

# 时辰化给予左旋氨氯地平和替米沙坦对老年晨峰型高血压患者血压昼夜节律的影响

向兰汀,姚汉金,刘明瑜

(武汉市青山区第一医院心内科, 430080)

**[摘要]** 目的 分析评价时辰化给予左旋氨氯地平和替米沙坦对老年晨峰型高血压患者血压昼夜节律的影响及逆转左心室肥厚、减小 QT 离散度的作用。方法 将入选的老年晨峰型高血压患者随机分为 A、B 组,两组均停用降压药物 2 周, A 组清晨顿服左旋氨氯地平 2.5 mg · d<sup>-1</sup>,替米沙坦 80 mg · d<sup>-1</sup>; B 组清晨服用替米沙坦 80 mg,晚间服用左旋氨氯地平 2.5 mg。采用动态血压监测仪观察清晨顿服及早、晚分服联合使用左旋氨氯地平和替米沙坦对 24 h 动态血压的影响,并观察逆转左心室肥厚及减少 QT 离散度(QTd)的作用。结果 A、B 两组用药后 24 h 各时点收缩压及舒张压均低于用药前。B 组夜间平均收缩压、晨峰血压升高程度、清晨收缩压、清晨舒张压较 A 组低( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。治疗 24 周后 B 组的舒张期室间隔厚度(LVST)、舒张期左心室后壁厚度(LPWT)、舒张期左心室内径(LVDd)及 QTd、校正的 QT 离散度(QTcd)均较 A 组减小( $P < 0.05$ )。结论 老年晨峰型高血压患者时辰化联合使用左旋氨氯地平和替米沙坦更能改善血压昼夜节律,抑制清晨血压过度升高,在逆转左心室肥厚、减小 QTd,保护心脏靶器官方面作用更显著。

**[关键词]** 左旋氨氯地平;替米沙坦;血压晨峰;左心室肥厚;Q-T 离散度

**[中图分类号]** R972.4;R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2009)01-0072-03

研究表明,高血压患者血压的昼夜节律改变、特别是血压晨峰程度加剧了心脑血管的病变,与心脑血管事件的危险性有密切关系,并独立于 24 h 平均血压水平<sup>[1,2]</sup>。国内外临床资料证实老年高血压患者的血压晨峰现象更为突出,因此,控制血压晨峰现象,改善血压昼夜节律已成为减少老年高血压患者心脑血管事件的新目标。大量研究证明,联合用药和使用长效降压制剂是确切和平稳降压的好方法。但时间治疗学中关于服药时间与血压昼夜节律及血压晨峰降低之间的疗效关系研究尚不多。2007 年 1 月~2008 年 6 月,笔者以老年晨峰型高血压患者为研究对象,观察其时辰化联合使用左旋氨氯地平及替米沙坦对 24 h 动态血压节律和血压晨峰的影响及逆转左心室肥厚、减小 QTd、QTcd 的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择我院高血压患者,单服左旋氨氯地平或替米沙坦血压未达标者[诊室坐位,收缩压(SBP) > 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa);舒张压(DBP) > 90 mmHg,或 24 h 动态血压 SBP > 135 mmHg, DBP > 85 mmHg],高血压诊断标准按照 2004 年中国高血压防治指南中的诊断标准。入选患者共 81 例,男 44 例,女 37 例,年龄 63 ~ 82 岁,平均(70.1 ± 6.9)岁。排除继发性高血压、慢性心力衰竭、肝功能异常、肾功能异常、糖尿病及服用任何其他影响血压的药物史者。所有入选患者进行 24 h 动态血压监测,根据相关文献<sup>[3,4]</sup>确定高血压晨峰型患者 53 例,男 34 例,女 19 例。将晨峰型高血压患者随机分为 A 组( $n = 26$ )和 B 组( $n = 27$ )。并且两组资料比较差异无显著性( $P > 0.05$ ),具有可比性(表 1)。

**1.2 方法** A、B 两组均停用降压药物 2 周,2 周后进入实验,A

组清晨顿服左旋氨氯地平(吉林天风制药有限公司生产,批准文号:国药准字 H19991083) 2.5 mg · d<sup>-1</sup>,替米沙坦(上海勃林格殷格翰药业有限公司生产,批准文号:国药准字 H20040100) 80 mg · d<sup>-1</sup>; B 组清晨服用替米沙坦 80 mg,晚间服用左旋氨氯地平 2.5 mg。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 动态血压监测** 采用无创性携带式动态血压监测仪(德国 Mobil-Graph 全信息动态血压监测仪)于治疗前及治疗 4 周时监测所有入选患者 24 h 动态血压,以 6 : 00 ~ 22 : 00 为日间血压,22 : 00 至次日 6 : 00 为夜间血压,并确定 6 : 00 ~ 10 : 00 为清晨血压。测量次数:日间血压每 30 min 一次,晚间血压每 60 min 一次,监测总时间 24 h,结果必须 24 h 无中断及可读数据 > 85%,否则重新测试。

**1.3.2 Q-T 间期及 O-T 离散度的测定** 实验前及实验至 24 周时分别行心电图检查,连续测量 3 个 R-R 间期及 Q-T 间期,取其均值。用 Bazett 公式计算 QTc ( $QTc = QT / \sqrt{R-R}$ ),  $OTc > 440$  ms 为延长。测量出 12 个导联的 QT、QTc 值,QTd 即为最长 QT 与最短 QT 之差,  $QTd > 50$  ms 为延长,同样以最长 QTc 与最短 QTc 之差即为 QTcd,  $QTcd > 40$  ms 为延长。

**1.3.3 左心室肥厚指标** 实验前及实验至 24 周时,使用彩色多普勒超声波像仪测定左心室肥厚指标,包括舒张期室间隔厚度(LVST)、舒张期左心室后壁厚度(LPWT)、舒张期左心室内径(LVDd),每项指标测 3 次取平均值,并根据 Devereux 公式计算出左心室重量指数(LVMI)。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 10.0 统计软件进行数据的统计分析,数据以均数 ± 标准差表示,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

**2.1 4 周后动态血压各时点变化** 两组患者联合用药前 24 h 动态血压各项指标均差异无显著性。A、B 两组联合用药后 24 h

**[收稿日期]** 2008-06-10

**[作者简介]** 向兰汀(1955-),女,湖南衡东人,副主任医师,硕士,从事心血管疾病防治工作。电话:(0) 13808600540, E-mail: XLT768@sina.com。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	例数	性别		年龄/ 岁	体质量指数	胆固醇/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	三酰甘油/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	左心室重量指数/ [g·(m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]
		男	女					
A 组	26	17	9	70.1±6.7	25.4±1.69	5.56±0.53	2.55±0.74	169.1±54.6
B 组	27	17	10	70.1±6.9	25.7±1.64	5.60±0.48	2.49±0.66	168.3±54.9

各时点收缩压和舒张压均较用药前下降,各时点血压差值比较差异有极显著性( $P<0.01$ ),联合用药后 B 组清晨各时点收缩压和舒张压均较 A 组低,差异有显著性( $P<0.05$ ) (图 1)。

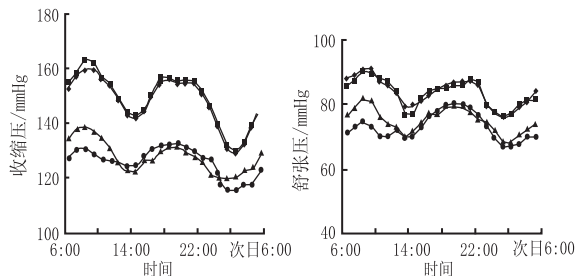


图 1 两组用药前后收缩压和舒张压变化曲线图

—○— B 组用药前; —■— A 组用药前; —△— B 组用药后; —□— A 组用药后

**2.2 清晨血压影响的比较** 两组联合用药后比联合用药前的清晨血压升高程度、清晨收缩压、清晨舒张压、脉压均降低。分次联合用药的 B 组清晨血压升高程度、清晨收缩压、清晨舒张压均低于顿服联合用药的 A 组 (表 2)。

**2.3 左室肥厚指标及 Q-T 离散度指标比较** 联合用药 24 周时 A、B 两组 LVDD、LVST、LVMI 均较联合用药前减少,且 B 组上述指标低于 A 组。联合用药 24 周时 QTd、QTcd 均较联合用药前缩短,且 B 组较 A 组缩短,差异有显著性 (表 3)。

**3 讨论**

近年来的研究表明,高血压患者靶器官的损伤及心血管病事件发生的危险性不仅与血压水平有关,而且与血压的昼夜节律特征改变密切相关。当夜间血压下降幅度减少,凌晨血压陡然升高时不稳定心绞痛、心肌梗死、心脏猝死等心血管事件发生

的可能性显著增加<sup>[5,6]</sup>。已有资料表明,老年高血压患者血压昼夜节律的改变及血压晨峰现象更为显著<sup>[7,8]</sup>。这可能与老年人的神经调节反射的敏感性失调有关,比如压力感受器敏感性降低,交感神经功能失调,迷走活性下降。清晨清醒前后交感神经活性迅速增加,儿茶酚胺分泌增多,肾素-血管紧张肽-醛固酮系统激活,血容量、心排血量及外周阻力增加,这些神经内分泌系统因素的改变使清晨血压陡然上升。

随着高血压病程的进展,将出现心室重构,主要表现为左心室肥厚。已有研究证实,血压正常昼夜节律的改变,夜间血压降幅减少或清晨血压过度上升更易发生左室肥厚<sup>[2]</sup>。随着左室肥厚的发生,QT 离散度也相应增加,二者呈正相关。已有研究表明,QT 离散度是预测恶性心律失常的独立指标。并且 QT 间延长是高血压并发左室肥厚的特征。因此,如何有效合理使用降压药物以达到平稳降压、遏制血压晨峰程度、改善老年晨峰型高血压患者的血压昼夜节律、逆转左心室肥厚,减小 QT 离散度具有重要的临床意义。

在高血压治疗学中,不仅要降低 24 h 平均血压,还要有效遏制清晨血压的过度上升。改善血压昼夜节律模式。国外有报道在临睡前使用长效降压药及使用定时释放制剂来抑制血压晨峰现象。本实验观察了两种不同时间联合使用长效降压药的方法对老年晨峰型高血压患者血压昼夜节律的影响。结果表明:两组均可降低 24 h SBP 及 DBP,也能降低血压晨峰,但早、晚分服联合用药更能遏制清晨血压过度升高。清晨平均 SBP 及 DBP 均比同时联合用药组降低,这表明早晚分次联合用药更能改善患者的血压昼夜节律及降低血压晨峰程度。实验还观察到,用药到 24 周时两组患者左心室肥厚指标及 QT 离散度均有

表 2 两组联合用药前后清晨血压比较

组别与时间	晨峰血压升高	清晨收缩压	清晨舒张压	清晨脉压
A 组				
用药前	37.56±9.87	156.27±10.72	88.33±10.37	68.11±9.12
用药后	22.05±8.21 <sup>*1</sup>	137.31±8.61 <sup>*1</sup>	78.51±9.43 <sup>*1</sup>	59.97±8.81 <sup>*1</sup>
B 组				
用药前	37.67±9.34	157.02±9.73	88.98±9.74	66.93±8.92
用药后	18.22±8.13 <sup>*1</sup>	130.01±8.54 <sup>*1*2</sup>	72.02±8.11 <sup>*1*2</sup>	58.22±8.04 <sup>*1</sup>

与用药前比较, <sup>\*1</sup> $P<0.01$ ; 与 A 组比较, <sup>\*2</sup> $P<0.05$

表 3 两组用药前及用药 24 周时左室肥厚指标及 QTd、QTcd 结果比较

组别与时间	LVST/ mm	LPWT/ mm	LVDd/ mm	LVMI/ [g·(m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	QTd/ ms	QTcd
A 组						
用药前	13.1±5.1	12.6±2.7	53.1±2.9	169.1±54.6	36.2±11.9	41.5±12.7
用药后	11.4±4.1 <sup>*1</sup>	10.7±1.8 <sup>*1</sup>	50.6±2.3 <sup>*1</sup>	151.7±42.3 <sup>*1</sup>	33.6±10.6 <sup>*1</sup>	40.1±11.1 <sup>*1</sup>
B 组						
用药前	13.5±4.5	11.9±1.9	52.9±1.7	168.3±54.9	35.3±12.1	40.7±13.4
用药后	10.5±3.7 <sup>*1*2</sup>	9.2±2.1 <sup>*1*2</sup>	47.9±1.8 <sup>*1*2</sup>	150.8±40.9 <sup>*2</sup>	31.4±10.8 <sup>*1*2</sup>	39.0±10.1 <sup>*1</sup>

与用药前比较, <sup>\*1</sup> $P<0.01$ ; 与 A 组比较, <sup>\*2</sup> $P<0.05$

所改善,而且分次联合用药组左心室肥厚指标及 QT 离散度减小更明显。因此,本实验显示:时辰化联合使用长效降压药可改善血昼夜压节律、抑制晨峰程度。并且清晨血压的控制对减轻心脏靶器官的损害十分有益。其原因可能与药动学有关,采取时辰化早、晚分服长效控释药物,可平衡血药浓度,特别是保证了清晨降压药物的较大血药浓度,使药物浓度降压效应的高峰与血压晨峰相吻合。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.01.026

[参考文献]

[1] KARIO K, PICKERING T G, UMADA Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensive: a prospective study [J]. *Circulation*, 2003, 107 (10):1401-1406.

[2] GOSSE P, LASSERRE R, MINIFIE C, et al. Blood pressure surge on rising [J]. *Hypertension*, 2004, 22(6):1113-1118.

[3] KANEDA R, KARIO K, HOSHIDE S, et al. Morning blood pressure hyper-reactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac

hypertrophy in a community-dwelling population. [J]. *Am Hypertens*, 2003, 18(12):1528-1533.

[4] MURATA T, TAKAHASHI T, OMORI M, et al. Association of abnormal diurnal blood pressure variation with the development of silent cerebral infarction in patients with late-life-onset depression [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2003, 25(4):298-300.

[5] BJORLDUND K, LIND L, ANDREN B, et al. The majority of non-dipping men do not have increased cardiovascular risk: a population-based study [J]. *J Hypertens*, 2002, 20(8):1501-1506.

[6] KARIO K, PICKERING T G, HOSHIDE S, et al. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease. role of the alpha adrenergic sympathetic nervous system [J]. *Am Hypertens*, 2004, 17(8):668-675.

[7] 孙宁玲, 喜 扬, 荆 珊, 等. 原发性高血压患者凌晨血压增高与年龄和性别的相关性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2006, 21(2):103-105.

[8] KARIO K. Morning surge and variability in blood pressure target [J]. *Hypertension*, 2005, 45(4):485-486.

# 叶下珠联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎 20 例

王文香<sup>1</sup>, 周伟洪<sup>2</sup>, 沈利君<sup>2</sup>

(杭州师范大学医学院附属萧山第一医院 1. 感染科; 2. 药剂科, 311201)

**[摘要]** 目的 评价叶下珠与阿德福韦酯联合治疗慢性乙型肝炎的疗效。方法 慢性乙型肝炎患者 40 例, 分为治疗组和对照组各 20 例。对照组给予阿德福韦酯片, 每次 10 mg, qd, po; 治疗组在对照组基础上加用叶下珠片, 每次 6 片 (1.8 g), tid, po; 治疗 6 个月。治疗前后观察患者症状、体征, 检查丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、清蛋白与球蛋白比值 (A/G)、血清总胆红素 (T-BiL) 及乙肝病毒标志物。结果 治疗组治疗 6 个月, 临床症状改善明显, 治疗总有效率为 95.0%, 对照组为 75.0%; 肝功能 ALT、AST、A/G、T-BiL 的复常率分别为 65.0%, 77.8%, 81.2% 和 72.7%, 对照组分别为 30.0%, 44.0%, 50.0% 和 41.7%。治疗组疗效优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗组 HBeAg、HBV-DNA 阴转率分别为 27.8% 和 35.0%, 对照组为 23.5% 和 25.0% ( $P > 0.05$ )。结论 叶下珠与阿德福韦酯联用能提高治疗慢性乙型肝炎的疗效, 具有明显的协同作用。

**[关键词]** 叶下珠; 阿德福韦酯; 肝炎, 乙型, 慢性

**[中图分类号]** R978.7; R286; R512.62

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1004-0781(2009)01-0074-02

阿德福韦酯 (adefovirdipivoxil) 是新一代抗乙型肝炎病毒的核苷类似物药物, 较拉米夫定在耐药性方面有明显的优势, 但是起效较慢。笔者于 2005 年 7 月 ~ 2006 年 12 月应用叶下珠联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎 20 例, 并与单用阿德福韦酯治疗的 20 例对比观察, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 按照 2000 年《病毒性肝炎防治方案》<sup>[1]</sup>, 病例均符合慢性乙型肝炎 (轻度、中度、重度) 标准。40 例患者随机分为治疗组和对照组。治疗组 20 例, 男 14 例, 女 6 例; 年龄 15 ~ 55 岁, 平均 (32.50 ± 0.95) 岁; 病程 2 ~ 18 a, 平均 (6.50 ±

0.81) a; 患者肝功能异常 20 例, HBsAg 阳性 20 例, HBeAg 阳性 18 例, HBV-DNA 阳性 20 例; 轻度 3 例, 中度 17 例。对照组 20 例, 男 15 例, 女 5 例; 年龄 16 ~ 52 岁, 平均 (30.8 ± 5.6) 岁; 病程 2 ~ 20 a, 平均 (6.70 ± 0.83) a; 患者肝功能异常 20 例, HBsAg 阳性 20 例, HBeAg 阳性 17 例, HBV-DNA 阳性 20 例; 轻度 4 例, 中度 16 例。两组病例在性别、年龄、病程、病情及 HBeAg、HBV-DNA 检测方面差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 治疗方法** 治疗组给予阿德福韦酯片 (葛兰素史克公司生产, 批准文号: 国药准字 H20050651), 每次 10 mg, qd, po; 叶下珠片 (大理白族自治州中药制药有限责任公司, 批准文号: 国药准字 Z20026219, 规格每片 0.3 g), 每次 6 片, tid, po; 治疗 6 个月。对照组单纯给予阿德福韦酯片, 用法、用量和用药时间同治疗组。两组治疗观察期间对症状较重患者可加用一般支持疗法及对症处理, 但不用其他抗病毒药物。

**[收稿日期]** 2007-12-15

**[作者简介]** 王文香 (1973-), 女, 浙江杭州人, 副主任医师, 学士, 主要从事感染科工作。电话: 0571-82621086-2009, E-mail: xswwx@163.com。