· 论著 ·

# 不同时间服用缬沙坦氢氯噻嗪对非杓型高血压患者血压晨峰和内皮功能的影响

张倩辉[a], 王立立[a], 张志梅[b], 党懿[a]
(河北省人民医院, a 心脏中心, b 内分泌科, 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晨峰血压及内皮功能影响。**方法** 纳入 74 例 1 ~ 2 级非杓型高血压患者, 用随机化编码表分为晨起服药组和睡前服药组, 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), 所有病例治疗前及治疗 12 周后进行动态血压及内皮功能检测。**结果** 两组患者治疗后全天血压、血压晨峰阳性率、收缩压晨峰差值较治疗前均显著降低($P<0.01$); 治疗后两组间全天血压差异无统计学意义($P>0.05$), 睡前服药组血压晨峰阳性率、收缩压晨峰差值、血流介导的血管舒张功能、硝酸甘油介导的血管舒张功能的改善优于晨起服药组($P<0.05$)。**结论** 睡前服用缬沙坦氢氯噻嗪片能更好降低患者血压晨峰, 改善内皮功能。

［**关键词**］ 高血压/药物疗法; 抗高血压药; 药物时间疗法; 昼夜节律; 内皮
**中图分类号**: R544.1　　**文献标识码**: A　　DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.04.007

**Effects of valsartan-hydrochlorothiazide taken at different time on morning blood pressure surge and endothelial function of non-dipper hypertension**

*Zhang Qianhui*[*], *Wang Lili*, *Zhang Zhimei*, *Dang Yi*(*[*] *Heart Center*, *Hebei General Hospital*, *Shijiazhuang* 050000, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To explore the effects of valsartan-hydrochlorothiazide taken at different time on morning blood pressure surge and endothelial function of non-dipper hypertension. **Methods** Seventy-four patients with stage 1 to 2 non-dipper hypertension were randomly assigned to receive valsartan-hydrochlorothiazide (80 mg/12.5 mg) on awakening (awakening group) or at bedtime (bedtime group). Ambulatory blood pressure monitoring, Flow-mediated dialation (FMD) and Nitroglycerin Mediated Dilation(NMD) were measured before and after treatment. **Results** Compared with the baseline, the blood pressure, morning blood pressure surge(MBPS), FMD and NMD were dramatically improved after treatment in both two groups ($P<0.01$). The 24-hour systolic blood pressure (SBP)/diastolic blood pressure (DBP) were similar between the two groups after treatment ($P>0.05$). Compare with the awakening group, MBPS, FMD, NMD of the bedtime group were significantly improved ($P<0.05$). **Conclusion** Valsartan-hydrochlorothiazide given at bedtime could efficiently reduce the MBPS of non-dipper hypertension and improve endothelial function.

［**Keywords**］ Hypertension/drug therapy; Antihypertensive agents; Drug chronotherapy; Circadian rhythm; Endothelium

高血压是我国最常见疾病之一, 是心脑肾等多种疾病发生的重要危险因素。目前我国高血压防治形势严峻, 据我国卫计委疾病预防控制局编著的《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》, 2013 年全国 18 岁及以上成人高血压患病率为 25.2%、知晓率 46.5%、治疗率 41.1%、控制率 13.8%、治疗控制率 33.6%[1]。传统高血压治疗方案关注血压的数值, 对血压昼夜节律、药物的药代动力学及晨峰现象重视不足, 造成高血压治疗存在残余风险。多项研究表明, 高血压患者的晨峰现象不仅会导致血压出现较大波动, 而且还增加了心、脑、肾等靶器官损害及心脑血管事件的发生风险, 因此控制血压晨峰对防止高血压并发症有重要意义[2-3]。近年来, 时间治疗学在高血压患者治疗方案成为研究热点, 不同药物、不同时间用药对患者血压控制效果存在差异。本研究旨在探讨睡前服用缬沙坦氢氯噻嗪片对

**基金项目**: 河北省医学研究重点课题(20170006)
**作者简介**: 张倩辉, 主治医师, Email: qianhuizhang@126.com

非杓型高血压患者晨峰血压及内皮功能影响,为此类患者提供临床依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2015 年 6 月至 2016 年 12 月在河北省人民医院就诊的高血压患者 74 例作为研究对象,其中男性 41 例,女性 33 例,年龄(60.7 ± 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 24 h 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、急性脑梗死及脑出血、急性炎症患者;②目前 3 级[收缩压≥180 mm Hg 和(或)舒张压≥110 mm Hg]或更严重的高血压患者;③临床心血管疾病病史,包括慢性心力衰竭、严重心律失常、急性冠状动脉综合征、曾接受冠脉血运重建治疗、心肌病、心包疾病、心脏瓣膜病、风湿性心脏病、先天性心血管疾病、大动脉夹层或夹层动脉瘤、大动脉炎、肺心病、脑卒中病史(<6 个月)、肺动脉高压、外周动脉疾病;④目前患有慢性肾脏疾病(血肌酐 >133 μmol/L);⑤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、感染性疾病、肿瘤;⑦不能耐受检查者;⑧滥用药物、严重嗜酒(每月纯酒精摄入 >3000 mL)、倒夜班;⑨明显的精神疾病史;⑩对缬沙坦、氢氯噻嗪过敏或不能耐受者。所有参加患者均签署知情同意书,本研究方案获医院伦理委员会批准。

1.2 实验方案 采取随机化编码表将患者分为晨起服药组(Ⅰ组)和睡前服药组(Ⅱ组),分别于 6:00—8:00 和 20:00—22:00 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,华润赛科药业有限责任公司生产,批号:1608015),连续服用 12 周。入选患者分别于实验前后行 24 h 动态血压、血流介导的血管舒张功能(FMD)、硝酸甘油介导的血管舒张功能(NMD)及实验室其他相关项目的检测。

1.3 实验室检测 实验室检测使用日立 7600 100 型全自动生化分析仪,采用上海申能德赛诊断系统有限公司提供的试剂盒。严格按试剂说明书进行操作,随批质控。由专业检验师进行操作。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)。

1.4 动态血压测量方法 患者于服药前和治疗疗程结束后,采用上海群天 PI200D-B 动态血压监测仪监测血压,袖带缚于右上臂肱动脉处,设定白天(6:00—22:00)每 30 分钟、夜间(22:01—6:00)每 60 分钟自动充气测压 1 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。在自动测压时,上肢应保持静止状态以保证数据的可靠性。计算机软件自动剔除无效数据,24 h 内有效的监测次数不应小于应获得次数的 90%。数据经计算机处理后得 24 h 平均收缩压(24hMSBP)、24 h 平均舒张压(24hMDBP)。

1.5 血压晨峰增高的具体数值 血压晨峰 = 起床后 2 h 内的 SBP 平均值 - 夜间睡眠时 SBP 最低值(最低值及其前后共 3 次的平均值),当该值≥35 mm Hg 时,诊断为晨峰高血压。

1.6 内皮功能检测 由固定的超声科医科应用高分辨率超声于每日相对固定时间检测肱动脉内皮功能。检测前告知受试者基本流程及注意事项,取得其充分配合。具体方法简述如下:采用美国 GE Vivide 彩色数字型超声诊断仪,以超声探头扫描肱动脉,同步记录十二导心电图,于心室舒张末期测量肱动脉的内径,每次测 3 个心动周期,取平均值。分别测量休息时、反应性充血后肱动脉内径。肱动脉内径检测变异度为(0.09 ± 0.10)mm。受试者休息 15 min 后检测基础值(D0),然后进行反应性充血实验,将血压计袖带充气加压 280 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),维持 5 min 后迅速放气,放气后 90 s 内在原同一部位超声检测心室舒张末期内径,取 3 个心动周期的平均值(D1)。受试者休息 15 min 后舌下含服 0.5 mg 硝酸甘油,5 min 内检测肱动脉最大内径(D2)。FMD 计算公式为(D1 - D0)/D0 × 100%,NMD 计算公式为(D2 - D0)/D0 × 100%。整个检测过程中,超声探头位置始终固定在肱动脉同一位置。

1.7 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件处理,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,治疗前后均数比较用配对 $t$ 检验;计数资料用 $\chi^2$ 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

74 例患者中,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;睡前服药组患者未出现缬沙坦氢氯噻嗪片相关不良反应。两组各有 1 例因依

从性差剔除。睡前服药组有 1 例患者夜间自行松解袖带,经解释后重新进行测量合格,其余患者均顺利完成 24 h 动态血压监测。71 例完成随访,其中晨起服药组 36 例,睡前服药组 35 例。两组研究对象年龄、体质指数(BMI)、24hMSBP、24hMDBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FBG 各项指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.1　两组患者血压改善情况比较　治疗 12 周后,两组用药后 24hMSBP、24hMDBP、收缩压晨峰差值、晨峰高血压比值较用药前均有改善,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗后两组之间 24hMSBP、24hMDBP 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);Ⅱ组治疗后血压晨峰水平、晨峰高血压比较Ⅰ组降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2　两组患者内皮功能情况的比较治疗　治疗 12 周后,两组用药后 FMD%、NMD% 较用药前降低,Ⅱ组治疗后 FMD%、NMD% 较Ⅰ组改善,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

## 3　讨论

正常健康成人血压的调节受人体活动的昼夜变化、环境因素、神经-内分泌系统内在节律等因素的共同作用形成昼夜节律,呈双峰一谷的杓型:即清晨觉醒 4~6 h 后达到高峰,日间血压高于夜间血压,凌晨 2—3 时血压最低。根据血压的昼夜波动情况一般将其近日节律分为以下几种类型:杓型、减弱的杓型血压、非杓型、超杓型血压、夜间高血压、清晨高血压[4]。一定程度的血压晨峰可视为一种生理现象,但部分患者由睡眠状态转为清醒后血压迅速上升且幅度较大,甚至可达到一天的最高值,可能对患者产生不利影响。现已证实血压晨峰现象可显著增加脑卒中、心血管事件风险,加重靶器官及动脉粥样硬化损害,是独立于全天平均血压、日间血压变异性及夜间血压下降程度的独立危险因素[5-8]。新近一项研究发现随着血压晨峰程度的加重,高血压前期患者的颈动脉内中膜厚度也随之增加[9]。晨峰现象发生的 6:00—8:00 是脑血管意外、心肌梗死及心脏猝死高发时期。因此降压治疗既要安全有效降低血压,还要积极控制血压晨峰,以最大程度降低高血压患者心脑血管疾病的风险,减轻靶器官损害,改善患者预后[10]。

血压晨峰的形成目前尚不完全明确,可能与以下因素相关①交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)的激活,②晨起时段动脉压力感受器敏感性降低,③晨起血流动力学改变,④儿茶酚胺等激素水平的增高[11]。此外血压晨峰还受 SBP、年龄、体质指数、血糖、吸烟、靶器官损害程度等多种因素的影响。

FMD 通过高分辨力超声观测血管探头精确测量肱动脉内径的微小变化,通过计算内径变化的百分率间接反映血管内皮功能,其具有操作简便、无创性、可重复性,是目前应用最为广泛的无创性检测血管内皮功能的方法。临床研究显示 FMD 联合 NMD 可更为有效的预测心血管事件,NMD 是非杓型高血压的独立危险因素[12-13]。荟萃分析显示,血管紧张素受体拮抗剂在改善高血压患者 FMD 数值方面优于钙离子拮抗剂类降压药物[14]。于国东等[15]对不同时间服用依那普利对血压晨峰的影响进行观察,发现睡前服用依那普利轻能有效控制轻度高血压患者血压晨峰的发生。国外有研究发现缬沙坦氢氯噻嗪复方制剂可有效降低血压、血压变异性,控制血压晨峰[16]。

高血压时间治疗是根据血压昼夜节律特征,通

**表 1**　两组治疗前后各指标的比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | 24hMSBP(mm Hg) | | 24hMDBP(mm Hg) | | MSBP(mm Hg) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 晨起服药组 | 36 | 156.22±7.76 | 140.16±7.88[a] | 98.81±3.59 | 90.39±4.12[a] | 39.11±5.72 | 23.51±5.72[a] |
| 睡前服药组 | 35 | 158.20±8.62 | 140.31±8.42[a] | 99.57±3.84 | 89.80±4.29[a] | 38.47±6.03 | 20.75±4.38[ab] |
| 组别 | 例数 | 清晨高血压[例(%)] | | FMD(%) | | NMD(%) | |
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 晨起服药组 | 36 | 16(44.44) | 11(30.56)[a] | 5.05±0.71 | 8.03±0.93[a] | 11.95±1.31 | 15.73±1.84[a] |
| 睡前服药组 | 35 | 15(41.67) | 7(20.00)[ab] | 5.92±0.86 | 9.96±1.04[ab] | 12.41±0.97 | 18.26±1.56[ab] |

注:24hMSBP 为 24h 平均收缩压,24hMDBP 为 24h 平均舒张压,MSBP 为血压晨峰差值,FMD 为血流介导的血管舒张功能,NMD 为硝酸甘油介导的血管舒张功能;与同组内治疗前比较,[a]$P<0.01$;与晨起服药组比较,[b]$P<0.05$

过调整用药时间和(或)剂量、应用特殊制剂,使降压药物效应与高血压的发生节律一致,并使 24 h 平稳降低血压水平,以最大程度降低高血压患者心脑血管疾病风险,减少靶器官损害,是优化高血压治疗成本效益的有效手段。

本研究结合时间药理学相关理念,分析缬沙坦氢氯噻嗪对高血压患者的治疗效果,观察不同用药时间对患者晨峰现象、内皮功能改善情况。结果显示,缬沙坦氢氯噻嗪复方制剂治疗 12 周后,各组患者血压水平、血压晨峰、内皮功能均明显改善。治疗后两组全天平均血压无明显差异,这与既往研究[17]结论一致。睡前服药组患者较晨起服药组 MBPS、FMD 及 NMD 改善情况更为显著,差异有统计学意义,表明睡前服用缬沙坦氢氯噻嗪可更为有效改善血压晨峰现象且有利于内皮功能恢复。

## 参考文献


[1] 国家卫计委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:20-26.

[2] PIERDOMENICO S D, PIERDOMENICO A M, DI TOMMASO R, et al. Morning blood pressure surge, dipping, and risk of coronary events in elderly treated hypertensive patients[J]. Am J Hypertens, 2016, 29(1):39-45.

[3] SHEPPARD J P, HODGKINSON J, RILEY R, et al. Prognostic significance of the morning blood pressure surge in clinical practice: a systemic review[J]. Am J Hypertens, 2015, 28(1):30-41.

[4] PARATI G, STERGIOU G, O'BRIEN E, et al. European society of hypertension working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. european society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring[J]. Hypertens, 2014, 32(7):1359-1366.

[5] PIERDOMENICO S D, PIERDOMENICO A M, COCCINA F, et al. Prognostic value of nondipping and morning surge in elderly treated hypertensive patients with controlled ambulatory blood pressure[J]. Am J Hypertens, 2017, 30(2):159-165.

[6] KARIO K. New insight of morning blood pressure surge into the triggers of cardiovascular disease-synergistic resonance of blood pressure variability[J]. Am J Hypertens, 2016, 29(1):14-16.

[7] YANO Y, HOSHIDE S, INOKUCHI T, et al. Association between morning blood pressure surge and cardiovascular remodeling in treated elderly hypertensive subjects[J]. Am J Hypertens, 2009, 22(11):1177-1182.

[8] 王吉,王浩,秦爱梅,等. 不同形态血压晨峰对老年人脑梗死、左心室肥厚以及颈动脉内膜增厚的影响[J]. 中国临床保健杂志,2014,17(6):561-563.

[9] ALPAYDIN S, TURAN Y, CALISKAN M, et al. Morning blood pressure surge is associated with carotid intima-media thickness in prehypertensive patients[J]. Blood Press Monit, 2017, 22(3):131-136.

[10] WANG J G, KARIO K, PARK J B, et al. Morning blood pressue in the management of hypertension[J]. Hypertens, 2017, 35(1):50-53.

[11] LEE H T, PARK J K, CHOI S Y, et al. Mediating effects of nocturnal blood pressure and morning surge on the contributions of arterial stiffness and sodium intake to morning blood pressure: A path analysis[J]. Blood Press, 2016, 25(1):28-35.

[12] KAJIKAWA M, MARUHASHI T, HIDA E, et al. combination of flow-mediated vasodilation and nitroglycerine-induced vasodilation is more effective for prediction of cardiovascular events[J]. Hypertension, 2016, 67(5):1045-1052.

[13] FONTES-GUERRA P C, CARDOSO C R, MUXFELDT E S, et al. Nitroglycerin-mediated, but not flow-mediated vasodilation, is associated with blunted nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension[J]. Hypertens, 2015, 33(8):1666-1675.

[14] CHEN J D, LIU M, CHEN X H, et al. Effect of Angiotensin receptor blockers on flow-mediated vasodilation: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Cardiology, 2015, 131(2):69-79.

[15] 于国东,刘培健,张力,等. 不同时间服用依那普利对血压晨峰现象的影响[J]. 中国临床保健杂志,2012,15(4):378-380.

[16] OSTROUMOVA O D, GARELIK I A. Comparative efficacy of the influence of fixed combinations of antihypertensive drugs that block the renin-angiotension-aldosterone system, with thiazide diuretics on the parameters of ambulatory blood pressure monitoring[J]. Kardiologiia, 2016, 56(12):20-26.

[17] ZAPPE D H, CRIKELAIR N, KANDRA A, et al. Time of administration important? Morning versus evening dosing of valsartan[J]. J Hypertens, 2015, 33(2):385-392.


(收稿日期:2017-09-04)