

氨氯地平联合依那普利/叶酸对 H 型高血压的疗效及其与 EL 和 APN 的关系

李庆辉¹, 谭碧峰², 杨天伦³, 彭再如¹, 刘存根¹, 马海明⁴, 曾朝辉⁵

1. 湖南农业大学医院心内科, 湖南 长沙 410128; 2. 湖南医药学院第一附属医院心内科, 湖南 怀化 418000;
3. 中南大学湘雅医院心内科, 湖南 长沙 410008; 4. 湖南农业大学动物科学技术学院, 湖南 长沙 410128;
5. 湖南农业大学科研处, 湖南 长沙 410128

摘要: **目的** 观察氨氯地平联合马来酸依那普利/叶酸片(依叶片)对 H 型高血压的疗效,探讨 H 型高血压患者血清内皮脂肪酶(EL)和脂联素(APN)水平变化与疗效的关系。**方法** 将 90 例 H 型高血压患者随机分成氨氯地平组 30 例,依叶组 30 例,氨氯地平+依叶组 30 例,分别予以口服氨氯地平片、依叶片、氨氯地平片+依叶片治疗 6 个月,另选择 30 例健康人作为对照组。观察用药前后各组患者的血压,血清 EL、APN 及血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平。**结果** H 型高血压患者治疗前血清 EL 水平显著高于对照组,血清 APN 水平显著低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);治疗 6 个月后,氨氯地平组、依叶组和氨氯地平+依叶组患者血压均得到有效控制,血清 EL 水平显著降低,血清 APN 水平显著升高(P 均 < 0.01),但氨氯地平+依叶组均优于氨氯地平组和依叶组(P 均 < 0.05)。**结论** 氨氯地平、依叶片及氨氯地平联合依叶片均能有效控制血压,降低血清 EL 含量和升高 APN 含量,但氨氯地平+依叶片效果更明显,提示 EL 和 APN 参与了 H 型高血压的发生、发展,可以作为判断 H 型高血压严重程度的指标。

关键词: H 型高血压; 内皮脂肪酶; 脂联素; 马来酸依那普利/叶酸片; 氨氯地平片

中图分类号: R 544.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)05-0594-04

Effect of amlodipine combined with enalapril maleate/folic acid on control of blood pressure and its association with EL and APN in patients with H-type hypertension

LI Qing-hui*, TAN Bi-feng, Yang Tian-lun, PENG Zai-ru, LIU Cun-geng, MA Hai-ming, ZENG Zhao-hui

* Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Hunan Agricultural University, Changsha, Hunan 410128, China

Corresponding author: TAN Bi-feng, E-mail: lqh127@163.com

Abstract: Objective To observe the efficacy of amlodipine combined with enalapril maleate/folic acid tablets (enalapril/folic acid tablets) on controlling blood pressure in the treatment of H-type hypertension patients and explore the relationship between the efficacy and the changes of serum endothelial lipase (EL) and adiponectin (APN). **Methods** Ninety H-type hypertension patients were randomly divided into amlodipine treatment group, enalapril/folic acid treatment group and amlodipine plus enalapril/folic acid treatment group ($n = 30$ each), and amlodipine tablets, enalapril/folic acid tablets and amlodipine tablets plus enalapril/folic acid tablets were respectively given for six months. Thirty healthy subjects were selected as control group. The levels of blood pressure, the serum EL, APN and plasma homocysteine (Hcy) levels before and after medication were observed. **Results** Before treatment, compared with control group, the serum EL level significantly increased, and serum APN level decreased in H-type hypertension patients (all $P < 0.01$). After treatment, hypertension level was effectively controlled in all patients of H-type hypertension of three groups. Compared with pre-treatment, serum EL level significantly decreased, and serum APN level significantly increased in amlodipine group, enalapril/folic acid group and amlodipine plus enalapril/folic acid group (all $P < 0.01$), while these effects in amlodipine plus enalapril/folic acid group were all significant superior to amlodipine group and enalapril/folic acid group (all $P < 0.05$). **Conclusions** The blood pressure in H-type hypertension patients can effectively be controlled with amlodipine, enalapril/folic acid and

amlodipine combined with enalapril/folic acid. After treatment, the level of serum EL decreased, and the level of serum APN increased, but the effects of amlodipine combined with enalapril/folic acid are better. The EL and APN might be involved in the occurrence and development of H-type hypertension and may be served as the indexes for judging the severity of H-type hypertension.

Key words: H-type hypertension; Endothelial lipase; Adiponectin; Enalapril maleate/folic acid tablets; Amlodipine

H 型高血压是指伴有血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)升高($\geq 10 \mu\text{mol/L}$)的原发性高血压^[1]。高血压和高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是导致心脑血管事件的两个可干预的重要独立危险因素^[2]。目前研究表明,脂肪细胞分泌的心血管活性调节因子的异常与高血压发生、发展的关系十分密切,内皮脂肪酶(EL)和脂联素(APN)与脂蛋白代谢、动脉粥样硬化有着密切的关系,推测 EL 和 APN 可能在 H 型高血压的发生、发展中起着重要的作用^[3-4]。目前有关钙离子拮抗剂联合血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)在对 H 型高血压患者降压同时对血清 EL 及 APN 水平的影响报道甚少。本研究分别采用氨氯地平、马来酸依那普利/叶酸片(依叶片)和氨氯地平+依叶片治疗轻、中度 H 型高血压患者,观察三种治疗方案对血压的影响,探讨氨氯地平和依叶片对 H 型高血压患者血清 EL 和 APN 含量的影响及其与疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2015 年 2 月在湖南医药学院第一附属医院心内科确诊为 H 型高血压的患者 90 例,年龄 30~70(51.6 ± 3.5)岁,其中男 61 例,女 29 例。诊断标准参照《中国高血压防治指南 2010》静息状态下非同日 3 次测量收缩压(SBP) $\geq 140 \text{ mm Hg}$ 和(或)舒张压(DBP) $\geq 90 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$),且 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 。排除继发性高血压,3 级高血压,严重肝、肾功能不全,严重充血性心力衰竭,糖尿病,高钾血症,肿瘤,脑卒中,不愿接受随访者及对研究药物有过敏和明确禁忌证的患者。90 例患者随机分为氨氯地平组 30 例,依叶组 30 例,氨氯地平+依叶组 30 例。各组基线资料比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。见表 1。另选同期 30 例健康体检正常者为对照组。所有入选者均为自愿参加本研究工作并签署知情同意书,且近两周未服用调脂药物、抗炎类药物以及叶酸和维生素 B 族药物。

1.2 研究方法

1.2.1 服药方法 目前正在服用降压药的高血压病患者停用一切降压药物,经过 2 周的洗脱期,改用本

表 1 3 组患者基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	氨氯地平组 ($n=30$)	依叶组 ($n=30$)	氨氯地平+依叶组 ($n=30$)
年龄(岁)	56.74 \pm 9.52	57.91 \pm 9.26	57.51 \pm 8.78
性别(例,男/女)	19/11	20/10	22/8
BMI(kg/m^2)	23.47 \pm 1.26	22.92 \pm 2.48	23.55 \pm 1.77
TG(mmol/L)	2.21 \pm 0.56	2.17 \pm 0.72	2.18 \pm 0.59
TC(mmol/L)	4.39 \pm 0.64	4.31 \pm 0.53	4.37 \pm 0.47
HDL-C(mmol/L)	1.87 \pm 0.53	1.96 \pm 0.28	1.92 \pm 0.25
LDL-C(mmol/L)	2.03 \pm 0.22	1.94 \pm 0.17	1.96 \pm 0.29
FPG(mmol/L)	4.95 \pm 0.42	4.99 \pm 0.53	4.93 \pm 0.80
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	19.54 \pm 3.86	20.19 \pm 5.34	18.23 \pm 4.17
SBP(mm Hg)	149.03 \pm 5.67	149.10 \pm 5.11	150.10 \pm 6.47
DBP(mm Hg)	90.47 \pm 5.99	90.96 \pm 6.04	90.93 \pm 5.48

研究所用药物,新发病例没有服用降压药的患者直接服用研究药物。氨氯地平组:口服氨氯地平片 5 mg(北京赛科药业有限责任公司产品,5 mg/片);依叶组:口服依叶片 5 mg/0.4 mg(深圳奥萨制药有限公司出品,5 mg/0.4 mg/片);氨氯地平+依叶组:口服氨氯地平片 5 mg,依叶片 5 mg/0.4 mg;均为早晨 1 次;治疗 4 周后,血压达标者按原方案继续服药治疗,如若血压未达标[SBP $>140 \text{ mm Hg}$ 和(或)DBP $>90 \text{ mm Hg}$],将原治疗剂量加 1/2 倍,第 2 个月末,血压仍未达标者,将原治疗剂量加倍,全部治疗时间为 6 个月。在治疗过程中,每 2 周随访 1 次,并监测血压和询问服药期间有无不良反应。

1.2.2 检测指标 研究对象在服用降压药前 1 d 和服药 6 个月后的清晨用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 EL 和 APN 含量,均取清晨空腹静脉全血 10 ml,静置 2 h 后,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 以 3 000 r/min,离心 15 min,分离血清,置于 EP 管放于 -70 $^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱中待测。EL 和 APN 试剂盒由美国 Phoenix Pharmaceuticals Inc 提供,检测方法严格按试剂盒说明书要求进行。两组对象均在治疗前后常规检测肝肾功能、电解质、血糖、血脂。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件包进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,疗效分析时,同组治疗前后采用配对样本 t 检验,组间比较采用方差分析,计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 H 型高血压组与对照组相关临床资料的比较

H 型高血压组和对照组年龄、体质指数 (BMI)、空腹血糖 (FPG)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 等比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 但 H 型高血压组的总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 显著高于对照组 (P 均 < 0.01), 血清 EL 和 Hcy 水平显著高于对照组, 而血清 APN 水平显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。见表 2。

2.2 各组治疗前后血压及 Hcy 水平比较 氨氯地平组、依叶组及氨氯地平 + 依叶组患者经治疗 6 个月后, SBP、DBP 较治疗前明显改善, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.01), 其中氨氯地平 + 依叶组的 SBP、DBP 均明显低于氨氯地平组和依叶组 (P 均 < 0.05), 而氨氯地平组和依叶组相比较无显著差异 (P 均 > 0.05)。治疗后依叶组及氨氯地平 + 依叶组血浆 Hcy 较治疗前明显降低 (P 均 < 0.05), 但两组组间比较无明显差异 ($P > 0.05$); 氨氯地平组血浆 Hcy 下降不明显。见表 3。

2.3 各组治疗前后血清 EL 水平变化 治疗前氨氯地平组、依叶组及氨氯地平 + 依叶组的血清 EL 水平分别为: (377.80 ± 50.93) $\mu\text{g/L}$ 、(376.38 ± 47.19) $\mu\text{g/L}$ 及 (381.66 ± 51.88) $\mu\text{g/L}$; 治疗 6 个月后分别为: (340.11 ± 71.71) $\mu\text{g/L}$ 、(344.59 ± 65.14) $\mu\text{g/L}$ 及 (306.32 ± 48.53) $\mu\text{g/L}$, 3 组治疗前后比较差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05), 3 组治疗后比较, 氨氯地平 + 依叶组血清 EL 水平明显低于氨氯地平组和依叶组 (P 均 < 0.05), 但氨氯地平组和依叶组组间比较无明显差异 ($P > 0.05$)。见图 1。

2.4 各组治疗前后血清 APN 水平变化 治疗前氨氯地平组、依叶组及氨氯地平 + 依叶组的血清 APN 水平分别为: (5.07 ± 0.59) mg/L 、(5.12 ± 0.56) mg/L 及 (5.14 ± 0.58) mg/L ; 治疗 6 个月后分别为: (5.11 ± 0.65) mg/L 、(5.44 ± 0.60) mg/L 及 (5.75 ± 0.65) mg/L , 同组治疗前后比较, 氨氯地平组无明显差异, 依叶组和氨氯地平 + 依叶组差异有统计学意义 (P 均 < 0.05); 3 组治疗后比较, 氨氯地平 + 依叶组和依叶组血清 APN 水平明显高于氨氯地平组 (P 均 < 0.05), 但氨氯地平 + 依叶组和依叶组组间比较无明显差异 ($P > 0.05$)。见图 2。

2.5 不良反应及随访情况 氨氯地平组: 治疗过程中有 1 例出现踝部轻度水肿, 1 例颜面潮红, 均不影响治疗; 依叶组: 治疗过程中有 1 例出现轻度咳嗽, 不影响治疗; 氨氯地平 + 依叶组: 有 1 例出现轻度咳嗽, 头痛, 不影响治疗。各组均未发现因不良反应而中断治疗的病例。所有患者治疗前后肝肾功能、血糖、血脂、电解质均无明显异常改变。

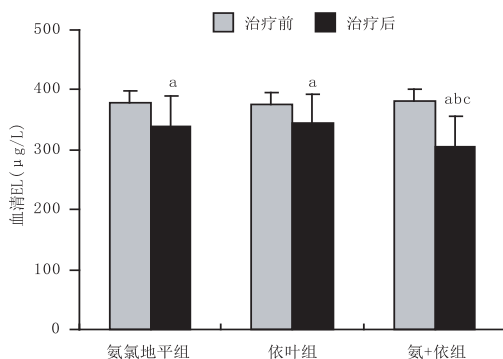
表 2 H 型高血压组与对照组相关临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	H 型高血压组 ($n=90$)	对照组 ($n=30$)	P 值
年龄 (岁)	57.38 \pm 9.25	57.77 \pm 9.58	> 0.05
BMI (kg/m^2)	23.34 \pm 1.95	22.65 \pm 1.64	> 0.05
TG (mmol/L)	2.19 \pm 0.60	2.06 \pm 0.35	> 0.05
TC (mmol/L)	4.35 \pm 0.73	3.99 \pm 0.47	< 0.01
HDL-C (mmol/L)	1.91 \pm 0.33	1.86 \pm 0.23	> 0.05
LDL-C (mmol/L)	1.97 \pm 0.23	1.76 \pm 0.29	< 0.01
FPG (mmol/L)	4.96 \pm 0.66	4.78 \pm 0.48	> 0.05
EL ($\mu\text{g/L}$)	424.67 \pm 37.26	301.37 \pm 33.48	< 0.01
APN (mg/L)	5.22 \pm 0.57	8.30 \pm 0.52	< 0.01
Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	33.19 \pm 5.34	9.29 \pm 1.17	< 0.01

表 3 3 组治疗前后血压、血浆 Hcy 比较 ($\bar{x} \pm s$)

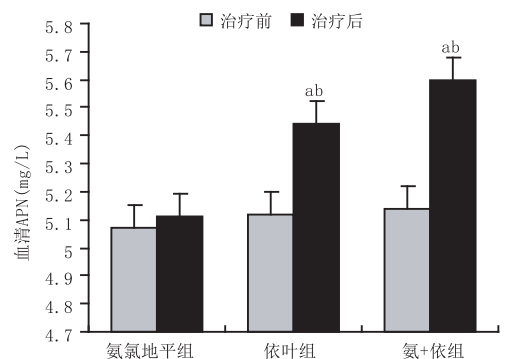
指标	氨氯地平组 ($n=30$)		依叶组 ($n=30$)		氨氯地平 + 依叶组 ($n=30$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SBP (mm Hg)	149.03 \pm 5.67	124.43 \pm 5.73 ^a	149.10 \pm 5.11	123.80 \pm 5.69 ^a	150.10 \pm 6.47	119.60 \pm 5.97 ^{abc}
DBP (mm Hg)	90.47 \pm 5.99	77.57 \pm 5.46 ^a	90.96 \pm 6.04	77.50 \pm 5.62 ^a	90.93 \pm 5.48	72.53 \pm 5.95 ^{abc}
Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	19.54 \pm 3.86	18.97 \pm 2.83	20.19 \pm 5.34	16.12 \pm 3.12 ^{ab}	18.23 \pm 4.17	14.77 \pm 3.79 ^{ab}

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.01$; 与氨氯地平组治疗后比较, ^b $P < 0.05$; 与依叶组治疗后比较, ^c $P < 0.05$ 。



注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与氨氯地平组治疗后比较, ^b $P < 0.05$; 与依叶组治疗后比较, ^c $P < 0.05$ 。

图 1 3 组治疗前后血清 EL 水平变化



注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与氨氯地平组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

图 2 3 组治疗前后血清 APN 水平变化

3 讨论

近年来,高血压引起的心血管系统内分泌、旁分泌、自分泌平衡失调的发病机制研究取得了重要进展。研究表明,EL 是一种脂蛋白脂肪酶,其具有较强的磷脂酶活性和较弱的三酰甘油酶活性,其与高血压、脂质代谢异常及胰岛素抵抗等密切相关^[3]。基础和临床研究证明,APN 是脂肪细胞特异性分泌的一种血浆激素蛋白,除了通过增加胰岛素敏感性来改善血压水平外,还可通过抑制交感神经活性,抑制血管平滑肌细胞增殖,改善血管内皮功能和抑制炎症反应等途径来干预高血压的发生和发展^[5-6]。本课题组既往研究表明,高血压病患者血清 APN 水平较血压正常者低并且与收缩压、舒张压呈负相关;而血清 EL 水平存在高表达,且与收缩压呈正相关^[6]。

本研究结果发现,H 型高血压患者经治疗 6 个月后,血压均能得到满意控制,且无明显不良反应发生;与治疗前比较,3 组患者的 EL 水平明显降低,但氨氯地平 + 依叶组下降更显著。研究表明,ACEI 具有增加 APN 水平的作用,而氨氯地平不具有该作用^[7]。本研究也表明,在氨氯地平组,APN 水平与治疗前比较无明显差异,与 Yilmaz 等^[8]研究报道一致。而在依叶组和氨氯地平 + 依叶组,APN 明显升高,氨氯地平 + 依叶组的 EL 水平下降与 APN 水平升高明显优于依叶片组,提示依叶联合氨氯地平具有显著改善 H 型高血压患者内皮细胞分泌 EL 与 APN 的作用,并且优于单一用药。高 Hcy 可加重自由基及血管内皮损伤,增加高血压患者卒中的发生率^[9],因此,对于 H 型高血压患者,必须降低 Hcy 水平,单独降压对于 H 型高血压患者所带来的获益是不充分的。本研究结果表明,经降压达标后,依叶组和氨氯地平 + 依叶组的 Hcy 水平均较治疗前明显降低。

我国原发性高血压患者中约 75% 属于 H 型高血压,高血压与 HHcy 在导致心脑血管事件上具有显著协同作用^[10],H 型高血压患者心脑血管事件的发生率比单纯高血压患者高出约 5 倍,较正常人群高出 25 ~ 30 倍^[11]。研究表明,高血压与 HHcy 均可造成血管内膜损伤,又可诱发已损伤的血管内膜处的血小板粘附和聚集,还可增加氧化应激、炎症反应及单核细胞对内皮的粘附,从而促进动脉粥样硬化和胰岛素抵抗的发生发展^[7,12]。本研究结果显示,H 型高血压患者 TC 和 LDL-C 显著高于对照组,提示 H 型高血压病患者多存在血脂代谢紊乱。此外,H 型高血压患者血清 EL 水平显著高于对照组,而血清 APN 水平显著低于对照组,提示 H 型高血压患者体内脂肪细胞分

泌的心血管活性调节因子参与了高血压的发生发展。对于 H 型高血压的治疗,选用有利于改善 EL 与 APN 水平的降压药物,可使 H 型高血压患者获得更大的益处。但是,EL 和 APN 与 H 型高血压的相关作用机制,仍有待大型临床研究来进一步证实。

综上所述,依叶片联合氨氯地平治疗 H 型高血压患者的降压效果显著优于单一用药。本研究结果显示,EL 和 APN 参与了 H 型高血压的发生发展,可将其作为预测和评估病情的一项临床指标。由于本研究的样本量偏小,随访时间较短,存在一定的局限性,有条件可进行多中心大规模临床试验研究,以便更好的为控制 H 型高血压提供充分的循证医学证据。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701 - 743.
- [2] 傅广, 马丽霞, 汤华, 等. H 型高血压患者同型半胱氨酸与血压变异性和炎症介质的相关性 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(3): 345 - 348.
- [3] Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, et al. Endothelial lipase is increased in vivo by inflammation in humans [J]. Circulation, 2008, 117(5): 678 - 685.
- [4] 李庆辉, 杨天伦, 谭碧峰, 等. 原发性高血压患者血清 apelin 水平变化及临床意义 [J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(11): 1197.
- [5] Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is all independent risk factor for hypertension [J]. Hypertens, 2004, 43(6): 1318 - 1323.
- [6] 谭碧峰, 李庆辉, 俞群军, 等. 替米沙坦与贝那普利对原发性高血压患者血清内脂脂肪酶和脂联素水平的影响 [J]. 医学临床研究, 2012, 29(7): 1267 - 1269.
- [7] 刘佳, 徐媛, 高霞, 等. 高同型半胱氨酸血症对原发性高血压患者冠状动脉内皮功能的影响 [J]. 中国循环杂志, 2013, 28(8): 576 - 580.
- [8] Yilmaz MI, Sonmez A, Caglar K, et al. Effect of antihypertensive agents on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome [J]. Nephrology (Carlton), 2007, 12(2): 147 - 153.
- [9] Cao C, Hu J, Dong Y, et al. Gender differences in the risk factors for endothelial dysfunction in chinese hypertensive patients; homocysteine is an independent risk factor in females [J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0118686.
- [10] 王利, 徐敏, 罗细珍, 等. H 型高血压患者的血压变异性的研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(1): 74 - 75.
- [11] 邱爽, 杨波, 平海芹, 等. 叶酸联合降压药预防 H 型高血压患者脑卒中的系统分析 [J]. 中国心血管病研究, 2015, 13(8): 723 - 726.
- [12] Li Y, Zhang H, Jiang C, et al. Hyperhomocysteinemia promotes insulin resistance by inducing endoplasmic reticulum stress in adipose tissue [J]. J Biol Chem, 2013, 288(14): 9583 - 9592.