

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.11.022

吲达帕胺联合贝那普利对2级原发性高血压患者血管内皮功能及心血管活性肽 Salusins 水平的影响*

程 航¹, 杨向东¹, 李 帆¹, 谢 玲²

(1. 湖北省武汉市普仁江岸医院, 湖北 武汉 430014; 2. 湖北省随州市中心医院, 湖北 随州 441300)

摘要:目的 探讨吲达帕胺联合贝那普利对2级原发性高血压患者血管内皮功能及心血管活性肽 Salusins 水平的影响。方法 选取湖北省武汉市普仁江岸医院2015年7月至2020年7月收治的2级原发性高血压患者80例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各40例。两组患者均予贝那普利治疗,观察组加用吲达帕胺,均连续治疗12周。结果 治疗后,观察组患者的舒张压和收缩压均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者反应性充血前静息状态下肱动脉内径和基础平均血流速率与对照组均无显著差异($P > 0.05$),肱动脉血流介导的血管舒张功能显著高于对照组($P < 0.05$);观察组患者的丙二醛和8-羟基脱氧鸟苷水平均显著低于对照组,总抗氧化能力显著高于对照组($P < 0.05$);观察组患者的血管内皮生长因子和一氧化氮水平均显著高于对照组,血管性假血友病因子水平显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者心血管活性肽 Salusins- α 水平显著高于对照组,Salusins- β 水平显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗期间的低钾血症、低血压、头晕、干咳发生率均无显著差异($P > 0.05$)。结论 吲达帕胺联合贝那普利治疗2级原发性高血压的效果良好,可有效改善患者的血管内皮功能,减轻氧化应激,调节心血管活性肽 Salusins 水平,且治疗安全性良好。

关键词: 吲达帕胺; 贝那普利; 2级原发性高血压; 血管内皮功能; Salusins; 心血管活性肽; 氧化应激

中图分类号: R969.4; R972⁺.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2022)11-0086-04

Effect of Indapamide Combined with Benazepril on Vascular Endothelial Function and Level of Cardiovascular Active Peptide Salusins in Patients with Grade - II Essential Hypertension

CHENG Hang¹, YANG Xiangdong¹, LI Fan¹, XIE Ling²

(1. Puren Jiang'an Hospital, Wuhan, Hubei, China 430014; 2. Suizhou Central Hospital, Suizhou, Hubei, China 441300)

Abstract: Objective To investigate the effect of indapamide combined with benazepril on the vascular endothelial function and the level cardiovascular active peptide Salusins in patients with grade - II essential hypertension. **Methods** Eighty patients with grade - II essential hypertension admitted to the Puren Jiang'an Hospital from July 2015 to July 2020 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 40 cases in each group. The patients in the two groups were treated with benazepril, on this basis, the patients in the observation group were treated with indapamide. Both groups were continuously treated for 12 weeks. **Results** After treatment, the diastolic blood pressure (DBP) and systolic blood pressure (SBP) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There were no significant difference in the brachial artery diameter (BAD) and mean blood flow velocity (Vmean) in resting state before reactive hyperemia between the observation group and the control group ($P > 0.05$), while the flow - mediated dilation (FMD) of the brachial artery in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of malondialdehyde (MDA) and 8 - hydroxydeoxyguanosine (8 - OHdG) in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the total antioxidant capacity (T - AOC) in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and nitric oxide (NO) in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the level of von willebrand factor (vWF) in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The level of cardiovascular active peptide Salusins - α in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the level of cardiovascular active peptide Salusins - β in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). During treatment, there was no significant difference in the incidence of hypokalemia, hypotension, dizziness and dry cough between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Indapamide combined with benazepril in the treatment of grade - II essential hypertension is effective and safe, which can improve the vascular endothelial function, reduce oxidative stress and regulate the level of cardiovascular active peptide Salusins of patients.

Key words: indapamide; benazepril; grade - II essential hypertension; vascular endothelial function; Salusins; cardiovascular active peptide; oxidative stress

原发性高血压主要由不良饮食习惯、家族遗传、精神持续紧张等导致^[1]。临床根据病情严重程度分为不同

* 基金项目: 湖北省自然科学基金[2019CFB213]。

第一作者: 程航, 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为心血管内科学, (电子信箱)chenghang0409@163.com。

级别,其中2级原发性高血压为中度高血压,可伴随左心室肥厚、视网膜动脉狭窄、蛋白尿等病理变化,临床药物治疗尚缺乏统一规范^[2]。研究显示,血管内皮功能紊乱、氧化应激及心血管活性肽 Salusins 水平变化均参与了原发性高血压的发生与进展^[3]。患者伴有不同程度的血管内皮功能不全,可加重内皮损伤,致循环中内皮素和一氧化氮比值(ET/NO)失衡,加快病情发展^[4]。活性肽 Salusins 可加重血管内皮细胞的炎症反应,进一步损伤血管内皮功能^[5]。血管紧张素转换酶抑制剂与利尿剂联用是治疗高血压的常用方案,具有协同增效作用。贝那普利可有效改善患者的血管内皮功能^[6-7],联合吲达帕胺可有效控制高血压患者的血压,并改善心功能。本研究中探讨了吲达帕胺联合贝那普利对2级原发性高血压患者血管内皮功能及心血管活性肽 Salusins 水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国高血压防治指南2010》中原发性高血压诊断标准^[8];血钾3.5~5.5 mmol/L;总胆固醇(TC)≤6.22 mmol/L;可完成12周治疗;年龄大于18岁,具有完全独立民事行为能力。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:对本研究所用药物过敏;哺乳期或妊娠期;继发性高血压;合并糖尿病,恶性肿瘤,严重肝、肾功能衰竭,心功能不全;近6个月内服用过其他降压药物。

病例选择与分组:选取湖北省武汉市普仁江岸医院2015年7月至2020年7月收治的2级原发性高血压患者80例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各40例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者入院后均行血常规、尿常规等检查,口服盐酸贝那普利片(北京诺华制药有限公司,国药准字H20030514,规格为每片10 mg),初始剂量为每次10 mg,维持剂量根据疗效调整,以每次20 mg为主。观察组加

用吲达帕胺片(南昌市飞弘药业有限公司,国药准字H20083410,规格为每片2.5 mg),每天1次,每次1片,根据血压变化调整用药剂量。两组均连续治疗12周。

1.3 观察指标

对于未观察到全部治疗过程的病例(如中途脱落病例),将最后一次收集的资料和数据转至最终结果进行意向性分析。

血压:采用水银柱式血压计测量患者静坐5 min后的收缩压(SBP)和舒张压(DBP),重复测量3次,每次间隔1 min,取平均值。

肱动脉血管扩张及血流状态:采用 Philips HD7 型彩色多普勒超声诊断系统(荷兰皇家飞利浦公司,探头频率为7.5 MHz)检测前臂肱动脉血流介导的血管舒张功能(FMD)、反应性充血前静息状态下肱动脉内径(BAD)、基础平均血流速率(Vmean)。通过肱动脉加压试验以诱发血流增加,松气后60 s内测定反应性充血状态下肱动脉的最大内径,并计算血流介导的FMD。

氧化应激指标:采集患者空腹静脉血5 mL,提取血清,于-8℃下保存。取血清标本,采用微量法测定丙二醛(MDA)水平,采用酶联免疫吸附法测定8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平,采用比色法测定总抗氧化能力(T-AOC),试剂盒分别购自北京索莱宝科技有限公司、上海酶联生物耗材有限公司、上海沪震实业有限公司,严格按说明书进行操作。

血管内皮功能指标:取血清标本,采用酶联免疫吸附法测定血管内皮生长因子(VEGF)和血管性假血友病因子(vWF),采用显色法测定NO水平,试剂盒分别购自上海江莱生物科技有限公司、上海恒斐生物科技有限公司、上海懋康生物科技有限公司,严格按说明书进行操作。

心血管活性肽指标:取血清标本,采用酶联免疫吸附法测定血清 Salusins- α 和 Salusins- β 水平,试剂盒购自上海通蔚生物科技有限公司,严格按说明书进行操作。

药品不良反应发生情况;包括低钾血症、低血压、

表1 两组患者一般资料比较($n=40$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=40$)

组别	男 [例(%)]	年龄 ($\bar{X}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{X}\pm s$,年)	体质指数 ($\bar{X}\pm s$,kg/m ²)	吸烟史 [例(%)]	左心室质量指数 ($\bar{X}\pm s$,g/m ²)	总胆固醇 ($\bar{X}\pm s$,mmol/L)	三酰甘油 ($\bar{X}\pm s$,mmol/L)	空腹血糖 ($\bar{X}\pm s$,mmol/L)	eGFR异常 [例(%)]	ACR异常 [例(%)]
对照组	28(70.00)	51.48±6.12	9.24±2.12	24.73±3.14	17(42.50)	151.23±14.23	4.78±1.23	1.92±0.51	5.45±1.23	9(22.50)	10(25.00)
观察组	26(65.00)	50.48±5.47	8.98±2.47	25.01±4.23	14(35.00)	150.58±15.24	4.85±1.56	2.01±0.42	5.24±1.42	6(15.00)	8(20.00)
χ^2/t 值	0.228	0.771	0.505	0.336	0.474	0.197	0.223	0.862	0.707	0.738	0.287
P 值	0.633	0.443	0.615	0.738	0.491	0.844	0.824	0.392	0.482	0.390	0.592

注:eGFR为估算肾小球滤过率,ACR为尿白蛋白与肌酐比值。

Note:eGFR is short for estimated glomerular filtration rate and ACR is short for urine albumin-to-creatinine ratio.

头晕、干咳等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

表2 两组患者血压比较($\bar{X} \pm s$, mmHg, $n = 40$)

Tab. 2 Comparison of blood pressure between the two groups ($\bar{X} \pm s$, mmHg, $n = 40$)

组别	SBP		DBP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	169.21 ± 12.03	141.95 ± 9.94*	105.97 ± 4.01	86.16 ± 9.27*
观察组	168.27 ± 11.36	133.48 ± 10.57*	104.67 ± 4.26	81.26 ± 8.56*
t 值	0.359	3.692	1.405	2.456
P 值	0.720	0.000	0.164	0.016

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3至表6同。1 mmHg = 0.133 kPa。

Note: Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (Tab. 2 - 6). 1 mmHg = 0.133 kPa.

表3 两组患者FMD,BAD,Vmean比较($\bar{X} \pm s$, $n = 40$)

Tab. 3 Comparison of FMD,BAD and Vmean between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 40$)

组别	FMD(%)		BAD(mm)		Vmean(cm/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7.21 ± 1.98	8.92 ± 3.24*	3.35 ± 0.52	3.32 ± 0.41	9.51 ± 3.91	9.89 ± 2.99
观察组	7.13 ± 1.98	11.02 ± 2.64*	3.36 ± 0.48	3.34 ± 0.50	9.61 ± 3.52	9.91 ± 3.04
t 值	0.226	3.178	0.089	0.196	0.120	0.030
P 值	0.822	0.002	0.929	0.845	0.905	0.976

表4 两组患者氧化应激指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 40$)

Tab. 4 Comparison of levels of oxidative stress indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 40$)

组别	MDA(nmol/L)		8-OHdG(ng/mL)		T-AOC(cm/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7.92 ± 1.24	6.24 ± 1.45*	4.21 ± 0.87	3.54 ± 0.71*	26.51 ± 4.12	34.25 ± 3.56*
观察组	7.87 ± 1.23	5.12 ± 1.27*	4.26 ± 0.89	2.89 ± 0.57*	25.14 ± 3.12	42.15 ± 4.25*
t 值	0.181	3.675	0.254	4.515	1.677	9.012
P 值	0.857	0.000	0.800	0.000	0.098	0.000

表5 两组患者血管内皮功能指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 40$)

Tab. 5 Comparison of levels of vascular endothelial function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 40$)

组别	VEGF(ng/L)		NO(μ mol/L)		vWF(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	210.25 ± 15.89	281.24 ± 23.56*	65.25 ± 4.12	74.25 ± 5.48*	150.26 ± 23.01	135.26 ± 15.27*
观察组	213.25 ± 20.14	325.14 ± 24.56*	64.78 ± 5.24	89.24 ± 6.57*	151.45 ± 21.47	105.36 ± 9.44*
t 值	0.740	8.158	0.446	11.081	0.239	10.534
P 值	0.462	0.000	0.657	0.000	0.812	0.000

表6 两组患者心血管活性肽Salusins水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n = 40$)

Tab. 6 Comparison of the levels of cardiovascular active peptide Salusins between the two groups ($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n = 40$)

组别	Salusins - α		Salusins - β	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.89 ± 0.15	1.96 ± 0.22*	4.51 ± 0.11	2.94 ± 0.31*
观察组	0.91 ± 0.13	2.39 ± 0.23*	4.49 ± 0.09	2.45 ± 0.32*
t 值	0.637	8.545	0.890	6.956
P 值	0.526	0.000	0.376	0.000

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 40$]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 40$]

组别	低钾血症	低血压	头晕	干咳
对照组	1(2.50)	5(12.50)	2(5.00)	6(15.00)
观察组	0(0)	3(7.50)	1(2.50)	4(10.00)
χ^2 / Fisher值	-	0.139	0.000	0.457
P 值	1.000	0.709	1.000	0.499

3 讨论

2级原发性高血压进展为心血管事件过程中最明显的病理性变化为血管病变^[9]。原发性高血压患者早期存在不同程度的肱动脉内皮细胞功能损伤,并随病情的加重而恶化。内皮依赖性血管舒张功能障碍可激活压力反射,并破坏血压自身稳定机制,造成血压大幅波动,进一步损伤NO介导的血管内皮功能,形成恶性循环。本研究中利用药物刺激血管内皮细胞引起血管扩张,间接反映动脉顺应性。FMD,BAD,Vmean等指标的变化可评估药物对患者血管内皮功能的影响^[10],其中FMD是动脉对于血流增加所引起的血管扩张的能力。FMD发生障碍是高血压形成的主要机制和发病环节^[11]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的SBP和DBP均显著低于对照组,FMD显著高于对照组,提示联合用药可通过不同作用途径发挥药效,起到协同增效作用。

原发性高血压患者抗氧化应激能力降低可导致血管损伤,加重病情,过量的活性氧簇累积可释放MDA和8-OHdG等氧化应激因子,引起血管收缩,进一步促进血压升高^[12]。另外,高水平氧化应激还可导致心肌损伤,造成心脏负荷^[13]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的MDA和8-OHdG水平均显著低于对照组,T-AOC显著高于对照组。可能是由于呋达帕胺能改善血管平滑肌松弛,降低外周血管阻力;贝那普利可抑制血管壁增生,降低心脏负荷,两者联用可提高疗效。血管内皮功能主要通过内皮细胞发挥作用,VEGF,NO,vWF均是敏感指标^[14-16]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的vWF水平显著低于对照组,VEGF和NO水平均显著高于对照组,可能是因为贝那普利能直接调节血浆生

长素水平,影响NO及vWF水平,从而改善患者血管内皮细胞功能;呋达帕胺可通过抑制钙离子通道促进前列环素释放,进而改善患者的内皮依赖性舒张功能,降低内皮素浓度。

Salusins是反映高血压患者心血管功能障碍的重要指标^[17]。血清Salusins从神经内分泌系统释放,通过炎症及氧化应激过程作用于心肌细胞^[18],Salusins- α 和Salusins- β 对于泡沫细胞的形成具有相反作用^[19]。Salusins- α 通过下调酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶-1,刺激巨噬细胞中胆固醇酯的积累来抑制人泡沫细胞的形成^[20];Salusins- β 通过上调酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶-1导致人泡沫细胞形成增加,加速血管内皮细胞的炎性反应,增加血管平滑肌细胞的氧化应激^[21]。本研究结果显示,观察组患者的Salusins- α 水平显著高于对照组,Salusins- β 水平显著低于对照组,表明该联合治疗方案在调节心血管活性肽Salusins水平平衡方面效果更佳,对于预测2级原发性高血压具有临床意义。呋达帕胺发挥了协同作用,属磺胺类利尿剂,主要通过降低血管升压物质活性、抑制血管收缩及肾小球重吸收,达到降压效果。两组药品不良反应发生率相当,提示联合用药不会增加用药风险,但为避免干咳的发生,需密切控制贝那普利的用药剂量。

综上所述,呋达帕胺联合贝那普利治疗2级原发性高血压的效果良好,可有效改善患者的血管内皮功能,减轻氧化应激,调节心血管活性肽Salusins水平,且治疗安全性较高。

参考文献

- [1] 舒平艳,罗菊英,余秀英. 社区干预对高血压患者生活方式和行为习惯的影响[J]. 中国健康心理学杂志,2016,24(7): 1064-1067.
- [2] MATHIASSEN ON, VASE H, BECH JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial[J]. Journal of Hypertension, 2016, 34(8): 1639-1647.
- [3] 高伟勤,赵晓辉,王立波. 原发性高血压患者血清salusins与儿茶酚胺水平相关性的研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2016,25(1):12-14.
- [4] WU WZ, HU DJ, WANG ZY, et al. Endothelial progenitor cell impairment mediated vasodilation dysfunction via diminishing nitric oxide production in postmenopausal females[J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 19(3):2449-2457.
- [5] 石雪丽,赵光宇,刘敬敏. 氨氯地平阿托伐他汀对高血压合并冠心病患者心血管活性肽、炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(4): 438-442.
- [6] 王粉鱼. 贝那普利联合呋达帕胺治疗高血压合并心力衰竭的效果评价[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(8):1121-1122.
- [7] 栾形,鲍荣琦. 盐酸贝那普利联合比索洛尔治疗高血压合并冠心病及对血脂、血管内皮功能和炎症的影响[J]. 广东医学, 2018, 39(20):3115-3118.
- [8] 刘力生. 中国高血压防治指南2010[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2011, 3(5):42-93.
- [9] PONTREMOLI R, RAVERA M, VIAZZI F, et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension[J]. Kidney International, 2016, 57(2): 561-569.
- [10] 刘宏伟. 高血压病人血管超负荷指数与心血管功能的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(21): 3169-3171.
- [11] 王伟英,任娜,刘丽. 降压治疗对原发性高血压患者血清不规则趋化因子水平和血管内皮功能的影响[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(4):412-413.
- [12] SUVORAVA T, PICK S, KOJDA G. Selective impairment of blood pressure reduction by endothelial nitric oxide synthase dimer destabilization in mice[J]. Journal of Hypertension, 2017, 35(1):76-88.
- [13] 王洪萌,魏颖,林群,等. 不同手术方式下老年高血压患者围术期心肌损伤和氧化应激的变化[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(10):974-977.
- [14] 陈岚,任骞,徐进,等. 苯磺酸左旋氨氯地平对原发性高血压患者血管内皮功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(2):241-242.
- [15] 王燕,李琳,丛伟红,等. 原发性高血压与血管内皮功能的相关性分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(3): 395-399.
- [16] 关信民,邹月柳,吕嘉春,等. 藏族原发性高血压患者血管内皮功能与糖脂代谢指标和血压变异性的关系[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(22):4261-4264.
- [17] DERVIOGLU P, ELMAS B, KÖSECIK M, et al. Salusin- α levels are negatively correlated with diastolic blood pressure in children with obesity[J]. Cardiology in the Young, 2019, 29(10):1225-1229.
- [18] 赵婉晴,高伟勤,王忠. 原发性高血压患者血压分级与血清心血管活性肽Salusins水平相关性的研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(3):263-265.
- [19] 李轶男,王萍,陈晖. Salusin- β 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(6):583-586.
- [20] 鲁彦. 新的动脉粥样硬化标志物Salusins——从基础到临床[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(24):3553-3556.
- [21] 陈成,王先梅,杨丽霞,等. 血清salusins水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征高血压患者的临床分析[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(12):1179-1183.

(收稿日期:2021-08-18;修回日期:2021-12-17)