维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1990年第15卷第1期

原发性高血压药物干预的临床研究

第一医院内科心血管组 雷 寒 陈运贞 陈家香 林晓光 李永安 王玉芝

提 要 本文报告133例轻、中度原发性高血压患者服用巯甲丙脯酸、硝苯吡啶、心得安及双塞的降压效果、血浆肾素水平及血流动力学指标。结果发现，硝苯吡啶降低血压，改善血流动力学效应最佳。其有效率达93.62%，优于巯甲丙脯酸组（74.29%）心得安组（47.37%）和双塞治疗组（87.5%）

关键词 原发性高血压；巯甲丙脯酸；硝苯吡啶

高血压病在国内外均属常见病、多发病，其患病率居成人心血管病之首位。临床研究证明，积极的降压治疗将减少心血管病的病死率与脑血管併发症的发生[1]。由于降压疗法几乎属终身性，大量前瞻性高血压药物干预试验的结果促使人们对不同药物的治疗价值予以重新评价。长期作为降压基石的噻嗪类利尿剂由于其严重副作用而面临危机，从新的降压药物中寻找新的第一线降压药物已是当务之急。本文旨在（1）为转换酶抑制剂巯甲丙脯酸、钙通道阻滞剂硝苯吡啶、β——受体阻滞剂心得安及利尿剂双氢克尿塞（简称双塞）的临床应用提供资料。（2）对四种药物的降压特点予以评价。（3）探讨硝苯吡啶作为高血压病第一线降压药物的可能性。（4）评价肾素——血管紧张素—醛固酮系统(RAAS)在指导高血压治疗中的地位。

对象与方法

1. 病例选择 从1986年4月～87年2月在我院高血压专科门诊中，凡自愿参加并能坚持定期随访的Ⅰ、Ⅱ期高血压病例（按WHO标准）共155例纳入研究。治疗前经详细病史询问，全面体检，X线胸透，心电图、眼底、血尿常规，血脂、血糖及肝肾功能检查，以除外继发性高血压。研究结束时，临床资料比较齐全可供分析者共133例，其中男80例，女53例；平均年龄52岁；高血压病Ⅰ期53例，Ⅱ期80例。

2. 研究方案及给药方法 全部病例除有心得安禁忌症者不列入心得安组外，均严格按照随机分组原则分在巯甲丙脯酸组，（12.5～25mg，2～3次/日）；硝苯吡啶组（10～20mg，2～3次/日）；心得安组（10mg，2～3次/日）和双塞组（12.5～25mg，2～3次/日）四个药物治疗组。进入研究前停用全部降压药物两周，代之以安慰剂，日常生活习惯保持不变。治疗期间，给病人的处方均采用代号。

3. 观察方法 全部病例均在高血压专科门诊建档并进行每周一次的定期随访。届时测量血压，了解药物副作用，调整药物剂量。血压由对病情及用药情况均不了解的专人以专用血压计定时测量（下午2:30～5:30），治疗前及用药后6～8周对下列指标进行复查（检测者不了解病情）：

（1） 超声心动图（采用日产Aloka SSD—110型）作M型超声心动图并同步记录心电、心音，经摄片放大后测算心脏收缩及舒张功能。

（2） 微分阻抗（采用国营亚光电工厂生产的SCXW—1血流阻抗微分仪）检查与测算CO[心输出量]、CI[心脏指数]、SWI[每搏作功指数，PEP/LVET、TPR[总外周阻力]、C[血管顺应性]。

（3） 血浆肾素活性（PRA）测定采用速尿卧立位作激发值，用放免法测定，由北京海军总医院提供药盒。本实验室正常值范围为1.25～3.5ng/

维普资讯 http://www.cqvip.com

ml/h。凡高于上限者为高肾素型，低于下限者为低肾素型。

（4）白细胞K、Na、Ca含量测定[1]抽取静脉血10ml，用葡聚糖沉降法分出白细胞，以^{125}I—HSA求出细胞间液纠正值，用日产AA--646原子吸收分光光度计测定。

4. **疗效评定** 按1979年郑洲会议标准[3]。

5. **统计学处理** 各类药物治疗前后观察指标的比较均采用t检验；药物疗效间的比较用卡方分析，两因素间关系用直线相关分析。

结　果

1. 降压疗效（表 1）

巯组　男20例、女15例，平均年龄51岁；高血压病Ⅰ期16例，Ⅱ期19例。本组显效19例，有效7例，无效9例，总有效率74.3%。

硝组　男23例，女24例，平均年龄54岁。高血压病Ⅰ期15例，Ⅱ期32例。本组显效34例，有效10例，无效3例，总有效率93.62%。收缩压的下降幅度与用药前血压高度呈正相关（r=0.543，p<0.05）。

心组　男14例，女5例，平均年龄51岁；高血压病Ⅰ期8例，Ⅱ期11例。本组显效8例，有效1例，无效10例，总有效率47.37%。

双塞组　男23例，女9例，平均年龄52岁；Ⅰ期14例、Ⅱ期18例。本组显效17例，有效11例，无效4例，总有效率87.5%。

硝组总有效率明显高于巯组和心组（p<0.05和p<0.005），而与双塞组无明显统计学差别（p>0.5）。

2. 药物干预与血浆肾素间的相互关系

133例患者中，111例作了血浆肾素活性。其中低肾素型75例占67.5%，26例为正肾素型占23.42%，高肾素型10例占9%。四种药物治疗后，肾素均有不同程度的增高，但双塞所致肾素的升高有统计学差别（治疗前为0806ng/ml/h，治疗后升高到17.3ng/ml/h，p<0.05）

相关分析发现，巯甲丙脯酸治疗组舒张压的降压幅度与治疗前PRA呈正相关（r=0.3035，p<0.05），35例患者中高肾素型3例，治疗后舒张压平均下降2.57kpa；正肾素型11例，治疗后平均下降1.96kpa；低肾素型21例，治疗后平均下降1.41kpa。高肾素型与低肾素型间的降压幅度有明显差别（p<0.05）。

硝苯吡啶治疗组的降压效果与PRA无相关性，不同肾素型，各年龄组均显示良好的降压效应。心得安的降压效果与PRA呈正相关（SBP：r=0.499，p<0.05；DBP：r=0.5037，p<0.05）。双塞治疗组收缩压的下降幅度与治疗前PRA呈显著负相关（r=−0.584，p<0.001），进一步分析的结果表明，双塞组有30例作了治疗前PRA检查的患者中，低肾素型21例，治疗后收缩压平

表 1　四种药物的降压效应（$\bar{X}\pm SD$）

组别	例数	总有效率(%)	收缩压 (Kpa)			舒张压 (Kpa)		
			治疗前	治疗后	下降幅度	治疗前	治疗后	下降幅度
巯	35	74.3	21.7±1.86	18.89±2.39	2.79±1.99	13.57±1.2	11.97±1.46	1.6±1.06
硝	47	93.6	21.8±2.66	17.56±2.26	4.26±1.99	13.3±0.93	11.17±1.33	2.13±1.06
心	19	47.4	21.7±1.99	19.68±3.86	1.99±2.66	13.7±0.93	12.64±1.99	0.93±1.46
双	32	87.5	22.34±2.26	17.69±2.66	4.66±1.99	13.43±1.06	11.57±1.2	1.73±1.06

※　治疗前后血压均有统计学差别P<0.05～P<0.001

维普资讯 http://www.cqvip.com

均下降5.47kpa；正肾素型7例，收缩压平均下降3.46kpa；高肾素型2例，治疗后收缩压平均下降1.6kpa，三者间有明显统计学差别（$p<0.05\sim p<0.01$）。

3. 药物干预前后白细胞K、Na、Ca含量的变化

部份病例作了白细胞K、Na、Ca含量测定，具备治疗前后数据的共50例。三种药物干预后白细胞内离子显示不同的变化（表2）。

4. 血流动力学变化

88例作了微分阻抗复查，其中巯组19例，硝组37例，心组7例，双塞组25例；超声复查的病例中，仅40例治疗前后的图像均较清晰，其中巯组9例，硝组17例，心组5例，双塞组9例。四种药物治疗后血流动力学均有不同程度的改善（表3）。

5. 副作用

本文所用四种降压药物在整个研究过程中，均能较好地为病人接受，副作用少而轻。巯甲丙脯酸治疗的35例中，3例感胸闷、恶心、食欲减退，治疗期间复查血常规均在正常范围，尿常规未见蛋白、管型等异常变化。硝苯吡啶组47例中，10例感颜面发烧、潮红，2例感心悸、睡眠欠佳，经减量或继续用药过程中减轻。心得安19例中，2例出现头晕、乏力，2例因心率太慢而停药。双塞治疗组中，当剂量达75mg/d时，6例出现软弱、乏力、心悸心慌。用药期间因故未能复查血生化值（血脂、血糖）故难以评价药物在这方面的副作用。

讨　论

1. 高血压病第一线降压药物的选择

高血压病药物治疗的选择有多种方法，或根据经验，或基于血流动力学特点，或根据肾素分型，而临床应用最广泛并占主导地位的则是阶梯式治疗方案。此方案首选利尿剂作为第一线药物。本文资料双塞降压的总有效率达87.5%，收缩压的下降幅度与PRA呈负相关，对低肾素型效果较好。利尿剂除了通过削减容量而出现降压作用外，还存在其它的降压作用机制，人们推测此类药物对细胞膜离子转运机制可能有直接作用[4]。本文资料显示双塞可以降低高血压患者白细胞内Na、Ca含量，降低总外周阻力，增加血管顺应性，这为双塞通过影响细胞膜离子转运而发挥其降压作用提供了一个重要的佐证。由于降压疗法几乎属于终身性，长期服用双塞所致生化改变[5,6]，包括电解质、脂质、尿酸及糖的代谢紊乱，越来越引起人们的关注。因而双塞作为降压的第一线首选药物已不适宜。

心得安是一种具有代表性的非选择性β—受体阻滞剂，作用机理复杂，血流动力学

表2　巯甲丙脯酸、硝苯吡啶、双塞干预后白细胞K、Na、Ca含量变化

（mmol/K·W·W）

组别	例数	K 治疗前	K 治疗后	P	Na 治疗前	Na 治疗后	P	Ca 治疗前	Ca 治疗后	P
巯组	14	57.3 ±12.76	60.9 ±15	NS	33.16 ±10.11	26.75 ±11.02	<0.05	18.71 ±10.31	16.07 ±6.23	NS
硝组	23	57.86 ±12.08	59.97 ±12.79	NS	32.64 ±12.78	25.12 ±6.24	<0.01	19.09 ±7.62	15.93 ±5.43	<0.025
双组	13	59.62 ±12	61.38 ±13.93	NS	33.39 ±9.86	25.27 ±7.94	<0.01	21.03 ±5.73	17.13 ±6.27	<0.025

表3　　不同降压药物对血流动力学的影响

方法	观察指标	巯甲丙脯酸		硝苯吡啶		心得安		双塞	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
微分阻抗法	HR	75.58±16.97	75.61±11.85	68.27±11	72.7±10.9	76±13.7	74.14±13.8	73.88±10.46	74.96±10.8
	CO	3.74±1.35	3.81±1.48	3.78±1.49	4.2±1.72*	4.8±0.82	5.06±1.5	4.04±1.55	4.08±0.96
	CI	2.37±0.88	2.43±1.04	2.32±0.86	2.52±0.95	2.77±0.38	2.9±0.87	2.51±0.86	2.54±0.62
	PEP/∠VET	0.23±0.07	0.36±0.33*	0.25±0.09	0.24±0.08	0.25±0.05	0.24±0.04	0.25±0.07	0.26±0.07
	SWI	55.69±25	51.4±21.8	57.9±26.9	50.4±27.8**	55.5±7.7	57.28±15.9	56.9±21.8	49.4±15.4*
	TPR	2843±1147	2605±1017	2983±1533	2366±1124**	1894±417	1807±578	2609±777	2182±611*
	C	1.1±0.6	1.14±0.5	1.09±0.67	1.37±1.14	1.74±0.9	1.81±0.99	0.87±0.38	1.37±0.6*
超声法	mWS	372.8±157	271±134	432±114	292±87**	485±118	371±77*	437±119	281±77**
	RFR	67.22±36.92	354.9±181**	155.8±78.4	273±93.5*	144±90.3	298.6±66*	126±51	323±153**
	RFT	267±28	112.6±28**	263±52	115±24**	238±40	124±18*	243±28	109±28*
	AFT	102.8±52	117±45	104±57	150±49*	60±24	170±54*	80±27	108±48

*：$P<0.05$　　**：$P<0.001$

HR，心率(次/分)、Co，心输出量(升/分)、CI，心脏指数(升/分/米²)、SWI，每搏作功指数(克、米/搏/米²)、TPR，总外周阻力(达因、秒、厘米⁻⁵)、C，血管顺应性(ml/Torr)、mWS，平均壁应力(mmHg)、RFR，快速充盈率(%)、RFT，快速充盈时间(msec)、AFT，心房充盈时间(msec)

维普资讯 http://www.cqvip.com

维普资讯 http://www.cqvip.com

效应各家报道不一。本文心得安治疗后除左室舒张功能略有改善外，心脏泵血功能及血管功能在用药前后未出现有意义的变化。Buhter等认为[7]：高血压患者对各类β—受体阻滞剂（选择性和非选择性）显示出相似的效应模式，即高肾素型反应良好，正常肾素型次之，低肾素反应差。本文结果，心得安的降压效果与PRA呈正相关，可符合上述观点，但未发现治疗后PRA下降，与文献报告不同，可能与用药剂量偏小有关。在我国，高血压患者的PRA呈偏低水平的连续性分布，本组资料低肾素型占67.5%，所以，心得安的降压效果差，总有效率仅47.37%。

巯甲丙脯酸主要通过抑制血管紧张素转换酶活性，减少血管紧张素Ⅱ的产生而发挥其降压作用。本文资料巯甲丙脯酸的降压效应与PRA呈正相关，高肾素型反应最好，总有效率达74.29%，血流动力学效应主要使心脏舒张功能改善。文献资料及本文结果均表明，巯甲丙脯酸是一种较好的降压药物，但由于其价格昂贵，长期应用可致白细胞减少及蛋白尿等副作用。因此，该药作为第一线药物常规应用似应慎重。

硝苯吡啶作为钙通道阻滞剂中具有代表性的药物，在高血压的治疗中倍受人们的厚爱。本研究中，单独给硝苯吡啶10mg，每日2～3次，降压效果良好，总有效率达93.62%，使收缩压平均下降4.26Kpa，舒张压平均下降2.13Kpa，降压效应与PRA无相性而与用药前血压高度呈正相关（$r=0.543, p<0.001$），部份病人维持治疗期间，每日5～10mg，可使血压保持在正常水平，而且对那些曾用巯甲丙脯酸，心得安、双塞治疗无效者，用硝苯吡啶仍然有效，副作用少而轻。虽有文献报道[8]：硝苯吡啶较其它钙通道阻滞剂有更强的血管扩张作用而引起反射性心动过速，但本文资料硝苯吡啶治疗前后心率无明显改变（$p>0.5$），与多数结果一致。Mcleay等认为，服用硝苯吡啶后心率未持续增加的原因可能是由于慢性治疗过程中，主动脉压力反射重建的原故[9]。血流动力学检查结果表明，服用硝苯吡啶后，CO增加，TPR、SWI明显下降，心脏舒张功能改善。SWI的减少和mWS的降低可减少心肌氧耗，对心脏颇有裨益。CO的增加和TPR的下降将从根本上克服高血压的血流动力学异常。此外，硝苯吡啶还可降低高血压患者白细胞内Na、Ca含量，在高血压细胞膜离子转运学说的发病机制上具有较强的针对性。

总之，硝苯吡啶较其它几种降压药物具有更加优良的降压效应，使用安全，降压可靠，副作用少，不受肾素水平和年龄的影响，在进一步观察远期疗效及副作用后，该药有可能替代利尿剂作为第一线降压药物在临床上推广应用。

2. RAAS在指导高血压治疗中地位的再评价

70年代初期，Laragh等提出了用肾素对原发性高血压进行分型以判断预后和指导治疗。他们认为[10]，不同肾素类型揭示了发生高血压的不同机制，代表了血管收缩因素与容量因素参与的程度，因而在治疗上可采用抗肾素疗法和耗钠治疗，这一理论在一定范围内反应了药物治疗的某种规律。本文资料中，巯甲丙脯酸、心得安对高肾素型的疗效较好，双塞对低肾素型的降压效果较好也印证了这种规律性。但是高血压是由多种病因，通过多种途径所引起，通过RAA发挥其降压效应的药物仅是小部份，大部份药物是通过其它机制发挥作用的。本文所用硝苯吡啶的主要作用机理是阻滞钙的内流，松弛血管平滑肌，降低外周阻力，47例随机治疗的效果与PRA无相关性，肾素分型对它的应用不存在指导意义；其次，PRA在人群中呈连续性分布，简单将其划为高、正常、低肾素型在很大程度上是人为的；更重要的是肾素分型在方法学上尚不够稳定可靠[11]。总之，肾素分型对合理治疗的指导意义并没有Laragh所提示的那么重要。

维普资讯 http://www.cqvip.com

参 考 文 献

[1] Amery A, et al. Lancet 1985,1:1349

[2] Baron DN, et al. Clin Sci 1969,37:205

[3] 心血管病流行病学及人群防治汇报讨论会中华心血管病杂志 1979; 7:81

[4] Connell JMC. TIPS 1986; (10):412

[5] Hollifield JW. Am J Med 1986; 80(supple 4A):8

[6] Lasser NL, et al. Am J Med 1984; 76(2A):52

[7] Buhler F, et al. Am J Cardiol 1975; 36:653

[8] Bonaduce D, et al. Am Heart J 1983; 105:865

[9] Mcleay RAB, et al. Circulation 1983; 67:1084

[10] Larajh JH, et al. Am J Med 1972; 52:638

[11] 黎磊石, 等. 中华内科杂志 1981; 20:650

CLINICAL STUDY OF ESSENTIAL HYPERTENSION WITH DRUG INTERVENTION

Lei Han et al

(Dept. of Internal Medicine, The First Hospital)

133 patients with mild to moderate essential hypertension were treated with captopril, nifedipine, propranolol and hydrochlorothiazide respectively. The effects of these drugs on plasma renin activity(PRA), hemodynamic parameters and response to antihypertensive drugs were reported.

It was shown that nifedipine is the best drug for decreasing blood pressure and improving hemodynamic parameters. Effectiveness in the group with nifedipine was 93.62%, it was more effective than captopril group(74.29%), propranolol group(47.37%)and hydrochlorothiazide group(87.5%). Our study have not shown any correlation between antihypertensive effect and PRA levels in nifedipine group.

Our data indicated that nifedipine is generallly effective and well tolerated, causing a significant lowering of blood pressure without severe side effects. It may be recommended as a Firststep antihypertensive agent for patients with mild to moderate hypertension

KEY WORDS Hypertension, Nifedipine, Captopril

简 讯

全国高等医学检验专业校际协作委员会

全国高等医学检验专业校际协作委员会于1988年在天津召开第五届校际会上成立，经与会代表充分酝酿和讨论，于10月20日选举产生理事会，并由理事会进行协商，选出了第一届理事长和理事。

理事长 康格非（重庆医科大学）

副理事长 天津第二医学院 大连医学院

理事 华西医科大学 重庆医科大学 上海医科大学 天津第二医学院 湖南医科大学 吉林医学院 镇江医学院 海军医学专科学校 湖北药检专科学校 空军医学专科学校 北京医科大学 大连医学院 四川卫生管理干部学院 上海第二医科大学

会员 蚌埠医学院 张家口医学院 青岛医学院 温州医学院 福建医学院 鸡西煤炭职工医学院 河南医科大学 湖南职工医学院 江西医学院 南京军区医学院 南京铁道医学院 九江医专 广州卫生管理干部学院 广州医学院 贵阳医学院 广西右江民族医学院 第三军医大学 大连大学医专 湛江医学院 成都军区军医学校 北京职工医学院 北京军区医学校 新疆卫生厅职工医大 石家庄医专及14个理事单位，共38所院校。