

## 注射用丹参多酚酸联合氨氯地平、阿托伐他汀对高血压患者内皮功能的影响

朱战辉, 丁瑞霞, 齐宏伟

兰考中心医院, 河南 开封 475300

**摘要:** **目的** 探讨注射用丹参多酚酸联合氨氯地平、阿托伐他汀对高血压患者内皮功能的影响及安全性。**方法** 选取2018年3月—2019年3月兰考中心医院收治的高血压患者126例, 按入院先后顺序分为对照组和观察组(各63例)。对照组在常规治疗的基础上口服氨氯地平5 mg+阿托伐他汀10 mg联合治疗, 观察组在对照组治疗的基础上+注射用丹参多酚酸0.13 g静脉滴注, 所有患者均治疗14 d。于治疗前后对两组患者的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、C-反应蛋白(CRP)、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)水平和不良反应进行比较。**结果** 治疗后, 两组患者SBP、DBP水平均明显下降, 与同组治疗前比较差异均有显著性( $P < 0.05$ ), 且观察组SBP下降水平明显优于对照组( $P < 0.05$ ); 两组CRP、ET-1水平均较治疗前明显下降、NO水平明显升高( $P < 0.05$ ), 且观察组优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗过程中, 对照组患者不良反应发生率为14.29%, 观察组为12.70%, 两组比较无差异。**结论** 对高血压患者在氨氯地平、阿托伐他汀钙片联合治疗的基础上应用注射用丹参多酚酸, 可以明显提高治疗效果, 改善患者内皮功能, 值得进一步临床研究与应用。

**关键词:** 注射用丹参多酚酸; 氨氯地平; 阿托伐他汀; 高血压; 内皮功能; C-反应蛋白; 内皮素-1

**中图分类号:** R285.6, R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)08-1656-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.036

## Effect of Salvianolic Acid for Injection combined with amlodipine and atorvastatin on endothelial function in patients with hypertension

ZHU Zhanhui, DING Ruixia, QI Hongwei

Lankao Central Hospital, Kaifeng 475300, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect and safety of Salvianolic Acid for Injection combined with amlodipine and atorvastatin on endothelial function in patients with hypertension. **Methods** A total of 126 patients with hypertension in Lankao Central Hospital from March 2018 to March 2019 were selected, according to the order of admission, they were divided into control group and observation group (63 cases in each group). The control group was given amlodipine 5 mg and atorvastatin 10 mg oral on the conventional treatment, while the observation group was given Salvianolic Acid for Injection of 0.13 g on the basis of control group, all patients were treated for 14 days. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), C-reactive protein (CRP), nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) and adverse reactions were detected and compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the levels of SBP and DBP in the observation group were significantly decreased, compared with the same group before treatment, the difference was significant ( $P < 0.05$ ), and DBP level of the observation group was significantly better than that of the control group ( $P < 0.05$ ); the levels of CRP and ET-1 in the two groups were significantly decreased, and the level of NO was significantly increased, compared with that before treatment in the same group, the differences were significant ( $P < 0.05$ ), and the difference between two groups was also significant ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the control group was 14.29%, and the observation group was 12.70%, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups. **Conclusion** On the basis of amlodipine and atorvastatin added Salvianolic Acid for Injection, it can significantly improve the treatment effect and improve the endothelial function of patients, which is worthy of further clinical research and application.

**Key words:** Salvianolic Acid for Injection; amlodipine; atorvastatin; hypertension; endothelial function; C-reactive protein; endothelin-1

收稿日期: 2020-06-01

第一作者: 朱战辉,男,副主任医师,研究方向临床医学心内科。E-mail:935649784@qq.com

中国40~60岁人群的高血压患病率为27.9%，对于高血压的治疗多以药物控制为主，同时指导患者改变生活方式以维持血压水平的稳定<sup>[1-2]</sup>。高血压的临床治疗原则是调控血压及协同控制多重心血管危险因素，以 $\beta$ -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等为主要治疗方法，同时对其生活行为给予干预<sup>[3]</sup>。有研究表明高血压以内皮功能障碍为主要特征<sup>[4]</sup>，内皮功能紊乱与高血压等多种疾病的发生发展具有密切关系，而炎症因子介导的炎症反应和血管内皮细胞损伤参与高血压的发生发展过程，因此控制原发病的同时降低体内炎症因子，并保护血管内皮功能对于监测高血压的病情、判断疾病的转归等具有重要的临床意义<sup>[5-6]</sup>。

丹参能够改善高血压病血瘀证患者血清诱导的内皮功能障碍，其机制可能与激活体内某些活化蛋白酶有关<sup>[7]</sup>。注射用丹参多酚酸是从丹参中提取的水溶部位丹参多酚酸为活性成分制成的冻干粉针，具有活血通络的功效，用于轻中度脑梗死治疗<sup>[8]</sup>。但是在目前的临床研究中关于丹参多酚酸类药物降血压的报道较少。本次研究的注射用丹参多酚酸是0.1 g丹参多酚酸和0.03 g甘露醇的复合制剂，其中丹参多酚酸对机体的血管内皮功能具有良好的改善效果，而甘露醇是良好的利尿剂，进入体内后能够提高血浆渗透压、使组织脱水，具有一定的降血压作用<sup>[9-10]</sup>。因此，本文通过对高血压患者在氨氯地平和阿托伐他汀钙片联合治疗的基础上加用注射用丹参多酚酸，探讨联合用药对高血压患者血压和血管内皮的影响以及用药安全性，以期高血压治疗提供新的用药方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取兰考中心医院2018年3月—2019年3月收治的126例高血压住院患者，其中男69例，女57例；平均年龄(59.75±3.23)岁；平均病程(4.54±0.38)年；平均收缩压(SBP)(171.0±12.7)mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、平均舒张压(DBP)(95.8±6.8)mmHg。

纳入标准：(1)所有患者均符合原发性高血压的诊断标准<sup>[1]</sup>，SBP≥140 mmHg、DBP≥90 mmHg，(2)年龄40~70岁，(3)近3个月无他汀类药物治疗史，(4)患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

排除标准：(1)继发性高血压患者，(2)合并肾功能异常患者，(3)合并免疫缺陷和感染性疾病患者，(4)依从性差，不配合治疗者。

患者分组：按入院先后顺序将患者分为对照组

和观察组，各63例。对照组患者中男34例、女29例；年龄40~68岁，平均年龄(59.72±3.24)岁；平均SBP(171.3±12.5)mmHg、平均DBP(96.1±5.9)mmHg；病程2~8年，平均病程(4.51±0.36)年；合并糖尿病19例，合并高脂血症12例。观察组患者中男35例、女28例；年龄41~69岁，平均年龄(59.78±3.23)岁；病程2~9年，平均病程(4.57±0.41)年；平均SBP(170.7±13.2)mmHg、平均DBP(95.5±7.5)mmHg；合并糖尿病20例，合并高脂血症13例。两组患者基础资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )，具有可比性。

### 1.2 方法

两组患者均根据病情应用血管紧张素抑制剂、利尿剂等对症治疗，同时进行饮食和运动指导以调控血压。在此基础上，对照组患者口服氨氯地平(苏州东瑞制药有限公司产品，规格5 mg/片，生产批号20170801)5 mg/次、1次/d+阿托伐他汀[辉瑞制药有限公司(中国)有限公司产品，规格10 mg/片，生产批号20180101]10 mg/次、1次/d。观察组在对照组用药基础上加用注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司产品，规格0.13 g/支，生产批号20180105)0.13 g溶于0.9%氯化钠250 mL静脉滴注，1次/d。2组均连续用药14 d。

### 1.3 观察指标

检测记录两组治疗前后SBP、DBP水平；采用免疫荧光定量法检测两组治疗前后C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平；采用酶联免疫吸附试验测定两组治疗前后一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)水平。

记录两组患者治疗过程中出现的与研究药物相关的不良反应。

### 1.4 统计学处理

以SPSS 20.0数据包对此研究中的数字资料进行差异评价，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较用 $t$ 检验，计数资料以(例、率)表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组血压变化

治疗前，两组患者平均SBP、DBP比较无显著性差异。治疗后，两组平均SBP、DBP水平均明显下降( $P<0.05$ )，与同组治疗前比较差异均具有显著性( $P<0.05$ )，且观察组SBP下降水平明显优于对照组，组间差异显著( $P<0.05$ )，而两组DBP比较没有差异，见表1。

### 2.2 两组CRP、NO、ET-1水平比较

治疗前，两组患者CRP、NO、ET-1水平无显著

表1 两组患者治疗前后血压水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 1 Comparison on blood pressure levels between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	SBP/mmHg	DBP/mmHg
对照	63	治疗前	171.3±12.5	96.1±5.9
		治疗后	145.6±9.4*	89.3±4.4*
观察	63	治疗前	170.7±13.2	95.5±7.5
		治疗后	141.7±8.2*#	87.1±5.6*

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

性差异; 治疗后, 两组CRP、ET-1水平均明显下降、NO水平明显升高, 与同组治疗前比较均具有显著性差异( $P < 0.05$ ), 且观察组较对照组改善更明显( $P < 0.05$ ), 见表2。

表2 两组治疗前后CRP、NO、ET-1水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison on CRP, NO and ET-1 levels before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·mL <sup>-1</sup> )	NO/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	ET-1/(ng·L <sup>-1</sup> )
对照	63	治疗前	2.35±0.52	65.47±5.28	104.81±8.67
		治疗后	1.87±0.36*	71.68±5.33*	96.13±7.54*
观察	63	治疗前	2.41±0.54	65.51±5.24	104.75±8.71
		治疗后	1.46±0.38*#	76.84±5.29*#	90.35±7.46*#

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

### 2.3 不良反应

治疗过程中, 对照组患者有9例发生与治疗相关的不良反应(头痛2例、失眠2例、恶心3例、腹痛2例), 不良反应发生率为14.29%(9/63); 观察组患者共发生相关的不良反应8例(失眠2例、恶心3例、消化不良1例、腹痛2例), 不良反应发生率为12.70%(8/63), 两组患者不良反应发生率比较不存在显著性差异。

### 3 讨论

高血压是临床的一种常见多发病, 其主要特征是体循环动脉血压异常升高, 且可引起心脑等重要器官功能损害, 危害极大<sup>[12]</sup>。血管内皮功能具有调节血管紧张性、抗血栓形成、抗炎等多重作用, 在细胞受损时, 多种血管内皮相关因子会出现异常并影响机体心血管调节、舒张等功能<sup>[13]</sup>。

NO为典型的内皮源性舒张因子, 体内NO多由一氧化氮合酶催化L-精氨酸合成, 机体高血压状态

可造成内皮细胞合成NO的能力降低, 且NO持续性减少亦是引发高血压患者血管内皮舒张功能障碍的重要原因<sup>[14]</sup>。高血压的发生同血管慢性炎症反应关联密切, CRP为炎性蛋白, 在同相关受体结合后可进一步加重血管内皮功能损伤<sup>[15]</sup>。ET广泛存在于组织细胞, 为强效收缩血管物质, 而血管活性因子NO同ET的平衡失调是导致高血压患者血管内皮损伤的独立危险因素。故本次将CRP、NO、ET-1作为血管内皮功能损伤的重要参考指标, 对试验组联合注射用丹参多酚酸治疗结果显示, 观察组治疗后CRP、ET-1水平低于对照组, NO水平高于对照组, 提示炎症反应介导的血管内皮损伤有效控制。梅希等<sup>[16]</sup>在苯磺酸左旋氨氯地平对糖尿病合并高血压患者疗效的研究中证实, 采用联合氨氯地平治疗后, 患者NO、ET-1等指标水平均低于治疗前, 与本次结果一致。

氨氯地平是临床治疗原发性高血压的常用药物, 为钙通道阻滞剂, 对血管平滑肌具有较高选择性, 降压效果平稳且药效持久, 研究证实其在抗动脉粥样硬化中亦具有一定作用<sup>[17]</sup>。阿托伐他汀为血脂代谢调节药, 可降低血浆胆固醇及蛋白水平, 在减少低密度蛋白合成的同时改善高血压患者血流动力学指标, 降低高血压导致的肾功能损伤及非致死性心肌梗死风险<sup>[18]</sup>。本次将氨氯地平联合阿托伐他汀作为对照组治疗的基础药物, 结果显示治疗后该组患者SBP、DBP均低于治疗前, 血压控制趋于稳定。注射用丹参多酚酸为丹参水溶性有效成分, 包含丹酚酸B、丹酚酸D、丹酚酸A等, 临床研究显示丹酚酸类化合物在清除超氧阴离子、抑制脂质过氧化反应方面作用明显, 且兼具抗血栓、抗炎功效, 可同时促进血管新生<sup>[19]</sup>。另有研究显示注射用丹参多酚酸中的迷迭香成分可抑制血小板聚集, 通过下调TNF- $\alpha$ 表达抑制机体炎症因子释放<sup>[20]</sup>。本次研究, 观察组治疗后的DBP虽然较治疗前降低, 但是与对照组比较没有显著差异, 可能与疗程较短, 影响血管内皮的功效没有完全显现有关, 后续研究拟增加疗程以及治疗后随访。但本次研究亦存在一定局限性, 纳入的病例数较少, 没有采用盲法, 未考虑基础合并疾病对此次结果的影响, 未进行整体疗效的判断, 而且选用的观察指标相对较少, 在以后的研究中, 将针对以上局限逐项进行改进。

综上, 对高血压患者在氨氯地平、阿托伐他汀联合治疗的基础上应用注射用丹参多酚酸, 可以明

显提高治疗效果,改善患者血管内皮功能,经过大样本临床研究的验证后值得推广应用。

#### 参考文献

- [1] 程小丽,杨世峰,师锁江,等.阿托伐他汀辅助治疗对高血压肾病患者肾功能和血管内皮功能的影响[J].解放军医药杂志,2020,32(3):100-104.
- [2] Lazaridis A A, Sarafidis P A, Ruilope L M. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis, prognosis, and management of resistant hypertension: still a matter of our resistance [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(10): 78.
- [3] Zeng X, Chen H, Ruan H, et al. Effectiveness and safety of exercise training and rehabilitation in pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5): 2691-2705.
- [4] 田相亭,杨辉剑,连环,等.两种干预方式对高血压前期者血管内皮功能影响的研究[J].泰山医学院学报,2019,40(10):728-730.
- [5] 陈旭杰.氨氯地平阿托伐他汀钙片治疗高血压合并冠心病的临床效果分析[J].黑龙江中医药,2019,48(5):81-82.
- [6] Li Y, Pagano P J. Does the mediterranean G6PD S188F polymorphism confer vascular protection: A novel rat model offering CRISPR insight into high fat-induced vascular dysfunction and hypertension [J]. *Hypertension*, 2020, 76(2): 314-315.
- [7] 江小梨,邓波,刘彬,等.丹参对高血压病血瘀证血清诱导内皮功能障碍的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(3):638-642.
- [8] 苏小琴,张磊,李海燕,等.基于Q-marker的中药注射剂质量控制研究思路——以注射用丹参多酚酸为例[J].中草药,2019,50(19):4663-4672.
- [9] 张潇菡,徐炳欣,赵艳,等.丹参多酚酸对中青年脑梗死患者血清炎症因子及血管内皮功能的影响[J].中国临床新医学,2019,12(9):967-971.
- [10] 栗慧君,陈宏义,牛秀峰.乌拉地尔联合甘露醇治疗高血压脑病36例疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(51):89,93.
- [11] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局,国家心血管病中心,中国医学科学院阜外医院,等.中国高血压健康管理规范(2019)[J].中华心血管病杂志,2020,48(1):10-46.
- [12] Naseem R, Adam A M, Khan F, et al. Prevalence and characteristics of resistant hypertensive patients in an Asian population [J]. *Indian Heart J*, 2017, 69(4): 442-446.
- [13] 叶欢.厄贝沙坦治疗高血压合并冠心病患者的临床效果及其对血管内皮功能和炎症因子的作用[J].临床合理用药杂志,2020,13(17):33-34.
- [14] 石红升.阿托伐他汀联合氨氯地平对高血压患者炎症因子及血管内皮功能的影响[J].西藏医药,2018,39(3):67-69.
- [15] 匡旭东,肖利华.氨氯地平阿托伐他汀钙片治疗高血压患者的疗效及对血压、血脂的影响[J].心血管康复医学杂志,2019,28(3):329-333.
- [16] 梅希,吴锦林,杨惠岚,等.苯磺酸左旋氨氯地平对糖尿病合并高血压患者血清胱抑素C、尿酸及血管内皮功能的影响探究[J].国际检验医学杂志,2020,41(1):6-9.
- [17] 杨萍,韩潇,田怀平.二甲双胍联用氨氯地平治疗肥胖型高血压的Meta分析[J].药物评价研究,2017,40(12):1790-1796.
- [18] 丁伟红.不同剂量阿托伐他汀联合氨氯地平对高血压患者脂代谢改善及肾功能保护的作用分析[J].黑龙江医药,2017,30(6):1241-1244.
- [19] 邵蕾,徐强.丹参多酚酸治疗缺血性心脑血管疾病的研究进展[J].内蒙古中医药,2019,38(7):155-157.
- [20] 黄丽君,卢启明,麦平,等.迷迭香酸改善小鼠肝功能,炎症水平及肝纤维化的研究[J].甘肃科技纵横,2017,46(10):86-88,77.