

睡前服用缬沙坦氢氯噻嗪对非杓型高血压患者动态动脉硬化指数及尿微量白蛋白的影响

张倩辉¹, 张志梅², 王立立¹, 党懿¹, 李树仁¹

1. 河北省人民医院心脏中心, 河北 石家庄 050000; 2. 河北省人民医院内分泌科, 河北 石家庄 050000

摘要: **目的** 探讨不同时间应用缬沙坦氢氯噻嗪片对非杓型高血压患者动态动脉硬化指数(AASI)及尿微量白蛋白(MAU)的影响。**方法** 纳入 2015 年 6 月至 2017 年 3 月就诊于河北省人民医院新诊断的 80 例 1~2 级非杓型高血压患者,采用随机化编码表法分为晨起服药组和睡前服药组各 40 例,分别在晨起或睡前服用缬沙坦氢氯噻嗪片(每片含缬沙坦 80 mg 及氢氯噻嗪 12.5 mg),所有患者治疗前及治疗 12 周后进行动态血压监测并记录 AASI 值,检测 MAU。AASI 定义为 1 减去 24 h 舒张压(24 hMDBP)和收缩压(24 hMSBP)的回归系数。MAU 定义为男性尿蛋白/肌酐比 ≥ 22 mg/g,或者女性尿蛋白/肌酐比 ≥ 31 mg/g。**结果** 晨起服药组和睡前服药组患者治疗后 24 hMSBP、24 hMDBP 较治疗前均显著降低(P 均 < 0.01),治疗后 AASI、MAU 较治疗前降低(P 均 < 0.05);服药后两组间 24 hMSBP、24 hMDBP 差异无统计学意义(P 均 > 0.05),治疗后睡前服药组 AASI、MAU 较晨起服药组降低(P 均 < 0.05)。**结论** 晨起或睡前服用缬沙坦氢氯噻嗪片均能明显降低非杓型原发性高血压患者的全天血压,改善 AASI、MAU 水平;不同时间服用缬沙坦氢氯噻嗪对 24 hMSBP、24 hMDBP 无影响,但睡前服药较晨起服药改善非杓型高血压患者的 AASI、MAU 水平更显著。

关键词: 血压节律; 动态动脉硬化指数; 尿微量白蛋白; 缬沙坦; 氢氯噻嗪

中图分类号: R 544.1 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)04-0482-04

Effect of valsartan hydrochlorothiazide administered before bedtime on ambulatory arterial stiffness index and microalbuminuria in patients with non-dipper hypertension

ZHANG Qian-hui*, ZHANG Zhi-mei, WANG Li-li, DANG Yi, LI Shu-ren

* Heart Center, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Corresponding author: WANG Li-li, E-mail: myclient@126.com

Abstract: Objective To investigate the effect of valsartan hydrochlorothiazide administered at different time on ambulatory arterial stiffness index (AASI) and microalbuminuria (MAU) in patients with non-dipper hypertension. **Methods** Eighty patients with grade 1-2 non-dipper hypertension were randomly divided into morning medication group ($n=40$) and bedtime medication group ($n=40$). Valsartan hydrochlorothiazide tablets (contain 80 mg valsartan and 12.5 mg hydrochlorothiazide) were taken in the morning or before bedtime, respectively. All patients were monitored by ambulatory blood pressure monitoring before treatment and 12 weeks after treatment. AASI values were recorded and MAU was detected. **Results** The mean systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), AASI and MAU in two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). There was no significant difference in 24 hMSBP and 24 hMDBP between the two groups after taking medicine (all $P > 0.05$). After treatment, AASI and MAU in the bedtime medication group were lower than those in the morning medication group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Taking valsartan hydrochlorothiazide tablets in the morning or before bedtime can significantly reduce the whole-day blood pressure, and improve AASI and MAU in patients with non-dipper hypertension. Taking valsartan hydrochlorothiazide at different time has no effect on the average SBP and DBP of 24 hours, but taking valsartan hydrochlorothiazide before bedtime significantly improve AASI and MAU in patients with non-dipper hypertension compared with taking valsartan hydrochlorothiazide in the morning.

Key words: Blood pressure rhythm; Ambulatory arterial stiffness index; Microalbuminuria; Valsartan; Hydrochlorothiazide

Fund program: Key Topics of Medical Science Research in Hebei Province (20170006)

高血压是心脑血管等多种疾病发生的重要危险因素。越来越多的证据提示血压节律异常时发生心脑血管事件、肾功能受损及心血管死亡的风险显著增加,该风险独立于血压水平之外^[1]。传统高血压治疗方案关注血压的数值,对血压的昼夜节律、药物的药代动力学关注不足,造成高血压治疗存在残余风险,影响高血压患者预后。因此在关注降压达标的同时,根据血压节律予以个体化治疗,最大程度降低患者靶器官损害,已成为高血压治疗的重要目标之一。动态动脉硬化指数(ambulatory arterial stiffness index, AASI)是监测动脉硬化程度的指标,与高血压导致的动脉硬化、左心室肥厚、血栓栓塞事件、尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)有良好的相关性^[2-3]。MAU既是全身性血管内皮受损的重要标志,也是高血压早期肾损害的敏感指标。目前有关降压药物的时间治疗学对非杓型高血压患者 AASI、MAU 影响的研究鲜见报道。本研究通过不同时间服用缬沙坦氢氯噻嗪,观察对非杓型高血压病患者血压、AASI 及 MAU 的影响,从而为非杓型高血压患者的治疗提供参考依据和思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选 2015 年 6 月至 2017 年 3 月就诊于河北省人民医院新诊断的高血压患者 80 例,其中男 51 例,女 29 例,年龄(60.1 ± 8.5)岁。入选标准:(1)首次确诊符合 2010 年《中国高血压防治指南》规定的原发性 1~2 级高血压的诊断标准;(2)根据动态血压监测符合非杓型高血压,即夜间收缩压(SBP)和(或)舒张压(DBP)较日间血压值下降 ≤ 10%。排除标准:(1)继发性高血压、1 型糖尿病;(2)急性脑血管事件、脑卒中病史(< 6 个月);(3)3 级(SBP ≥ 180 mm Hg 和(或)DBP ≥ 110 mm Hg);(4)临床心血管疾病病史;(5)目前患有慢性肾脏疾病(血肌酐 > 133 μmol · L⁻¹)或近 2 年内患有严重的肝病及肝功能不全;(6)甲状腺功能异常、妊娠或哺乳期妇女、严重贫血、肿瘤;(7)对缬沙坦、氢氯噻嗪过敏或不能耐受者;(8)滥用药物、嗜酒、倒夜班。研究获医院伦理委员会批准,参加患者均签署知情同意书。

1.2 试验方案 采取随机化编码表将患者分为晨起服药组和睡前服药组各 40 例,分别于 6:00 ~ 8:00 和

20:00 ~ 22:00 服用缬沙坦氢氯噻嗪片,连续服用 12 周。试验所用药物缬沙坦氢氯噻嗪片(每片含缬沙坦 80 mg 及氢氯噻嗪 12.5 mg,生产批号:1608015),由华润赛科药业提供。研究对象分别于研究始末行动态血压及其他相关指标的检测。

1.2.1 动态血压监测(ABPM)方法 于研究始末采用上海群天 PI200D-B 动态血压监测仪对受试者进行监测,具体方法如下:袖带缚于受试者右上臂,患者休息 15 ~ 30 min 后启动第 1 次血压测定,设定日间(6:00 ~ 22:00)每 30 min、夜间(22:01 ~ 6:00)每 60 min 测压一次。受试患者日常活动不受限制,但应避免剧烈活动和情绪激动。由于 ABPM 的局限性,有少数血压读数可信度差,应予舍弃。ABPM 舍弃标准:SBP > 260 mm Hg 或 < 70 mm Hg。DBP > 150 mm Hg 或 < 40 mm Hg。脉压 > 150 mm Hg 或 < 20 mm Hg。24 h 内有效的监测次数不应小于应获得次数的 90%。通过 24 h ABPM 获得数据:24 h 平均收缩压(24 hMSBP)、24 h 平均舒张压(24 hMDBP)。夜间血压下降率(ΔMBP)的计算:ΔMBP = [白天平均值(DMBP) - 夜间平均值(NMBP)] / DMBP × 100 %。

1.2.2 AASI 的测量方法 根据 24 h 动态监测获得平均血压,以舒张压为因变量,收缩压为自变量进行线性回归分析,AASI = 1 - 回归系数。其值越接近 1,动脉硬化程度越严重。

1.2.3 生化指标的检测 收集入选患者的临床资料,包括年龄、性别、身高、体重、SBP、DBP。生化指标包括总胆固醇(TC)、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(LDL-C)和空腹血糖(FBG)。

1.2.4 MAU 的检测 同时收集清晨第一次清洁中段尿 3 ~ 5 ml。使用美国 BECKMAN CX7 全自动生化分析仪测定尿肌酐水平,采用颗粒增强免疫比浊法(美国 BECKMAN CX7)测定 MAU 水平计算尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)。当男性 UACR ≥ 22 mg/g 或女性 UACR ≥ 31 mg/g 定义为 MAU 阳性。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计软件处理分析数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后比较用配对样本 *t* 检验;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 两组基本资料 共 83 例患者入选,晨起服药组

有 1 例患者服药后出现头痛、头昏不良反应,继续服药 1 周后逐渐缓解;1 例出现低血压反应停药并剔除;睡前服药组患者均无药物相关不良反应。因依从性欠佳,两组各有 1 例被剔除,共剔除 3 例,其余患者均顺利完成 ABPM。晨起服药组 40 例,睡前服药组 40 例。两组研究对象的年龄、体质指数(BMI)、24 hMSBP、24 hMDBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FBG 各项指标比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

2.2 两组患者血压改善情况比较 治疗 12 周后,两组用药后 24 hMSBP、24 hMDBP 较用药前均有明显改善(P 均 <0.01);治疗后两组之间 24 hMSBP、24 hMDBP 比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。与治疗前相比,晨起服药组治疗后夜间 Δ MSBP %、 Δ MDBP% 改变无统计学差异($P>0.05$),睡前服药组 Δ MSBP%、 Δ MDBP% 均显著增加(P 均 <0.01)。治疗 12 周后,睡前服药组夜间 Δ MSBP % 和 Δ MDBP% 高于晨起服药组(P 均 <0.01)。见表 2。

2.3 两组患者 AASI 及 MAU 情况的比较 治疗 12 周后,两组患者用药后 AASI、MAU 较用药前均降低,差异有统计学意义(P 均 <0.05);且睡前服药组患者 AASI、MAU 低于晨起服药组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 3。

表 1 入选病例基线情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	晨起服药组 ($n=40$)	睡前服药组 ($n=40$)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	25/15	26/14	0.47	0.634
年龄(岁)	60.20 \pm 8.00	59.40 \pm 7.00	0.20	0.932
BMI	26.53 \pm 2.81	26.78 \pm 2.15	0.16	0.871
24 hMSBP(mm Hg)	157.21 \pm 7.74	159.03 \pm 8.62	0.63	0.362
24 hMDBP(mm Hg)	98.34 \pm 3.61	99.17 \pm 3.44	0.24	0.628
日间 SBP(mm Hg)	158.42 \pm 8.57	160.04 \pm 8.79	0.32	0.571
日间 DBP(mm Hg)	103.12 \pm 4.74	101.97 \pm 4.92	0.28	0.630
夜间 SBP(mm Hg)	148.47 \pm 8.23	149.72 \pm 8.05	0.39	0.473
夜间 DBP(mm Hg)	95.04 \pm 4.72	96.64 \pm 4.83	0.19	0.604
TC($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.73 \pm 0.91	4.65 \pm 0.88	0.23	0.824
TG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.58 \pm 0.60	1.55 \pm 0.57	0.12	0.926
HDL-C ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.10 \pm 0.43	0.98 \pm 0.42	0.16	0.894
LDL-C ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.58 \pm 1.14	3.67 \pm 1.09	0.14	0.901
FBG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.51 \pm 1.06	5.47 \pm 1.13	0.09	0.947

表 2 两组治疗前、后血压比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	24 hMSBP (mm Hg)	24 hMDBP (mm Hg)	Δ MSBP (%)	Δ MDBP (%)
晨起服药				
治疗前	157.21 \pm 8.74	98.37 \pm 3.61	6.83 \pm 2.41	7.16 \pm 3.34
治疗后	139.56 \pm 7.81 ^a	89.59 \pm 4.72 ^a	7.18 \pm 2.71	8.52 \pm 3.39
睡前服药				
治疗前	159.03 \pm 8.29	99.07 \pm 3.44	6.84 \pm 3.05	6.01 \pm 2.51
治疗后	140.83 \pm 7.52 ^a	88.83 \pm 4.23 ^a	10.91 \pm 3.28 ^{ab}	12.62 \pm 2.46 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P<0.01$;与晨起服药治疗后比较,^b $P<0.01$ 。

表 3 两组治疗前、后 AASI、MAU 比较

($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	时段	AASI	MAU
晨起服药	治疗前	0.51 \pm 0.11	17.81 \pm 4.56
	治疗后	0.46 \pm 0.14 ^a	15.79 \pm 3.52 ^a
睡前服药	治疗前	0.52 \pm 0.16	18.57 \pm 3.94
	治疗后	0.36 \pm 0.13 ^{ab}	13.28 \pm 4.22 ^{ab}

注:治疗前比较,^a $P<0.05$;与晨起服药治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

多数健康人血压的调节受外界环境因素、人体活动及内源性神经-内分泌系统等因素的共同作用形成双峰一谷的杓型昼夜节律^[4]。睡眠期间平均收缩压(或)舒张压水平较觉醒时下降 10%~20%,即为杓型血压。非杓型血压的经典定义即夜间 SBP(或)DBP 较日间血压值降低 $<10\%$,或昼/夜 SBP 和/或 DBP 比值 >0.9 ^[5]。异常的血压节律与左心室肥厚、蛋白尿、动脉粥样硬化等心脑血管并发症、心血管事件的风险显著相关,并且这种关系独立于血压平均水平之外^[6-8]。新近发表的一项研究提示与杓型高血压患者比较,非杓型高血压患者左心室质量指数、左心室收缩功能、舒张功能、外周动脉僵硬度显著增加;而逆转非杓型血压节律可减轻心血管损害^[9]。

长期高血压可导致动脉血管壁增厚、顺应性降低和僵硬度增加,从而导致动脉粥样硬化的发生。动脉硬化是心血管发病率和死亡率的独立预测因子,因此及早筛查动脉硬化具有重要的意义。在众多反映动脉硬化的指标中,AASI 操作简单易行,与传统的反映血管硬化的指标相关性良好,是独立预测和评估心血管事件和靶器官损伤的重要指标。一项对 183 例原发性高血压患者的回顾性分析发现,伴有血压昼夜节律异常的原发性高血压患者动脉粥样硬化程度较重,而 AASI 与原发性高血压患者血压昼夜节律相关^[10]。最新国外一项研究显示,AASI 水平与血压昼夜比相关,夜间血压下降程度是 AASI 的主要影响因素,但 AASI 对存在并发症、血管损害及靶器官损害的老年高血压患者动脉硬化评估效果欠佳^[11]。

MAU 是反映早期肾损害的敏感指标,也是反映血管内皮功能受损的指标之一,研究已发现 MAU 是心血管事件的独立预测指标,与不良心脑血管事件、左心室肥厚、视网膜病变等高血压所致的靶器官损害密切相关^[12-13]。一项研究对 491 例未经治疗的高血压患者的临床研究发现,轻度降低估算的肾小球滤过率联合 UACR 是动脉硬化的独立危险因素,表明更大的心血管疾病风险^[14]。既往研究发现睡前服用 1 种或 1 种以上降压药物可以显著控制夜间血压,恢复

异常血压节律,从而降低高血压合并慢性肾脏疾病患者的心血管风险^[15]。新近发表的一项研究对 2 763 例未合并慢性肾脏疾病的高血压人群进行长达 5.9 年的随访发现,404 例研究对象进展为慢性肾脏疾病,夜间收缩压是慢性肾脏疾病最显著的独立危险因素,积极有效的控制夜间血压是降低慢性肾脏病风险的重要措施^[16]。

近年发表的 MAPEC 研究发现,随着夜间 SBP 平均水平每下降 5 mm Hg,血管风险降低 17%,睡前给药是最可获益方式,该研究随访长达 5.6 年,从药理学和药动学的角度,睡前给药有利于维持正常的血压昼夜节律^[17-18]。本研究结合时间药理学相关理念,分析缬沙坦氢氯噻嗪对非杓型高血压患者血压、AASI 及 MAU 的影响。结果显示,晨起和睡前服用缬沙坦氢氯噻嗪片均能够明显降低非杓型原发性高血压患者全天血压,改善 AASI、MAU。不同时间服用缬沙坦氢氯噻嗪对 24 hMSBP、24 hMDBP 无影响。晨起服药未能改善非杓型高血压患者夜间血压下降率,而睡前服药能更显著降低夜间血压,改善非杓型高血压患者 AASI、MAU,这与前述研究结果一致。如前所述,研究发现夜间血压是慢性肾脏疾病显著且独立的危险因素^[16],推测睡前服药对 AASI、MAU 的改善主要源于睡前服用缬沙坦氢氯噻嗪对夜间血压更有效的控制。本研究提示在临床工作中利用高血压时间治疗学,根据患者的血压昼夜节律,在不增加药物剂量的同时,通过调整服药时间有可能 24 h 平稳降低血压水平,维持夜间血压适度降低,恢复正常杓型血压节律,从而减少高血压患者的靶器官损害,并可优化治疗成本效益。

参考文献

[1] Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis[J]. *Hypertension*, 2016, 67(4): 693-700.

[2] Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, et al. Association of ambulatory arterial stiffness index with sEPCR in newly diagnosed hypertensive patients[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(9): 1409-1413.

[3] 陈荟荷, 孙燕淑, 刘梅林. 老年高血压患者动态动脉硬化指数与左心室质量指数的相关性[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(9): 750-52.

[4] Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, et al. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms[J]. *Chronobiol Int*, 2013, 30

(1/2): 17-30.

- [5] Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring [J]. *J Hypertension*, 2014, 32(7): 1359-1366.
- [6] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level--the "normotensive non-dipper" paradox [J]. *Chronobiol Int*, 2013, 30(1/2): 87-98.
- [7] Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications [J]. *Hypertension*, 2012, 60(1): 34-42.
- [8] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Sleep-time ambulatory blood pressure as a novel therapeutic target for cardiovascular risk reduction [J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(10): 567-574.
- [9] Chen Y, Liu JH, Zhen Z, et al. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension [J]. *J Investig Med*, 2018, 66(2): 319-324.
- [10] 曹莹. 动态动脉硬化指数与原发高血压患者血压昼夜节律的相关性研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(6): 14-18.
- [11] Di Raimondo D, Casuccio A, Di Liberti R, et al. Relationship Between Ambulatory Arterial Stiffness Index (Aasi) And Night/Day Blood Pressure Ratio In Essential hypertensives [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2017, 13(2): 121-131.
- [12] 陈家林, 庄义浩, 蒋凌燕. 原发性高血压患者微量白蛋白尿与心室肥厚的关系[J]. *河北医药*, 2015, 37(12): 1848-1849.
- [13] Seo MH, Lee JY, Ryu S, et al. The Effects of Urinary Albumin and Hypertension on All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Korea [J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(8): 799-807.
- [14] Nah DY, Lee CG, Bae JH, et al. Subclinical renal insufficiency range of estimated glomerular filtration rate and microalbuminuria are independently associated with increased arterial stiffness in never treated hypertensives [J]. *Korean Circ J*, 2013, 43(4): 255-260.
- [15] Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapy improves blood pressure control and reduces vascular risk in CKD [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(6): 358-368.
- [16] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Sleep-Time Ambulatory BP Is an Independent Prognostic Marker of CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2802-2811.
- [17] Roush GC, Fapohunda J, Kostis JB. Evening dosing of antihypertensive therapy to reduce cardiovascular events: a third type of evidence based on a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *J Clin Hypertens*, 2014, 16(8): 561-568.
- [18] Roush GC, Fagard RH, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension [J]. *J Hypertens*, 2014, 32(12): 2332-2340.

收稿日期: 2018-09-26 修回日期: 2018-10-17 编辑: 周永彬