

• 药物与临床 •

培哚普利联合富马酸比索洛尔治疗原发性高血压的临床疗效及其对心率变异性、动脉僵硬度、左心室肥厚的影响

向东贤，韩英，丁栗，林芳

【摘要】 目的 观察培哚普利联合富马酸比索洛尔治疗原发性高血压的临床疗效，并分析其对心率变异性、动脉僵硬度、左心室肥厚的影响。**方法** 选取2016年1月—2018年1月辽宁省金秋医院收治的原发性高血压患者80例，采用随机数字表法分为对照组和观察组，每组40例。对照组患者采用培哚普利治疗，观察组患者采用培哚普利联合富马酸比索洛尔治疗；两组患者均连续治疗4周。比较两组患者治疗前后血压、心率变异性指标〔包括正常RR间期的标准差(SDNN)、相邻RR间期之差的均方根(RMSSD)、相邻RR间期差值超过50 ms的RR间期所占的百分数(PNN50)、高频(HF)、低频(LF)、极低频(VLF)及LF/HF〕、臂踝动脉脉搏波传导速度(baPWV)及左心室肥厚指标〔包括左心室质量指数(LVMI)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室后壁厚度(LVPWT)、舒张末期室间隔厚度(IVST)〕，并记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** (1)治疗前两组患者收缩压、舒张压比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后观察组患者收缩压、舒张压低于对照组($P<0.05$)。(2)两组患者治疗前SDNN、RMSSD、PNN50、HF、LF、VLF、LF/HF及治疗后SDNN、RMSSD、PNN50比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；观察组患者治疗后LF、VLF、LF/HF低于对照组，HF高于对照组($P<0.05$)。(3)观察组患者治疗前后baPWV差值大于对照组($P<0.05$)。(4)两组患者治疗前LVMI、LVEDD、LVPWT、IVST及治疗后IVST比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；观察组患者治疗后LVMI低于对照组，LVEDD短于对照组，LVPWT大于对照组($P<0.05$)。(5)两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** 培哚普利联合富马酸比索洛尔能有效降低原发性高血压患者血压及动脉僵硬度，改善心率变异性，逆转左心室肥厚，且安全性较高。

【关键词】 高血压；培哚普利；富马酸比索洛尔；心率变异性；动脉僵硬度；左心室肥厚；治疗结果

【中图分类号】 R 544.1 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.01.022

向东贤，韩英，丁栗，等. 培哚普利联合富马酸比索洛尔治疗原发性高血压的临床疗效及其对心率变异性、动脉僵硬度、左心室肥厚的影响[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27 (1) : 100-103. [www.syxnf.net]

XIANG D X, HAN Y, DING L, et al. Clinical effect of perindopril combined with bisoprolol fumarate on essential hypertension and the impact on heart rate variability, arterial stiffness and left ventricular hypertrophy [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (1) : 100-103.

Clinical Effect of Perindopril Combined with Bisoprolol Fumarate on Essential Hypertension and the Impact on Heart Rate Variability, Arterial Stiffness and Left Ventricular Hypertrophy XIANG Dongxian, HAN Ying, DING Li, LIN Fang

Jinqui Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110011, China

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical effect of perindopril combined with bisoprolol fumarate on essential hypertension, to analyze the impact on heart rate variability, arterial stiffness and left ventricular hypertrophy. **Methods** Eighty patients with essential hypertension admitted to Jinqui Hospital of Liaoning Province were enrolled from January 2016 to January 2018, and they were divided into control group and observation group according to random number table method, each with 40 cases. Patients in control group were treated with perindopril, while patients in observation group received perindopril combined with bisoprolol fumarate; both groups continuously treated for 4 weeks. Blood pressure, indicators of heart rate variability (including SDNN, RMSSD, PNN50, HF, LF, VLF and LF/HF), baPWV and indicators of left ventricular hypertrophy (including LVMI, LVEDD, LVPWT and IVST) were compared between the two groups before and after treatment, and incidence of adverse reactions was recorded during treatment. **Results** (1) There was no statistically significant difference in systolic or diastolic blood pressure between the two groups before treatment ($P>0.05$), while systolic and diastolic blood pressure in observation group were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$). (2)

There was no statistically significant difference in SDNN, RMSSD, PNN50, HF, LF, VLF or LF/HF between the two groups before treatment ($P>0.05$) ; after treatment, there was no statistically significant difference in SDNN, RMSSD or PNN50 between the two groups ($P>0.05$) , LF, VLF and LF/HF in observation group were statistically significantly lower than those in control group($P<0.05$), while HF in observation group was statistically significantly higher than that in control group($P<0.05$).

(3) Difference of baPWV before and after treatment in observation group was statistically significantly greater than that in control group ($P<0.05$) . (4) There was no statistically significant difference in LVMI, LVEDD, LVPWT or IVST between the two groups before treatment ($P>0.05$) ; after treatment, there was no statistically significant difference in IVST between the two groups after treatment ($P>0.05$) , LVMI in observation group was statistically significantly lower than that in control group ($P<0.05$) , LVEDD in observation group was statistically significantly shorter than that in control group ($P<0.05$) , while LVPWT in observation group was statistically significantly higher than that in control group ($P<0.05$) . (5) There was no statistically significant difference in incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($P>0.05$) .

Conclusion Perindopril combined with bisoprolol fumarate can effectively reduce blood pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension, adjust the heart rate variability and reverse the left ventricular hypertrophy, with relatively high safety.

【Key words】 Hypertension; Perindopril; Bisoprolol fumarate; Heart rate variability; Arterial stiffness; Left ventricular hypertrophy; Treatment outcome

原发性高血压是心脑血管疾病的重要危险因素,可严重影响心、脑、肾等重要脏器功能,危及人们生命安全^[1]。目前临床常用的降压药物种类较多,主要包括钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、利尿剂及 β -受体阻滞剂。培哚普利是新一代长效ACEI,富马酸比索洛尔是新一代高选择性 β_1 -肾上腺素受体阻滞剂,目前二者联合治疗原发性高血压的研究报道较少。本研究旨在观察培哚普利联合富马酸比索洛尔治疗原发性高血压的临床疗效,并分析其对心率变异性、动脉僵硬度、左心室肥厚的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月—2018年1月辽宁省金秋医院收治的原发性高血压患者80例,均符合《中国高血压防治指南2010》^[2]中的原发性高血压诊断标准。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组,每组40例。对照组患者中男21例,女19例;年龄46~69岁,平均年龄(61.0 ± 7.0)岁;平均体质指数(BMI)(24.2 ± 2.0)kg/m²;病程2~21年,平均病程(12.2 ± 2.4)年;高血压分级:1级19例,2级21例。观察组患者中男23例,女17例;年龄47~68岁,平均年龄(60.2 ± 7.1)岁;平均BMI(24.2 ± 2.3)kg/m²;病程3~19年,平均病程(12.3 ± 2.6)年;高血压分级:1级18例,2级22例。两组患者性别($\chi^2=0.20$)、年龄($t=0.51$)、BMI($t=0.04$)、病程($t=0.25$)及高血压分级($\chi^2=0.05$)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经辽宁省金秋医院医学伦理委员会审核批准,所有患者知情并签署知情同意书。

1.2 排除标准^[3-4] (1)继发性高血压;(2)高血压3级;(3)近3个月内发生急性心脑血管事件者;(4)合并严重先天性心脏病、风湿性心脏病、心肌病、不稳定型心绞痛者;(5)伴有Ⅱ~Ⅲ度房室传导阻滞、病态窦房结综合征、心房颤动、心房扑动及其他类型恶性心律失常者;(6)合并肝、肾、肺等重要脏器疾病者;(7)妊娠期或哺乳期妇女;(8)对 β -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、ACEI过敏者。

1.3 治疗方法 两组患者均于治疗前两周进行洗脱,戒烟并坚持低盐、低脂饮食。对照组患者给予培哚普利(上药东英(江苏)药业有限公司生产,国药准字H20093504)2mg,于清晨8:00空腹服用,治疗2周后若血压控制不佳则增加剂量至4mg。观察组患者在对照组基础上给予富马酸比索洛尔(北京华素制药股份有限公司生产,国药准字H20023132)2.5mg,于清晨8:00空腹服用。两组患者均连续治疗4周,治疗期间不再使用其他降压药物。

1.4 观察指标

1.4.1 血压 分别于治疗前1d及治疗后由专人采用水银柱血压计测量两组患者右上臂收缩压和舒张压,时间为上午9:00~10:00,测量两次取平均值。

1.4.2 心率变异性指标^[5] 分别于治疗前1d及治疗后记录两组患者24h动态心电图,并采用DMS-P4软件分析心率变异性,其中时域指标包括正常RR间期的标准差(SDNN)、相邻RR间期之差的均方根(RMSSD)及相邻RR间期差值超过50ms的RR间期所占的百分数(PNN50);频域指标包括高频(HF)、低频(LF)、极低频(VLF)及LF/HF。

1.4.3 动脉僵硬度 分别于治疗前1d及治疗后采用BP-203RPEⅢ动脉硬化检测装置(欧姆龙健康医疗(中国)有限公司生产)检测两组患者臂踝动脉脉搏波传导速度(baPWV),baPWV越大提示动脉僵硬度越高^[6]。

1.4.4 左心室肥厚指标 分别于治疗前1d及治疗后采用飞利浦iE33彩色多普勒超声诊断仪检测两组患者左心室肥厚指标,探头频率2.5~3.5MHz,连续测量3个心动周期,记录左心室质量指数(LVMI)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室后壁厚度(LVPWT)、舒张末期室间隔厚度(IVST)。

1.4.5 不良反应 记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本t检验;计数资料分析采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压 治疗前两组患者收缩压、舒张压比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; 治疗后观察组患者收缩压、舒张压低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 1)。

表 1 两组患者治疗前后血压比较 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

Table 1 Comparison of blood pressure between the two groups before and after treatment

组别	例数	收缩压		舒张压	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	157±14	142±16	97±10	89±10
观察组	40	156±15	134±14	98±11	82±11
<i>t</i> 值		0.291	2.181	0.173	2.738
<i>P</i> 值		0.772	0.032	0.866	0.008

注: 1 mm Hg=0.133 kPa

2.2 心率变异性指标 两组患者治疗前 SDNN、RMSSD、PNN50、HF、LF、VLF、LF/HF 及治疗后 SDNN、RMSSD、PNN50 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; 观察组患者治疗后 LF、VLF、LF/HF 低于对照组, HF 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 2)。

2.3 baPWV 对照组患者治疗前后 baPWV 差值为 (159.50 ± 24.32) cm/s, 观察组患者为 (188.20 ± 23.52) cm/s;

观察组患者治疗前后 baPWV 差值大于对照组, 差异有统计学意义 ($t=5.372$, $P<0.001$)。

2.4 左心室肥厚指标 两组患者治疗前 LVMI、LVEDD、LVPWT、IVST 及治疗后 IVST 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) ; 观察组患者治疗后 LVMI 低于对照组, LVEDD 短于对照组, LVPWT 大于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 3)。

2.5 不良反应 治疗期间, 对照组患者发生干咳 3 例、头痛 1 例, 不良反应发生率为 10.0%; 观察组患者发生干咳 2 例、头痛 4 例, 不良反应发生率为 15.0%。两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.137$, $P=0.286$)。

3 讨论

近年来随着我国人口老龄化进程加快, 原发性高血压发生率呈现逐年上升趋势, 已成为影响我国居民健康的主要公共卫生问题之一^[5]。目前, 临床治疗原发性高血压仍以药物治疗为主。培哚普利是新一代长效 ACEI, 可抑制血管紧张素 1 型 (AT1) 受体介导的交感神经激活及儿茶酚胺释放, 增加压力反射敏感性和迷走神经张力, 提高心率变异性, 抑制心肌重塑^[7-8]。富马酸比索洛尔是新一代高选择性 β_1 -肾上腺素受体阻滞剂, 能逆转心室重构, 促使 β 受体数量增加, 阻断 β 受体介导的心肌细胞凋亡作用, 从而发挥修复心肌细胞

表 2 两组患者治疗前后心率变异性指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of indicators of heart rate variability between the two groups before and after treatment

组别	例数	SDNN (ms)		RMSSD (ms)		PNN50		HF (Hz)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	130.31±9.52	129.19±21.20	23.16±4.95	24.09±5.98	4.06±0.59	4.30±1.29	124.98±39.52	130.62±35.30
观察组	40	131.20±12.32	129.20±20.30	23.30±5.20	24.20±6.20	4.09±0.62	4.30±1.10	127.12±30.23	153.30±56.32
<i>t</i> 值		0.362	0.002	0.133	0.081	0.222	0.000	0.272	2.158
<i>P</i> 值		0.719	0.998	0.902	0.936	0.825	1.000	0.786	0.034
组别		LF (Hz)		VLF (Hz)		LF/HF			
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组		471.62±98.62	449.20±78.50	1 801.62±412.01	1 650.20±46.32	3.81±1.52	2.83±0.38		
观察组		486.30±105.30	312.20±62.30	1 845.62±342.32	1 152.20±33.20	3.80±1.53	2.42±0.48		
<i>t</i> 值		0.644	8.646	0.520	55.267	0.029	3.616		
<i>P</i> 值		0.522	<0.001	0.605	<0.001	0.977	<0.001		

注: SDNN= 正常 RR 间期的标准差, RMSSD= 相邻 RR 间期之差的均方根, PNN50= 相邻 RR 间期差值超过 50 ms 的 RR 间期所占的百分数, HF= 高频, LF= 低频, VLF= 极低频

表 3 两组患者治疗前后左心室肥厚指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of indicators of left ventricular hypertrophy between the two groups before and after treatment

组别	例数	LVMI (g/m ²)		LVEDD (mm)		LVPWT (mm)		IVST (mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	161.20±17.77	158.20±19.20	57.12±4.62	56.98±3.21	13.49±1.44	13.50±1.12	16.50±1.51	16.43±1.49
观察组	40	162.30±19.23	144.52±21.20	56.20±7.32	51.62±6.20	13.60±2.30	14.56±1.62	16.52±1.45	16.02±1.62
<i>t</i> 值		0.266	3.030	0.672	4.856	0.256	3.404	0.060	1.178
<i>P</i> 值		0.791	0.003	0.503	<0.001	0.798	0.001	0.952	0.242

注: LVMI= 左心室质量指数, LVEDD= 左心室舒张末期内径, LVPWT= 左心室后壁厚度, IVST= 舒张末期室间隔厚度

功能；此外，其还可以通过抑制交感神经系统过度兴奋而降低儿茶酚胺的心肌毒性，进而抑制心室重塑^[9]。本研究结果显示，治疗后观察组患者收缩压、舒张压低于对照组，而两组患者治疗期间不良反应发生率间无统计学差异，提示与单用吲哚普利相比，吲哚普利联合富马酸比索洛尔能有效降低原发性高血压患者血压，且安全性较高。

高血压患者常表现为交感神经张力增强而副交感神经张力减弱，即自主神经功能紊乱，而心率变异性是反映心脏自主神经功能的敏感指标^[10]。本研究结果显示，观察组患者治疗后 LF、VLF、LF/HF 低于对照组，HF 高于对照组，提示与单用吲哚普利相比，吲哚普利联合富马酸比索洛尔能有效改善原发性高血压患者心率变异性。

脉搏波传导速度 (PWV) 是间接评估动脉僵硬度的无创检测指标，可预测高血压患者心血管事件发生风险^[11]。本研究结果显示，观察组患者治疗前后 baPWV 差值大于对照组，提示与单用培哚普利相比，培哚普利联合富马酸比索洛尔能有效降低原发性高血压患者动脉僵硬度，分析其原因主要与培哚普利能有效减轻血管内皮功能损伤^[12]及富马酸比索洛尔通过抑制血管紧张素 II 生成而抑制动脉粥样硬化形成有关^[13]。

高血压长期控制不佳可引起心脏结构和功能改变，主要表现为左心室扩大、左心室肥厚，且病程越长、血压波动越大者心脏功能及结构改变越明显^[14]。本研究结果显示，观察组患者治疗后 LVMI 低于对照组，LVEDD 短于对照组，LVPWT 大于对照组，提示与单用吲哚普利相比，吲哚普利联合富马酸比索洛尔能有效抑制原发性高血压患者左心室肥厚，分析其原因主要为吲哚普利联合富马酸比索洛尔可通过心脏 β_1 受体阻断作用而降低心输出量及周围血管阻力，减缓心率，降低心耗氧量，进而抑制左心室肥厚^[15-16]。

综上所述，培哚普利联合富马酸比索洛尔能有效降低原发性高血压患者血压及动脉僵硬度，改善心率变异性，逆转左心室肥厚，且安全性较高。

参考文献

- [1] 王勇，靳利艳，王留义. 不同剂量培哚普利对原发性高血压病患者血管内皮功能及血压变异性的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19 (26): 3160-3164. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.26.007.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19 (8): 701-743.
- [3] 靳荣荣，张娟，李晋磊，等. 国家慢性病综合防控示范区居民高血压患病、治疗和管理现状研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39 (4): 401-406. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.04.003.
- [4] 韩建勤，李继东，罗萍，等. 氯沙坦和缬沙坦治疗高血压合并高尿酸血症的临床效果对比 [J]. 重庆医学, 2016, 45 (26): 3707-3708. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.26.034.
- [5] 郭杰，余灿清，吕筠，等. 中国 10 个地区人群高血压患病率、知晓率、治疗率和控制情况分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37 (4): 469-474. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.04.006.
- [6] 王杰，裴育，陈康，等. 胫踝脉搏波速度和体重指数对糖尿病合并高血压发生风险的独立和联合作用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34 (4): 287-294. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.04.004.
- [7] 李小华，周志宏，陆士娟，等. 高脂及富含鱼油饮食对自发性高血压大鼠中心动脉弹性的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36 (5): 1042-1043. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.05.008.
- [8] CHUKAEVA I I, SPIRYAKINA Y G, ORLOVA N V, et al. Evaluation of inflammatory and endothelial dysfunction's biomarkers in patients with hypertension at achieving the target blood pressure [J]. Klin Lab Diagn, 2018, 63 (6): 337-340. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-6-337-340.
- [9] 白熙，陈哲，张辉，等. 高同型半胱氨酸血症对老年原发性高血压患者动脉僵硬度的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19 (1): 28-30. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.01.008.
- [10] 李红旗，胡立群，徐艳龙，等. 老年高血压患者同型半胱氨酸水平与心率变异的相关性 [J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20 (4): 379-382. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2017.04.013.
- [11] 周静，沈英豪，戎鑫，等. 糖尿病、高血脂对高血压患者动脉僵硬度的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10 (5): 562-564, 568. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.05.12.
- [12] ELFIMOVA E M, LITVIN A Y, CHAZOVA I E, et al. The effectiveness of combination antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and additional risk factors: obesity and obstructive sleep apnea syndrome [J]. Ter Arkh, 2018, 90 (12): 28-33. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000005.
- [13] 王娜，刘振东，赵颖馨，等. 年龄及血压水平对老年原发性高血压患者心率变异性及心率震荡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36 (9): 2111-2114. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.09.027.
- [14] 张文，王晓春，商黔惠，等. 高血压等多因素对左心室重量指数的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (19): 4609-4613. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.19.001.
- [15] 黄冬梅，崔洪岩，夏稻子，等. 应用超声二维应变评价左心室不同构型的原发性高血压患者的左心室心肌收缩功能 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31 (8): 768-771. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.08.010.
- [16] 刘伟刚，王志斌，丛娟，等. 不同左心室构型原发性高血压患者左心室心肌收缩功能研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33 (2): 121-124. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2017.02.009.
(收稿日期: 2018-09-20; 修回日期: 2019-01-16)
(本文编辑: 谢武英)