

小剂量美托洛尔联合硝苯地平治疗原发性高血压的临床效果观察

张诚敏¹, 庄月园¹, 沈峻^{2*}

(1. 苏州市第九人民医院药剂科; 2. 苏州市第九人民医院内科, 江苏 苏州 215200)

【摘要】目的 探讨小剂量美托洛尔与硝苯地平联合治疗原发性高血压(EH)的效果, 以及对患者炎症反应与血管内皮功能的影响。**方法** 选取2019年5月至2022年5月期间在苏州市第九人民医院进行治疗的76例EH患者, 采用随机数字表法分为对照组和联合组, 各38例。对照组患者应用硝苯地平治疗, 联合组应用小剂量美托洛尔与硝苯地平治疗, 两组患者均持续服药4周。比较两组患者临床疗效, 治疗前后炎症因子、血管内皮功能指标水平, 以及用药期间不良反应发生情况。**结果** 联合组患者治疗总有效率显著高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清超敏-C反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、内皮素-1(ET-1)、血管紧张素Ⅱ(Ang-Ⅱ)水平均显著降低, 且联合组显著低于对照组; 血清白介素-10(IL-10)、一氧化氮(NO)水平均显著升高, 且联合组显著高于对照组(均 $P<0.05$); 联合组患者用药不良反应总发生率低于对照组, 但两组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 小剂量美托洛尔联合硝苯地平治疗EH, 可显著缓解患者炎症反应, 改善血管内皮功能, 还可提高临床疗效, 且用药安全性良好。

【关键词】 原发性高血压; 美托洛尔; 硝苯地平; 内皮素-1; 血管紧张素Ⅱ; 一氧化氮

【中图分类号】 R544.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.06.0060.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.06.020

高血压是一种临床多发疾病, 临床表现为动脉压持续升高, 有原发性和继发性两种, 该病多发于老年人群, 病程较长, 长期高血压可对心、脑、肾产生严重损害。原发性高血压(essential hypertension, EH)是影响心脑血管疾病的重要危险因素, 临床伴有胸闷、心悸、眩晕、乏力、耳鸣等症状。临床治疗EH主要以药物治疗为主, 硝苯地平是治疗高血压的基础药物, 可通过抑制钙离子释放, 减少心肌耗氧, 降低外周血管阻力, 从而使血压下降, 但使用过程中可引发继发性去甲肾上腺素和肾素活性升高, 使患者心率增快^[1]。美托洛尔能抑制交感神经活性, 减缓心率, 降低心排出量, 起到降压作用^[2]。因此, 本研究旨在探讨小剂量美托洛尔联合硝苯地平对EH患者病情改善效果的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年5月至2022年5月期间在苏州市第九人民医院进行治疗的76例EH患者, 采用随机数字表法将其分为对照组和联合组, 各38例。对照组患者中男性17例, 女性21例; 年龄47~81岁, 平均(61.47±6.83)岁; 病程1.5~5年, 平均(3.41±0.68)年; 中度高血压[收缩压(SBP)160~179 mmHg(1 mmHg=

0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP)100~109 mmHg] 15例, 重度高血压[SBP≥180 mmHg和(或)DBP≥110 mmHg] 23例。联合组患者中男性22例, 女性16例; 年龄45~81岁, 平均(62.83±6.98)岁; 病程2~5年, 平均(3.57±0.71)年; 中度高血压18例, 重度高血压20例。两组患者性别、年龄、高血压严重程度等比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[3]中的相关诊断标准者; 中、重度高血压者; 对本研究药物成分耐受者等。排除标准: 合并恶性肿瘤患者; 属于继发性高血压的患者; 合并呼吸、神经、免疫等系统疾病者; 参与研究前1周内服用过相关药物者等。患者自愿签署知情同意书, 院内医学伦理委员会批准开展本研究。

1.2 治疗方法 对照组患者应用硝苯地平治疗, 患者治疗期间均予以合理饮食、适当运动锻炼指导, 同时予以硝苯地平控释片(Bayer AG, 注册证号J20180025, 规格: 30 mg/片)治疗, 30 mg/次, 1次/d, 患者持续服药4周。联合组患者予以小剂量美托洛尔与硝苯地平联合治疗, 硝苯地平用法用量同对照组; 同时予以小剂量酒石酸美托洛尔片(上海信谊百路达药业有限公司, 国药准字H31021417, 规格: 25 mg/片)治疗, 50 mg/次, 2次/d,

作者简介: 张诚敏, 大学本科, 药师, 研究方向: 临床药学。

通信作者: 沈峻, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 心血管疾病的诊治。E-mail: zcmzxc@163.com

患者持续服药 4 周。

1.3 观察指标 ①临床疗效。显效：治疗后，患者 DBP 下降 ≥ 10 mm Hg 或降至正常范围，或者 SBP 下降 ≥ 20 mmHg，头痛、头昏、头胀等高血压临床症状消失；有效：治疗后，患者 DBP 水平下降 <10 mmHg，或 SBP 水平下降 <20 mmHg，头痛、头昏、头胀等高血压临床症状缓解；无效：治疗后，患者血压未下降或有升高，头痛、头昏、头胀等高血压临床症状无明显变化或加重^[3]。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②炎症指标水平。于治疗前后，抽取患者清晨空腹静脉血 4 mL，静置一段时间后，离心(3 500 r/min, 10 min)，取上层血清溶液，采用酶联免疫吸附法测定患者血清超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-10(IL-10)、同型半胱氨酸(Hcy)水平。③血管内皮功能。血液采集、上层血清溶液制备方法同②，采用酶联免疫吸附法测定患者血清内皮素-1(ET-1)、血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)、一氧化氮(NO)水平。④不良反应。记录两组患者腹痛腹泻、恶心呕吐、头晕头痛、肝肾功能异常、水肿等用药后不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据，计数资料以[例(%)]表示，采用 χ^2 检验；本研究计量资料经 S-W 法检验证实均符合正态分布，以($\bar{x} \pm s$)表示，采用 *t* 检验。以 *P* <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 两组患者治疗总有效率比较，联合组较高，差异有统计学意义(*P* <0.05)，见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	38	23(60.53)	7(18.42)	8(21.05)	30(78.95)
联合组	38	32(84.21)	5(13.16)	1(2.63)	37(97.37)
χ^2 值					4.537
<i>P</i> 值					<0.05

2.2 两组患者炎症指标表达水平比较 与治疗前比，治疗后两组患者血清 hs-CRP、Hcy 水平均显著降低，且联合组显著低于对照组；血清 IL-10 水平均显著升高，且联合组显著高于对照组，差异均有统计学意义(均 *P* <0.05)，见表 2。

2.3 两组患者血管内皮功能指标表达水平比较 与治疗前比，治疗后两组患者血清 ET-1、Ang-Ⅱ水平均显著降低，且联合组显著低于对照组；血清 NO 水平均显著升高，且联合组显著高于对照组，差异均有统计学意义(均 *P* <0.05)，见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 联合组患者用药不良反应总发生率低于对照组，但组间比较，差异无统计学意义(*P* >0.05)，见表 4。

表 2 两组患者炎症指标表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	hs-CRP(mg/L)		IL-10(pg/mL)		Hcy(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	8.73 \pm 1.75	6.24 \pm 1.25*	13.62 \pm 2.72	22.43 \pm 4.49*	25.41 \pm 5.08	15.62 \pm 3.12*
联合组	38	8.36 \pm 1.67	5.21 \pm 1.04*	12.96 \pm 2.59	25.42 \pm 5.08*	24.73 \pm 4.95	12.31 \pm 2.46*
<i>t</i> 值		0.943	3.905	1.083	2.719	0.591	5.136
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P* <0.05 。hs-CRP：超敏-C 反应蛋白；IL-10：白细胞介素-10；Hcy：同型半胱氨酸。

表 3 两组患者血管内皮功能指标表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	ET-1(ng/L)		Ang-Ⅱ (ng/L)		NO(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	123.25 \pm 13.69	91.53 \pm 10.17*	125.46 \pm 13.94	83.56 \pm 9.28*	10.58 \pm 2.12	14.62 \pm 2.92*
联合组	38	121.73 \pm 13.53	85.43 \pm 9.49*	128.34 \pm 14.26	71.58 \pm 7.95*	10.31 \pm 2.06	16.85 \pm 3.37*
<i>t</i> 值		0.487	2.703	0.890	6.043	0.563	3.083
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P* <0.05 。ET-1：内皮素-1；Ang-Ⅱ：血管紧张素Ⅱ；NO：一氧化氮。

表 4 两组患者用药不良反应发生情况比较 [例 (%)]							
组别	例数	腹痛腹泻	恶心呕吐	头晕头痛	肝肾功能异常	水肿	总发生
对照组	38	2(5.26)	1(2.63)	1(2.63)	0(0.00)	1(2.63)	5(13.16)
联合组	38	1(2.63)	1(2.63)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(5.26)
χ^2 值							0.629
<i>P</i> 值							>0.05

3 讨论

EH是由遗传和环境因素之间相互作用的结果,该病起病缓慢,患者早期症状缺乏特异性,且高血压也是心脑血管病的重要危险因素之一,长期持续高压发展将会导致心衰、脑卒中、冠心病、慢性肾病等多种并发症的发生,给患者及其家庭造成沉重负担^[4]。因此治疗EH的根本目标是维持血压水平稳定,从而最大限度降低心、脑、肾及血管并发症和死亡的风险。作为一种钙离子拮抗剂,硝苯地平可通过抑制钙离子跨膜转运,使心肌细胞和平滑肌细胞内钙离子浓度降低,防止钙超负荷,从而抑制心肌收缩,降低心肌代谢,减少心肌耗氧,同时扩张外周血管平滑肌,促进血管扩张,促使外周阻力下降,最终达到降低血压的目的;但该药物的扩血管作用可使交感神经反射性激活,使心率增快,并伴有下肢水肿、头晕头痛等不良反应,部分患者不耐受,而减少服用剂量,降压效果不理想^[5-6]。

美托洛尔属于一种 β_1 受体阻滞剂,可作用于心脏,阻滞心脏 β_1 受体,减慢心率,减弱心肌收缩力,使心输出量减少,并抑制交感神经过度激活,使儿茶酚胺和去甲肾上腺素的分泌受到抑制,有效控制EH心率和血压水平,改善患者病情,还能够减轻硝苯地平因扩血管作用而导致的心率过快的发生^[7-8]。本研究中,联合组患者治疗总有效率显著高于对照组,不良反应总发生率虽低于对照组,但两组比较,差异无统计学意义,提示应用小剂量美托洛尔与硝苯地平联合治疗能提高EH的治疗疗效,且不会增加EH患者不良反应的发生,用药安全性良好。

EH的发生和发展与炎症反应有关,血管收缩异常,刺激血管内皮细胞释放超氧阴离子,从而诱导炎症反应,且炎症反应会引起血管内皮损伤,影响血管功能,诱发心脑血管疾病,增加EH治疗难度,影响患者生命质量。hs-CRP可促使血管内皮表面黏附分子呈现高表达,并促进白细胞黏附聚集、激活补体等途径损伤血管内皮,导致血管内皮功能障碍,从而加重EH病情;Hcy是一种含硫氨基酸,主要与白蛋白结合,在正常人体中水平较低,当其水平升高可增加炎症细胞对内皮细胞的黏附作用,并促进炎症介质释放,促进EH病情进一步进展;IL-10是抗炎因子,可以抗氧化,抑制炎症因子的释放,从而抗EH患者内皮功能障碍,改善患者病情;Ang-Ⅱ和ET-1是强烈的缩血管物质,其可导致心排出量增多,血管收缩,血压升高,而NO作为内皮衍生舒张因子,可舒张血管、松弛平滑肌,拮抗血管收缩,并抑制白细胞和血管内皮细胞黏附和血小板聚集,延缓EH进展^[9-10]。本研究显示,治疗后联合组患者血清hs-CRP、Hcy、ET-1、Ang-Ⅱ水平均显著低于对照组,IL-10、NO水平均显著高于对照组,提示应用小剂量美托洛尔与硝苯地平联合治疗能缓解EH患者炎

症状,改善血管内皮功能。分析其原因为,美托洛尔能够阻滞中枢和外周交感神经突触前膜 β_1 受体,抑制交感神经系统兴奋,减少儿茶酚胺类物质、去甲肾上腺素释放,从而抑制炎症因子的释放,促进IL-10表达,从而发挥抗炎、免疫调节作用,减少氧化损伤,抑制血小板聚集,减少黏附因子表达,促进血管内皮细胞活化、增殖,改善血管内皮功能^[11-12]。

综上,对EH患者应用小剂量美托洛尔与硝苯地平联合治疗可显著缓解患者炎症反应,改善患者血管内皮功能,提高临床治疗效果,且用药安全性良好,值得临床推广。

参考文献

- [1] 杨巧敏.硝苯地平缓释片联合美托洛尔治疗高血压80例[J].陕西医学杂志,2015,44(10):1426-1427.
- [2] 计晓辉.酒石酸美托洛尔联合硝苯地平治疗原发性高血压患者的临床疗效分析[J].现代诊断与治疗,2020,31(16):2581-2583.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [4] 马一涵,李兴雨,韩旭,等.动脉硬化与原发性高血压对心脑血管疾病发病的影响及联合作用:基于8年的随访研究[J].中国全科医学,2021,24(23):2907-2913.
- [5] 倪鑫梅,陆莉琳.拉贝洛尔联合硝苯地平治疗原发性高血压临床疗效观察及对患者炎症因子和凝血功能的影响[J].中国基层医药,2020,27(10):1168-1172.
- [6] 白永江,马骏麒.化痰脉通片联合硝苯地平控释片治疗老年高血压临床对照研究[J].西部中医药,2021,34(12):109-111.
- [7] 冯立.硝苯地平缓释片联合酒石酸美托洛尔片治疗老年高血压的价值分析[J].当代医学,2022,28(16):52-54.
- [8] 时彬,卢运,魏晶晶.酒石酸美托洛尔联合贝那普利对高血压合并心力衰竭患者心功能指标、血压昼夜节律变化及心率变异性的影响[J].中南医学科学杂志,2022,50(1):93-97.
- [9] 杨义,杨缙,彭艳.有氧运动联合药物治疗对原发性高血压的疗效及对炎症因子的影响[J].基因组学与应用生物学,2018,37(11):4858-4863.
- [10] 程修平,宫丽鸿,李楠,等.EECP联合中西医疗法治疗高血压的临床疗效及对ET、NO、AngⅡ的影响[J].中国中医急症,2017,26(3):481-484.
- [11] 胡秀容,陈杰,何茂江.美托洛尔、比索洛尔对不同心率高血压病人心率控制及血管内皮功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(14):2032-2036.
- [12] 李培蕾.卡维地洛片联合美托洛尔对顽固性高血压患者血管内皮功能及血压变异性的影响[J].实用临床医学,2020,21(10):21-22,47.