	82.61
治疗	69	43	22	4	94.20*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血压变异性比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	24 h SBP/mm Hg	24 h DBP/mm Hg	SBPV	DBPV
对照	69	治疗前	166.48 ± 23.14	109.18 ± 18.49	14.84 ± 3.54	16.68 ± 3.31
		治疗后	136.39 ± 17.85*	86.84 ± 10.23*	10.32 ± 3.44*	14.02 ± 3.21*
治疗	69	治疗前	164.85 ± 22.53	110.27 ± 17.39	14.15 ± 3.55	16.92 ± 3.59
		治疗后	125.28 ± 16.88* [▲]	76.45 ± 9.55* [▲]	6.56 ± 2.27* [▲]	10.74 ± 3.81* [▲]

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mm Hg=133 Pa)

表 3 两组血清 VEGF、ET-1 和 NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of VEGF, ET-1, and NO between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/(ng·L ⁻¹)		ET-1/(ng·L ⁻¹)		NO/(μmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	69	356.48 ± 40.37	216.29 ± 36.85*	91.15 ± 15.43	73.91 ± 11.86*	50.13 ± 5.67	71.26 ± 9.37*
治疗	69	354.85 ± 38.69	145.18 ± 25.88* [▲]	89.63 ± 17.18	54.56 ± 10.25* [▲]	49.22 ± 4.39	102.48 ± 14.16* [▲]

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 两组血清 hs-CRP 和 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum levels of hs-CRP, and IL-6 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)		IL-6/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	69	26.12±4.22	17.46±2.27*	135.47±26.48	76.33±9.49*
治疗	69	27.05±5.39	9.15±1.58*▲	140.39±24.89	25.15±3.62*▲

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

皮肤过敏反应 2 例, 不良反应发生率为 18.84%, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

高血压是世界上最为常见的慢性疾病, 临床特征以体循环动脉血压即收缩压 ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg 升高为主, 伴或不伴有心、脑、肾等实质脏器损伤或功能障碍, 高血压难以治愈, 部分患者易诱发急性心肌梗死等急危重症^[6]。临床上 90% 以上为原发性高血压, 口服药物是最为常见的治疗手段, 但单独使用一种药物降压效果有限。近年来, 国内多位学者采用复方中药制剂联合西药治疗原发性高血压获得了显著的临床疗效, 且未增加药物不良反应的发生率^[4, 6, 8]。

福辛普利为血管紧张素转换酶抑制剂, 通过有效抑制血管紧张素转换酶的活性从而降低血清中血管紧张素 (Ang) II 的水平, 能够直接抵抗 Ang II 的缩血管作用; 还能逆转心肌肥厚和改善心脏舒张功能, 同时对减轻肾脏血管阻力, 增加肾脏血流, 减轻蛋白尿也有一定作用^[3]。福辛普利为治疗原发性高血压的一线药物, 但单独用药疗效有限。复方羚羊角降压片是临床上常用的治疗高血压的复方中药制剂, 其单独用于治疗高血压的临床报道较少。王悦等^[9]研究发现, 复方羚羊角降压片治疗原发性高血压临床疗效与苯磺酸氨氯地平疗效相当, 但文中并未探讨其治疗机制。本研究发现, 当采用复方羚羊角降压片联合福辛普利治疗 12 周后临床有效率显著升高; 另一方面, 检测 24 h 动态血压发现, 治疗组 24 h SBP 和 24 h DBP 均显著降低, 同时 SBPV 和 DBPV 亦显著降低, 本研究结果提示复方羚羊角降压片具有一定的降压作用, 当联合福辛普利治疗后能更好的平稳降压, 降低血压变异性。

血管内皮细胞是介于血管平滑肌和血液中间的机械屏障, 可分泌多种活性物质, 当血管内皮细胞功能障碍后可导致高血压的发生^[9-10], VEGF 具有

促进血管内皮细胞生成及维持其功能稳定的一种活性因子, 高血压患者 VEGF 水平常显著升高^[10-11]。NO 属于血管舒张因子, 激活鸟氨酸环化酶, 从而介导环磷酸鸟苷, 促进血管舒张及抑制血小板聚集、平滑肌细胞增殖等作用^[9-10], 与之相反, ET-1 可介导 ETA 受体而引起强烈的缩血管作用^[11-12]。本研究发现, 与对照组相比, 治疗后治疗组血清 VEGF 和 ET-1 表达水平均显著下降, 而 NO 表达水平显著升高。夏枯草和羚羊角是复方羚羊角降压片中的 2 味主要中药, 多项研究证实夏枯草能有效改善血管内皮细胞功能^[12-13]。此外, 羚羊角降压片能有效降低 ET 水平, 对改善血管内皮细胞功能同样显著^[14], 因此, 提示复方羚羊角降压片能显著改善原发性高血压患者的血管内皮细胞功能可能与夏枯草和羚羊角发挥药效有关。hs-CRP 和 IL-6 是 2 种与高血压发病机制较为密切的炎症因子, hs-CRP 和 IL-6 均可导致血管内皮细胞损伤^[14-15], 高血压患者血清 hs-CRP 和 IL-6 水平与高血压危险分层有关, 危险分层越高, 血清中 hs-CRP 和 IL-6 水平越高^[16-17]。本研究发现, 治疗后, 治疗组血清中 hs-CRP 和 IL-6 水平显著降低, 说明复方羚羊角降压片的降压作用与缓解机体的炎症状态也有一定关系。

本研究中, 两组均出现了干咳、恶心呕吐及头痛眩晕等不良反应, 但上述不良反应均为 ACEI 类制剂中较为常见的药物不良反应^[3]。在治疗组中, 2 例患者发生皮肤过敏反应, 考虑可能与复方羚羊角降压片有关, 但皮肤过敏反应均为轻度, 外用糖皮质激素乳膏后可缓解, 治疗期间两组总不良反应发生率相比较无显著差异, 提示复方羚羊角降压片药物安全性较高。

综上所述, 复方羚羊角降压片联合福辛普利钠片治疗原发性高血压临床疗效显著且安全性较高, 对患者血压能起到平稳降压的作用, 同时对改善血管内皮细胞功能和缓解机体炎症状态也有一定作用,

值得在临床上进一步推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马淑婧, 羊柳, 赵敏, 等. 1991—2015 年中国儿童青少年血压水平及高血压检出率的变化趋势 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 178-183.
- [2] Di Chiara T, Scaglione A, Corrao S, *et al.* Education and hypertension: impact on global cardiovascular risk [J]. *Acta Cardiol.* 2017, 72(5): 507-513.
- [3] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2017, 9(7): 28-126.
- [4] 张娜, 张雯萍, 郝福庆. 心元胶囊联合福辛普利治疗原发性高血压的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(2): 213-216.
- [5] 袁国强, 李彦霞, 张鑫月, 等. 复方珍珠降压胶囊对原发性高血压患者血压及动脉弹性的影响 [J]. 疑难病杂志, 2013, 12(7): 535-537.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 73-77.
- [8] 管晶晶, 曹季平, 朱倩, 等. 心可舒片联合缬沙坦治疗原发性高血压的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(9): 2622-2626.
- [9] 王悦, 张融碧, 何炳荣. 中、西降压药对高血压患者生活质量的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 1999, 9(2): 86-88.
- [10] 刘颖, 刘颜, 王立立, 等. 血管内皮细胞功能障碍及修复与高血压关系探讨 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(7): 769-771.
- [11] 朱萍, 沈萍. VEGF、ESM-1、ACE 及 Vaspin 在妊娠高血压患者血清及胎盘中的表达水平研究 [J]. 河北医药, 2020, 42(15): 2268-2272.
- [12] 张瑞, 毛露, 孙硕, 等. 内皮素-1 干预成为高血压治疗新靶点的展望 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40(7): 969-972.
- [13] 李建英, 鲍喜静, 张翠静, 等. 复方夏枯草联合卡托普利、二甲双胍对 2 型糖尿病合并高血压患者炎症因子和血管内皮功能的影响 [J]. 河北医药, 2016, 38(15): 2270-2272.
- [14] 陈宁, 吕圭源, 陈素红, 等. 羚角降压方及其拆方对血管调节因子的影响 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 64-65.
- [15] Yun J H, Han M H, Jeong H S, *et al.* Angiotensin 1 attenuates interleukin-6-induced endothelial cell permeability through SHP-1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(2): 286-293.
- [16] 陈未. 血清 hs-CRP、Hcy 水平变化与高血压危险分层的相关性及临床意义 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(5): 810-812.
- [17] 胡丰朝, 王培, 李现立. 白细胞介素-6 和超敏 C-反应蛋白与原发高血压病分级、危险度分层关系 [J]. 中国实用医刊, 2011, 39(19): 16-17.

[责任编辑 金玉洁]