

## 佐匹克隆对 I 级高血压合并睡眠障碍患者血压的影响

刘科峰<sup>1</sup>, 彭忠禄<sup>2</sup>, 罗祎敏<sup>3</sup>

(1. 湘南学院基础医学院, 湖南省郴州市 423000; 2. 湘南学院药学院, 湖南省郴州市 423000;

3. 南华大学医学院, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 高血压; 睡眠障碍; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 佐匹克隆

[摘要] **目的** 观察佐匹克隆对 I 级原发性高血压合并睡眠障碍患者血压的影响, 并探讨其作用机制。**方法** 收集 I 级原发性高血压合并睡眠障碍患者, 随机分为二组, 非药物治疗组给予非药物治疗, 即建议患者改善生活习惯, 包括限盐、加强运动、戒烟酒、改善饮食结构等; 佐匹克隆组是在非药物治疗基础上加用佐匹克隆。观察和检测两组患者治疗前后匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、血压的变化情况以及血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素 II(Ang II)和醛固酮(ALD)的浓度变化。**结果** 佐匹克隆组 PSQI 随疗程的延长而明显下降, 其下降程度显著大于非药物治疗组( $P<0.001$ )。随着睡眠质量的改善, 佐匹克隆组在临床治疗第 6 周后, 其收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均显著低于同期非药物治疗组( $P<0.05, P<0.01$ )。PRA、Ang II 和 ALD 水平也均显著低于同期非药物治疗组( $P<0.001$ )。**结论** 佐匹克隆能有效降低 I 级原发性高血压合并睡眠障碍患者的血压, 作用机制可能与其降低肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The effects of zopiclone on patients of type I essential hypertension combined with dyssomnia

LIU Ke-Feng<sup>1</sup>, PENG Zhong-Lu<sup>2</sup>, LUO Yi-Min<sup>3</sup>

(1. College of Basic Medical Sciences, Xiangnan University, Chenzhou, Hunan 423000, China; 2. College of Pharmacy, Xiangnan University, Chenzhou, Hunan 423000, China; 3. School of Medicine, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Dyssomnia; Renin aniotension aldosterone system; Zopiclone

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of zopiclone on patients of type I essential hypertension combined with dyssomnia and explore its mechanism of action. **Methods** Patients with essential hypertension combined with dyssomnia were included and randomly assigned in two groups: non-drug treatment of patients were provided with lifestyle management advices including control of salt intake, physical exercise, prohibiting use of cigarettes and alcohols and improving food diversity; patients in the zopiclone group were given zopiclone along with the same lifestyle advices. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PQSI), blood pressures (BPs), plasma renin activity (PRA), blood concentration of angiotension II (Ang II) and aldosterone (ALD) before and after the treatment were compared. **Results** Zopiclone showed significant course-dependent effect of lowering PSQI and improving quality of sleep ( $P<0.05, P<0.01$ , respectively), the outcome of the zopiclone group was better than non-drug group ( $P<0.001$ ). After 6 weeks' therapy, SBP and DBP of the zopiclone group patients were lower than the non-drug group ( $P<0.05, P<0.01$ ). Meanwhile, improvements in PRA, Ang II and ALD were more significant as well compared to the non-drug group ( $P<0.05, P<0.01$ ). **Conclusion** Zopiclone is effective in controlling the blood pressures of patients with type I essential hypertension combined with dyssomnia, and deactivating RAAS by improving sleep-disorder is possibly involved in its effects.

[收稿日期] 2016-12-19

[修回日期] 2017-08-16

[基金项目] 湖南省教育厅资助科研项目(12C0893、17C1384); 湖南省重点建设学科资金资助(湘教发[2011]76号); 湖南省高校重点实验室资金资助(湘教通[2008]246号)

[作者简介] 刘科峰, 博士, 主治医师, 主要从事心血管疾病的临床研究与基础研究, E-mail 为 2874605238@qq.com。通讯作者罗祎敏, 讲师, 主要从事心脑血管及抗肿瘤药理研究, E-mail 为 124911684@qq.com。

高血压是中国患病率最高的慢性疾病,据报道患者达 2.7 亿,已然成为重要的公共卫生问题。近年来,随着国人生活质量的提高以及社会竞争和精神压力的不断增大,再加上不良的生活习惯,如中国人的饮食方式、吸烟、过量饮酒、缺少运动等,使得高血压患病率持续上升并趋向年轻化。流行病学分析显示,中青年高血压发病以 I 级高血压常见<sup>[1]</sup>,另外临床观察还发现,有许多 I 级高血压患者存在睡眠障碍的情况,这类患者单纯用非药物治疗如戒烟、戒酒、加强运动等措施往往不能使血压降至理想的范围。

诸多学者利用镇静催眠药物缓解了慢性失眠伴高血压患者的高血压症状<sup>[2-3]</sup>,显示睡眠质量对高血压发生发展的重要性。佐匹克隆是第三代非苯二氮卓类镇静催眠药物<sup>[4]</sup>,本研究在非药物治疗的基础上给予佐匹克隆以观察改善睡眠对 I 级高血压伴睡眠障碍患者血压的影响,并探讨其作用机制。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

入选 2015 年 4 月至 2016 年 5 月郴州市第四人民医院就诊的 I 级高血压合并睡眠障碍的患者 98 例,其中男 51 例,女 47 例,年龄 25~50 岁。

1.1.1 纳入标准 ①符合 1999 年 WHO-ISH 高血压诊断标准及分级:收缩压(SBP) 140~159 mmHg 或舒张压(DBP) 90~99 mmHg 为 I 级高血压。②符合睡眠障碍诊断标准:参考中国精神障碍诊断分类与标准第 2 版修订版(CCMD-2-R)失眠症标准:a.以睡眠障碍为唯一的症状,其他症状均继发于失眠,包括难以入睡、易醒、睡眠不深、多梦、疲乏或白天困倦等;b.睡眠障碍每周至少发生 3 次,并持续 1 月以上;c.失眠引起显著的苦恼,或精神活动效率下降,或妨碍社会功能;d.无躯体疾病或精神障碍。③为初次发现 I 级高血压,均未抗高血压治疗。④临床资料完整。⑤获得患者知情同意。

1.1.2 排除标准 ①继发性高血压;②匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)  $\leq 6$ ;③糖尿病;④重度心功能不全;⑤肝功能不全;⑥肾功能不全;⑦严重脑血管疾病;⑧冠心病;⑨心肌病;⑩在治疗前两周使用过抗精神病药、抗抑郁药者;⑪已知的酗酒或药物依赖者;⑫对佐匹克隆过敏或因其他原因不能使用佐匹克隆。

### 1.2 治疗方法

采用随机双盲法将入选患者分为佐匹克隆组 50 例和非药物治疗组 48 例。随机方法采用计算机数字表法。所有入选患者在在接受治疗前两周停用原有的改善睡眠质量药物。非药物治疗组从入选之日起要求改善生活方式,低盐饮食(每天 $<5$  g)、戒酒、戒烟、加强运动(每天 $>30$  min)。佐匹克隆组在改善上述生活方式的基础上每日服用佐匹克隆片(商品名三辰,齐鲁制药有限公司),每晚 7.5 mg 睡前口服。本研究观察期为 12 周。未能达到上述要求者已剔除。

### 1.3 观察指标

1.3.1 血压监测 由专门的医生负责,使用汞柱血压计测定 3 次坐位血压,取两次相近血压值的平均血压,血压测定前患者在诊室休息 10 min,每例患者均由同一医生复查血压,对两组 SBP、DBP 进行对比。

1.3.2 实验室检查 血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)、醛固酮(aldosterone, ALD)的测定要求为清晨空腹、卧床 8 h 以上的基础状态下抽取外周静脉血 2 mL,其中 PRA 及 Ang II 的测定外送至金域医学检验中心,ALD 的测定外送至达安临床检验中心,采用放射免疫的方法进行检测,PRA、Ang II、ALD 的正常范围参考值以正常人检测结果(2.5%~97.5%)制定,PRA 正常范围为每小时 0.13~1.94  $\mu\text{g/L}$ , Ang II 正常范围为 15.0~97.0 ng/L, ALD 正常范围为 12~150 ng/L。所有患者均于入选及随机治疗 3、6、12 周后对上述观察指标进行检查和复查。

1.3.3 降压效果评价 基于 2010 年修订版《中国高血压防治指南》的诊断标准,本研究将降压效果设定显效为舒张压下降 $\leq 10$  mmHg 但将至正常范围,或下降幅度 $\geq 20$  mmHg;有效为舒张压下降 $< 10$  mmHg 但未降至正常范围,或下降范围为 10~19 mmHg;无效为未达以上标准。

1.3.4 睡眠障碍程度的诊断方法 采用匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)的评估量表<sup>[5-6]</sup>,PSQI 0~6 分为无睡眠障碍;7~11 分为轻度睡眠障碍;12~16 分为中度睡眠障碍;17~21 分为重度睡眠障碍。

### 1.4 统计学处理

应用 SPSS20.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内组间差异均采用方差分析;计数资料百分率表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

治疗前,佐匹克隆组和非药物治疗组患者在年龄、性别、血压、体质指数(BMI)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、尿酸(uric acid, UA)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、PSQI分、Ang II、PRA、ALD等方面,差异均无显著性( $P>0.05$ ;表1)。

### 2.2 两组患者治疗前后 PSQI 评分的变化

在临床治疗时间内,非药物治疗组的 PSQI 无显著变化( $P>0.05$ )。与预期一致的是,佐匹克隆组的 PSQI 较治疗前明显下降( $P<0.01$ ,  $P<0.001$ ),并且疗程越长 PSQI 下降愈明显( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。与非药物治疗组的各时间段相比,佐匹克隆组的 PSQI 均显著降低( $P<0.001$ ;表2)。这些结果表明,佐匹克隆有效地改善了 I 期高血压合并睡眠障碍

患者的睡眠质量。

表 1. 两组患者临床基本资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between two groups

项 目	佐匹克隆组 (n=50)	非药物治疗组 (n=48)	P 值
年龄(岁)	40.06±15.60	39.78±16.20	0.423
男/女(例)	26/24	25/23	0.567
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.61±2.15	24.17±2.32	0.382
FBG(mmol/L)	5.52±2.16	5.71±1.97	0.674
尿酸(μmol/L)	275.0±23.5	283.0±26.9	0.632
TG(mmol/L)	1.85±1.38	1.73±1.49	0.467
TC(mmol/L)	5.93±1.67	6.04±1.45	0.523
HDLC(mmol/L)	0.92±0.21	1.03±0.29	0.068
LDLC(mmol/L)	4.01±0.82	3.87±0.76	0.175
收缩压(mmHg)	148.06±11.64	147.33±11.81	0.855
舒张压(mmHg)	93.15±9.74	92.76±10.15	0.602
PSQI(分)	15.03±4.67	14.79±4.92	0.528
Ang II (ng/L)	114.75±15.55	113.96±15.86	0.844
PRA[μg/(L·h)]	2.52±0.29	2.49±0.30	0.822
ALD (ng/L)	190.61±20.03	189.14±20.67	0.874

表 2. 两组治疗前、后 PSQI 变化(分)

Table 2. Changes of PSQI before and after treatment in two groups

分 组	n	治疗前	治疗 3 周	治疗 6 周	治疗 12 周
佐匹克隆组	50	15.03±4.67	11.84±4.35 <sup>ac</sup>	9.72±3.31 <sup>bd</sup>	7.31±2.84 <sup>bdef</sup>
非药物治疗组	48	14.79±4.92	14.81±4.57	14.62±5.13	14.94±4.33

a 为  $P<0.01$ , b 为  $P<0.001$ , 与同组治疗前比较; c 为  $P<0.01$ , d 为  $P<0.001$ , 与同期非药物治疗组比较; e 为  $P<0.05$ , 与同组治疗 6 周比较; f 为  $P<0.01$ , 与同组治疗 3 周比较。

### 2.3 两组患者治疗前后血压的变化

临床治疗 3、6 周后,非药物治疗组收缩压和舒张压水平较治疗前无显著变化( $P>0.05$ ),但在 12 周后有显著降低( $P<0.05$ ),提示改善生活习惯对血压有改善作用,但起效较慢。佐匹克隆组随着睡眠质量的改善,其 SBP 和 DBP 水平均较治疗前明显下

降( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),且随治疗疗程的延长 SBP 和 DBP 下降得愈明显( $P<0.01$ )。临床治疗 3、6 周后,佐匹克隆组 SBP 和 DBP 水平均显著低于同期非药物治疗组( $P<0.05$ ;表3)。同时在临床治疗的各时间段,佐匹克隆组降压的有效率均优于非药物治疗组( $P<0.001$ ;表4)。

表 3. 两组治疗前、后血压变化

Table 3. Changes of blood pressure before and after treatment in two groups

分 组	血压(mmHg)	治疗前	治疗 3 周	治疗 6 周	治疗 12 周
佐匹克隆组	SBP	148.06±11.64	140.64±11.33 <sup>a</sup>	134.25±10.94 <sup>bc</sup>	128.43±10.21 <sup>bcd</sup>
	DBP	93.15±9.74	87.45±9.12 <sup>a</sup>	83.25±8.66 <sup>bc</sup>	80.27±8.97 <sup>bcd</sup>
非药物治疗组	SBP	147.33±11.81	144.52±10.96	142.06±10.62	137.84±11.23 <sup>a</sup>
	DBP	92.76±10.15	90.63±9.62	88.61±9.37	85.73±9.02 <sup>a</sup>

a 为  $P<0.05$ , b 为  $P<0.01$ , 与同组治疗前比较; c 为  $P<0.05$ , 与同期非药物治疗组比较; d 为  $P<0.01$ , 与同组治疗后 3 周比较。

表 4. 两组治疗后降压疗效比较 [例(%)]

Table 4. Comparison of antihypertensive effect of two groups after treatment [n(%)]

分 组	n	时间	显效	有效	无效	总有效率(%)
佐匹克隆组	50	治疗 3 周	12(24.00)	20(40.00)	18(36.00)	64.00 <sup>a</sup>
		治疗 6 周	25(50.00)	14(28.00)	11(22.00)	78.00 <sup>a</sup>
		治疗 12 周	34(68.00)	10(20.00)	6(12.00)	88.00 <sup>a</sup>
非药物治疗组	48	治疗 3 周	2(4.17)	6(12.50)	40(83.33)	16.67
		治疗 6 周	5(10.42)	10(20.83)	33(68.75)	31.25
		治疗 12 周	10(20.83)	12(25.00)	26(54.17)	45.83

a 为  $P < 0.001$ , 与同期非药物治疗组比较。

#### 2.4 佐匹克隆对 RAAS 活性的影响

临床治疗 3、6 周后, 非药物治疗组 Ang II、PRA、ALD 水平较治疗前无明显变化( $P > 0.05$ ), 但在 12 周有显著下降( $P < 0.05$ ), 提示中长期改善生活习惯能降低 RAAS 活性。临床治疗 3、6、12 周后, 佐匹克隆组随着睡眠质量的改善, 其 Ang II、PRA、ALD 水平较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ), 且随疗程的延长上述指标下降越明显( $P <$

0.01), 提示改善生活习惯的同时服用佐匹克隆改善睡眠能更好地减轻肾素-血管紧张素对血管的收缩作用以及醛固酮的保钠保水作用, 达到降压目的。治疗 6、12 周后, 佐匹克隆组 Ang II、PRA、ALD 水平均显著低于同期非药物治疗组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ; 表 5), 提示通过提高睡眠质量能更好地降低 RAAS 活性而达到缓解或治疗高血压的作用。

表 5. 两组治疗前后 Ang II、PRA、ALD 变化

Table 5. Changes of Ang II, PRA and ALD before and after treatment in two groups

分 组		Ang II (ng/L)	PRA [ $\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$ ]	ALD (ng/L)
佐匹克隆组	治疗前	114.75±15.55	2.52±0.29	190.61±20.03
	治疗 3 周	105.35±15.13 <sup>b</sup>	2.26±0.27 <sup>a</sup>	171.52±18.93 <sup>a</sup>
	治疗 6 周	99.70±14.82 <sup>cd</sup>	2.04±0.23 <sup>bd</sup>	155.85±17.47 <sup>ce</sup>
	治疗 12 周	94.32±14.57 <sup>cef</sup>	1.81±0.20 <sup>cef</sup>	140.15±15.92 <sup>cef</sup>
非药物治疗组	治疗前	113.96±15.86	2.49±0.30	189.14±20.67
	治疗 3 周	110.78±15.69	2.41±0.28	184.22±19.76
	治疗 6 周	108.32±15.37	2.33±0.27	178.31±18.93
	治疗 12 周	105.46±14.95 <sup>a</sup>	2.24±0.25 <sup>a</sup>	169.85±18.22 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , c 为  $P < 0.001$ , 与同组治疗前比较; d 为  $P < 0.05$ , e 为  $P < 0.01$ , 与同期非药物治疗组比较; f 为  $P < 0.01$ , 与同组治疗后 3 周比较。

#### 2.5 不良反应

在治疗期间, 佐匹克隆组有 1 例患者出现嗜睡、口干症状, 2 例患者出现一过性转氨酶升高。非药物治疗组均未见不良反应。两组患者治疗期间心电图亦无异常改变。

### 3 讨 论

高血压是持续血压过高的慢性疾病, 常会引起心脏病等并发症。长期服用有效的降压药仍是目前防治高血压病的主要措施, 其预防及初期的治疗

更显重要。研究发现, 科学的生活方式和健康的行为规范是高血压防治的重要措施, 尤其对于初次确诊为 I 级原发性高血压患者<sup>[7]</sup>。临床观察发现, 不少 I 级原发性高血压伴有睡眠障碍的患者通过改善生活习惯却难以使血压控制在理想范围之内, 其原因可能是睡眠障碍得不到有效改善。本研究在非药物治疗的基础上加用佐匹克隆治疗并观察 I 级原发性高血压合并睡眠障碍患者的血压, 检测 RAAS 主要指标 PRA、Ang II 和 ALD 的改变情况。结果显示, 治疗后 3、6、12 周, 佐匹克隆组随着睡眠质量的改善, 血压较治疗前显著下降。非药物治疗

组治疗后 12 周血压较治疗前明显下降;与同期非药物治疗组比较,佐匹克隆组能更有效控制血压、降低 Ang II、PRA 和 ALD 水平,且疗程越长,效果越明显。这些结果说明, I 级高血压合并睡眠障碍患者血压的改善不仅得益于有效的非药物治疗,睡眠质量的改善起着更重要的作用,凸显了改善睡眠在该病治疗中的重要性。同时佐证了睡眠障碍引发高血压的事实及其致病机制和防治策略。

长期的睡眠障碍使得交感神经活动增强<sup>[8-9]</sup>,使儿茶酚胺类递质分泌增加并激动  $\beta_1$  受体,导致反复的精神紧张、烦躁、焦虑等情绪变化,也可使舒缩血管中枢发出以缩血管的冲动占优势,小动脉血管收缩,血流外周阻力增加而致血压升高。此外,交感神经兴奋激活的  $\beta_1$  受体也促进了 RAAS 活性<sup>[10-11]</sup>,使得 PRA、AngII 和 ALD 水平升高。其中 AngII 可作用于血管紧张素受体而产生缩血管效应,ALD 通过保钠保水促进了血压的升高与维持。本研究结果显示在非药物治疗的基础上加用佐匹克隆较非药物治疗更能有效控制血压,其作用机制与佐匹克隆通过改善睡眠质量降低交感神经活动、消除焦虑和精神紧张情绪、降低 RAAS 活性等作用相关。

高血压的防治具有长期性的特点,本研究还观察到佐匹克隆协同非药物治疗控制血压的效果随着应用时间的延长而不断增强,说明 I 级高血压合并睡眠障碍患者需要中长期服用佐匹克隆才能达到更理想的疗效。

综上所述, I 级高血压合并睡眠障碍患者非药物治疗的基础上加用佐匹克隆,随着睡眠质量的改善,其降压效果显著,而且长期服用患者耐受性好,值得在临床中推广使用。

#### [参考文献]

[1] 赵晓云,路永刚,赵海利,等. 河北省 51239 体检人群

高血压流行病学分析[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (19): 4 818-820.

- [2] 柳冰,王茜,许毓玲,等. 高血压病患者睡眠障碍应用中药与奥沙西洋治疗的临床比较[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(4): 112-115.
- [3] 李海聪,杨毅玲,马明,等. 改善睡眠障碍有助于降血压[J]. 中华高血压杂志, 2007, 15(4): 294-298.
- [4] 闫薇薇,徐国良,徐卉,等. 佐匹克隆对比艾司唑仑治疗失眠症的疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2013, 24(44): 4 151-154.
- [5] Dugas EN, Sylvestre MP, O'Loughlin EK, et al. Nicotine dependence and sleep quality in young adults[J]. Addict Behav, 2016, 65: 154-160.
- [6] George GC, Iwuanyanwu EC, Anderson KO, et al. Sleep quality and its association with fatigue, symptom burden, and mood in patients with advanced cancer in a clinic for early-phase oncology clinical trials[J]. Cancer, 2016, 122 (21): 3 401-409.
- [7] 王爱玲,陈森. 一级高血压早期非药物治疗与药物治疗比较[J]. 安徽医学, 2002, 23(6): 7-9.
- [8] Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea[J]. Circulation, 1998, 98(8): 772-776.
- [9] Cowie MR. Sleep-disordered breathing-do we have to change gears in heart failure[J]? Curr Heart Fail Rep, 2016, 13 (5): 255-265.
- [10] Pellegrino PR, Schiller AM, Haack KK, et al. Central angiotensin-II increases blood pressure and sympathetic outflow via rho kinase activation in conscious rabbits[J]. Hypertension, 2016, 68(5): 1 271-280.
- [11] Maranon RO, Reckelhoff JF. Mechanisms responsible for postmenopausal hypertension in a rat model: roles of the renal sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system [J]. Physiol Rep, 2016, 4(2): e12669.

(此文编辑 朱雯霞)