

· 临床论著 ·

夜间高血压患者不同组合降压药物治疗的疗效

凌莎, 谭碧峰, 付文哲, 程玉华, 张旋, 雷建明, 曾旺伟, 彭志平, 丁莎莎

湖南医药学院第一附属医院心血管内科, 湖南 怀化 418000

摘要: **目的** 观察夜间高血压(NH)患者不同组合降压药物的疗效,为临床工作提供参考。**方法** 采用横断面研究方法,收集 2021 年 1 月至 2022 年 12 月在湖南医药学院第一附属医院体检并经动态血压监测诊断为 NH 患者的临床资料。根据不同类型用药治疗情况,将 NH 患者分为单药组、双药联合组和多药联合组,单药组应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)或钙拮抗剂,双药联合组应用 ACEI/ARB 联合钙拮抗剂,多药联合组应用 ACEI/ARB、钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂和利尿剂中的任意三种或四种联合。对三组患者的临床资料进行分析比较。**结果** NH 患者共 829 例,其中单药组 294 例占 35.46%,双药联合组 400 例占 48.25%,多药联合组 135 例占 16.29%。经药物治疗 6 个月后,单药组、双药联合组及多药联合组患者的夜间收缩压(NSBP)、夜间舒张压(NDBP)较治疗前显著下降($P<0.05$),其中双药联合组明显低于单药组和多药联合组,但单药组和多药联合组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);NSBP 和 NDBP 下降幅度双药联合组(21.75%,20.06%)显著大于单药组(17.60%,15.26%)和多药联合组(18.23%,16.51%, $P<0.05$)。**结论** 三种用药方式均能有效控制夜间血压,但 ACEI/ARB 联合钙拮抗剂降低夜间血压效果更优。

关键词: 夜间高血压;动态血压;血管紧张素转换酶抑制剂;血管紧张素 II 受体拮抗剂;钙拮抗剂

中图分类号: R544.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)01-0066-04

Efficacy of different combinations of antihypertensive drugs in patients with nocturnal hypertension

LING Sha, TAN Bifeng, FU Wenzhe, CHENG Yuhua, ZHANG Xuan, LEI Jianming, ZENG Wangwei, PENG Zhiping, DING Shasha

Cardiovascular Department, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China

Corresponding author: TAN Bifeng, E-mail: tbf1972@163.com

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of different combinations of antihypertensive drugs in patients with nocturnal hypertension (NH), and provide reference for clinical work. **Methods** A cross-sectional study was used to collect clinical data of NH patients diagnosed through ambulatory blood pressure monitoring during physical examinations at the First Affiliated Hospital of Hunan University of Medicine from January 2021 to December 2022. According to the different methods of medication treatment for patients, NH patients were divided into single-drug group, dual-drug group and multi-drug group. Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)/ angiotensin II receptor antagonist (ARB) or calcium antagonist was used in single-drug group, ACEI/ARB combined with calcium antagonist were used in double-drug group, and any three or four combinations of ACEI/ARB, calcium antagonists, β -blockers and diuretics were used in multi-drug group. The clinical data of the three groups of patients were analyzed and compared. **Results** There were 829 patients with NH, including 294 cases (35.46%) in single-drug group, 400 cases (48.25%) in dual-drug group and 135 cases (16.29%) in multiple-drug group. After 6 months of drug treatment, the nocturnal systolic blood pressure (NSBP) and nocturnal diastolic blood pressure (NDBP) of patients in single-drug group, dual-drug group and multi-drug group showed significant differences compared to before treatment ($P<0.05$), among them, the NSBP and NDBP of patients in dual-drug group were significantly lower than those in single-drug group and multi-drug group, but there was

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.01.014

基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划课题(202103011492); 湖南省科技厅创新平台项目(2020SK4020); 湖南省卫生健康委适宜技术推广项目(202218015804)

通信作者: 谭碧峰, E-mail: tbf1972@163.com

出版日期: 2024-01-20

no significant difference between the latter two groups ($P>0.05$). The decreases in NSBP and NDBP in dual-drug group (21.75%, 20.06%) were greater than those in single-drug group (17.60%, 15.26%) and multi-drug group (18.23%, 16.51%, $P<0.05$), respectively. **Conclusion** All three methods of medication treatment can effectively control nocturnal blood pressure, but ACEI/ARB combined with calcium antagonist are more effective in lowering nocturnal blood pressure.

Keywords: Nocturnal hypertension; Ambulatory blood pressure; Angiotensin converting enzyme inhibitor; Angiotensin II receptor antagonist; Calcium antagonist

Fund program: Research Project of Hunan Provincial Health Commission (202103011492); Innovation Platform Project of Department of Science and Technology of Hunan Province (2020SK4020); Suitable Technology Promotion Project of Hunan Provincial Health Commission (202218015804)

高血压是心脑血管疾病最常见的主要危险因素之一,夜间高血压(nocturnal hypertension, NH)是指夜间(睡眠时)的平均血压 $\geq 120/70$ mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)^[1]。越来越多的证据表明,夜间动态血压与致命性和非致命性心血管事件(中风、心肌梗死和心血管死亡)的关系较日间动态血压更为密切, NH可显著增加心脑血管事件的发生风险,控制 NH对减少心脑血管事件和减少靶器官损害至关重要^[2]。然而,现阶段基层临床医生对高血压患者的治疗关注于降低清醒及日间活动时的血压,而忽视不受控制的 NH,使得高血压的治疗存在很大的残余风险^[3]。研究 NH患者降压治疗的安全性,探讨 NH患者夜间血压的影响因素,对其临床治疗具有重要的指导意义,且可大大减少患者心脑血管事件的发生、再住院率及死亡率。本研究通过对 NH患者进行不同组合降压药物治疗,观察其血压昼夜节律及夜间血压降低情况,为 NH患者的合理血压控制提供经验。

1 对象与方法

1.1 对象与分组 选择2021年1月至2022年12月在湖南医药学院第一附属医院体检并经动态血压监测确诊为 NH的患者829例,男427例,女402例,年龄30~93(55.8 \pm 13.3)岁。NH诊断标准:参照《中国高血压防治指南2018》,即动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)显示夜间(睡眠时)的平均血压 $\geq 120/70$ mmHg^[1]。纳入标准:符合 NH的诊断标准。排除标准:排除继发性高血压,使用 α 受体阻滞剂,恶性肿瘤晚期,恶性心律失常,多系统萎缩,严重心脏瓣膜病,心肌病,动态血压监测无效记录大于总血压记录的20%或记录时间不足22 h的患者,不能配合实验或不愿接受随访的患者。据 NH患者的不同类型用药组合情况分为三组,同一类型用药组(单药组)294例,两种不同类型用药组(双药联合组)400例,三种及以上不同类型用药组(多药联合

组)135例。单药组应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II受体拮抗剂(ARB)或钙拮抗剂,双药联合组应用 ACEI/ARB 联合钙拮抗剂,多药联合组应用 ACEI/ARB、钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂和利尿剂中的任意三种或四种联合。本研究经湖南医药学院第一附属医院伦理委员会审批(伦理批号:2023-012-01),并获得患者知情同意。

1.2 临床信息采集 所有入选患者均记录一般人口学资料、生活方式及各种心脑血管疾病史,包括年龄、性别、身体质量指数(BMI)、吸烟、饮酒、运动、睡眠情况、有无高血压家族史、既往疾病史以及服用降压药情况。同时从体检信息系统中获取患者的生化检验指标,包括总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、空腹血糖(FBG)、血清肌酐(SCr)、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、同型半胱氨酸(Hcy)。

1.3 ABPM 所有入选患者在入院体检前及体检后6个月采用 ABPM 仪(型号:Meditech ABPM-05)进行24 h ABPM。ABPM 当天,患者生活作息及治疗照常。血压监测设置日间为6:00~22:00,每30分钟测1次血压;夜间为22:00~次日6:00,每60分钟测1次血压。记录日间收缩压(DSBP)、夜间收缩压(NSBP)、日间舒张压(DDBP)及夜间舒张压(NDBP)。夜间血压下降幅度计算公式: NSBP 下降幅度 = (DSBP - NSBP) \div DSBP \times 100%; NDBP 下降幅度 = (DDBP - NDBP) \div DDBP \times 100%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布的连续变量多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;非正态分布的计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者基本临床资料和生化指标比较 本

研究共纳入 829 例 NH 患者,其中单药组 294 例占 35.46%,双药联合组 400 例占 48.25%,多药联合组 135 例占 16.29%。三组患者之间吸烟和既往冠心病、脑卒中病史发生率存在显著差异($P < 0.05$),其他临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。三组 NH 患者治疗前各临床生化指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 三组患者基本临床资料比较

Tab. 1 Comparison of basic clinical data among three groups of patients

指标	单药组 (n=294)	双药联合组 (n=400)	多药联合组 (n=135)	χ^2/Z 值	P 值
男性 ^a	138(46.94)	217(54.25)	72(53.33)	3.843	0.146
年龄(岁) ^b	54.82	55.16	59.62	5.361	0.068
	(49.00,64.25)	(48.00,63.00)	(52.00,71.00)		
BMI(kg/m ²) ^b	24.23	24.65	24.80	5.120	0.095
	(22.43,25.88)	(23.14,25.91)	(22.89,26.31)		
吸烟 ^a	61(20.75)	125(31.25)	33(24.44)	10.152	0.007
饮酒 ^a	38(12.93)	58(14.50)	23(17.04)	1.389	0.526
运动少 ^a	20(6.80)	40(10.00)	12(8.89)	2.067	0.334
睡眠质量差 ^a	77(26.19)	88(22.00)	27(20.00)	2.563	0.276
既往病史 ^a					
冠心病	79(26.87)	114(28.50)	54(40.00)	8.314	0.016
脑卒中	57(19.39)	123(30.75)	35(25.93)	11.959	0.003
冠心病并脑卒中	25(8.50)	50(12.50)	19(14.07)	8.501	0.011
其他	28(9.52)	33(8.25)	18(13.33)	2.972	0.220

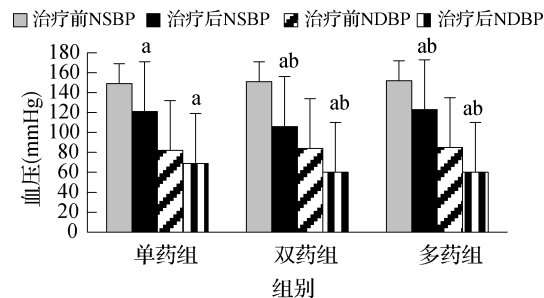
注:^a 表示数据为例(%);^b 表示数据为 $M(Q_1, Q_3)$ 。

表 2 三组患者治疗前临床生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of clinical biochemical indicators before treatment among three groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

指标	单药组 (n=294)	双药联合组 (n=400)	多药联合组 (n=135)	F 值	P 值
TG(mmol/L)	2.63±0.42	2.75±0.35	2.59±0.91	1.573	0.217
TC(mmol/L)	5.22±1.15	5.15±1.09	5.14±1.19	1.516	0.223
HDL-C(mmol/L)	1.24±0.32	1.21±0.29	1.22±0.35	0.531	0.679
LDL-C(mmol/L)	3.26±0.96	3.18±0.88	3.09±1.02	1.644	0.138
SCr(μ mol/L)	74.54±36.94	75.93±38.70	83.89±38.95	0.285	0.712
UA(μ mol/L)	378.06±107.63	379.00±104.16	382.60±104.54	0.079	0.892
BUN(mmol/L)	5.38±2.16	5.31±2.71	6.15±2.21	0.223	0.780
FBG(mmol/L)	5.91±1.99	6.07±2.19	6.32±2.50	1.727	0.103
Hcy(μ mol/L)	15.41±6.02	16.56±7.82	16.59±5.44	1.609	0.162

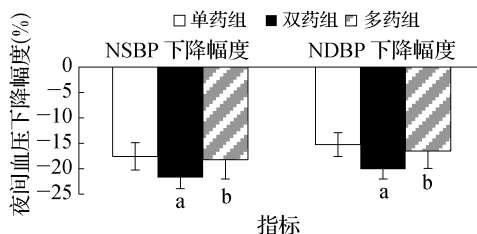
2.2 三组患者治疗前后夜间血压水平及下降幅度比较 经治疗 6 个月后,单药组、双药联合组及多药联合组 NH 患者的 NSBP、NDBP 较治疗前显著下降($P < 0.05$),其中双药联合组的 NSBP、NDBP 低于单药组和多药联合组($P < 0.05$),但后两组组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。相较于治疗前,单药组、双药联合组及多药联合组患者的 NSBP 下降幅度分别为 17.60%、21.75%、18.23%;NDBP 下降幅度分别为 15.26%、20.06%、16.51%;双药联合组下降幅度大于单药组和多药联合组($P < 0.05$),但后两组组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 2。



注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与单药组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

图 1 三组患者治疗前后夜间血压水平比较

Fig. 1 Comparison of nocturnal blood pressure levels among three groups of patients before and after treatment



注:与单药组比较,^a $P < 0.05$;与双药组比较,^b $P < 0.05$ 。

图 2 三组患者夜间血压下降幅度比较

Fig. 2 Comparison of the amplitude of nocturnal blood pressure decrease among three groups of patients

3 讨论

正常生理状态下,人体的血压昼夜节律表现为夜低昼高,通常呈“两峰一谷”,而夜间血压变化表现为杓型状态,即平均夜间血压较白天血压下降 10%~20%,但在病理状态下,当夜间血压下降不足 10%时,其变化表现为非杓型状态,当夜间血压不降反升时,却呈反杓型状态。这种夜间血压明显升高、血压变异性增大的患者将面临更高的不良心血管事件风险^[4]。研究表明,夜间血压升高的发病机制与多种生理病理因素相关,主要与夜间肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)节律紊乱,交感神经过度激活及盐敏感性相关^[5]。NH 的诊断主要基于夜间动态血压监测,对于合并有更高风险的不良心血管事件的高血压人群而言,积极控制夜间血压,是预防急性心脑血管事件的重要手段^[6]。因此,对于 NH 患者除了关注清醒时的血压外,更要重视夜间血压控制。管理控制 NH 除了优化药物治疗外,必须从病因和发病机制入手,重视非药物治疗的健康生活方式干预。维持昼夜血压节律和控制 24 h 动态血压有利于高血压患者做

好心脑血管疾病的二级预防^[7-8]。有研究表明,吸烟、肥胖能增强交感神经活性,降低胰岛素敏感性并导致胰岛素抵抗,同时促进血管炎症状态,并改变动脉壁的结构和功能,从而诱发NH的发生^[9]。许耀等^[10]研究显示,睡眠质量越差,发生NH的风险越高。对于存在睡眠呼吸紊乱的高血压患者会扰乱内源性昼夜节律系统,对血压昼夜曲线直接产生影响,导致夜间血压下降幅度减少^[11]。本课题组未来将进一步分析NH的影响因素,为NH的防治提供依据。

本研究NH患者应用单药占35.46%,应用双药联合占48.25%,应用多药联合占16.29%。经不同类型药物治疗6个月后,结果显示,双药联合组治疗后的NSBP、NDBP明显低于单药组和多药联合组,且夜间血压下降幅度也显著大于单药组和多药联合组。评估夜间血压变化的首选方法是行24h ABPM,对于NH患者,为有效预防心脑血管并发症的发生,《国际高血压学会高血压管理指南2020》推荐优先使用长半衰期降压药物,以降低24h血压及夜间血压^[12]。2019年亚洲ABPM专家共识明确指出:长效ACEI/ARB降低血压的同时并不会扰乱血压昼夜节律,而长效钙通道阻滞剂可有效降低24h血压,并不会过度降低夜间血压,且有助于抑制反杓形的夜间血压升高模式,二者无论单药治疗还是联合治疗,均可更有效地控制24h血压和夜间血压^[13]。研究表明,联合使用缬沙坦和氨氯地平降压治疗能够更好地降低夜间血压及恢复正常的血压昼夜节律^[5]。本研究结果显示,应用钙拮抗剂联合ACEI/ARB的NH患者NSBP和NDBP的下降幅度分别为21.75%和20.06%,优于单药组和多药联合组。但对于有禁忌证的NH患者,如何优化药物降低夜间血压?如何重塑异常的血压节律以带来更多的临床获益?目前,国内外高血压防治指南都对NH的治疗做出专门推荐。因此,NH最有效的治疗策略仍需要更多前瞻性、多中心、更有力的循证医学证据予以支持。

综上所述,对NH患者ACEI/ARB联合钙拮抗剂治疗降低夜间血压的效果更优。

利益冲突 无

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(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):1-44.
China Hypertension Prevention and Control Guidelines Revision Committee.2018 Chinese guidelines for the management of hyperten-

sionWriting Group of 2018[J]. Chin J Cardiovasc Med, 2019, 24(1): 1-44.

[2] Chia J, Bhatia KS, Mihailidou AS, et al. The role of ambulatory blood pressure monitoring in current clinical practice[J]. Heart Lung Circ, 2022, 31(10): 1333-1340.

[3] Kario K. Nocturnal hypertension: new technology and evidence[J]. Hypertension, 2018, 71(6): 997-1009.

[4] Yano Y, Tanner RM, Sakhuja S, et al. Association of daytime and nighttime blood pressure with cardiovascular disease events among African American individuals[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(9): 910.

[5] 林金秀.夜间高血压的控制与临床价值[J].中华高血压杂志, 2017, 25(11): 1023-1026.
Lin JX. Control and clinical value of nocturnal hypertension[J]. Chin J Hypertens, 2017, 25(11): 1023-1026.

[6] 中国高血压联盟《动态血压监测指南》委员会.2020中国动态血压监测指南[J].中国循环杂志,2021,36(4):313-328.
Committee of the Chinese Hypertension Alliance. 2020 Chinese Hypertension League Guidelines on ambulatory blood pressure monitoring[J]. Chin Circ J, 2021, 36(4): 313-328.

[7] 崔颖,毕光宇,王宁宁,等.慢性肾脏病高磷血症与心血管昼夜节律异常关系研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(2):206-209.
Cui Y, Bi GY, Wang NN, et al. Relationship of hyperphosphatemia with cardiovascular circadian disorder in patients with chronic kidney disease[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2022, 36(2): 206-209.

[8] 沈小钰,沙莎,殷蕾,等.儿童原发性肾病综合征动态血压变化特点的临床分析[J].诊断学理论与实践,2022,21(5):613-618.
Shen XY, Sha S, Yin L, et al. Clinical analysis of changes of ambulatory blood pressure in children with primary nephrotic syndrome[J]. J Diagn Concepts Pract, 2022, 21(5): 613-618.

[9] D'Elia L, Strazzullo P. Excess body weight, insulin resistance and isolated systolic hypertension: potential pathophysiological links[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2018, 25(1): 17-23.

[10] 许耀,徐晗,郝云霞,等.睡眠障碍与高血压患者血压变异性及冠心病的相关性分析[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(2):202-206.
Xu Y, Xu H, Hao YX, et al. Correlation analysis of blood pressure variability and coronary heart disease in patients with hypertension[J]. Chin J Evid Bases Cardiovasc Med, 2020, 12(2): 202-206.

[11] Han H, Dou JM, Hou QQ, et al. Role of circadian rhythm and impact of circadian rhythm disturbance on the metabolism and disease[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2022, 79(3): 254-263.

[12] Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines[J]. J Hypertens, 2020, 38(6): 982-1004.

[13] 占平云,吕永伟.夜间血压如何管理?[J].中华高血压杂志, 2021, 29(12): 1163-1167.
Zhan PY, Lyu YW. How to manage hypertension at night? [J]. Chin J Hypertens, 2021, 29(12): 1163-1167.

收稿日期:2023-04-22 修回日期:2023-06-22 编辑:王海琴