

培哚普利与氨氯地平对轻中度高血压患者 血管弹性作用的比较

李 岩¹, 马淑梅²

(中国医科大学附属盛京医院 1. 老年病科, 2 心内科, 辽宁省沈阳市 110004)

[关键词] 高血压; 动脉弹性; 培哚普利; 氨氯地平

[摘要] 目的 比较培哚普利、氨氯地平两种降压药在改善高血压患者动脉弹性功能方面的差异。方法 78例高血压患者被随机分成培哚普利组(38例)和氨氯地平组(40例), 每组有36例纳入最终统计数据, 在服药前和服药1个月、6个月后应用科林波形分析仪PWV/ABI型仪器测量患者的臂踝脉搏波传导速度。结果 降压治疗后两组的收缩压、舒张压和脉压差均较治疗前明显降低($P < 0.01$); 心率则未见明显变化。臂踝脉搏波传导速度在培哚普利组和氨氯地平组治疗1个月后(分别为 $1\,572.92 \pm 230.08$ cm/s和 $1\,542.31 \pm 227.59$ cm/s)及治疗6个月后(分别为 $1\,484.92 \pm 226.59$ cm/s和 $1\,432.50 \pm 217.88$ cm/s)与治疗前(分别为 $1\,737.39 \pm 275.99$ cm/s和 $1\,765.50 \pm 294.57$ cm/s)比较均有所下降($P < 0.001$); 且治疗6个月比治疗1个月下降更显著($P < 0.001$)。与培哚普利组比, 氨氯地平组降压治疗1个月后臂踝脉搏波传导速度变化值(223.19 ± 200.65 cm/s比 164.47 ± 104.18 cm/s)及降压治疗6个月后变化值(333.00 ± 227.36 cm/s比 252.47 ± 141.26 cm/s)更显著($P < 0.01$); 降压治疗6个月与降压治疗1个月比较, 两组臂踝脉搏波传导速度均有进一步的下降($P < 0.001$)。结论 培哚普利和氨氯地平均能改善高血压患者动脉弹性功能。降压治疗1个月及6个月时, 氨氯地平改善动脉弹性的作用更为明显。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Perindopril and Amlodipine Improve Arterial Stiffness in Patients with Hypertension

LI Yan¹, and MA Shumei²

(1 Department of Gerontology; 2 Department of Cardiology, Shengjing Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Arteries Elasticity; Perindopril; Amlodipine

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of perindopril and amlodipine on improving the artery stiffness in patients with hypertension. **Methods** Patients with primary hypertension were randomly assigned to perindopril (4 mg/d) and amlodipine (5 mg/d) regimen for 6 months ($n = 36$ each). Brachial-ankle pulse wave velocity (BaPWV) was measured by an automatic brachial-ankle pulse wave velocity device before treatment, after 1 month and 6 months of treatment. **Results** Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and pulse pressure (PP) were significantly decreased in two groups ($P < 0.01$). There were no significant changes in heart rate (HR) in two groups ($P > 0.05$). After 1 month of treatment, BaPWV was significantly decreased in perindopril ($1\,572.92 \pm 230.08$ cm/s) and amlodipine group ($1\,542.31 \pm 227.59$ cm/s) compared with those before treatment ($1\,737.39 \pm 275.99$ cm/s and $1\,765.50 \pm 294.57$ cm/s respectively) ($P < 0.001$), which also occurred after 6 months of treatment ($1\,484.92 \pm 226.59$ cm/s and $1\,432.50 \pm 217.88$ cm/s respectively) ($P < 0.001$). And BaPWV was significantly decreased after 6 months of treatment compared with 1 month treatment in two groups ($P < 0.001$). The changes of BaPWV in one or six months were significantly greater in amlodipine group than in perindopril group ($P < 0.01$). The change of BaPWV was significantly greater in six months than in one month in two groups ($P < 0.001$). **Conclusion** Arterial stiffness of hypertensive patients was improved post amlodipine and perindopril therapy in proportion to therapy duration. Amlodipine is superior to perindopril on improving arterial stiffness of hypertensive patients.

高血压通过危害心、脑、肾、眼及下肢等器官病变而引起严重的并发症, 从而危害人类的健康。高

血压患者的降压治疗不仅力求将血压控制在正常水平, 同时需要逆转动脉弹性减退及内皮功能障碍等亚临床血管病变。为了改善高血压病人的预后, 需要评估药物是否对动脉僵硬具有改善功能, 指导医生合理用药。臂踝脉搏波传导速度 (brachial-ankle pulse wave velocity, BaPWV) 测量简便易行, 重复性好, 是无创性反应大动脉弹性的良好指标。国际

[收稿日期] 2009-11-19 [修回日期] 2010-03-06

[基金项目] 辽宁省自然科学基金项目 (20082091)

[作者简介] 李岩, 硕士研究生, 讲师, 研究方向为心血管疾病, E-mail为 liyan@sjhospital.org; 通讯作者马淑梅, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病, E-mail为 masm@sjhospital.org。

上关于药物降压治疗降低 BaPWV 的研究多为小样本、短期随访研究^[1-4], 结果表明血管紧张素 ① 受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂和钙通道阻滞剂均可改善动脉僵硬度。国内在 BaPWV 方面的研究较少, 而对于测定降压治疗前后高血压患者 BaPWV 变化的研究更是少有报道。本研究通过观察培哚普利和氨氯地平降压前后患者 BaPWV 的变化, 比较两种降压药在改善高血压患者动脉弹性功能方面的差异。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2007 年 1 月至 2009 年 1 月中国医科大学附属盛京医院内科收治的原发性高血压患者 78 例。所有患者根据 3 次血压测量的平均值被诊断为患有轻度或中度高血压 (收缩压 140~179 mmHg 舒张压 90~109 mmHg), 重度高血压患者不纳入研究对象。任何人都没有接受过 4 周以上的降压治疗。所有研究对象均除外继发性高血压、糖尿病、较严重的高脂血症 (需应用他汀类药物调脂治疗)、高尿酸血症、冠心病、踝臂指数 (ankle brachial index, ABI) < 0.9。此研究符合人体试验委员会制定的伦理标准, 所有受试对象均知情同意。

1.2 给药方法

78 例入选对象被随机分成培哚普利组和氨氯地平组。其中培哚普利组 38 例, 服用培哚普利 (商品名为雅施达, 法国施维雅药厂生产) 4 mg/d 氨氯地平组 40 例, 服用氨氯地平 (商品名为络活喜, 辉瑞制药有限公司生产) 5 mg/d。每例患者于早晨 1 次服用单一降压药物。2 周后, 如血压 < 140/90 mmHg 则纳入研究, 并分别继续服用培哚普利 4 mg/d 或氨氯地平 5 mg/d 至 6 个月; 如血压 > 140/90 mmHg 加倍剂量用药 2 周 (共降压治疗 4 周) 后若血压 < 140/90 mmHg 则纳入研究进行后续治疗和观察, 若仍血压 > 140/90 mmHg 则剔除。两组共有 6 例高血压患者未纳入本研究 (其中 4 例为最终血压 > 140/90 mmHg 不纳入本试验最终统计结果; 2 例为失访), 最终每组 36 例纳入本试验最终统计结果。

1.3 观察指标

所有入选对象在首次服药以后就定期进行血清生物化学试验和尿分析, 定期测量血压。在服药前和服药 1 个月、6 个月后测量患者的 BaPWV (以右上臂和右踝之间测到的脉搏波来记录), 患者均于

清晨空腹 (服用当日降压药前) 平卧休息 10 min 后进行 BaPWV 测量。

1.4 臂踝脉搏波传导速度测量方法

应用科林波形分析仪 PWV/ABI 型仪器 (BP-203RPE, 日本科林公司) 进行 BaPWV 的测量。该仪器同时记录仰卧时 BaPWV、血压、心电图和心音图。上臂波形波峰和脚踝波形波峰间的时间间隔被定义为上臂和脚踝间的时间间隔 (Tba)。BaPWV 采样点之间的距离是根据对象身高自动计算的。从胸骨上切迹到上臂的路径长度 (Lb) 以及从胸骨上切迹到脚踝的路径长度 (La) 均是用体表测量方法获得的 [$Lb = 0.2195 \times \text{身高 (cm)} - 2.0736$ $La = 0.8129 \times \text{身高 (cm)} + 12.328$]。最后, 根据以下公式计算 BaPWV: $BaPWV = (La - Lb) / Tba$

1.5 统计学分析

应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。每组降压治疗前后结果比较及两组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 基线资料

培哚普利组和氨氯地平组在年龄、性别、吸烟、体质指数 (body mass index, BMI)、心率 (HR)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、脉压 (PP)、ABI 和 BaPWV 等基线特征上差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 入选病例基线特征 ($\bar{x} \pm s$)

基线资料	氨氯地平组 ($n = 36$)	培哚普利组 ($n = 36$)	P 值
年龄 (岁)	58.28 $\pm$ 10.67	58.11 $\pm$ 10.29	0.946
男性 (例)	22 (61.11%)	21 (58.33%)	0.813
吸烟 (例)	21 (58.33%)	19 (52.78%)	0.641
BMI (kg/m^2)	25.83 $\pm$ 3.21	25.80 $\pm$ 2.53	0.961
HR (次/min)	70.97 $\pm$ 12.73	70.47 $\pm$ 10.43	0.856
SBP (mmHg)	147.39 $\pm$ 12.54	143.22 $\pm$ 11.37	0.144
DBP (mmHg)	85.78 $\pm$ 8.21	84.92 $\pm$ 7.53	0.644
PP (mmHg)	61.61 $\pm$ 14.01	58.31 $\pm$ 11.61	0.279
ABI	1.09 $\pm$ 0.10	1.11 $\pm$ 0.11	0.580
BaPWV (cm/s)	1765.50 $\pm$ 294.57	1737.39 $\pm$ 275.99	0.677

2.2 降压治疗后血压和心率变化

降压治疗 1 个月及 6 个月后培哚普利组和氨氯地平组 SBP、DBP 和 PP 均较治疗前明显降低 ($P <$

0.01); HR 则未见明显变化 ($P > 0.05$, 表 2)。降压治疗 1 个月后 SBP 变化 (ΔSBP_1)、DBP 变化 (ΔDBP_1)、PP 变化 (ΔPP_1)、HR 变化 (ΔHR_1) 以

及降压治疗 6 个月后 SBP 变化 (ΔSBP_6)、DBP 变化 (ΔDBP_6)、PP 变化 (ΔPP_6) 和 HR 变化 (ΔHR_6) 在两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

表 2 降压治疗前及降压治疗 1 个月、6 个月后各组血压参数 ($\bar{x} \pm s$)

参 数	氨氯地平组 ($n = 36$)			培哚普利组 ($n = 36$)		
	治疗前	治疗 1 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 6 个月
SBP (mmHg)	147.39 $\pm$ 12.54	134.31 $\pm$ 5.28 ^a	133.9 $\pm$ 8.37 ^a	143.22 $\pm$ 11.37	130.89 $\pm$ 6.59 ^a	129.31 $\pm$ 8.57 ^a
DBP (mmHg)	85.78 $\pm$ 8.21	80.50 $\pm$ 7.96 ^a	79.31 $\pm$ 6.78 ^a	84.92 $\pm$ 7.53	79.67 $\pm$ 7.86 ^a	79.36 $\pm$ 7.21 ^a
PP (mmHg)	61.61 $\pm$ 14.01	53.81 $\pm$ 7.52 ^a	54.39 $\pm$ 9.58 ^a	58.31 $\pm$ 11.61	51.22 $\pm$ 7.67 ^a	49.94 $\pm$ 6.05 ^a
HR (次 /min)	70.97 $\pm$ 12.3	69.64 $\pm$ 11.38	68.14 $\pm$ 10.77	70.47 $\pm$ 10.43	71.83 $\pm$ 10.40	68.50 $\pm$ 8.21

a 为 $P < 0.01$, 与治疗前比较。

表 3 降压治疗 1 个月和 6 个月后各组血压参数变化 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	氨氯地平组 ($n = 36$)	培哚普利组 ($n = 36$)	P 值
ΔSBP_1 (mmHg)	13.08 $\pm$ 12.44	12.33 $\pm$ 12.31	0.798
ΔDBP_1 (mmHg)	5.28 $\pm$ 10.33	5.25 $\pm$ 8.48	0.990
ΔPP_1 (mmHg)	7.81 $\pm$ 15.83	7.08 $\pm$ 13.68	0.837
ΔHR_1 (次 /min)	1.33 $\pm$ 18.09	1.36 $\pm$ 16.36	0.498
ΔSBP_6 (mmHg)	13.69 $\pm$ 13.34	13.92 $\pm$ 12.87	0.943
ΔDBP_6 (mmHg)	6.47 $\pm$ 11.84	5.56 $\pm$ 9.14	0.714
ΔPP_6 (mmHg)	7.22 $\pm$ 17.05	8.36 $\pm$ 12.80	0.750
ΔHR_6 (次 /min)	2.83 $\pm$ 14.82	1.97 $\pm$ 13.51	0.797

2.3 降压治疗后臂踝脉搏波传导速度变化

培哚普利组和氨氯地平组 BaPWV 在治疗 1 个月后及治疗 6 个月后与治疗前比较均有所下降 ($P < 0.001$); 且治疗 6 个月后比治疗 1 个月后更低 ($P < 0.001$; 表 4)。氨氯地平组降压治疗 1 个月后 BaPWV 变化 ($\Delta BaPWV_1$) 及降压治疗 6 个月后 BaPWV 变化 ($\Delta BaPWV_6$) 均显著高于培哚普利组 ($P < 0.01$; 表 5)。

表 4 降压治疗前后各组臂踝脉搏波传导速度 ($\bar{x} \pm s$, cm/s)

分 组	n	治疗前	治疗 1 个月	治疗 6 个月
氨氯地平组	36	1765.50 $\pm$ 294.57	1542.31 $\pm$ 227.59 ^a	1432.50 $\pm$ 217.88 ^{ab}
培哚普利组	36	1737.39 $\pm$ 275.99	1572.92 $\pm$ 230.08 ^a	1484.92 $\pm$ 226.59 ^{ab}

a 为 $P < 0.001$, 与治疗前比较; b 为 $P < 0.001$, 与治疗 1 个月比较。

表 5 降压治疗后臂踝脉搏波传导速度变化 (cm/s)

分 组	n	$\Delta BaPWV_1$	$\Delta BaPWV_6$
氨氯地平组	36	223.19 $\pm$ 200.65	333.00 $\pm$ 227.36
培哚普利组	36	164.47 $\pm$ 104.18	252.47 $\pm$ 141.26
P 值		0.005	0.008

3 讨论

血管性疾病已成为威胁人类健康的严重问题, 以动脉粥样硬化和动脉硬化为典型特征的动脉血管结构与功能病变是心肌梗死、脑卒中、外周血管病等疾病的共同病理学基础^[5]。降压治疗是控制高血压的重要手段, 但对高血压患者的治疗不仅力求将血压控制在正常水平, 同时需要逆转动脉弹性减退及内皮功能障碍等亚临床血管病变。因此, 为了改善高血压病人的预后, 不仅要降低血压, 也要降低动脉僵硬度。

作为评估动脉僵硬度的一个指标, 脉搏波传导速度 (pulse wave velocity, PWV) 的作用正日益引起重视^[6-7]。BaPWV 测量简便易行, 重复性好, 是无创性反应大动脉弹性的良好指标。PWV 是动脉僵硬度的良好指示器, 也是高血压预后的良好预报器^[8-10]。国际上关于药物降压治疗降低 BaPWV, 从而反映降压治疗改善动脉僵硬度的研究多为小样本、短期随访研究, 结果表明血管紧张素 ① 受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂和钙通道阻滞剂均可改善动脉僵硬度^[11-14]。国内在 BaPWV 方面的研究较少, 而对于测定降压治疗前后高血压病患者 BaPWV 变化的研究更是少有报道。

本研究通过观察培哚普利、氨氯地平降压治疗前后患者 BaPWV 的变化, 发现两种降压药对高血压患者动脉弹性功能都具有改善作用。BaPWV 在两组高血压患者中经降压治疗后均有明显下降, 可能机制有: ① 血压降低本身就降低了血管内压力, 使血管壁伸展程度减轻, 动脉壁张力降低, 动脉扩张性增加。② 血管紧张素转化酶抑制剂抑制了全身和血管局部的血管紧张素转化酶, 减少了血管紧张素 ② 的生成, 也减少了缓激肽的降解, 其共同结果是在血

压降低的同时,内皮功能得到了改善,血管平滑肌增生被抑制,管壁肥厚减轻,从而使动脉顺应性增加。④动脉壁环周弹性与动脉内径相关,钙通道阻滞剂使动脉内径增加,动脉扩张性增加,作用于血管平滑肌,舒张动脉壁,增加动脉弹性,抑制血管平滑肌增生。目前国际上对于氨氯地平在改善动脉弹性优于培哚普利的病理生理机制尚不清楚,可能的机制是钙通道阻滞剂直接作用于血管平滑肌,舒张动脉壁,增加动脉弹性,在短时间内对于动脉血管弹性的改善作用更为突出,但培哚普利和氨氯地平长期降压治疗,谁对动脉弹性功能的改善作用更好,有待于更大样本、长期的随访研究。

本研究由于时间、经费有限,仅随访 6 个月,初步表明培哚普利、氨氯地平存在改善动脉弹性功能的作用,而不同降压药物对于动脉弹性功能的长期作用有待更大样本、长期的随访研究。

[参考文献]

- [1] Kita T, Suzuki Y, Eto T, et al. Long-term antihypertensive therapy with benidipine improves arterial stiffness over blood pressure lowering [J].

Hypertens Res 2005 **28** 959-964

- [2] Anan F, Takahashi N, Ooie T, et al. Effects of valsartan and perindopril combination therapy on left ventricular hypertrophy and aortic arterial stiffness in patients with essential hypertension [J]. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 **61** 353-359
- [3] Uchida H, Nakamura Y, Kishihara M, et al. Practical efficacy of telmisartan for decreasing morning home blood pressure and pulse wave velocity in patients with mild-to-moderate hypertension [J]. *Hypertens Res* 2004 **27** 545-550
- [4] Takami T, Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients [J]. *Hypertens Res* 2003 **26** 609-614
- [5] 董强,张月兰,王福莉,等. 踝臂指数与心血管病危险因素的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009 **17** (1): 66-68.
- [6] 曲娜,刘晓方,王淑霞. 脉搏波速度与冠状动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007 **15** (3): 217-220
- [7] 李洁芳,袁洪,黄志军,等. 高血压合并肥胖患者脉搏波传导速度的变化及其相关影响因素分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009 **17** (5): 387-390
- [8] Amett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness a new cardiovascular risk factor [J]. *Am J Epidemiol* 1994 **140** 669-682
- [9] Lehmann ED. Clinical value of aortic pulse-wave velocity measurement [J]. *Lancet* 1999 **354** 528-529
- [10] Kubo T, Miyata M, Minagoe S, et al. A simple oscillometric technique for determining new indices of arterial distensibility [J]. *Hypertens Res* 2002 **25** 351-358

(此文编辑 许雪梅)