

二甲双胍联合氨氯地平治疗肥胖型高血压的 Meta 分析

杨萍¹, 韩潇², 田怀平^{1*}

1. 上海交通大学医学院附属新华医院 药学部, 上海 200092

2. 上海嘉定区中心医院 心内科, 上海 201800

摘要: **目的** 系统评价二甲双胍联合氨氯地平治疗肥胖型高血压的疗效与不良反应。**方法** 使用关键词检索 Cochrane library、PubMed、EMbase、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学全文数据库 (CBM)、万方数据库, 收集以二甲双胍联合氨氯地平 (治疗组) 相较于单用氨氯地平 (对照组) 治疗肥胖型高血压的随机对照试验 (RCT), 用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 学分析, 比较两组在降压、改善血糖及血脂水平方面的差异及安全性。**结果** 共纳入 15 个 RCT, 计 1 389 例患者。Meta 分析结果显示: 二甲双胍联合氨氯地平较单独用氨氯地平更能有效地降低肥胖型高血压患者的血压[RR=1.22, 95%CI (1.14, 1.29)], 且联合用药组能有效改善空腹血糖水平[WMD=-0.42 mmol/L, 95%CI (-0.69, -0.14)]及糖化血红蛋白水平[WMD=-0.11 mmol/L, 95%CI (-1.81, -0.40)], 两组不良反应发生率比较无统计学差异[RR=0.22, 95%CI (0.04, 1.38) P=0.11]。**结论** 肥胖型高血压患者接受二甲双胍联合氨氯地平治疗, 较单用氨氯地平能有效地降压、改善血糖及糖化血红蛋白水平, 而不增加不良反应。

关键词: 二甲双胍; 氨氯地平; 肥胖型高血压病; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2017) 12-1790-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.025

Meta-analysis of metformin plus amlodipine for obesity related hypertension

YANG Ping¹, HAN Xiao², TIAN Huai-ping¹

1. Department of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

2. Department of Cardiology, Shanghai Center Hospital of Jiading District, Shanghai 201800, China

Abstract: Objective To assess the effectiveness and adverse drug reaction of metformin plus amlodipine in patients with obesity related hypertension. **Methods** Based on the keywords retrieval way, Cochrane Library, PubMed, Embase, China Biomedical Literature Database, China Journal Fulltext Database, and Wanfang database were searched. Randomized controlled trials (RCTs) of metformin plus amlodipine versus amlodipine for obesity related hypertension were included. The quality of the RCTs included were assessed, software RevMan 5.0 was used for Meta-analysis. The differences in blood pressure, glucose and lipid levels were compared between metformin plus amlodipine group and amlodipine group. **Results** A total of 15 RCTs and 1389 patients were included. Meta analysis showed that the blood pressure [RR = 1.22, 95%CI(1.14, 1.29)] was more effectively reduced, and fasting plasma glucose levels [WMD = -0.42 mmol/L, 95%CI(-0.69, -0.14)] and HbA1c levels [WMD = -0.11 mmol/L, 95%CI(-1.81, -0.40)] were improved significantly with metformin plus amlodipine therapy. Furthermore, there was no significant difference in the incidence of adverse reaction between two groups [RR = 0.22, 95%CI(0.04, 1.38, P = 0.11)]. **Conclusion** Current evidence demonstrates that combination treatment with metformin plus amlodipine improve blood glucose level, HbA1c level and attenuate blood pressure more effectively without increasing the adverse reaction.

Key words: metformin; amlodipine; obesity related hypertension; systematic review; Meta-analysis

肥胖型高血压患者在心血管疾病高危人群中占有很大比例, 如何使此类患者的血压有效降低一直是临床高血压治疗的热点问题之一^[1]。肥胖型高

血压患者常常伴有机体代谢异常如血脂增高、胰岛素抵抗、尿酸升高等, 使其并发心脑血管疾病的危险显著增加^[2]。因此, 同时干预此类患者的血压

收稿日期: 2017-05-16

基金项目: 国家青年自然科学基金 (81603099); 上海市高校优秀青年教师科研基金 (zzjdyx12089)

作者简介: 杨萍 (1985-), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事临床心血管药理学研究。E-mail: yangping@xinhua.com.cn

*通信作者 田怀平 (1976-), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药理学研究。E-mail: tianhuaping@xinhua.com.cn

和肥胖,可以进一步降低2型糖尿病和心血管事件的发生率。

氨氯地平作为一种能够降低心肌代谢和心脏负荷发挥降压作用的钙离子拮抗剂^[3],因其能够松弛血管、胆道和支气管平滑肌,发挥对肝、肾、脑的保护功能而被临床普遍应用。二甲双胍是一种目前临床常用口服降糖药物^[4]。除了使胰岛素的敏感性增加以外,二甲双胍还能通过肾小管重吸收钠-钙离子交换减少,降低血管平滑肌张力,而起到降低血压的作用^[5]。

目前,氨氯地平联合二甲双胍治疗肥胖型高血压已有多篇研究报道,相关临床试验证实药物联合应用对于疾病治疗有一定的有效性,但是关于联合用药有效性的系统性评价报道很少。因此,本研究通过收集国内外单用氨氯地平治疗肥胖型高血压相较于氨氯地平与二甲双胍联用治疗的随机对照试验进行 Meta 分析,探讨氨氯地平与二甲双胍联用在肥胖型高血压患者是否能更有效的降脂、降压,改善胰岛素抵抗,减少不良反应,为临床更合理治疗肥胖型高血压提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 纳入排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照临床试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 原发性肥胖型高血压患者,无并发症,排除患有严重的肺、心、肝肾功能不全及孕妇、哺乳期的妇女。

1.1.3 干预措施 试验组为二甲双胍与氨氯地平联合用药;对照组单用氨氯地平。

1.1.4 观察指标 主要观察指标有身体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR),还包括以下4个方面的指标。(1)血压:降压有效率参照2007年制定的中国高血压疗效评定标准^[7]。①显效:收缩压(SBP) <120 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压(DBP) <80 mmHg;②有效:SBP <140 mmHg, DBP <90 mmHg;③无效:SBP ≥ 140 mmHg, DBP ≥ 90 mmHg。总有效率=显效率+有效率。(2)血糖:包括血浆葡萄糖水平(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1C)及胰岛素水平(FINS);(3)血脂:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL);(4)不良反应(ADR):主要观察的ADR包括头痛、乏力、心悸、腹胀、低血糖、下肢水肿等。

1.1.5 排除标准 (1)研究为非随机对照试验,

以及重复发表的文献等;(2)研究药物非氨氯地平相关;(3)患者非肥胖型高血压相关;(4)无法提取结局数据的文献。

1.2 文献检索

计算机检索检索 Cochrane library、EMbase、PubMed、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库,检索时限均从建库至2017年5月。英文数据库采用以下检索式:“(metformin or diaformin)”and obesity or fat and hypertension or high blood pressure。中文数据库则采用以下检索式:“(二甲双胍 or 格华止) and 肥胖 and 高血压”。

1.3 评价方法

1.3.1 文献筛选 由独立的两名研究者对初次检索出的文献进行筛选,遇到分歧协商以达到一致。通过阅读文章题目和摘要,如果为随机对照试验及半随机对照试验则阅读全文,提取符合纳入标准的文献。

1.3.2 资料提取和质量评价 两名评价员分别按照检索策略独立完成检索,并且按照资料提取表格提取数据。纳入研究按照 Cochrane 系统评价手册 5.1^[6]随机对照试验的质量评价标准,主要评价项目包括:(1)随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏,方法是否正确;(3)是否采用盲法;(4)有无失访或退出,是否采用治疗意向性(ITT)分析^[6]。所有评价项目均满足者,发生偏倚的可能性最低,评为A级;如其中任何一项或多项仅部分满足,则该研究存在相应偏倚的可能性为中等,评为B级;如其中任何一项均不满足,则该研究存在相应偏倚的高度可能性,评为C级。如遇到分歧通过讨论或者第三方协商解决。

1.4 统计学分析

应用 Cochrane 协作网的 ReMan 5.0 软件对研究数据进行 Meta 分析。计数资料用比值比(OR)或相对危险度(RR)作为疗效分析统计量,计量资料采用加权均数差(MD)为统计量,两者均以 95% 可信区间(95%CI)表示。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,若 $P>0.1$ 和 $I^2<50%$,采用固定效应模型进行分析;如果存在统计学异质性($P<0.1$, $I^2>50%$),需分析研究异质性来源,确定是否能采用随机效应模型。如果研究间存在明显的临床异质性,只进行描述性分析。必要时,采用敏感性分析检验结果的稳定性。

表 1 纳入文献基本特征
Table 1 Basic features of literature

第一作者	发表年	对照组				治疗组				疗程	观察指标
		n/例	性别(男/女)	年龄/岁	用量/mg	n/例	性别(男/女)	年龄/岁	用量/mg		
张 静 ^[7]	2013	40	24/16	59.2±3.1	5	40	26/14	58.3±2.1	0.25	2 周	血压; ADR
吕莹康 ^[8]	2011	66	35/31	66.7±5.8	5	66	37/29	65.4±4.7	0.25	24 周	血压; ADR
金 萍 ^[9]	2013	56	—	56.4±1.4	5	56	—	54.4±11.6	0.25	24 周	血压; TC、TG、HDL、LDL; FPG、HbA1c、ISI、FINS
李阳春 ^[10]	2012	35	19/16	59.4±1.1	5	35	21/14	58.7±1.8	0.25	—	血压; 不良反应
缪小建 ^[11]	2013	27	—	—	5	27	—	56.24±10.56	0.25	3 月	血压; TC、TG、LDL; BMI; WHR
夏忠艳 ^[12]	2013	85	54/31	57.6	2.5	85	46/39	56.8	0.25	24 周	血压; TG; 体质量
沈万民 ^[13]	2012	34	21/13	56.8±7.1	5	34	19/15	56.2±6.7	0.25	24 周	血压; TC、TG、HDL、LDL; FPG; 体质量
杨小琴 ^[14]	2012	69	35/34	—	5	69	37/32	—	0.25	24 周	血压; TC、TG、HDL、LDL; FPG、HbA1c; ADR
He, et al ^[15]	2012	60	20/40	55.8±7.0	5	60	20/40	53.2±4.7	0.5	24 周	血压; TC、HDL、LDL; FPG、 FINS; BMI、WHR; ADR
高耀娟 ^[16]	2014	25	—	—	5	25	—	—	0.25	24 周	血压 FPG、FINS
付金玉 ^[17]	2012	36	21/15	57.8±2.2	5	36	23/13	58.6±1.9	0.25	12 周	血压; BMI; ADR
徐德久 ^[18]	2015	39	25/14	62.3±5.4	5	39	28/11	65.7±6.4	0.3	10 周	血压; 血压指数
卜雪梅 ^[19]	2015	35	20/15	52.7±1.3	5	35	24/21	52.8±1.1	0.3	2 周	血压; BMI
李春梅 ^[20]	2015	57	—	—	5	58	—	42.3±7.4	0.25	24 周	血压; BMI; TG、TC、FBG、 HbA1c; ADR
郭 宇 ^[21]	2016	30	—	51.8±3.8	5	30	—	52.4±4.0	0.25	6 月	血压; BMI、WHR; TG、TC、LDL-C、 HDL-C; FBG、HbA1c、ISI、FINS

—: 不清楚

—: Unknown

2 结果

2.1 纳入文献描述

初步检索出 380 篇文献, 其中中文数据库 359 篇, 英文数据库 21 篇。去除重复文献 51 篇, 阅读标题和摘要、排除非随机对照研究 220 篇后, 剩下 109 篇文献。查找这 109 篇文献的全文, 排除未达到纳入标准的文献 95 篇, 最终纳入 15 篇文献。这些研究的观察指标包括: TG、TC、HDL、LDL, FPG、HbA1c、ISI、FINS, BMI、WHR, ADR 等, 纳入研究的基本特征见表 1。

在所纳入的 15 篇文献中, 4 篇文献提及了具体的随机方法^[9-11, 15], 仅 1 篇提及了分配隐藏及盲法的实施^[15]。15 篇文献中, 1 篇评为 A 级^[15], 14 篇均评为 B 级, 文献质量评价见表 2。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 降压效果 10 个研究^[7, 9-10, 14, 16-21] ($n=845$) 报道了经治疗后降压有效的患者的比例, 由于吕莹康^[8]的研究与其他 9 个研究相比具有较大的临床异质性, 故对具有同质性的研究进行合并分析。异质性检验结果显示 $I^2=0\%$, $P=0.90$, 采用固定效应模型进行数据合并。Meta 分析结果显示: $RR=1.22$, $95\%CI(1.14, 1.29)$, $P<0.000\ 01$, 差异具有统计学意义(图 1)。

2.2.2 血糖及血红蛋白变化 8 个研究^[9, 12-16, 20-21] ($n=833$) 报道了空腹血糖, 异质性检验结果显示 $I^2=100\%$, $P<0.000\ 01$, 故采用随机效应模型进行数据合并。Meta 分析结果显示: $WMD=-0.42$ mmol/L, $95\%CI(-0.69, -0.14)$, $P=0.003$, 差异

表 2 纳入文献的方法学质量评价
Table 2 Quality evaluation of included literatures

第一作者	发表时间/年	随机方法	分配隐藏	盲法	退出或失访	基线情况	质量等级
张 静 ^[7]	2013	随机	未描述	未描述	无	可比	B
吕莹康 ^[8]	2011	随机	未描述	未描述	无	可比	B
金 萍 ^[9]	2013	随机数字表	未描述	未描述	无	可比	B
李阳春 ^[10]	2012	随机数字表	未描述	未描述	无	可比	B
缪小建 ^[11]	2013	随机数字表	未描述	未描述	无	可比	B
夏忠艳 ^[12]	2013	随机	未描述	未描述	无	可比	B
沈万民 ^[13]	2012	随机	未描述	未描述	无	可比	B
杨小琴 ^[14]	2012	随机	未描述	未描述	无	可比	B
He, et al ^[15]	2012	计算机随机法	充分	充分	有	可比	A
高耀娟 ^[16]	2014	随机	未描述	未描述	无	可比	B
付金玉 ^[17]	2012	随机	未描述	未描述	无	可比	B
徐德久 ^[18]	2015	随机	未描述	未描述	无	可比	B
卜雪梅 ^[19]	2015	随机数字表	未描述	未描述	无	可比	B
李春梅 ^[20]	2015	随机	未描述	未描述	无	可比	B
郭 宇 ^[21]	2016	随机数字表	未描述	未描述	无	可比	B

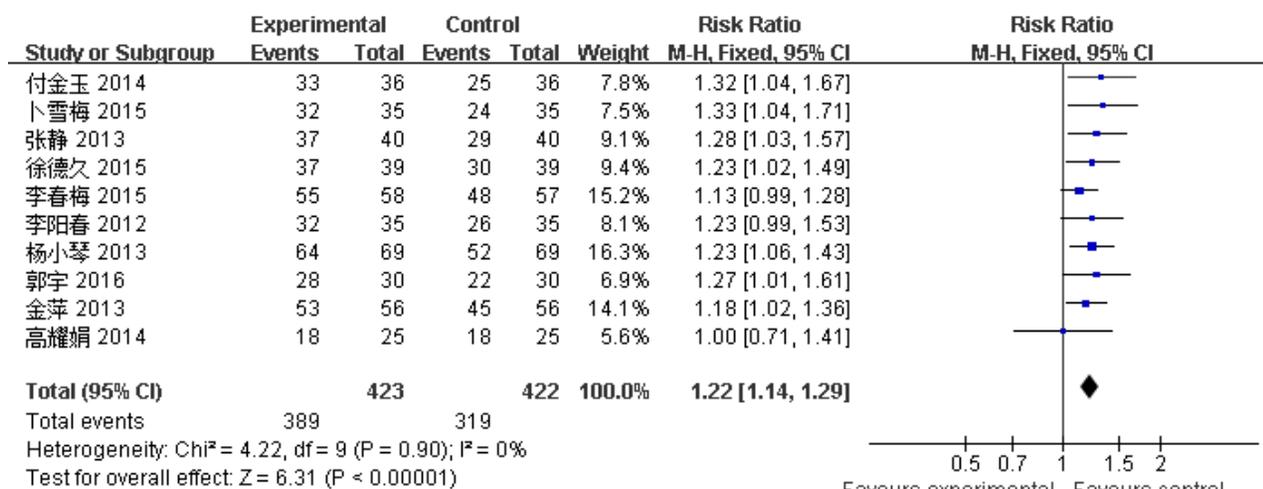


图 1 降压有效率的 Meta-分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot for antihypertensive effective rate

具有统计学意义 (见图 2)。

4 个研究^[9, 14]报道了糖化血红蛋白, 异质性检验结果显示 $I^2=99%$, $P<0.00001$, 异质性大, 故采用随机效应模型进行数据合并。Meta 分析结果显示: WMD=-0.11 mmol/L, 95% CI (-1.81, -0.40), $P=0.002$, 差异具有统计学意义 (见图 3)。

由此可见二甲双胍和氨氯地平联合用药治疗

组相对于单独使用氨氯地平组空腹血糖及糖化血红蛋白水平均有明显下降。

2.2.3 ADR 发生率比较 共有 4 项研究 ($n=420$) 比较了联合用药组及对照组患者发生腹胀、低血糖、头痛、踝部水肿等 ADR 发生率, 异质性检验结果显示 $I^2=73%$, $P=0.01$, 采用随机效应模型进行数据合并。Meta 分析结果显示: 两组 ADR 发生率

[RR=0.22, 95%CI (0.04, 1.38), P=0.11], 差异无统计学意义 (见图4)。

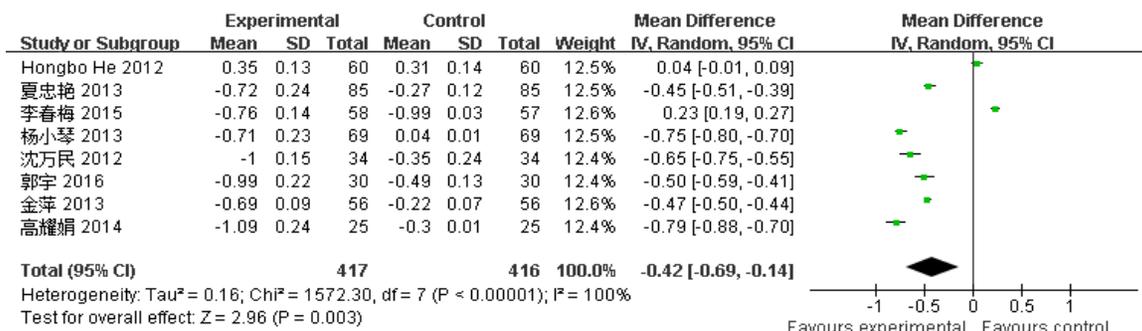


图2 空腹血糖值的 Meta-分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot for fasting glucose

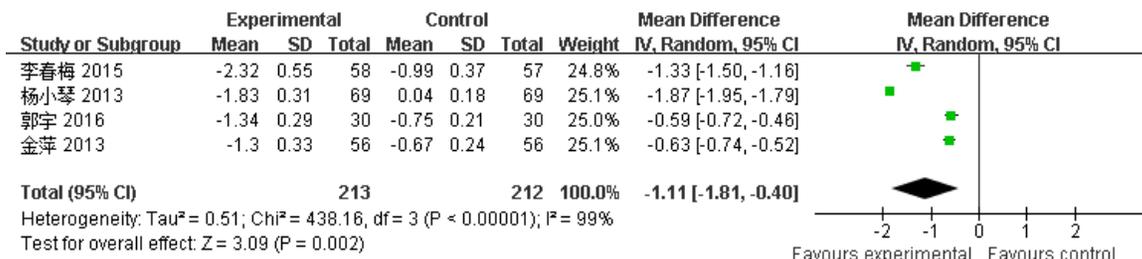


图3 糖化血红蛋白的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot for HbA1c

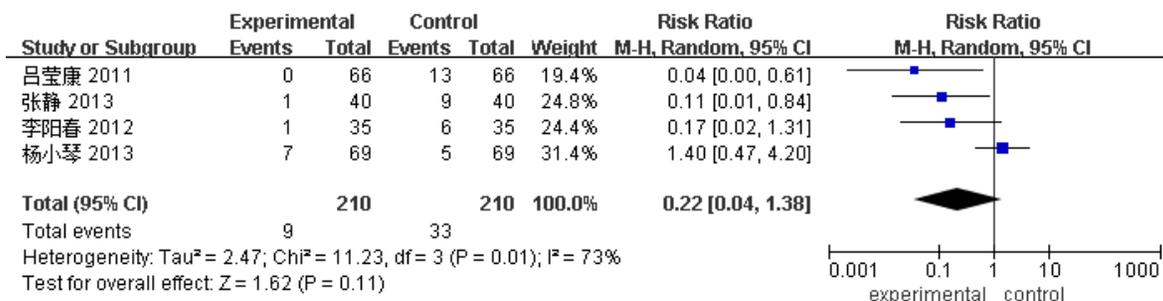


图4 不良反应的 Meta-分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot for adverse drug reaction

2.2.4 血脂变化 有8个研究^[11-15, 20-21] (n=837) 报道了血胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白的变化情况, 经异质性检验, 各组研究间 I² 均大于 95%, 且排除了患者血脂的基线水平、平均年龄、观察时间、给药剂量及研究的方法学质量等因素后, 仍无法判断其异质性来源, 故对其仅进行描述性分析。金萍等^[9]的研究中联合用药组和单药组低密度脂蛋白较基线的变化分别为 -0.67 mol/L [95%CI (-0.71, -0.63)]; n=56] 和 -0.01

mol/L [95%CI (-0.09, 0.07)]; n=56]、高密度脂蛋白较基线的变化分别为 2.49 mol/L [95%CI (2.42, 2.56)]; n=56] 和 0.04 mol/L [95%CI (-0.09, 0.17)]; n=56], 两组变化的差异均有统计学意义。其余 6 篇文献^[11-15, 20-21]高、低密度脂蛋白、血总胆固醇及三酰甘油的变化趋势与上述研究相同, 且差异均具有统计学意义。但 He 等^[15]的研究中联合用药组和单独用药组血总胆固醇较基线的变化分别为 -0.19 mol/L [95%CI (-1.38, 1.10)]; n=60] 和 -0.08

mol/L[95%CI (-1.14, 0.98); n=60], 差异均有统计学意义, 而高密度脂蛋白较基线的变化分别为 0.02 mol/L[95%CI (-0.45, 0.59); n=60]和 0.11 mol/L[95%CI (-0.36, 0.58); n=60], 差异无统计学意义。

2.2.5 发表偏倚 图5依次为血压、空腹血糖及糖

化血红蛋白的发表偏倚的漏斗图, 其中血压的漏斗图对称且集中度较高, 表明文献研究质量较高并且发表偏倚较小; 而空腹血糖及糖化血红蛋白漏斗图左下角有不同程度的残缺, 表明缺少小样本的研究, 或者有阴性研究未能发表, 提示存在一定程度的发表偏倚。

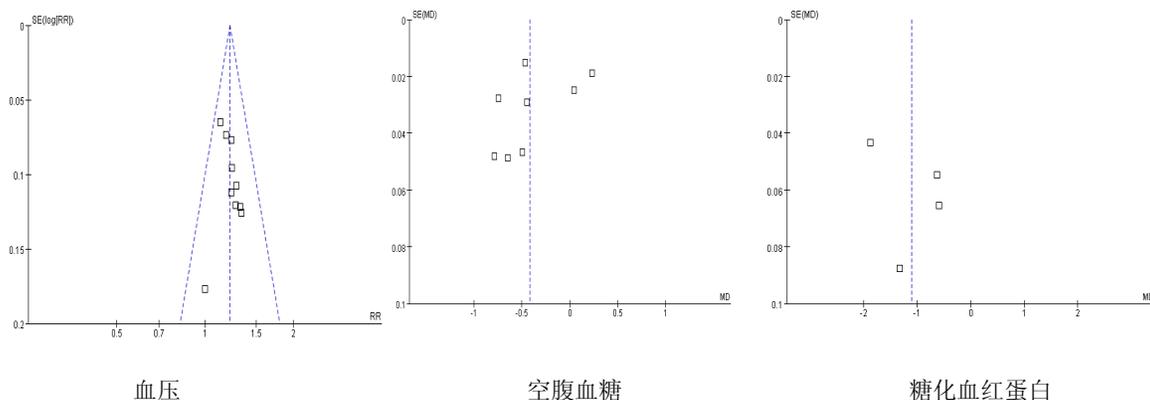


图5 发表偏倚的Meta-分析漏斗图

Fig. 5 Funnel diagram of Meta-analysis of publication bias

3 讨论

3.1 二甲双胍联合氨氯地平治疗肥胖型高血压的药理机制

肥胖型高血压患者与一般高血压相比, 常伴有机体代谢紊乱如血脂增高、胰岛素抵抗、尿酸升高等, 使其并发心脑血管意外的风险显著增加^[22]。因此, 同时干预此类患者的血压和肥胖, 可以进一步降低2型糖尿病和心血管事件的发生。二甲双胍治疗2型糖尿病的一线药物, 除了具有理想的降糖作用外, 还具有一定的心血管保护效应, 其中包括预防动脉粥样硬化的发生和发展、降低心血管事件风险^[23]。氨氯地平是第3代二氢吡啶类钙离子拮抗剂, 具有半衰期长, 作用时间长等特点。有临床研究表明, 氨氯地平不仅能扩张血管, 增加骨骼肌血流量, 加速血液中葡萄糖以及胰岛素向骨骼肌等周围组织转运, 加速葡萄糖的利用; 还可以降低细胞质游离的钙离子浓度, 达到进一步改善胰岛素抵抗的目的^[24]。

3.2 二甲双胍联合氨氯地平治疗肥胖型高血压系统评价

本研究通过收集国内外单用氨氯地平治疗肥胖型高血压相较于氨氯地平与二甲双胍联用治疗的随机对照试验进行Meta分析, 探讨氨氯地平与

二甲双胍联用在肥胖型高血压患者的疗效。本系统评价结果显示: 与单用氨氯地平组相比, 二甲双胍联合氨氯地平用药治疗后收缩压下降到140 mmHg以下, 舒张压下降到90 mmHg以下的患者比例明显增加。虽然在15项RCT研究中, 有3项研究因为对降压效果的评判指标不同, 未进行研究合并, 但是此3项研究均分别显示二甲双胍与氨氯地平联合用药组患者血压的达标率均高于氨氯地平单药组, 差异具有统计学意义, 上述结果表明二甲双胍与氨氯地平有协同降压的作用。联合用药组较单药组降低空腹血糖水平 0.42 mmol/L[WMD=-0.42 mmol/L, 95%CI (-0.69, -0.14), P=0.003]; 不良反应发生率方面, 联合用药组与单药组无统计学差异[RR=0.22, 95%CI (0.04, 1.38), P=0.11]。在血脂评价方面, 5篇中文文献均提示联合用药较单药组能够有效地降低患者血总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白; 升高高密度脂蛋白, 两组比较差异具有统计学效应。但是在He等^[15]的研究中, 虽然血总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白显示出相似的降低, 差异具有统计学意义, 但是在升高高密度脂蛋白方面, 二甲双胍联合氨氯地平较氨氯地平组的差异并无统计学意义, 故对于血脂指标的影响, 各中外文献研究结果不完全一致, 尚待进一步的研究

加以证实。

此外,本系统评价中尚有5个指标的异质性检验结果显示 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,对二甲双胍联合氨氯地平疗效的总体趋势进行分析评价,表明氨氯地平与二甲双胍联合与单用氨氯地平相比其疗效更佳,但此疗效受以下因素影响:(1)患者的平均年龄、血脂、糖化血红蛋白水平、空腹血糖水平、及病程基线在各研究之间存在一定差异;(2)给药时间及二甲双胍给药剂量不一致;(3)除去给药以外的治疗措施,运动、低盐饮食等干预措施不一致;(4)疗程时间不完全相同,有6项研究^[7, 10-11, 17-19]疗程时间短于6个月。

3.3 本研究尚待提高之处

本研究尚存在一定的不足,如符合纳入标准的同类研究相对较少,疗程剂量不够统一,研究样本量较小,观测指标多采用临床检测指标且不完全相同,缺乏终点指标的相关研究,研究观测时期较短等。因此氨氯地平与二甲双胍联合治疗是否能改善肥胖患者的代谢紊乱尚需进一步的临床大样本研究。

今后应当通过设计严格的大样本、多中心、随机对照实验,并在以下方面加以提高:注意分配隐藏、盲法等;统一药物治疗剂量及其他干预措施;将临床研究时间规范化;并且统一评判标准;长期随访,观察患者改善状况,监测终点指标,对药物联用的临床疗效进行有效地评价。

参考文献

- [1] 田刚,辛建文,卢群,等.螺内酯、厄贝沙坦单用或联用对肥胖高血压患者血清脂联素及大动脉弹性的影响[J].临床荟萃,2010,25(8):647-650.
- [2] 吴学坤,蒋立新.肥胖型高血压的研究进展[J].中国循环杂志,2014,29(s1):141-141.
- [3] 汪佑诚.厄贝沙坦联合氨氯地平治疗老年高血压伴2型糖尿病的疗效[J].中国老年学,2015,35(7):1770-1772.
- [4] 裴林夕,林日扬,董时广,等.二甲双胍联合阿卡波糖治疗超重、肥胖2型糖尿病的疗效分析[J].中国医师杂志,2014,16(6):809-811.
- [5] 赵明,刘志民.二甲双胍药理作用研究新进展[J].解放军药学学报,2003,19(5):370-372.
- [6] The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03-20) [2017-04-20]. [http://www.](http://www.handbook-5-1.cochrane.org/)

- handbook-5-1.cochrane.org/.
- [7] 张静.氨氯地平联合二甲双胍治疗肥胖型高血压的疗效[J].中国医药指南,2013,11(10):504.
- [8] 吕莹康.氨氯地平联合二甲双胍治疗66例肥胖型轻中度高血压患者的疗效分析[J].中国医药指南,2011,30(9):322-323.
- [9] 金萍.氨氯地平联合二甲双胍治疗肥胖型高血压的临床疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(4):754-756.
- [10] 李阳春,唐文辉,花日葵,等.氨氯地平联合二甲双胍治疗肥胖型高血压的疗效观察[J].当代医学,2012,18(28):133.
- [11] 缪小建.二甲双胍联合氨氯地平治疗54例肥胖型高血压患者的疗效观察[J].医学信息,2013,26(7):229-229.
- [12] 夏忠艳,周先洪,李令,等.苯磺酸左旋氨氯地平联合二甲双胍治疗85例肥胖型高血压的治疗效果[J].医药前沿,2013(1):152-153.
- [13] 沈万民.氨氯地平与二甲双胍联合治疗肥胖型轻中度高血压34例疗效观察[J].中国医药导刊,2012,14(7):1185-1186.
- [14] 杨小琴.二甲双胍联合氨氯地平治疗肥胖型轻中度高血压的疗效观察[J].中国医药导刊,2013,15(5):843-844.
- [15] He H B, Zhao Z G, et al. Metformin-based treatment for obesity-related hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Hypertens, 2012, 30(7): 1430-1439.
- [16] 高耀娟.氨氯地平联合二甲双胍治疗肥胖型轻中度高血压患者的疗效[J].临床医学工程,2014,21(1):48-49.
- [17] 付金玉,李科伦.氨氯地平联合二甲双胍治疗肥胖型高血压的临床分析[J].临床医学工程,2014,21(3):307-308.
- [18] 徐德久.氨氯地平联合二甲双胍治疗肥胖型高血压的疗效观察[J].中西医结合心血管病杂志,2015,3(18):79-80.
- [19] 卜雪梅.氨氯地平联合二甲双胍治疗肥胖型高血压的临床疗效[J].临床合理用药,2015,8(11C):22-23.
- [20] 李春梅.氨氯地平联合二甲双胍治疗肥胖型轻中度高血压的疗效[J].中国医药科学,2015,5(24):66-68.
- [21] 郭宇,赵庆军.氨氯地平联合二甲双胍治疗肥胖型轻中度高血压的临床疗效研究[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(2):72-76.
- [22] 韩潇,许向东.奥美沙坦酯联合二甲双胍治疗肥胖型高血压疗效观察[J].海南医学,2014,25(20):3051-3052,3053.
- [23] 安慧杰,魏蕊,洪天配,等.二甲双胍对2型糖尿病患者的心血管保护作用:证据及其潜在机制[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(9):735-739.
- [24] 赵兴东,王蓉.苯磺酸左旋氨氯地平治疗62例高血压患者的临床疗效[J].药物评价研究,2015,38(6):660-663.