维普资讯 http://www.cqvip.com

162-164 R544.105 R540.141 (19)

文章编号：0253-3626(2000)02-0162-03

苯拉普利与硝苯地平对高血压病自主神经活性的影响比较

罗开良，刘增长，王翼平，殷跃辉
（重庆医科大学第二临床学院心血管内科 400010）

摘 要 目的：比较苯拉普利和硝苯地平对自主神经功能的影响。方法：选择高血压病患者，随机采用苯拉普利或硝苯地平治疗两周。治疗前后记录24h动态血压和动态心电图，用以比较降压效果和心率变异指标的变化。结果：苯拉普利组18例和硝苯地平组16例获得完整复查结果。每日平均用药量：苯拉普利为16.6mg，硝苯地平为45.0mg。两组治疗后血压降低的幅度、降压显效率和总有效率均无显著差别。硝苯地平组治疗后LF、HF、SDNN和pNN_{50}降低，LF/HF比值明显升高，苯拉普利治疗后上述指标的变化与硝苯地平组截然相反。结论：苯拉普利和硝苯地平在降压作用相当的情况下，硝苯地平引起心迷走神经兴奋性显著降低，而苯拉普利使迷走神经兴奋性明显增高。

关键词 高血压；心率变异性；苯拉普利；硝苯地平
中国图书分类法分类号：R541.3；R972.4 **文献标识码**：A **收稿日期**：1998-09-23

Comparison of effects of benazepril and nifedipine on cardiac autonomic nervous activities

LUO Kailiang, et al
Department of Internal Medicine, Second College of Clinical Medicine

Abstract **Objective**: The purpose of this study is to compare the effects of nifedipine and benazepril on cardiac autonomic nervous activities in patients with essential hypertension. **Methods**: Hypertensive patients were randomly divided into two groups. One group was treated with nifedipine, the other with benazepril. Antihypertensive effects and cardiac autonomic nervous activities were measured with ambulatory blood pressure monitoring and 24-hour Holter recordings before and after two-week treatment. **Results**: Sixteen patients in nifedipine group and 18 in benazepril group finished the test. Mean doses of nifedipine and benazepril were 45.0mg /d and 16.6mg/d respectively. After 2 weeks, significant antihypertensive effects were comparable between 2 groups. The mean values of LF, HF, SDNN and pNN_{50} calculated from 24-hour Holter recordings were significantly reduced, and LF/HF was increased in nifedipine group. The changes of above parameters after benazepril treament were quite the contrary. **Conclusion**: At the similar antihypertensive efficacy, nifedipine decreased parasympathetic activity, however, benazepril increased parasympathetic activity.

Key Words Hypertension; Heart Rate Variability; Benazepril; Nifedipine

我们采用24h动态血压检查比较苯拉普利和硝苯地平的降压作用，同时用心率变异(HRV)分析方法研究这两个药对自主神经功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择门诊及住院高血压病患者，要求偶测收缩压(SBP)≥160mmHg(1kPa=7.5mmHg)和（或）舒张压(DBP)≥95mmHg。并且根据病史、体检及各种检查，排除了继发性高血压、心力衰竭、冠心病、心瓣膜病、慢性阻塞性肺病、糖尿病、心房颤动及其它各种频发异位心律失常、病态窦房结综合征。

1.2 方法

每例入选者均进行24h动态血压和动态心电图（DCG）检测，二者在同一天完成，检查前停用降压药及有关影响HRV的药物至少5个半衰期。按患者进入本研究的先后排序，单号者给予硝苯地平(山东省德州制药厂生产)10mg，每日三次；双号者给予苯拉普利(北京汽巴—嘉基制药有限公司提供)10mg，每日一次。每周至少随访患者两次，用水银柱式血压计测量血压。第七天时若DBP＜90mmHg则以原剂量继续治疗，否则剂量加倍。治疗2周后重复24h动态心电图和动态血压检查。降压效果按White等[1]提出的标准判定：治疗后昼夜血压超过正常高限的次数90%以上降低至正常高限以下为显效，50%～90%为有效，＜50%为无效。

DCG采用三通道磁带记录仪，受检者于上午8～10时至

作者介绍：罗开良（1946-06出生），男，教授

维普资讯 http://www.cqvip.com

次日8～10时连续监测24h，记录资料输入美国GP9000型DCG分析系统，经自动识别窦性心搏，剔除所有异位心搏前后的R-R间期及较前一心动周期延长20%以上的R-R间期，并经人工重新校正确认后用分析系统内的HRV软件作数据处理、获得系列的HRV指标。我们选择有代表意义的指标进行统计分析，它们是SDNN、pNN_{50}、LF、HF和LF/HF比值。

动态血压采用美国TM2420型携带式动态血压自动记录仪，测压时间间隔设定为30min，持续24h。将记录的结果转入微机，自动进行数据处理，分别计算24hSBP、DBP的平均值及标准差。对部分可信度差的数据，分析时均自动予以舍弃，舍弃标准为：SBP＞260mmHg或＜70mmHg；DBP＞150mmHg或＜40mmHg；脉压差＞150mmHg或＜20mmHg。如果有效的血压读数未达到监测次数的80%以上，则重做或从本研究中剔出。

计量资料用$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较用t检验或x^2检验，配对资料用配对t检验。

2 结 果

表1 一般临床情况比较

项 目	硝苯地平组	苯拉普利组	P
例 数（例）	16	18	＞0.05
年 龄（岁）	52.5±6.7	50.5±6.4	＞0.05
性别（男/女）	11 / 5	8 / 10	＞0.05
高血压Ⅰ期/Ⅱ期(例)	12 / 4	14 / 4	＞0.05
室上性早搏	7±3	5±3	＞0.05
室性早搏	11±6	8±4	＞0.05
时 间（min）*	1399±21	1406±18	＞0.05

注：*动态心电图有效记录时间

硝苯地平组获完整复查结果者16例，其中高血压Ⅰ期12例，Ⅱ期4例；男11例，女5例；年龄52.5±6.7岁；每日平均用药量为45.0mg(30～60mg)。苯拉普利组获完整复查结果者18例，其中高血压Ⅰ期14例，Ⅱ期4例；男8例，女10例；年龄50.5±6.4岁；每日平均用药量为16.6mg(10～20mg)。

两组的平均年龄、男女性别比例、高血压Ⅰ期和Ⅱ期的比例、DCG有效记录时间以及室上性早搏和室性早搏数量平均值均无显著差别（表1）。治疗前的心率、血压、SDNN、pNN_{50}、LF、HF及LF/HF在两组也没有明显的差别（P>0.05，表2）。

治疗后SBP在硝苯地平组和苯拉普利组分别下降20.9和16.9mmHg，DBP分别下降10.4和9.4mmHg，治疗前后比较有显著的统计学差异（P<0.001，表2）。显效率在两组分别为50%和44%，总有效率分别为94%和89%；降压幅度和有效率在两组之间均无显著差别(P>0.05)。SBP和DBP的标准差在硝苯地平组治疗后轻度增加，苯拉普利组轻度降低，但其变化幅度均没有统计学意义(P>0.05，表2)。

LF、HF、SDNN、pNN_{50}在硝苯地平组治疗后明显降低(P<0.001)，但在苯拉普利组却明显升高(P<0.001)；LF/HF在硝苯地平组治疗后明显增高(P<0.001)，而在苯拉普利组却明显降低(P<0.001)。两组的平均心率在治疗前后无明显改变(P>0.05，表2）。

3 讨 论

硝苯地平和苯拉普利经过适当的剂量调整，均

表2 硝苯地平、苯拉普利治疗前后血压及频、时域参数比较（$\bar{x}\pm s$）

	硝苯地平 *(n=16)*		苯拉普利 *(n=18)*	
	前	后	前	后
HR(bmp)	76±11	79±6	78±9	79±7
SBP(mmHg)	159.5±12.8	138.6±9.8*	159.6±17.2	142.7±11.6*
DBP(mmHg)	97.6±1.23	87.2±4.9*	97.9±7.1	88.5±4.1*
SBPSD(mmHg)	15.8±4.0	17.3±4.3	17.5±4.9	15.0±4.6
DBPSD(mmHg)	10.5±2.0	11.3±2.5	12.0±2.6	11.3±3.8
LF(ms2/Hz)	347.8±222.1	327.7±219.3*	288.8±131.9	463.8±217.7*
HF(ms2/Hz)	112.6±69.46	77.97±49.82*	90.70±42.90	191.3±104.2*
LF/HF	3.31±0.84	4.47±1.14*	3.27±0.76	2.85±1.64*
SDNN(ms)	116.5±21.56	97.37±23.85*	104.7±20.39	135.8±25.57*
pNN50(%)	3.37±3.11	1.18±2.14*	1.94±2.07	6.55±4.23*

*与治疗前比较 P<0.001

维普资讯 http://www.cqvip.com

获得了较为满意的降压效果。硝苯地平组和苯拉普利组治疗后的血压降低幅度、按White标准所计算的显效率和有效率均比较接近，说明苯拉普利（10～20mg/d）和硝苯地平（30～60mg）的短期降压效果相似。但是，两药对高血压病自主神经活性的影响却截然相反，硝苯地平治疗后SDNN、pNN50、LF和HF均较治疗前明显降低，而苯拉普利治疗后上述指标均明显升高；LF/HF在硝苯地平治疗后升高，在苯拉普利治疗后降低。

过去的研究表明，pNN50和HF均反映迷走神经张力的高低[2]，SDNN受到交感神经和迷走神经的共同调节，交感神经兴奋性增高和迷走神经兴奋性降低均使SDNN降低[3]，LF虽然也受到交感神经和迷走神经的双重调节，但是交感神经兴奋性增高和迷走神经兴奋性增高均可使LF的功率增加[4]。从上述分析不难理解，硝苯地平治疗后pNN50和HF降低，说明迷走神经兴奋性下降，SDNN降低与迷走神经兴奋性降低相符合，但不排除伴有交感神经兴奋。事实上，迷走神经和交感神经之间总是保持此消彼长的关系，由于LF也同时降低，说明迷走神经兴奋性降低起主要作用。LF降低的程度远小于前述的其它三个指标，可能是交感神经兴奋性增高部分抵消了迷走神经兴奋性降低对LF的影响。LF/HF在硝苯地平治疗后增大，是HF的降低幅度大于LF的降低幅度所致。苯拉普利治疗后SDNN、pNN50，LF和HF均较治疗前明显升高，LF/HF在治疗后明显降低，说明该药引起迷走神经兴奋性增高和交感神经兴奋性降低。

治疗高血压病的目的，不仅是控制血压，而且要防治心、脑、肾并发症，减少心血管病的发病率和死亡率，改善患者生活质量。本文结果显示苯拉普利在有效降压的同时，对心脏自主神经活性产生明显有益的影响，这种作用可能与ACEI减少血管紧张素II生成的作用有关系，而不是苯拉普利所特有，因为文献中已有关于卡托普利[5]、阿拉普利（Alacepril）[6]、川多普利（Trandolapril）[7]及赖西普利（Lisinopril）[8]等ACEI制剂使交感神经活性减低的研究报告。ACEI还有逆转心肌肥厚、增加胰岛素敏感性、预防动脉粥样硬化、保护心肌缺血再灌注损伤等作用，因此，ACEI是较为理想的降压药。短效钙拮抗剂（如硝苯地平胶囊）虽然能有效控制血压，但明显地恶化高血压病患者已经紊乱的心脏自主神经功能。文献报道，硝苯地平明显增加高血压患者心肌梗塞的发病率[9]和急性心肌梗塞早期的病死率[10]。还有作者报导硝苯地平单用治疗心绞痛时，大约14%的患者心绞痛反而增加[11]。这些不良作用被认为与硝苯地平引起的周围血管阻力快速改变和交感神经活性增高有关系。短效硝苯地平在急性心肌梗塞后不应常规使用已成为共识；至于作为降压治疗，虽然尚未达成一致结论，但在进一步获得它的安全性资料之前，最好不将其作为首选药物，即使要用，建议与β受体阻滞剂或ACEI联合应用，以对抗其激活神经体液的副作用，或者选择长效的钙拮抗剂。

参 考 文 献

[1] White WB, Morganroth J. Usefulness of ambulatory monitoring of blood pressure in assessing antihypertensive therapy[J]. Am J Cardiol, 1989; 63: 94~98

[2] Bigger JT, Albrecht P, Steinman RL, et al. Comparision of time- and frequency domain-based measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recordings after myocardial infarction[J]. Am J Cardiol[J]. 1989; 64: 535

[3] Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1987; 59: 256

[4] Akselrod S, Gordon D, Andrew UF, et al. Power spectral analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control[J]. Science, 1981; 213: 220

[5] Roble RG, Villa E, Santirso R, et al. Effects of catopril on sympathetic activity, lipid and carbohydrate metabolism in a model of obesity-induced hypertension in dogs[J]. Am J Hypertens. 1994; 5:116~124

[6] Saitoh M, Migakoda H, Kitamura H, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, alacepril, on cardiovascular and sympathetic nervous responses to mental stress in patients with essential hypertension[J]. Intern Med. 1993; 32: 691~697

[7] De-champlain J, Yacine H, Le-Blanc R, et al. Effects of trandopril on the sympatheic tone and reactivity in system hypertension[J]. Am J Cardiol, 1994; 73: 18~25

[8] Petretta M, Bonadure D, Marciano F, et al. Effects of 1 year of Lisinopril treatment on cardiac autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy[J]. Hypertension, 1996; 27: 330~338

[9] Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies[J]. JAMA, 1995; 274:620~625

[10] Opie LH, Messerli FH. Nifedipine and mortality[J]. Circulation, 1995; 92 :1068~1073

[11] Stone PH, Muller JE, Turi ZG, et al. Efficacy of nifedipine therapy in patients with refractory of coronary vasospasm[J]. Am Heart J 1983;106:644~648