

# 苯磺酸氨氯地平联合缬沙坦治疗高血压患者的临床观察

姜琼<sup>1\*</sup>, 黄俊<sup>2</sup>, 毛康<sup>3</sup>, 陈胜鹏<sup>4#</sup> (1. 咸宁市中心医院药剂科, 湖北咸宁 437100; 2. 咸宁市中心医院同济咸宁医院心血管内科, 湖北咸宁 437100; 3. 咸宁市中心医院同济咸宁医院药剂科, 湖北咸宁 437100; 4. 咸宁市中心医院法医鉴定所, 湖北咸宁 437100)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4124-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.32

**摘要** 目的: 观察苯磺酸氨氯地平联合缬沙坦治疗高血压患者的疗效及安全性。方法: 选取住院治疗的高血压患者158例, 按随机数字表法分为治疗组(80例)和对照组(78例)。对照组患者采用苯磺酸氨氯地平治疗, 2.5 mg/次, 3次/d; 治疗组患者在对照组基础上加服缬沙坦, 80 mg/次, 1次/d。4周为1个疗程, 均观察5个疗程。比较两组患者的临床疗效、血压、不良反应发生率及血浆内皮素(ET)-1、N末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)浓度。结果: 治疗组患者治疗4、8、12、16、20周后血压达标率显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与对照组比较, 治疗组患者治疗4、8、12周后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)水平均显著降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者治疗20周后血清ET-1、NT-proBNP及AngⅡ水平显著降低且治疗组患者降低更加显著, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 氨氯地平联合缬沙坦可以有效控制高血压患者血压水平, 疗效较好, 可能是通过抑制患者血浆ET-1、NT-proBNP及AngⅡ水平发挥作用。  
**关键词** 苯磺酸氨氯地平; 缬沙坦; 高血压; 内皮素-1; N末端B型钠尿肽原; 血管紧张素Ⅱ

## Clinical Observation of Amlodipine Besylate Combined with Valsartan in the Treatment of Hypertension

JIANG Qiong<sup>1</sup>, HUANG Jun<sup>2</sup>, MAO Kang<sup>3</sup>, CHEN Sheng-peng<sup>4</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Xianning Central Hospital, Hubei Xianning 437100, China; 2. Dept. of Cardiovascular Medicine, Xianning Central Hospital/Tongji Xianning Hospital, Hubei Xianning 437100, China; 3. Dept. of Pharmacy, Xianning Central Hospital/Tongji Xianning Hospital, Hubei Xianning 437100, China; 4. Dept. of Forensic Identification, Xianning Central Hospital, Hubei Xianning 437100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of amlodipine besylate combined with valsartan in the treatment of hypertension. METHODS: 158 patients with hypertension were randomly divided into control group ( $n=78$ ) and treatment group ( $n=80$ ). Control group was treated with amlodipine besylate, 2.5 mg/time, 3 times/d; treatment group was additionally treated with valsartan, 80 mg/time, once a day. A treatment course lasted for 4 weeks, and both received 5 courses. Clinical efficacy, blood pressure, plasma concentrations of ET-1, NT-proBNP and AngⅡ were compared between 2 groups. RESULTS: The compliance rates of treatment group after 4, 8, 12, 16, 20 weeks were higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with control group, SBP and DBP of treatment group were decreased significantly after 4, 8, 12 and 20 weeks, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). After 20 weeks, the serum levels of ET-1, NT-proBNP and AngⅡ were decreased significantly, especially treatment group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Amlodipine besylate combined with valsartan can effectively control the blood pressure in patients with hypertension, which may be related to the inhibition of ET-1, NT-proBNP and AngⅡ.

**KEYWORDS** Amlodipine besylate; Valsartan; Hypertension; Endothelin-1; N-terminal B-type natriuretic peptide; AngiotensinⅡ

目前, 高血压发病率呈逐年上升趋势, 成为临床上最常见的心血管疾病, 是中风、冠心病等心脑血管疾病发病的独立危险因素, 预防这类疾病发生最有效的方法是长期有效地控制高血压<sup>[1-2]</sup>。Ca<sup>2+</sup>拮抗药联合血管紧张素抑制剂治疗高血压是目前临床上最常见的方法<sup>[3-5]</sup>。苯磺酸氨氯地平为Ca<sup>2+</sup>拮抗药, 能降低血管平滑肌对内源性血管加压物质反应性, 起到降压效果<sup>[6]</sup>; 缬沙坦是血管紧张素Ⅱ受体拮抗药, 其半衰期长, 具有24 h内平稳降压特点, 两药联用降压效果更理想<sup>[6-7]</sup>。鉴于此,

笔者现研究苯磺酸氨氯地平联合缬沙坦治疗原发性高血压的疗效, 并探讨其可能作用机制, 旨在为临床高血压临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集2013年6月—2014年12月咸宁市中心医院同济咸宁医院心内科收治的原发性高血压患者158例, 按随机数字表法分为对照组(78例)和治疗组(80例)。其中, 对照组患者男性36例, 女性32例, 年龄44~79岁, 平均年龄(55.4±5.4)岁, 病程1~14年, 平均病程(6.3±1.4)年; 治疗组患者男性43例, 女性37例, 年龄45~80岁, 平均年龄(55.7±5.2)岁, 病程1~15年, 平均病程(6.2±1.6)年。两组患者性别、年龄、病程等一般

\* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0715-8896148。E-mail: 443188858@qq.com

# 通信作者: 副主任医师。研究方向: 伤情鉴定内科。电话: 0715-8896095。E-mail: 29919980@qq.com

资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本试验方案获得医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情且签署知情同意书。

## 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄30~85岁者;(2)符合2010年版《中国高血压防治指南》诊断标准者[收缩压(SBP) $>140$  mm Hg,舒张压(DBP) $>90$  mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)]。排除标准:(1)非原发性高血压患者;(2)对苯磺酸氨氯地平或缬沙坦过敏者;(3)正在服用其他降压药者;(4)心、肝、肾功能不全者及合并恶性肿瘤、不稳定心绞痛、急性心脑血管疾病者;(5)有其他严重脑血管疾病或精神病史患者;(6)妊娠或哺乳期患者。

## 1.3 治疗方法

对照组患者口服苯磺酸氨氯地平片(辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H10950224,规格:5 mg/片)治疗,2.5 mg/次,3次/d;治疗组患者在对照组基础上给予缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字H20040217,规格:80 mg/粒)治疗,80 mg/次,1次/d,每晚顿服。4周为1个疗程,两组均持续观察5个疗程。治疗期间,嘱咐所有患者停用其他降压药,多进行体育锻炼,并且予以低糖、低脂、低钠饮食。

## 1.4 观察指标

分别于治疗4、8、12、16、20周时记录两组患者的血压,每次于治疗前在患者处于静息条件下采用汞液血压计测量患者右上臂位置的血压水平,每次测量3次,取平均值,统计两组患者血压达标率。参照2010年《中国高血压防治指南》建议,血压正常参考值为24 h血压平均值 $<130/80$  mm Hg,白天平均值 $<135/85$  mm Hg,夜间平均值 $<120/70$  mm Hg;65岁以下患者血压平均值 $<140/90$  mm Hg,65岁及以上患者血压平均值 $<150/90$  mm Hg;每个疗程结束时抽取患者静脉血3 ml,以3 000 r/min离心15 min,取上清液,采用酶联免疫吸附(ELISA)测定法,严格按照血浆内皮素(ET)-1试剂盒(上海基免实业有限公司)方法操作测定血清中ET-1水平,按N末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)试剂盒(北京北瑞达医药科技有限公司)方法操作测定NT-proBNP水平,按血管紧张素II(Ang II)试剂盒(上海朗顿生物技术有限公司)方法操作测定Ang II水平;观察两组患者不良反应发生情况,并进行比较。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料比较采用 $t$ 检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,用%表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者血压达标率比较

治疗组患者治疗4、8、12、16、20周后,血压达标率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者血压达标率比较见表1。

表1 两组患者血压达标率比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of compliance rates between 2 groups [case(%)]

组别	n	4周	8周	12周	16周	20周
治疗组	80	62(78.0)*	72(90.0)*	77(96.2)*	80(100)*	80(100)
对照组	78	32(41.0)	37(47.4)	47(60.3)	60(76.9)	75(96.1)

注:与对照组相比,\* $P<0.05$

Note: vs. control group,\* $P<0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后SBP、DBP水平比较

两组患者治疗4、8、12、16、20周后,SBP、DBP水平均显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );且与对照组比较,治疗组患者治疗4、8、12周SBP、DBP水平均显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后SBP、DBP水平比较见表2。

表2 两组患者治疗前后SBP、DBP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of blood pressure between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前	4周	8周	12周	16周	20周
SBP	78	158.9 $\pm$ 5.9	150.1 $\pm$ 6.1*	140.2 $\pm$ 6.5*	130.9 $\pm$ 6.5*	118.9 $\pm$ 8.3*	115.5 $\pm$ 8.2*
治疗组	80	159.1 $\pm$ 6.1	133.3 $\pm$ 5.9**	126.1 $\pm$ 6.0**	121.0 $\pm$ 6.4**	115.2 $\pm$ 7.6*	115.0 $\pm$ 8.0*
DBP	78	98.1 $\pm$ 7.3	94.9 $\pm$ 8.0*	89.9 $\pm$ 7.8*	86.9 $\pm$ 7.5*	75.9 $\pm$ 7.2*	75.5 $\pm$ 7.8*
治疗组	80	97.9 $\pm$ 7.1	83.1 $\pm$ 7.8**	83.1 $\pm$ 8.0**	79.2 $\pm$ 7.7**	73.8 $\pm$ 7.3**	73.7 $\pm$ 8.2*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. control group,\*\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后血清ET-1、血浆NT-proBNP及Ang II水平比较

两组患者治疗20周后,血清ET-1、血浆NT-proBNP及Ang II水平显著降低,且治疗组降低更明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后血清ET-1、血浆NT-proBNP及Ang II水平比较见表3。

表3 两组患者治疗前后血清ET-1、血浆NT-proBNP及Ang II水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of serum levels of ET-1, NT-proBNP and Ang II between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ET-1, pg/ml		NT-proBNP, pg/ml		Ang II, ng/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	78	99.09 $\pm$ 7.64	70.02 $\pm$ 8.22*	41.89 $\pm$ 2.49	25.79 $\pm$ 2.832*	13.10 $\pm$ 2.64	7.02 $\pm$ 1.51*
治疗组	80	99.02 $\pm$ 7.51	57.98 $\pm$ 8.02**	41.99 $\pm$ 2.56	21.41 $\pm$ 2.45**	13.01 $\pm$ 2.52	4.01 $\pm$ 1.36**

注:与治疗前相比,\* $P<0.05$ ;与对照组相比,\*\* $P<0.05$ 。

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. control group,\*\* $P<0.05$

### 2.4 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间两组患者血常规、心肌酶、血脂及肝肾功能各项指标均无异常变化,不良反应发生率较低,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。不良反应主要表现为恶心、食欲不振、头晕和疲惫。两组患者不良反应发生率比较见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较(%)

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups(%)

组别	n	恶心	食欲下降	头晕	疲惫	发生率,%
对照组	78	2	1	1	1	6.4
治疗组	80	2	0	2	1	6.3

## 3 讨论

有研究<sup>[8]</sup>指出,为增加高血压患者获益,应尽早控制血压。因此,临床上为达到最佳治疗效果,常联合应用2种或2种以上降压药物。苯磺酸氨氯地平为长效Ca<sup>2+</sup>拮抗药,具有选择Ca<sup>2+</sup>跨膜进入心肌细胞及平滑肌细胞的功能,能有效扩张外周血管,直接作用于血管平滑肌,降低血压阻力,从而降低血压<sup>[9]</sup>。缬沙坦能与Ang II受体特异性结合,阻滞内、外源性刺激因子对血管紧张素II受体的刺激作用,且作用持久,能有效拮抗Ang II所致的血管收缩,抑制交感神经兴奋,从而起到降压效果<sup>[9]</sup>。本研究结果提示,苯磺酸氨氯地平联合缬沙坦治疗高

血压,其血压达标率均高于对照组,且起效快。这可能由于联合用药各自发挥其作用机制,从不同的环节协同降压,提高了治疗效果。

脑钠肽(BNP)是由心室肌细胞分泌的神经激素,最初合成状态为脑钠肽前体,随后裂化为无生物学活性的NT-proBNP及具有生物学活性的BNP,NT-proBNP及BNP在血浆中的水平可反映心脏受损情况。而高血压可导致心脏受累,引起心肌细胞损伤,使得血浆中NT-proBNP和BNP水平升高,而机体NT-proBNP和BNP水平降低则提示患者血压水平降低。NT-proBNP和BNP两者临床意义相同,但NT-proBNP半衰期较BNP长,因此在血浆中更稳定<sup>[10]</sup>,更容易监测,所以选择NT-proBNP作为研究苯磺酸氨氯地平联合缬沙坦治疗高血压疗效的指标之一。

ET-1属于内源性损伤因子,主要来源于成纤维细胞、心内膜细胞、血管内皮、平滑肌细胞,能促进血管平滑肌增殖,增加血管收缩,参与血管事件的发生及进展进程<sup>[11-12]</sup>。原发性高血压患者存在全身性动脉内皮功能障碍,在高血压状态下,维持血管张力的血管舒张因子和血管收缩因子的平衡被打破,体内Ang II被激活而作用于Ang II受体,使得血管内皮细胞合成和释放的ET-1迅速增加,而NO水平降低,造成血管收缩,最终导致血压升高。Ang II是血管紧张素中最重要的组成部分,可作用于血管平滑肌,使得全身微动脉收缩,导致动脉血压升高,Ang II与高血压的发生、发展有密切的关系<sup>[13-14]</sup>。而文献<sup>[15]</sup>报道,ET-1是目前已知的最强血管收缩因子,其收缩血管的能力是Ang II的10倍。因此,血浆ET-1和Ang II水平可以很好地反映患者血压水平。已有研究<sup>[16]</sup>显示,氨氯地平抗氧化和改善内皮功能效果明显,缬沙坦加氨氯地平能促进血管僵硬度的改善。在降压的同时改善内皮功能,对原发性高血压的长期预后意义重大。因此,选择ET-1和Ang II水平作为观察苯磺酸氨氯地平联合缬沙坦治疗高血压的作用机制的指标。

本研究结果显示,治疗组治疗后血浆ET-1、NT-proBNP及Ang II水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示苯磺酸氨氯地平联合缬沙坦治疗高血压的作用机制可能与其降低患者ET-1、NT-proBNP及Ang II水平有关。

综上所述,苯磺酸氨氯地平联合缬沙坦能有效控制高血压患者血压水平,提高治疗效果,不良反应较少,其治疗机制可能与降低高血压患者ET-1、NT-proBNP及Ang II水平有关。但本研究纳入的病例数过少,观察时间不够长,且均为我院住院患者,因此所得到的结果存在一定的局限性。

## 参考文献

[1] 梁锡源. 苯磺酸氨氯地平联合缬沙坦治疗高血压疗效分析[J]. 中国当代医药, 2011, 18(28): 66.  
[2] 张卫. 氨氯地平与替米沙坦联合治疗老年高血压合并早期肾损害的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(4): 703.  
[3] 刘明秋, 邹小秋. 苯磺酸左旋氨氯地平与氯沙坦治疗高血

压病的疗效观察[J]. 中外医学研究, 2010, 8(13): 112.  
[4] 张文辉. 苯磺酸氨氯地平联合替米沙坦治疗高血压病有效性和安全性临床研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.  
[5] 马萍, 陈莉, 杨培颖. 缬沙坦联合苯磺酸氨氯地平治疗社区高血压患者的临床疗效观察[J]. 海峡药学, 2014, 26(3): 90.  
[6] 吴泽兵, 张颖, 余其贵, 等. 缬沙坦联合氨氯地平或氢氯噻嗪对老年高血压患者血压变异性的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(1): 8.  
[7] 冯颖青, 李勇, 张宇清, 等.  $\beta$ 受体阻滞剂在高血压应用中的专家指导建议[J]. 中国医学前沿杂志, 2013, 14(11): 58.  
[8] 马香芹, 张琨, 黄显峰, 等. 替米沙坦、氨氯地平对肾性高血压大鼠心钠素、醛固酮水平和左室重构的影响[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(11): 1 750.  
[9] Tocci G, Battistoni A, Passerini J, et al. Calcium Channel Blockers and Hypertension[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 14(2): 45.  
[10] 梁友玲. 苯磺酸左旋氨氯地平治疗原发性高血压的临床疗效及其对患者血管内皮功能的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(16): 22.  
[11] Teng J, Tian J, Lv WL, et al. Inappropriately elevated endothelin-1 plays a role in the pathogenesis of intradialytic hypertension[J]. *Hemodial Int*, 2014, 24(8): 78.  
[12] 李晶晶, 谢小菲, 王勇, 等. 替米沙坦治疗2型糖尿病合并高血压患者效果分析[J]. 安徽医学, 2013, 34(12): 1 795.  
[13] Novo G, Sansone A, Rizzo M, et al. High plasma levels of endothelin-1 enhance the predictive value of preclinical atherosclerosis for future cerebrovascular and cardiovascular events: a 20-year prospective study[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014, 15(9): 696.  
[14] 杨瑛. 氯沙坦对原发性高血压患者血管内皮功能及炎症因子的影响[J]. 中国药房, 2012, 23(8): 705.  
[15] Ramseyer VD, Gonzalez-Vicente A, Carretero OA, et al. Angiotensin II-induced hypertension blunts thick ascending limb NO production by reducing NO synthase 3 expression and enhancing threonine 495 phosphorylation[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 5(7): 169.  
[16] Shan HY, Zhang S, Li X, et al. Valsartan ameliorates aging-induced aorta degeneration via angiotensin II type 1 receptor-mediated ERK activity[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(6): 1 071.

(收稿日期: 2015-04-07 修回日期: 2015-06-05)

(编辑: 黄欢)