

中图分类号: R969.4; R972⁺.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)03-0097-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.03.023



普伐他汀联合普萘洛尔治疗青少年高血压临床研究*

李学英, 张可凡, 魏江, 李杰, 陈功[△]

(新疆生产建设兵团第一师医院, 新疆阿克苏 843000)

摘要:目的 探讨普伐他汀联合普萘洛尔治疗青少年高血压的临床疗效, 以及对患者左心室质量指数(LVMI)及血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)、和肽素(CPP)水平的影响。方法 选取医院2020年6月至2023年1月收治的青少年高血压患者138例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各69例。两组患者均予普萘洛尔治疗, 观察组患者加用普伐他汀治疗, 两组患者均连续治疗6个月。结果 观察组的总有效率为94.20%, 显著高于对照组的81.16% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、24 h SBP标准差(24 h SSD)、24 h SBP变异系数(24 h SCV)、24 h DBP标准差(24 h DSD)、24 h DBP变异系数(24 h DCV)均显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者的血清内皮素1(ET-1)、Gal-3、CPP水平及LVMI均显著降低 ($P < 0.05$), NO水平均显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组变化幅度均显著大于对照组 ($P < 0.05$)。观察组与对照组的不良反应发生率相当 (10.14% 比 11.59%, $P > 0.05$)。结论 普伐他汀联合普萘洛尔治疗青少年高血压的临床疗效较好, 可有效控制患者的血压, 改善血管内皮功能, 调节Gal-3、CPP水平, 逆转左心室肥厚, 且安全性较高。

关键词: 普伐他汀; 普萘洛尔; 青少年高血压; 左心室质量指数; 半乳糖凝集素-3; 和肽素; 临床疗效

Clinical Study of Pravastatin Combined with Propranolol in the Treatment of Hypertension in Adolescents

LI Xueying, ZHANG Kefan, WEI Jiang, LI Jie, CHEN Mai

(The First Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Aksu, Xinjiang, China 843000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of pravastatin combined with propranolol in the treatment of hypertension in adolescents, and its effect on left ventricular mass index (LVMI), serum galectin-3 (Gal-3), and peptidoglycan (CPP) levels. **Methods** A total of 138 adolescent patients with hypertension admitted to the hospital from June 2020 to January 2023 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 69 cases in each group. The patients in the two groups were treated with propranolol, on this basis, the patients in the observation group were additionally treated with pravastatin. Both groups were continuously treated for six months. **Results** The total effective rate in the observation group was 94.20%, which was significantly higher than 81.16% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), 24 h SBP standard deviation (24 h SSD), 24 h SBP coefficient of variation (24 h SCV), 24 h DBP standard deviation (24 h DSD), and 24 h DBP coefficient of variation (24 h DCV) in the two groups significantly decreased ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of endothelin-1 (ET-1), Gal-3, and CPP, and the LVMI in the two groups significantly decreased ($P < 0.05$), while the levels of NO in the two groups significantly increased ($P < 0.05$), and the change in the observation group was significantly greater than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (10.14% vs. 11.59%, $P > 0.05$). **Conclusion** Pravastatin combined with propranolol is effective and safe in the treatment of hypertension in adolescents, which can effectively control blood pressure, improve vascular endothelial function, regulate Gal-3 and CPP levels, and reverse left ventricular hypertrophy.

Key words: pravastatin; propranolol; adolescents with hypertension; left ventricular mass index; galectin-3; vasopeptin; clinical efficacy

随着人们生活及饮食习惯的变化, 近年来高血压发病年龄呈年轻化趋势, 青少年高血压发病率显著升高^[1-2]。有研究表明, 遗传、环境、肥胖、膳食习惯、心理因素等均与青少年高血压的发生有关^[3-6]。与中老年患者相比, 青少年日常生活幅度及情绪波动较大, 血压波

动明显, 血压稳定性较差。因此, 对已确诊的青少年高血压应积极治疗, 预防继发性疾病。但目前适用于青少年高血压的药物有限, 相关治疗方案报道较少。普萘洛尔是一种他汀类药物, 为肾上腺受体阻滞剂, 具有辅助降血压、降低心血管事件风险等作用^[7], 是《中国高血压

*基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金[2020D01C413]。

第一作者: 李学英, 女, 大学本科, 副主任医师, 研究方向为心血管内科疾病的诊治, (电子信箱)shirleyds@163.com。

[△]通信作者: 陈功, 男, 大学本科, 主任医师, 研究方向为心血管内科疾病的诊治, (电子信箱)815431324@qq.com。

防治指南2018年修订版》^[8]中推荐的用于治疗青少年高血压的药物之一。有研究指出,血压变异性与高血压患者左心室肥厚关系密切,可能是靶器官损伤的独立预测因素^[9],而半乳糖凝集素-3(Gal-3)、和肽素(CPP)与左心室重构相关^[10]。因此,本研究中探讨了普伐他汀联合普萘洛尔治疗青少年高血压的临床疗效,以及对患者左心室质量指数(LVMI)及Gal-3, CPP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:10~18岁;确诊为青少年原发性高血压^[8];2级高血压;经生活方式干预后血压无明显变化或高于目标血压。本研究方案经我院医学伦理委员会批准(批件号:KY20200520106),患者监护人签署知情同意书。

排除标准:继发肝、肾功能损害;合并恶性肿瘤;合并自身免疫性疾病;合并严重心脏病、2型糖尿病、甲状腺疾病;急慢性肾病史;支气管哮喘;合并精神障碍;对本研究中所用药物过敏。

病例选择与分组:选取我院2020年6月至2023年1月收治的青少年高血压患者138例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各69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

两组患者均予低脂、低糖饮食指导,限制钠摄入量($< 2\ 300\text{ mg/d}$),进食水果、蔬菜、谷物制品4~5次/日,适当增加中等强度运动(慢跑、游泳、骑自行车, $\geq 1\text{ h/d}$),但应避免竞技性运动,鼓励父母营造无烟环境。在此基础上,对照组患者口服盐酸普萘洛尔片(陕西孙思邈高新制药有限公司,国药准字H61020344,规格为每片10 mg),每日4次,每次5 mg,1~2周后剂量增加1/4。观察组患者在对照组基础上加服普伐他汀钠片(瀚晖制药有限公司,国药准字H20050149,规格为每片10 mg),每日1次,每次10 mg,睡前服用。两组患者均连续治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血压相关指标。比较两组患者治疗前

后的血压,包括收缩压(SBP)和舒张压(DBP);采用MK-WABP型便携式无创血压移动监测仪(迈克大夫中国有限公司)监测患者的24 h SBP及24 h DBP,计算血压变异性指标,包括24 h SBP标准差(24 h SSD),24 h SBP变异系数(24 h SCV),24 h DBP标准差(24 h DSD),24 h DBP变异系数(24 h DCV)。2)血管内皮功能。采集外周静脉血4 mL,采用Allegrax-12R型全自动离心机(美国Beckman Coulter公司)离心(转速为3 500 r/min)15 min,取上层血清,采用放射免疫法测定内皮素-1(ET-1)水平;采用硝酸还原酶法测定一氧化氮(NO)水平;采用酶联免疫吸附试验法测定Gal-3, CPP水平,试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。3)心室功能。采用Micromaxx型彩色多普勒超声检测仪(美国Sonosite公司)检测室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)、左室内径(LVID),按公式计算左心室质量(LVM)及左心室质量指数(LVMI)。 $LVM(\text{g}) = 0.8 \times 0.14 \times [(IVST + LVPWT + LVID)^3 - LVID^3] + 0.6$; $LVMI(\text{g}/\text{m}^2) = LVM / \text{身高}^{2.7}$ 。4)安全性。记录两组患者治疗期间乏力、嗜睡、头晕和失眠等不良反应发生情况。

疗效判定^[11]:以140/90 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)为降压目标。治疗6个月后,患者SBP下降 $\geq 20\text{ mmHg}$, DBP下降 $\geq 10\text{ mmHg}$,且达到降压目标,或SBP下降 $\geq 30\text{ mmHg}$ 且达到降压目标,为显效;SBP下降 $10 \sim < 20\text{ mmHg}$ 且DBP下降 $< 10\text{ mmHg}$,或SBP下降 $> 20 \sim < 30\text{ mmHg}$,为有效;其余为无效。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0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。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

3 讨论

青少年高血压起病隐匿,缺乏典型症状,早期难以发现,且高血压存在“轨迹现象”,青少年高血压会影响成年期高血压的严重程度。YAN等^[11]的研究显示,黑人从童年起若有长期血压负担,会影响成年后肾功能,总

表1 两组患者一般资料比较($n = 69$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 69$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m^2)	睡眠时间 ($\bar{X} \pm s$,h/d)	视频时间 $< 1\text{ h/d}$ [例(%)]	体力活动 $< 1\text{ h/d}$ [例(%)]	碳酸饮料 < 1 次/周 [例(%)]
观察组	38/31	14.26 \pm 1.53	24.96 \pm 2.01	9.02 \pm 0.37	41(59.42)	40(57.97)	31(44.93)
对照组	40/29	14.08 \pm 1.39	25.02 \pm 1.89	9.11 \pm 0.40	39(56.52)	43(62.32)	29(42.03)
χ^2/t 值	0.118	1.005	1.113	0.945	0.119	0.272	0.118
P值	0.731	0.279	0.262	0.321	0.730	0.602	0.731

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), n = 69]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), n = 69]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	42(60.87)	23(33.33)	4(5.80)	65(94.20)
对照组	35(50.72)	21(30.43)	13(18.84)	56(81.16)
χ^2 值				5.434
P值				0.020

表3 两组患者血压比较($\bar{X} \pm s$, mmHg, n = 69)

Tab. 3 Comparison of blood pressure between the two groups ($\bar{X} \pm s$, mmHg, n = 69)

组别	SBP		DBP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	151.68 ± 3.88	130.52 ± 7.51 ^a	98.47 ± 3.87	84.34 ± 4.05 ^a
对照组	150.75 ± 4.12	134.40 ± 7.34 ^a	97.96 ± 3.01	86.58 ± 4.21 ^a
t值	1.365	3.069	0.864	3.185
P值	0.175	0.003	0.389	0.002

注:与本组治疗前比较,^aP < 0.05。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, ^aP < 0.05 (for Tab. 3 - 6).

表4 两组患者ET-1和NO水平比较($\bar{X} \pm s$, n = 69)

Tab. 4 Comparison of ET-1 and NO levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 69)

组别	ET-1(ng/L)		NO(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	82.95 ± 13.62	46.28 ± 12.04 ^a	60.49 ± 16.27	106.59 ± 22.83 ^a
对照组	86.02 ± 11.98	52.46 ± 10.78 ^a	64.12 ± 14.88	95.21 ± 20.79 ^a
t值	1.406	3.177	1.368	3.061
P值	0.162	0.002	0.174	0.003

表5 两组患者LVMI, Gal-3, CPP水平比较($\bar{X} \pm s$, n = 69)

Tab. 5 Comparison of LVMI, Gal-3, and CPP levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 69)

组别	LVMI(g/m ²)		Gal-3(pmol/L)		CPP(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38.98 ± 4.82	31.21 ± 4.20 ^a	15.81 ± 3.19	10.87 ± 2.97 ^a	16.49 ± 3.42	11.44 ± 3.13 ^a
对照组	37.59 ± 5.11	33.47 ± 4.05 ^a	15.16 ± 3.08	12.34 ± 3.02 ^a	15.85 ± 3.18	12.98 ± 3.02 ^a
t值	1.644	3.218	1.218	2.883	1.138	2.941
P值	0.103	0.002	0.226	0.005	0.257	0.004

表6 两组患者血压变异性指标比较($\bar{X} \pm s$, n = 69)

Tab. 6 Comparison of blood pressure variability indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 69)

组别	24 h SSD(mmHg)		24 h SCV(%)		24 h DSD(mmHg)		24 h DCV(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	16.12 ± 2.03	11.46 ± 1.96 ^a	13.09 ± 1.12	8.96 ± 1.05 ^a	13.37 ± 1.65	10.23 ± 1.22 ^a	13.96 ± 1.84	10.02 ± 1.07 ^a
对照组	15.91 ± 2.14	12.52 ± 1.83 ^a	12.98 ± 1.04	9.57 ± 1.13 ^a	12.94 ± 1.81	10.78 ± 1.09 ^a	14.27 ± 1.69	10.54 ± 1.15 ^a
t值	0.591	3.284	0.598	3.285	1.458	2.793	1.031	2.750
P值	0.555	0.001	0.551	0.001	0.147	0.006	0.305	0.007

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 69]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), n = 69]

组别	乏力	嗜睡	头晕	失眠	合计
观察组	3(4.35)	1(1.45)	2(2.90)	1(1.45)	7(10.14)
对照组	2(2.90)	3(4.35)	1(1.45)	2(2.90)	8(11.59)
χ^2 值	0.000	0.258	0.000	0.000	0.075
P值	1.000	0.612	1.000	1.000	0.785

血压血药浓度时间曲线下面积(AUC)与成人估算肾小球滤过率(eGFR)呈显著负相关[SBP($\beta = -0.10$, $P = 0.005$), DBP($\beta = -0.09$, $P = 0.013$)]。廖月园等^[12]在1项长期随访的队列研究中发现,儿童至成人的血压累积效应会增加远期肾脏损害的风险。因此,完善青少年高血压的治疗方案,提升血压控制效果十分重要。

普萘洛尔可阻滞中枢、肾上腺素能神经元,抑制肾素释放,从而发挥降血压作用。普伐他汀为3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,能竞争性抑制3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A还原酶活性,减少胆固醇的合成,调节血脂,治疗心血管疾病具有重要作用;此外,还具有抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化等多重功效,可降低血压变异性,调脂效果理想^[13]。而青少年多合并肥胖、血脂代谢异常,具有应用他汀类药物治疗的必要性。本研究结果显示,观察组患者的总有效率显著高于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗后的SBP, DBP, 24 h SSD, 24 h SCV, 24 h DSD, 24 h DCV均显著降低($P < 0.05$),且观察组均显著低于对照组($P < 0.05$),且未增加不良反应($P > 0.05$),表明该治疗方案安全、有效。

血管内皮损伤与高血压患者病情密切相关,而血管内皮受损时机体内的降解产物、活性物质均会发生异常改变^[14]。ET-1是一种血管收缩因子,能促进平滑肌细胞增殖,促进血管收缩^[15]。NO是经细胞膜扩散的气体自由基,能抑制血管收缩^[16]。高血压患者的血管弹性降低,出现血管内皮功能障碍时,ET-1水平升高,NO水平降低,ET-1/NO平衡失调,血管舒张功能降低,导致血压升高。本研究结果显示,两组患者治疗后的ET-1水平均显著降低($P < 0.05$),NO水平均显著升高($P < 0.05$),且观察组变化幅度均显著大于对照组

($P < 0.05$),表明联合治疗对维持青少年高血压患者ET-1/NO的平衡和改善血管内皮功能具有重要作用。

青少年高血压患者全身血管阻力增加,心脏排出量及心脏负荷增加,易出现左心室肥厚。青少年时期的左心室肥厚为轻度结构性改变,若能在其进展为永久性结构损害前采取有效的防治措施,有望得到逆转^[17-18]。本研究结果显示,两组患者治疗后的LVMI均显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),表明联合治疗对逆转左心室肥厚效果更显著。分析原因,普萘洛尔可降低交感神经活性,抑制心肌肥厚;普伐他汀逆转心肌肥厚的作用机制可能与抑制心肌细胞肥大,调节基质金属蛋白酶活性和基质金属蛋白酶抑制因子水平,延缓心肌间质纤维化有关。

Gal-3是一种炎性介质,由炎性细胞分泌,不仅能调节机体免疫、炎性反应,还会影响内皮细胞活性,刺激毛细血管及血管生成^[19]。此外,心肌细胞压力负荷随血压的升高而增加,而心肌细胞压力会促进Gal-3分泌,刺激成纤维细胞活化,促进巨噬细胞浸润、心肌细胞肥大、心肌间质纤维化,最终形成心肌肥厚^[20-21]。张培等^[22]的研究指出, Gal-3与LVMI呈正相关,高水平的Gal-3是左心室肥厚的独立危险因素。CPP是精氨酸加压素的羧基末端组成部分,与精氨酸加压素的变化趋势一致^[23]。精氨酸加压素分泌增加会导致血压升高,激活肾素-血管紧张素-醛固酮轴。本研究结果显示,两组患者治疗后的Gal-3和CPP水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组均显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗前后的Gal-3和CPP与LVMI变化趋势一致,推测普萘洛尔联合普伐他汀改善青少年高血压患者LVMI的作用机制可能与调节Gal-3和CPP水平有关,但其具体过程仍需进一步探究。

综上所述,普伐他汀联合普萘洛尔治疗青少年高血压的临床疗效较好,可有效控制患者的血压,改善血管内皮功能,调节Gal-3和CPP水平,逆转左心室肥厚,且安全性较高。但本研究也存在一定局限性,未讨论该联合治疗方案用于不同体质量指数(BMI)的青少年高血压患者是否存在差异,后期将进一步以青少年高血压患者BMI是否大于 24 kg/m^2 作为分组依据进行补充研究,以提高结论的可靠性和外延性。

参考文献

[1] 马淑婧,羊柳,赵敏,等. 1991-2015年中国儿童青少年血压水平及高血压检出率的变化趋势[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(2): 200.
[2] 胡佳,韩迪,海波,等. 基于中国高血压防治指南的简化方法筛查苏州市儿童青少年血压偏高的效果[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(6): 739-744.

[3] 吉晓理,罗江宾,吉晓天,等. 三亚地区儿童青少年高血压患病现状及其相关因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(10): 1731-1733.
[4] 孟毅,张玲,李嘉佳,等. 北京市房山区青少年高血压检出率及其影响因素分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(10): 17-21.
[5] 田芳,王玉霞. 郑州地区6~14岁儿童青少年高血压病的影响因素[J]. 中国卫生工程学, 2022, 21(2): 264-265.
[6] 王巍潼,欧阳范献,李军,等. 海南省6-18岁在校学生高血压现患率及其影响因素分析[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(23): 3728-3735.
[7] CHEN YF, ZHANG HQ, LIANG H, et al. Pravastatin attenuates atherosclerosis after myocardial infarction by inhibiting inflammatory Ly6Chigh monocytosis in apolipoprotein E knockout mice[J]. J Int Med Res, 2020, 48(7): 1-4.
[8] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南2018年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.
[9] 寇城坤,王琼英,李彩娥,等. 原发性高血压患者血压变异性与左心室质量指数相关系数的Meta分析[J]. 兰州大学学报(医学版), 2020, 46(6): 1-8.
[10] 钱警语,陈先侠,郑晨旻,等. 血清和肽素、半乳糖凝集素-3与妊娠期高血压疾病左心室功能下降的相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(12): 2561-2566.
[11] YAN YK, ZHANG T, LI SX, et al. Black-White Difference in the Impact of Long-Term Blood Pressure From Childhood on Adult Renal Function: The Bogalusa Heart Study[J]. Am J Hypertens, 2018, 31(12): 1300-1306.
[12] 廖月园,杨军,杨睿海,等. 儿童至成年期血压累积效应与成年期亚临床肾脏损害的关系:基于汉中青少年高血压队列研究[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(4): 340-346.
[13] 闫阳妹,吴涛,李晓英,等. 他汀类药物对青少年高血压的疗效及对血清指标、血压变异性的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(1): 33-38.
[14] KALAITZIDIS RG, ELISAF MS. Uncontrolled Hypertension and Oncology: Clinical Tips[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 16(1): 23-29.
[15] ZHAO HZ, GUO AL, WANG MM, et al. The Influence of Bosentan on MicroRNA-27a/PPAR γ /ET-1 Signaling Pathway in Pulmonary Artery Hypertension[J]. Pediatr Cardiol, 2021, 42(5): 1141-1148.
[16] BĄDZYŃSKA B, VANECKOVA I, SADOWSKI J, et al. Effects of systemic and renal intramedullary endothelin-1 receptor blockade on tissue NO and intrarenal hemodynamics in normotensive and hypertensive rats[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 910(1): 174445.
[17] 曾荣,穆以璠,郑恪扬,等. 原发性高血压患者臂间收缩压差与左心室质量指数的相关性研究[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(7): 683-687.
[18] 寇永妹,杨玉梅,陈新春,等. 唐山地区青少年超重肥胖和