

· 疗效比较研究 ·

# 不同非甾体类抗炎药联合应用与阿片类药物对中重度急性下肢疼痛患者镇痛效果的对比研究

陈文兵, 柏海涛, 戴小财

**【摘要】** **目的** 比较不同非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 联合应用与阿片类药物对中重度急性下肢疼痛患者的镇痛效果。**方法** 选取 2016 年 10 月—2017 年 10 月华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院收治的中重度急性下肢疼痛患者 90 例, 采用随机数字表法分为 A 组、B 组、C 组, 每组 30 例。A 组患者给予布洛芬联合丙帕他莫治疗, B 组患者给予依托考昔联合帕瑞昔布治疗, C 组患者给予曲马多治疗。比较 3 组患者给药前及给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0 h 疼痛数字评分法 (NRS) 评分, 镇痛起效时间和吗啡使用率; 记录 3 组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** (1) 时间与方法在 NRS 评分上不存在交互作用 ( $P>0.05$ ); 时间在 NRS 评分上主效应显著 ( $P<0.05$ ); 方法在 NRS 评分上主效应不显著 ( $P>0.05$ )。B 组患者给药后 0.5 h NRS 评分高于 C 组 ( $P<0.05$ ); 3 组患者给药前及给药后 1.0、1.5、2.0、3.0 h NRS 评分比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。(2) B 组患者镇痛起效时间长于 A 组、C 组 ( $P<0.05$ ); 3 组患者吗啡使用率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。(3) 3 组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论** 布洛芬联合丙帕他莫及依托考昔联合帕瑞昔布对中重度急性下肢疼痛患者的镇痛效果及安全性与曲马多相似, 但依托考昔联合帕瑞昔布镇痛起效较慢。

**【关键词】** 疼痛; 下肢; 阿片类止痛剂; 非甾体类抗炎药; 镇痛; 疗效比较研究

**【中图分类号】** R 441.1 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.10.018

陈文兵, 柏海涛, 戴小财. 不同非甾体类抗炎药联合应用与阿片类药物对中重度急性下肢疼痛患者镇痛效果的对比研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (10): 74-77. [ www.syxnf.net ]

CHEN W B, BAI H T, DAI X C. Comparative study for analgesic effect on moderate or severe acute lower limb pain between different combination of NSAIDs and opioids [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (10): 74-77.

## Comparative Study for Analgesic Effect on Moderate or Severe Acute Lower Limb Pain between Different Combination of NSAIDs and Opioids

CHEN Wen-bin, BAI Hai-tao, DAI Xiao-cai

Department of Emergency, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College of HUST, Wuhan 430000, China

**【Abstract】** **Objective** To compare the analgesic effect on moderate or severe acute lower limb pain between different combination of NSAIDs and opioids. **Methods** A total of 90 patients with moderate or severe acute lower limb pain were selected in Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College of HUST from October 2016 to October 2017, and they were divided into A group, B group and C group according to random number table, each of 30 cases. Patients in A group received ibuprofen combined with propacetamol, patients in B group received etoricoxib combined with parecoxib, while patients in C group received tramadol. Numerical rating scale (NRS) score was compared in the three groups before taking medicine, half an hour, 1.0 hour, 1.5, 2.0 and 3.0 hours after taking medicine, initial effect time of analgesia and usage rate of morphine were compared, too; incidence of adverse reactions was recorded during treatment. **Results** (1) No statistically significant interaction was found in NRS score between time and method ( $P>0.05$ ); main effect of time was statistically significant in NRS score ( $P<0.05$ ), while main effect of method was not statistically significant in NRS score ( $P>0.05$ ). NRS score in B group was statistically significantly higher than that in C group half an hour after taking medicine ( $P<0.05$ ), while no statistically significant differences of NRS score was found in the three groups 1 hour, 1.5, 2.0 and 3.0 hours after taking medicine ( $P>0.05$ ). (2) Initial effect time of analgesia in B group was statistically significantly longer than that in A group and C group, respectively ( $P<0.05$ ), while no statistically significant differences of usage rate of morphine was found in the three groups ( $P>0.05$ ). (3) No statistically significant differences of incidence of adverse reactions was found in the three groups during treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Ibuprofen combined with propacetamol and etoricoxib combined with parecoxib has similar analgesic effect and safety with tramadol, but the initial effect time of analgesia of etoricoxib combined with parecoxib is relatively slow.

**【Key words】** Pain; Lower extremity; Opioid analgesics; NSAIDs; Analgesia; Comparative effectiveness research

急性下肢疼痛是急诊科常见疾病,主要发病原因为扭伤、肌肉拉伤、挫伤、骨折等,疼痛剧烈并影响下肢功能,需给予适当镇痛治疗<sup>[1]</sup>。目前,临床常采用阿片类药物中重度疼痛<sup>[2]</sup>,但其存在明显易耐受性及易成瘾性<sup>[3-4]</sup>。非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是一类具有抗炎、解热、镇痛作用但不含糖皮质激素的药物,其主要镇痛机制为抑制前列腺素合成,抑制淋巴细胞活性和活化的T淋巴细胞分化以减少对传入神经末梢的刺激,直接作用于伤害性感受器而阻止致痛物质形成及释放<sup>[5-6]</sup>。既往研究表明,两种NSAIDs联合应用可增强镇痛效果、减少不良反应发生风险<sup>[7-8]</sup>。本研究旨在比较不同NSAIDs联合应用与阿片类药物对中重度急性下肢疼痛患者的镇痛效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)对本研究所用药物无过敏史;(2)无明显心、肺、肾等脏器功能障碍。排除标准:(1)长期口服镇痛药物者;(2)需手术治疗者;(3)有消化性溃疡病史者;(4)妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 一般资料 选取2016年10月—2017年10月华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院收治的中重度急性下肢疼痛患者90例,世界卫生组织(WHO)疼痛程度分级 $\geq$ II级。采用随机数字表法将所有患者分为A组、B组、C组,每组30例。3组患者年龄、性别、体质量及疼痛原因比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,见表1),具有可比性。本研究经华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院伦理委员会审核批准,所有患者或其家属知情并签署知情同意书。

表1 3组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information in the three groups

组别	例数	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	性别 (男/女)	体质量 ( $\bar{x}\pm s$ ,kg)	疼痛原因(例)			
					扭伤	下肢骨折	肌肉疼痛	其他
A组	30	48.7 $\pm$ 6.1	18/12	65.2 $\pm$ 2.6	9	11	5	5
B组	30	49.2 $\pm$ 6.3	19/11	64.9 $\pm$ 2.7	5	10	8	7
C组	30	48.9 $\pm$ 6.4	16/14	66.9 $\pm$ 3.2	9	10	6	5
$t(\chi^2)$ 值		0.047	0.643 <sup>a</sup>	0.345	2.663 <sup>a</sup>			
P值		0.954	0.725	0.842	0.850			

注:<sup>a</sup>为 $\chi^2$ 值

1.3 治疗方法 (1)A组患者给予布洛芬联合丙帕他莫治疗,具体如下:布洛芬颗粒(哈药集团三精制药诺捷有限责任公司生产,国药准字H20073780)0.4g,口服;丙帕他莫(海南长安国际制药有限公司生产,国药准字H20057729)2g加入0.9%氯化钠溶液250ml静脉滴注。(2)B组患者给予依托考昔联合帕瑞昔布治疗,具体如下:依托考昔片(Merck Sharp&Dohme生产,进口药品注册证号H20130299)2片,口服;帕瑞昔布钠(Pharmacia and Upjohn生产,进口药品注册证号H20130160)1支肌肉注射。(3)C组患者给予曲马多(石家庄制药集团有限公司生产,国药准字H10800001)100mg静脉注射。针对给药后1h止痛效果不满意〔疼痛数字评分法

(numeric rating scale, NRS)评分下降 $<0.1$ 分〕且患者自觉疼痛剧烈无法忍受则需加用盐酸吗啡注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司生产,国药准字H21022436)10mg皮下注射。

1.4 观察指标 (1)比较3组患者给药前及给药后0.5、1.0、1.5、2.0、3.0h NRS评分。NRS:在纸上划一长10cm的直线,按毫米划格,按0~10分次序评估疼痛程度,其中0分为无痛、10分为剧痛;患者目测后根据自身情况用笔在直线上划出与其疼痛程度相符的点,重复操作两次取平均值。(2)比较3组患者镇痛起效时间、吗啡使用率。(3)记录3组患者治疗期间不良反应发生情况,主要包括胃肠道反应、头晕头痛、便秘、心悸。

1.5 统计学方法 应用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 $q$ 检验;重复测量数据分析采用双因素重复测量方差分析;计数资料分析采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3组患者给药前后NRS评分比较 时间与方法在NRS评分上不存在交互作用( $P>0.05$ );时间在NRS评分上主效应显著( $P<0.05$ );方法在NRS评分上主效应不显著( $P>0.05$ )。B组患者给药后0.5h NRS评分高于C组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );3组患者给药前及给药后1.0、1.5、2.0、3.0h NRS评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,见表2)。

表2 3组患者给药前后NRS评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Table 2 Comparison of NRS score in the three groups before and after taking medicine

组别	例数	给药前	给药后0.5h	给药后1.0h	给药后1.5h	给药后2.0h	给药后3.0h
A组	30	8.37 $\pm$ 1.36	7.68 $\pm$ 1.14	6.13 $\pm$ 1.38	5.63 $\pm$ 1.12	4.73 $\pm$ 1.29	3.83 $\pm$ 1.52
B组	30	8.46 $\pm$ 1.42	8.17 $\pm$ 0.98 <sup>a</sup>	5.98 $\pm$ 1.21	5.49 $\pm$ 1.03	4.51 $\pm$ 1.11	3.65 $\pm$ 1.33
C组	30	8.39 $\pm$ 1.39	7.30 $\pm$ 1.05	5.82 $\pm$ 1.14	5.45 $\pm$ 0.88	4.64 $\pm$ 0.98	3.78 $\pm$ 1.18
F值			$F_{时间}=196.31$	$F_{组间}=1.012$	$F_{交互}=0.812$		
P值			$P_{时间}<0.001$	$P_{组间}=0.365$	$P_{交互}=0.618$		

注:与C组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

2.2 3组患者镇痛起效时间、吗啡使用率比较 3组患者镇痛起效时间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );B组患者镇痛起效时间长于A组、C组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患者吗啡使用率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,见表3)。

2.3 不良反应 治疗期间,A组患者不良反应发生率为13.3%,B组为20.0%,C组为26.7%;3组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.667$ , $P>0.05$ ,见表4)。

## 3 讨论

急性下肢疼痛是急诊科常见疾病,而有效镇痛可减轻患者痛苦、提高治疗配合度,利于医生顺利诊治<sup>[9]</sup>。目前,阿

表3 3组患者镇痛起效时间、吗啡使用率比较

Table 3 Comparisons of initial effect time of analgesia and usage rate of morphine in the three groups

组别	例数	镇痛起效时间 ( $\bar{x} \pm s$ , min)	使用吗啡[n(%)]
A组	30	23.12 ± 5.24 <sup>a</sup>	4 (13.3)
B组	30	29.75 ± 4.79	3 (10.0)
C组	30	21.48 ± 3.68 <sup>a</sup>	2 (6.7)
F ( $\chi^2$ ) 值		26.986	0.741 <sup>b</sup>
P 值		<0.001	0.690

注:与B组比较,<sup>a</sup>P<0.05;<sup>b</sup>为 $\chi^2$ 值

表4 3组患者治疗期间不良反应发生情况(例)

Table 4 Incidence of adverse reactions during treatment in the three groups

组别	例数	胃肠道反应	头晕头痛	便秘	心悸
A组	30	1	2	1	0
B组	30	4	1	0	1
C组	30	1	2	5	1

片类药物对中重度疼痛的镇痛效果较满意。阿片类药物主要包括激动阿片受体镇痛药(如吗啡)及与阿片受体结合模拟的内源性阿片肽(如曲马多),其与分布于兴奋性神经递质系统的突触前膜上的阿片受体结合,抑制兴奋性神经递质释放,从而产生镇痛作用,但其不良反应及成瘾性较明显<sup>[10-12]</sup>。

NSAIDs是一类具有抗炎、解热、镇痛作用但不含糖皮质激素的药物,根据其药理作用可分为水杨酸类、乙酰苯胺类、芳基乙酸类、芳香丙酸类、1,2-苯丙噻嗪类及选择性环氧酶2(COX-2)抑制剂<sup>[13-14]</sup>。既往研究表明,中重度下肢疼痛常由组织细胞发炎或损伤时释放出细胞外液的生物活性物质所致,而NSAIDs可有效抑制受损局部前列腺素的释放,减少对神经末梢的刺激并阻止致痛物质的形成、释放,进而发挥镇痛作用<sup>[15]</sup>。目前有关NSAIDs用于中重度下肢疼痛患者镇痛治疗的研究报道较少<sup>[16]</sup>。本研究比较了不同NSAIDs联合应用与阿片类药物对中重度急性下肢疼痛患者的镇痛效果,旨在探讨NSAIDs的可行性。

本研究中A组患者给予布洛芬联合丙帕他莫治疗,B组患者给予依托考昔联合帕瑞昔布治疗,C组患者给予曲马多治疗。其中布洛芬属于芳香丙酸类NSAIDs,给药后约1.8h可达血药浓度峰值,血浆消除 $t_{1/2}$ 约为4.5h。丙帕他莫水解产物对乙酰氨基酚是一种乙酰苯胺类NSAIDs,用药后15min开始起效,1~2h达药效峰值,平均血浆 $t_{1/2}$ 为2.5~3.6h。依托考昔和帕瑞昔布均属于选择性COX-2抑制剂,其中依托考昔口服后20~30min起效,约1h可达血浆浓度峰值;帕瑞昔布肌肉注射后约25min起效,约1h可达血浆浓度峰值。曲马多为阿片类中枢作用镇痛药,肌肉注射后约15min起效,约1.2h可达血药浓度峰值, $t_{1/2}$ 为6h。本研究结果显示,B组患者给药后0.5hNRS评分高于C组,镇痛起效时间长于A组、C组,3组患者给药前及给药后1.0、1.5、2.0、3.0hNRS评分间无差异,提示布洛芬联合丙帕他莫及依托考昔联合帕瑞昔布对

中重度急性下肢疼痛患者的镇痛效果与曲马多相似,但依托考昔联合帕瑞昔布镇痛起效较慢。

阿片类药物的常见不良反应为恶心呕吐、嗜睡、思维能力减弱、尿潴留、便秘等。目前,阿片类药物成瘾及滥用情况不容乐观,据统计美国约60.9%的药物过量致死与阿片类药物有关,且其比例呈逐年上升趋势<sup>[17-19]</sup>。NSAIDs的常见不良反应为胃肠道反应、头晕头痛、粒细胞减少、再生障碍性贫血、凝血异常、皮疹等,其中选择性COX-2抑制剂导致的胃肠道溃疡较严重<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,3组患者治疗期间不良反应发生率间无差异,提示布洛芬联合丙帕他莫及依托考昔联合帕瑞昔布治疗中重度急性下肢疼痛的安全性曲马多相似。

综上所述,布洛芬联合丙帕他莫及依托考昔联合帕瑞昔布对中重度急性下肢疼痛患者的镇痛效果及安全性与曲马多相似,但依托考昔联合帕瑞昔布镇痛起效较慢,临床医生应根据患者具体情况选择镇痛方案。

#### 参考文献

- [1] GRIFFIOEN M A, GREENSPAN J D, JOHANTGEN M, et al. Acute Pain Characteristics in Patients with and without Chronic Pain following Lower Extremity Injury [J]. Pain Manag Nurs, 2017, 18 (1): 33-41. DOI: 10.1016/j.pmn.2016.10.002.
- [2] 车璐,裴丽坚,黄宇光.阿片类药物临床应用进展[J].广东医学, 2015, 36 (21): 3264-3266.
- [3] 肖典,樊士勇,周辛波.关注阿片类镇痛药物研究进展[J].临床药物治疗杂志, 2017, 15 (8): 91-92. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2017.08.028.
- [4] RUDD R A, ALESHIRE N, ZIBBELL J E, et al. Increases in Drug and Opioid Overdose Deaths—United States, 2000—2014 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016, 64 (50/51): 1378-1382. DOI: 10.15585/mmwr.mm6450a3.
- [5] BARTOS C, JÓJÁRT-LACZKOVICH O, KATONA G, et al. Optimization of a combined wet milling process in order to produce poly (vinyl alcohol) stabilized nanosuspension [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 1567-1580. DOI: 10.2147/DDDT.S159965.
- [6] MANTHRI S, BANDARU S, IBRAHIM A, et al. Acute Pericarditis as a Presentation of Adrenal Insufficiency [J]. Cureus, 2018, 10 (4): e2474. DOI: 10.7759/cureus.2474.
- [7] KHOSRAVAN R, WU J T, JOSEPH-RIDGE N, et al. Pharmacokinetic Interactions of Concomitant Administration of Febumostat and NSAIDs [J]. J Clin Pharmacol, 2006, 46 (8): 855-866.
- [8] 孔繁明,王霖,乔美娜.非甾体类抗炎药在围术期超前镇痛中的应用研究进展[J].人民军医, 2014, 57 (2): 211-212.
- [9] 刘红丽,李楠,李艳华.急诊外伤患者的疼痛管理[J].中华现代护理杂志, 2014, 20 (14): 1667-1671. DOI: 10.3760/j.issn.1674-2907.2014.14.021.
- [10] 胡榕,张传汉.阿片类药物在慢性非癌性疼痛中的规范化应用[J].中国疼痛医学杂志, 2015, 21 (2): 133-137. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2015.02.013.
- [11] CHERNY N J, CHANG V, FRAGER G, et al. Opioid

- pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration [J]. *Cancer*, 1995, 76 (7): 1283-1293.
- [12] BARRY T, KLIMAS J, TOBIN H. WONCA 研究论文摘要汇编——阿片类药物成瘾和使用过量: 医生在社区应用纳洛酮的经验、态度和喜好 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20 (15): 1803.
- [13] 李涵葳, 袁静, 孙静雪, 等. 非甾体类抗炎药在胸腔镜辅助肺叶切除术后多模式镇痛中的应用 [J]. *山东医药*, 2013, 53 (32): 12-15. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2013.32.004.
- [14] 方玉婷. 全科医生处方集——非甾体类抗炎药 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15 (19): 2252.
- [15] SUNARA P, KRNIC D, PULJAK L. Adverse drug reactions of non-opioid and opioid analgesics reported to Croatian national authority from 2007 to 2014 [J]. *Acta Med Acad*, 2017, 46 (2): 94.
- [16] CHANG A K, BIJUR P E, ESSES D, et al. Effect of a Single Dose of Oral Opioid and Nonopioid Analgesics on Acute Extremity Pain in the Emergency Department: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2017, 318 (17): 1661.
- [17] 王玉珠, 萧惠来. FDA 对防滥用阿片类药物研究的要求 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29 (11): 1311-1317. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.11.028.
- [18] MORRISON J, GREENACRE C B, GEORGE R, et al. Pharmacokinetics of a Single Dose of Oral and Intramuscular Meloxicam in African Penguins (*Spheniscus demersus*) [J]. *J Avian Med Surg*, 2018, 32 (2): 102-108. DOI: 10.1647/2017-281.
- [19] 王洁, 李军, 苏心怡, 等. 阿片类药物的防滥用综述 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35 (7): 178-181.
- [20] LAPEYREMESTRE M, GROLLEAU S, MONTASTRUC J L, et al. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006 [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2013, 27 (2): 223-230. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x.
- (收稿日期: 2018-06-25; 修回日期: 2018-10-05)  
(本文编辑: 谢武英)

(上接第 69 页)

- [10] IIDA T, MORIMOTO S, AMARI Y, et al. Effects of L- and N-Type Ca Channel Blocker Cilnidipine on Changes in Heart Rate and QT Interval During Dialysis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42 (5): 933-941. DOI: 10.1159/000485083.
- [11] ADAKE P, SOMASHEKAR H S, MOHAMMED RAFEEQ P K, et al. Comparison of amlodipine with cilnidipine on antihypertensive efficacy and incidence of pedal edema in mild to moderate hypertensive individuals: A prospective study [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2015, 6 (2): 81-85. DOI: 10.4103/2231-4040.154543.
- [12] SHETTY K, SHETTY R, BAIRY L, et al. A Comparative Study on Clinical and Biochemical Parameters in Amlodipine and Cilnidipine Treated Hypertensive Patients [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11 (5): FC01-05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23825.9763.
- [13] RANDELL A, DANESH TALAB N. Elastin microfibril interface-located protein 1, transforming growth factor beta, and implications on cardiovascular complications [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2017, 11 (7): 437-448. DOI: 10.1016/j.jash.2017.04.010.
- [14] XIAO X, CHANG G, LIU J, et al. Simvastatin ameliorates ventricular remodeling via the TGF- $\beta$  1 signaling pathway in rats following myocardial infarction [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13 (6): 5093-5101. DOI: 10.3892/mmr.2016.5178.
- [15] UNGVARI Z, VALCARCEL-ARES M N, TARANTINI S, et al. Connective tissue growth factor (CTGF) in age-related vascular pathologies [J]. *Geroscience*, 2017, 39 (5/6): 491-498. DOI: 10.1007/s11357-017-9995-5.
- [16] RAMAZANI Y, KNOPS N, ELMONEM M A, et al. Connective tissue growth factor (CTGF) from basics to clinics [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68/69: 44-66. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.03.007.
- [17] SZABÓ Z, MAGGA J, ALAKOSKI T, et al. Connective tissue growth factor inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in pressure overload-induced heart failure [J]. *Hypertension*, 2014, 63 (6): 1235-1240. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03279.
- [18] 张娟娟. 转化生长因子  $\beta$  1 和结缔组织生长因子与高血压左心室肥厚的相关性 [J]. *社区医学杂志*, 2017, 15 (22): 1-4.
- [19] NAGASAWA K, TAKAHASHI K, MATSUURA N, et al. Comparative effects of valsartan in combination with cilnidipine or amlodipine on cardiac remodeling and diastolic dysfunction in Dahl salt-sensitive rats [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38 (1): 39-47. DOI: 10.1038/hr.2014.136.
- [20] 李胜夫, 秦玲, 徐国良. 国产西尼地平治疗原发性高血压效果的 Meta 分析 [J]. *中国全科医生*, 2012, 15 (2): 125-127.
- (收稿日期: 2018-07-08; 修回日期: 2018-10-15)  
(本文编辑: 宋朋花)