

替米沙坦联合复方丹参滴丸对原发性老年 2 级高血压患者 血压及血管内皮功能的影响

韩璐¹, 宋舜尧¹, 王梦楠¹, 李蕾², 唐勇², 陈国华²

(1. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261000; 2. 潍坊市人民医院, 山东 潍坊 261000)

摘要:目的 观察替米沙坦联合复方丹参滴丸对原发性老年 2 级高血压(中危组)患者血压及血管内皮功能的影响。方法 选取就诊于潍坊市人民医院高血压专家门诊以及保健三科病房的原发性老年 2 级高血压(中危组)患者 82 例, 年龄 65 ~ 75 岁。分为复方丹参滴丸组(观察组)41 例和替米沙坦组(对照组)41 例, 两组患者均在常规服用阿司匹林、他汀的基础上, 晨起口服 40 mg 替米沙坦, 观察组加服复方丹参滴丸每次 10 丸, 每天 3 次。疗程均为 4 周。比较各组治疗前后患者的血压、血清一氧化氮(NO)、内皮素(ET-1)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、踝肱指数(ABI)的变化。结果 与治疗前相比, 治疗后两组收缩压、舒张压均降低, 组间比较差异有统计学意义。与治疗前相比, 观察组血清 NO 升高, ET-1 降低、MMP-9 降低, ABI 升高。与对照组治疗后比较, 观察组经治疗后血清 NO 升高, ET-1 下降, ABI 降低。结论 替米沙坦联合复方丹参滴丸在降压的基础上, 能够进一步改善血管内皮功能。

关键词:替米沙坦; 复方丹参滴丸; 老年高血压; 血管内皮功能; 基质金属蛋白酶 9; 踝肱指数

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.042

Effects of telmisartan combined with Danshen dripping pills on blood pressure vascular endothelial function in patients of primary grade 2 hypertension

HAN Lu¹, SONG Shunyao¹, WANG Mengnan¹, LI Lei², TANG Yong², CHEN Guohua²

(1. Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261000, China;

2. Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261000, China)

Abstract: Objective Observation of Telmisartan combined with compound Danshen dripping pills on effect of vascular endothelial function in patients of primary grade 2 hypertension (Moderate Risk Group). **Methods** The patients ($n = 82$) with senile primary grade 2 hypertension (high risk group) were chosen from Weifang People's Hospital hypertension clinic and the third Department of health care ward there were 48 males and 34 females with age of 65-75 years old and randomly divided into the treatment group (group 1, $n = 41$) and the control group (group 2, $n = 41$). 2 groups of patients were given telmisartan (40 mg) daily in the morning, and the treatment group were additionally with Compound Danshen Dripping Pills (10 pills at a time) for 3 times daily, all for 12 weeks. The changes of blood pressure, serum NO, endothelin 1 (ET-1) and matrix metalloproteinase (MMP-9) in patients were compared between the two groups before and after treatment. **Results** Compared with the two groups before treatment, systolic BP and diastolic BP increased, ET-1 and MMP-9 decreased in group 2 compared with those before treatment. Compared with group 1, NO increased, ET-1 and MMP-9 decreased in group 2 after treatment. **Conclusion** Telmisartan combined with compound Danshen dripping pills can improve the function of vascular endothelium on the basis of reducing blood press.

Keywords: telmisartan; compound danshen dripping pills; elderly hypertension; vascular endothelial function; matrix metalloproteinase; ABI

随着中国人口老龄化的不断进展, 老年人高血压的患病率逐年增加。同时, 高血压可显著增加老年人罹患心脑血管等疾病的风险, 是老年人致死、致残的主要原因之一^[1]。笔者选取了 65 ~ 75 岁不合并或者合并 1 ~ 2 个心血管危险因素 84 例 2 级高血压患者作为研究对象, 观察其在常规服用替米

沙坦的基础上加用复方丹参滴丸后, 对收缩压、舒张压、血清一氧化氮(NO)、内皮素(ET-1)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)以及踝肱指数(ABI)的影响, 探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取就诊于潍坊市人民医院高血压专家门诊以及保健三科病房的原发性老年 2 级高血压患者 82 例, 其中男性 48 例, 女性 34 例, 年龄

65~75岁。2级高血压诊断标准参照《中国高血压防治指南》^[2]规定:160≤收缩压(SBP)≤179 mmHg和(或)100≤舒张压(DBP)≤109 mmHg。根据指南中高血压患者心血管风险水平分层,选取中危组,即:2级高血压患者无(或)合并1~2个危险因素。血瘀证诊断标准:参考中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会《实用血瘀证诊断标准》^[3],符合其中主要标准1条、或次要标准2条即可诊断血瘀证。依据主要标准每条2分,次要标准每条1分,作为血瘀证量化评分准则。血瘀证疗效判定标准依据《中药新药治疗高血压病的临床研究指导原则》^[4],根据症候评分,分为显效、有效、无效3个等级。排除标准:引起继发性高血压的疾病、H型高血压^[5]、3个月内发生过急性脑血管病或心脏疾病,严重肝肾功能不全,有活动性出血者。脱落标准:(1)用药依存性差,出现失随访者;(2)治疗期间发生严重肝肾损害、急慢性感染、急性脑血管病、恶性肿瘤等疾病者;(3)实验过程中不接受系统治疗,自己要求终止治疗者;(4)服药过程中,有出血倾向者,PT延长、某些指标潜血等;(5)服药过程中,出现肌酸、肌痛、心肌酶谱CK/CK-MB升高诊断为横纹肌溶解者;(6)对阿司匹林过敏者,不良反应严重者;(7)剔除和脱落率<10%。将82例患者按照随机数字表法分为两组,每组41例。其中观察组男23例,女18例,年龄(69.80±3.15)岁;对照组男25例,女16例,年龄(69.51±3.14)岁。

1.2 方法 治疗前,所有的患者停用原有降压药时间>2周,同时每日晨起服用安慰剂1片洗脱。测量并记录82例患者治疗前1d血压、心率、身高、体质量。采集空腹静脉血,测定安全性指标:三大常规、凝血常规、肝肾功、心肌酶谱、血脂、血糖;疗效指标:血清NO、ET-1、MMP-9;ABI统一于上午9点进行测量。基础治疗方案:所有患者均口服阿司匹林肠溶片(商品名拜阿司匹灵,国药准字H20130078,拜耳医药保健有限公司生产)0.1g,每天1次;阿托伐他汀钙片(商品名立普妥,国药准字H20051407,辉瑞制药有限公司生产)20mg,每天1次。治疗方案:2组患者每日晨起均服用替米沙坦(商品名美卡素,德国勃林格殷格翰药业有限公司生产)80mg,观察组加用复方丹参滴丸(天力士制药集团股份有限公司)每次10丸,每天3次。连续服药12周,每周测量血压、心率1次,每月监测患者三大常规、凝血常规、肝肾功能、心肌酶谱、血脂、血糖等指标。疗程结束后第1天采集空腹静脉血,测定血清NO、ET-1、MMP-9,踝肱指数统一于上午9点

进行测量。

1.3 观察指标

1.3.1 血压的测定 参照《中国血压测量指南》^[6],选取上午8:30~9:00时间段,采用台式水银血压计,安静休息5min以上,测定所有患者治疗前后SBP、DBP。

1.3.2 基本生化指标测定 由潍坊市人民医院检验科测定。

1.3.3 血管内皮功能指标测定 (1)血清NO测定:使用NO测试盒(由南京建成生物工程研究所生产)测定;(2)ET-1测定:采用ET-1 ELISA试剂盒(由江苏晶美生物科技有限公司生产)测定;(3)MMP-9:抽取空腹静脉血3mL,置于普通试管中,4000 r·min⁻¹,离心10min,收集上层血清,采用MMP-9 elisa试剂盒(由北京博胜经纬科技有限公司生产),严格按照试剂盒说明书操作测定;(4)ABI:由潍坊市人民医院健康管理中心测定。

1.4 统计学方法 采用SPSS17.0软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,组间比较采用成组 t 检验,前后比较采用配对 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前心血管危险因素比较 治疗前,2组患者年龄、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDC-C)、体质量指数(BMI)、同型半胱氨酸(Hcy)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前心血管危险因素比较/ $\bar{x} \pm s$

指标	对照组 ($n = 41$)	观察组 ($n = 41$)	t 值	P 值
年龄/岁	69.51 ± 3.14	69.80 ± 3.15	0.417	0.677
FPG/mmol · L ⁻¹	4.88 ± 0.60	4.85 ± 0.60	0.226	0.821
2hPG/mmol · L ⁻¹	6.80 ± 0.50	6.85 ± 0.49	0.457	0.649
TG/mmol · L ⁻¹	1.55 ± 0.89	1.61 ± 1.26	0.249	0.804
HDL-C/mmol · L ⁻¹	1.45 ± 0.16	1.44 ± 0.18	0.266	0.791
LDL-C/mmol · L ⁻¹	2.30 ± 0.34	2.20 ± 0.25	1.517	0.133
BMI/kg · m ⁻²	22.44 ± 3.04	22.22 ± 3.32	0.313	0.755
Hcy/μmol · L ⁻¹	9.22 ± 10.11	7.49 ± 1.12	1.089	0.283

2.2 两组患者治疗前后血压的变化情况 治疗前两组SBP、DBP差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前相比,治疗后两组收缩压、舒张压均降低,组间比较差异有统计学意义。见表2。

表2 两组治疗前后血压的变化情况/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SBP	DBP
对照组	41		
治疗前		170.29 ± 5.35	99.87 ± 6.36
治疗后		154.85 ± 4.57	91.63 ± 6.30
差值		15.4 ± 13.6	8.2 ± 14.1
配对 <i>t, P</i> 值		7.251, 0.000	3.724, 0.001
观察组	41		
治疗前		170.4 ± 4.50	101.9 ± 9.34
治疗后		140.1 ± 6.30	82.85 ± 7.24
差值		30.3 ± 12.0	19.1 ± 16.5
配对 <i>t, P</i> 值		16.168, 0.000	7.412, 0.000
两组比较(成组 <i>t, P</i> 值)			
治疗前		0.101, 0.920	1.150, 0.254
治疗后		12.135, 0.000	5.858, 0.000

2.3 两组治疗前后血清 NO、ET-1 的变化情况 治疗前两组 NO、ET-1 差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前相比,观察组血清 NO 升高, ET-1 降低。与对照组治疗后比较,观察组经治疗后血清 NO 降低, ET-1 升高,组间比较差异有统计学意义。见表 3。

表3 两组治疗前后 NO、ET-1 的变化情况/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	NO/ $\mu\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	ET-1/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	41		
治疗前		47.17 ± 4.07	135.34 ± 12.92
治疗后		58.61 ± 4.88	114.29 ± 13.48
差值		-11.44 ± 12.01	21.05 ± 12.03
配对 <i>t, P</i> 值		6.099, 0.000	11.204, 0.000
观察组	41		
治疗前		48.29 ± 4.37	133.44 ± 12.72
治疗后		68.27 ± 5.19	89.95 ± 11.98
差值		-19.98 ± 12.02	43.49 ± 13.18
配对 <i>t, P</i> 值		10.643, 0.000	21.128, 0.000
两组比较(成组 <i>t, P</i> 值)			
治疗前		1.201, 0.233	0.671, 0.504
治疗后		8.683, 0.000	8.642, 0.000

2.4 两组治疗前后血清 MMP-9、ABI 的变化情况 治疗前两组 MMP-9、ABI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前相比, MMP-9 下降、ABI 升高。与对照组治疗后比较,观察组经治疗后 MMP-9 升高, ABI 降低。组间比较差异有统计学意义。见表 4。

2.5 两组治疗前后血瘀证疗效比较 两组治疗前后血瘀证症候有效率比较差异有统计学意义。见表 5。

3 讨论

血管内皮是介于血液和血管壁之间的物理屏障,可产生多种血管活性物质,调节血管的收缩与舒张。近年来,随着研究的不断深入^[7],发现血管内皮不仅可以调节血管紧张性,还有参与炎症反

表4 两组治疗前后 mmp-9、ABI 变化情况/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	MMP-9/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	ABI
对照组	41		
治疗前		57.63 ± 5.33	1.01 ± 0.13
治疗后		45.87 ± 4.32	1.20 ± 0.13
差值		11.76 ± 5.72	-0.19 ± 0.19
配对 <i>t, P</i> 值		13.164, 0.000	6.403, 0.000
观察组	41		
治疗前		59.74 ± 5.21	1.01 ± 0.15
治疗后		42.15 ± 4.41	1.30 ± 0.11
差值		17.59 ± 7.09	-0.29 ± 0.11
配对 <i>t, P</i> 值		15.886, 0.000	16.881, 0.000
两组比较(成组 <i>t, P</i> 值)			
治疗前		1.813, 0.074	0.000, 1.000
治疗后		3.858, 0.000	3.760, 0.000

表5 两组治疗前后血瘀证疗效比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/例(%)	Z 值	P 值
对照组	41	16	8	17	24(58.5)	3.890	0.049
观察组	41	23	10	8	33(80.5)		

应、抗血栓形成等作用。血管内皮受损时会发生一系列变化导致动脉粥样硬化,最终导致心脑血管疾病的发生,因此血管内皮功能受损被认为是引发心脑血管疾病的使动环节^[8]。研究发现,高血压与血管内皮功能之间关系密切,随着血压升高,可直接导致血管内皮损伤,同时血管内皮分泌内皮素缩血管,进一步升高血压^[9],两者形成恶性循环。国外研究发现^[10],原发性高血压患者血清中 MMP-9 的水平明显高于正常血压人群, MMP-9 可直接影响血管平滑肌的形态与功能,有望成为高血压病的潜在标志分子^[11]。

高血压在祖国医学中的隶属于“眩晕、头痛”的范畴,高血压瘀血内阻症见舌质紫黯、舌有瘀点瘀斑、脉涩、头痛如刺、痛有定处、胸痛心悸、手足麻木等。对老年高血压患者的临床观察中发现,辨证分型多以血瘀证为主,原因可能是老年人常存在血液高凝状态,血液黏稠,血流运行速度慢,且同时合并多种器质性疾病,久病耗气,气血不足,气虚无力行血,易导致血瘀^[12]。因此高血压血瘀证在老年人发病中具有多种病理基础。因此,在降压的同时,更应注意对血瘀证的治疗及预防。高血压血瘀证对血管内皮损伤的作用主要是通过影响血管内皮细胞的 miRNAs,多项研究证实, miRNA-126、miRNA-155 可调控 VCAM-1 的水平,作为高血压血瘀证的机制靶点^[13]。

替米沙坦是临床常用的血管紧张素 II 受体拮抗剂,是原发性 2 级高血压的常规用药,其降压效果平稳,药物不良反应少,近年来研究发现替米沙坦在平稳降压的基础上同时能够保护血管内皮。研究发现替米沙坦可能是通过抑制晚期糖基化终末产物受体的(RAGE)表达来减轻对血管内皮的损伤^[14]。对于代谢综合征患者的研究发现,替米沙坦能够纠正胰岛素抵抗,抑制 RAAS 系统的激活,降低患者血压、血糖、血脂等,显著改善代谢综合征患者内皮依赖性血流介导的血管舒张功能(FMD)^[15]。

复方丹参滴丸自 1994 年问世以来,在临床上得到广泛关注,其中有效成分为丹参、三七、冰片,主要代谢产物为丹参素、三七皂苷 R₁ 及人参皂苷 Rg1 等,具有达峰时间短,起效迅速的特点。复方丹参滴丸的药理作用也一直是目前临床应用广泛的重要原因之一,最主要是通过抑制动脉粥样硬化斑块的形成保护血管内皮功能^[16],同时具有改善微循环、抑制血小板的聚集和黏附、抗氧化、抗炎^[17]等作用。目前关于复方丹参滴丸的临床应用也越来越广泛,从最初主要用于冠心病心绞痛的治疗及预防,随着研究的不断深入,发现其能使 PCI 术后患者左心室射血分数显著升高,降低 PCI 术后心肌缺血、心律失常的发生率^[18]。复方丹参滴丸还能显著降低糖尿病患者的尿蛋白水平^[19],同时对于老年高血压患者合并多种疾病的肾功能损害的治疗具有借鉴意义。在对冠心病血瘀证患者的研究中发现,复方丹参滴丸通过降低 Bcl-2 相关转录因子 1 mRNA 水平,调控凋亡相关基因 Bax mRNA 的表达,对冠心病血瘀证发挥治疗和保护作用^[20]。

目前,降压药物联合中成药配方应用广泛,不仅能够改善患者的用药依从性,进一步提高降压疗效,而且具有保护靶器官的作用。本次研究中,选取了血清 NO、ET-1、MMP-9、ABI 作为研究血管内皮功能的特异性指标。与治疗前相比,两组收缩压、舒张压均降低,且观察组血压较对照组显著下降,表明替米沙坦联合复方丹参滴丸优于单独应用替米沙坦的降压效果。两组患者治疗后,血清 NO、ET-1、MMP-9 值、ABI 均较治疗前改善,这与研究表明替米沙坦具有改善血管内皮功能的结论一致。与对照组比较,观察组经治疗后血清 NO 下降,ET-1 上升、MMP-9 上升、ABI 上升,说明替米沙坦与复方丹参滴丸联合应用对血管内皮的保护作用更加显著。

综上所述,替米沙坦联合复方丹参滴丸降压效果明确,不良反应少,且能够进一步改善血管内皮功能,对老年高血压患者心脑血管的保护具有重要意义。

参考文献

- [1] 胡大一,刘梅林,郭艺芳.老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2011 版)[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2012,4(2):31-39.
- [2] 刘力生.中国高血压防治指南 2010[J].中华高血压杂志,2011,19(8):701-743.
- [3] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会,陈可冀,徐浩,等.实用血瘀证诊断标准[J].中国中西医结合杂志,2016,36(10):1163.
- [4] 国家卫生部.《中药新药治疗高血压病的临床研究指导原则》(摘编之一)[J].中医临床杂志,2007,19(2):118-119.
- [5] 李建平,卢新政,霍勇,等.H 型高血压诊断与治疗专家共识[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(5):23-28.
- [6] 王文,张维忠,孙宁玲,等.中国血压测量指南[J].中华高血压杂志,2011,19(12):1100-1115.
- [7] FURCHGOTT RF,ZAWADZKI JV.The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine[J].Nature,1980,288(5789):373-376.
- [8] 裴静静,沈小梅.原发性高血压病人血管内皮功能障碍的危险因素分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(9):992-996.
- [9] OSCAR A,MELISSA B,JULIO A.Transient hypertension directly impairs endothelium-dependent vasodilation of the human microvasculature[J].Hypertension,2000,36(6):941-944.
- [10] TAN J,HUA Q,XING X,et al.Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension[J].Hypertens Res,2007,30(10):959-963.
- [11] 张明杰,李敬敏,张莉莉.基质金属蛋白酶 9 与高血压动脉重构[J].医学综述,2015,21(7):1166-1168.
- [12] 朱丹丹,陈利国.高血压血瘀证研究进展[J].中医药临床杂志,2016,28(10):1351-1354.
- [13] 黄守清.血管内皮细胞 miRNAs 与高血压病血瘀证的相关性研究进展[J].医学综述,2016,22(11):2085-2088.
- [14] 王科峰,柴林燕.替米沙坦对 AGEs 诱导人内皮细胞表达 VCAM-1 及 MCP-1 的作用和机制[J].安徽医学,2017,38(4):359-400.
- [15] 黄俊,张明霞,万欢,等.替米沙坦对代谢综合征患者血管内皮细胞功能的影响[J].临床心血管病杂志,2011,27(3):200-202.
- [16] 陈良,张梅,李长江,等.复方丹参滴丸对动脉粥样硬化粘附因子的作用[J].中国动脉硬化杂志,2007,15(2):101-104.
- [17] 王东霞,王孝铭,许晶兰.复方丹参滴丸对人血管内皮细胞功能及形态保护作用的研究[J].中国病理生理杂志,2006,22(5):933-937.
- [18] 李广平,郑心田,王怀祯,等.复方丹参滴丸对急性 ST 段抬高心肌梗死介入治疗的临床作用[J].中国介入心脏病学杂志,2011,19(1):24-28.
- [19] 陈赫军,孙红爽,方妍,等.复方丹参滴丸辅助治疗糖尿病肾病疗效的 Meta 分析[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(11):215-220.
- [20] 杨戈,姜燕,李军,等.复方丹参滴丸干预冠心病血瘀证凋亡相关基因临床分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(20):153-157.