

尼群洛尔治疗不同血糖代谢状况的社区原发性轻中度高血压的长期疗效和安全性

陈 祚 王增武 王 馨 郭 敏 王 文 刘力生

摘 要 **目的** 研究尼群洛尔治疗具有不同血糖代谢状况的社区原发性轻中度高血压的长期疗效和安全性。**方法** 采用多中心、开放设计,单一治疗组的前瞻性设计,征募合格的社区原发性高血压患者 2997 例,使用尼群洛尔治疗 6 个月。**结果** 根据患者的血糖代谢情况将患者分为 3 组,即糖耐量正常组、空腹血糖受损组、糖尿病组。3 组患者收缩压分别下降 22.7、23.7、22.5 mmHg,舒张压分别下降 12.4、13.4、12.8 mmHg,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);总有效率分别为 87.8%、90.8%、86.6% ($P > 0.05$),控制率分别为 85.9%、92.1%、82.3% ($P < 0.01$)。治疗期间 3 组分别有 5.7%、3.8%、5.7% 的患者发生不良反应 ($P > 0.05$),多数是轻中度不良反应。**结论** 长期口服尼群洛尔治疗具有不同血糖代谢状况的社区原发性轻中度高血压具有较好的疗效和安全性。

关键词 原发性高血压 尼群洛尔 疗效 糖尿病 空腹血糖受损

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.07.017

Long-term Efficacy and Safety of Nitrendipine/atenolol Combination Tablets in Community-dwelling Patients with Mild-to-moderate Essential Hypertension by Different Glucose Tolerance Status. Chen Zuo, Wang Zengwu, Wang Xin, et al. Division of Prevention and Community Health, National Center for Cardiovascular Diseases and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 102308, China

Abstract Objective To evaluate the long-term efficacy and safety of nitrendipine/atenolol combination tablets in community-dwelling patients with mild-to-moderate essential hypertension by different glucose tolerance status. **Methods** This is a prospective, multicenter, open-labeled and single-arm study. A total of 2997 eligible subjects were recruited to receive the nitrendipine/atenolol combination tablets (5mg/10mg) for 6 months. **Results** The patients were divided into three groups: normal glucose tolerance (NGT, $n = 2311$), impaired glucose regulation (IGR, $n = 346$) and diabetes (DM, $n = 335$) according to different glucose tolerance status. After treatment, diastolic and systolic blood pressures were respectively reduced by 12.4, 13.4 and 12.4 mmHg, and by 22.7, 23.7 and 22.5 mmHg in NGT, IGR and DM ($P > 0.05$). The overall effective rates were 87.8%, 90.8% and 86.6% for NGT, IGR and DM, respectively. 85.9%, 92.1% and 82.3% of the patients attained their blood pressure goal of below 140/90 mm Hg for three groups, respectively. The change were significant different in triglyceride and fasting blood glucose levels for three groups. The incidence of adverse drug reactions was 5.7%, 3.8% and 5.7% ($P > 0.05$). **Conclusion** Our results suggest that the nitrendipine/atenolol combination tablets were effective and safe for the treatment of community-dwelling patients with mild to moderate essential hypertension by different glucose tolerance status.

Key words Essential hypertension; Nitrendipine/atenolol combination tablets; Efficacy; Diabetes; Impaired glucose regulation

高血压和糖尿病是心血管病的重要危险因素,中国居民 2002 年营养与健康状况调查显示,我国成人高血压的患病率为 18.8%^[1]。2007~2008 年进行的一项中国糖尿病和代谢障碍研究结果显示,中国 20 岁以上成人高血压患病率为 26.6%,65 岁以上人群更是高达 56.5%^[2]。另外,我国成人糖尿病患病率

也逐年增高。近年来的研究显示,中国成年人群糖尿病的患病率为 11.6%。同时,高血压患者往往合并有糖代谢异常,一项对高血压专病门诊 3 万余高血压患者的调查显示,有 70.3% 的患者存在糖代谢异常,且有 20.2% 的患者未服降压药物^[3,4]。高血压合并糖尿病患者有更高的心血管病事件发生危险,因此,更要积极控制其血压、血糖。控制血压的关键是联合治疗,复方制剂降压治疗是一项较好的选择。尼群洛尔片是由钙拮抗剂和 β 受体阻断剂组成的低剂量固定复方制剂,其疗效和安全性已有较多的小样本研究

作者单位:102308 中国医学科学院/北京协和医学院阜外医院、国家心血管病中心社区防治部

通讯作者:王增武,电子信箱:wangzengwu@foxmail.com

报道^[5, 6]。笔者前期的研究结果表明,尼群洛尔对于社区原发性轻中度高血压具有良好的降压效果和安全性^[7]。本研究旨在分析尼群洛尔对于具有不同糖代谢水平的高血压患者血压、血糖的影响。

对象与方法

本研究为多中心、开放设计、单一治疗组的前瞻性临床研究,获得了北京市高血压联盟研究所医学伦理委员会的批准,在中国临床试验注册中心的注册号为ChiCTR-TNC-11001645。入选患者均接受尼群洛尔(尼群地平 5mg/阿替洛尔 10mg)治疗。研究对象为轻中度原发性高血压患者:患者年龄 18~70 岁,性别不限;在未服药的情况下,坐位舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)且 $<110\text{mmHg}$,和(或)坐位收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 且 $<180\text{mmHg}$ 。本研究由 16 家研究中心参与完成,合计入选 3002 例高血压患者,其中 5 例不符合入选/排除标准被剔除。详细的研究设计参见文献^[7]。

1. 研究指标:历次随访时坐位收缩压/舒张压与基线相比较的变化以及血压控制率、血脂血糖变化、不良反应。

2. 疗效评价指标定义:显效是指舒张压下降 $\geq 10\text{mmHg}$ 并降至正常范围($<90\text{mmHg}$),或者虽未降到正常范围,但已经下降 $\geq 20\text{mmHg}$;有效是指舒张压下降 $<10\text{mmHg}$,但已达到正常范围,或者舒张压下降 $10\sim 19\text{mmHg}$,但未达到正常范围,或者收缩压下降 $>$

30mmHg ;无效则是未达到以上标准者。有效率和显效率之和为总有效率。诊室血压 $<140\text{mmHg}/90\text{mmHg}$ 定义为血压得到控制。

3. 血糖代谢状态定义:空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) $\geq 7.0\text{mmol/L}$ 或接受降糖治疗定义为糖尿病, $6.1\text{mmol/L}\leq \text{FBG}<7.0\text{mmol/L}$ 为空腹血糖受损,FBG $<6.1\text{mmol/L}$ 为血糖正常。

4. 统计学方法:统计软件使用 SAS 9.3。连续变量的描述性统计量用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)或者中位数(上、下四分位数)表示,分类变量的描述性统计量用例数(百分比)表示。对于历次随访的连续变量使用重复测量方差分析,治疗前后差值比较使用方差分析,分类变量使用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。本研究使用意向治疗(ITT)分析。

结 果

1. 基线资料:16 个研究中心共入选合格患者 2997 例,其中正常血糖 2311 例,空腹血糖受损 346 例,糖尿病 335 例(有 6 例未测基线血糖,其中 1 例在接受降糖治疗)。3 组性别构成比较差异无统计学意义,糖尿病组年龄高于其余两组($P<0.05$),血糖正常组 BMI 显著较低($P<0.05$)。糖尿病组具有更高的脑卒中史、TIA 史($P<0.05$),3 组心肌梗死史、家族史(高血压、冠心病、脑卒中、糖尿病家族史)差异无统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

表 1 基线资料 [$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

血糖代谢状况	<i>n</i>	女性	年龄(岁)	BMI (kg/m^2)	空腹血糖	心肌梗死史	脑卒中史	TIA 史	家族史
正常血糖	2311	1309(56.6)	55.3 $\pm$ 8.6	25.8 $\pm$ 3.4	5.06 $\pm$ 0.58	8(0.3)	36(1.6)	8(0.3)	1291(55.9)
空腹血糖受损	346	176(50.9)	55.6 $\pm$ 9.0	26.5 $\pm$ 3.2	6.38 $\pm$ 0.24	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	189(54.6)
糖尿病	335	197(58.8)	57.7 $\pm$ 7.9	26.6 $\pm$ 3.3	7.71 $\pm$ 1.53	1(0.3)	9(2.7)	12(3.6)	205(61.2)

BMI. 体重指数

2. 血压控制情况:与基线血压相比,从第二周起一直到研究结束,血压均有显著下降($P<0.05$)。第 6 月时,3 组收缩压分别由 154.4 ± 10.5 、 154.3 ± 10.0 、 $155.4\pm 11.4\text{mmHg}$ 下降到 131.0 ± 8.7 、 129.7 ± 7.7 、 $132.0\pm 8.6\text{mmHg}$,舒张压分别由 93.2 ± 7.3 、 $93.4\pm$

7.1 、 $93.0\pm 8.0\text{mmHg}$ 下降到 80.5 ± 7.0 、 79.5 ± 6.3 、 $79.9\pm 7.5\text{mmHg}$ (P 均 <0.05)。治疗前后,3 组收缩压分别下降了 22.7 ± 12.6 、 23.7 ± 11.4 、 $22.5\pm 13.2\text{mmHg}$,舒张压分别下降 12.4 ± 8.7 、 13.4 ± 8.4 、 $12.8\pm 9.6\text{mmHg}$,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

表 2 历次访视血压($\bar{x}\pm s, \text{mmHg}$)

血糖代谢状况		基线	第 2 周	第 4 周	第 2 个月	第 4 个月	第 6 个月
正常血糖	治疗前	154.4 $\pm$ 10.5	140.4 $\pm$ 12.4	136.2 $\pm$ 10.9	133.4 $\pm$ 9.2	131.9 $\pm$ 8.0	131.0 $\pm$ 8.7
	治疗后	93.2 $\pm$ 7.3	85.7 $\pm$ 7.7	83.2 $\pm$ 7.0	81.5 $\pm$ 6.5	80.4 $\pm$ 6.2	80.5 $\pm$ 7.0
空腹血糖受 损	治疗前	154.3 $\pm$ 10.0	140.8 $\pm$ 11.6	136.1 $\pm$ 10.1	132.7 $\pm$ 8.9	131.0 $\pm$ 8.6	129.7 $\pm$ 7.7
	治疗后	93.4 $\pm$ 7.1	86.0 $\pm$ 7.5	83.1 $\pm$ 6.6	80.9 $\pm$ 5.8	80.3 $\pm$ 6.1	79.5 $\pm$ 6.3
糖尿病	治疗前	155.4 $\pm$ 11.4	142.5 $\pm$ 12.9	137.3 $\pm$ 11.3	134.3 $\pm$ 8.8	132.6 $\pm$ 8.1	132.0 $\pm$ 8.6
	治疗后	93.0 $\pm$ 8.0	85.4 $\pm$ 7.9	82.5 $\pm$ 7.5	80.6 $\pm$ 7.2	79.6 $\pm$ 7.0	79.9 $\pm$ 7.5

与基线血压比较,从第 2 周起一直到研究结束,血压均有显著下降($P<0.05$);不同血糖分组之间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)

3. 降压有效率和血压达标率: 正常血糖组、空腹血糖受损组、糖尿病组高血压治疗总有效率分别为 87.8%、90.8%、86.6% ($P > 0.05$), 详见表 3。以血压 $< 140\text{mmHg}/90\text{mmHg}$ 为达标, 治疗 1 个月后 3 组达标率分别为 65.9%、69.7% 和 60.4% ($P < 0.05$)。随后随治疗时间进一步增高, 治疗 2 个月时达标率趋于稳定, 一直延续到研究结束。治疗 6 个月后 3 组达标率分别为 85.9%、92.1% 和 82.3% ($P < 0.01$), 详见图 1。

表 3 治疗有效率[$n(\%)$]			
血糖代谢状况	无效	有效	显效
正常血糖	281(12.2)	599(25.9)	1431(61.9)
空腹血糖受损	32(9.2)	78(22.5)	236(68.2)
糖尿病	45(13.4)	85(25.4)	205(61.2)

表 4 历次访视心率的变化 ($\bar{x} \pm s$, 次/分)							
血糖代谢状况	基线	第 2 周	第 4 周	第 2 个月	第 4 个月	第 6 个月	下降值
正常血糖	75 $\pm$ 8	72 $\pm$ 7	70 $\pm$ 7	70 $\pm$ 7	69 $\pm$ 7	68 $\pm$ 7	7 $\pm$ 9
空腹血糖受损	76 $\pm$ 9	72 $\pm$ 8	70 $\pm$ 8	69 $\pm$ 7	70 $\pm$ 7	69 $\pm$ 7	7 $\pm$ 9
糖尿病	77 $\pm$ 9	73 $\pm$ 9	71 $\pm$ 8	70 $\pm$ 7	69 $\pm$ 7	69 $\pm$ 8	8 $\pm$ 9

5. 血脂、血糖结果: 基线 TC、TG、HDL - C、FBG3 组之间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 组之

表 5 治疗前后血脂、血糖的变化 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)						
血糖代谢状况		TC	TG	HDL - C	LDL - C	FBG
正常血糖	治疗前	4.72 $\pm$ 1.11	1.5(1.1, 2.1)	1.37 $\pm$ 0.42	2.59 $\pm$ 1.07	5.06 $\pm$ 0.58
	治疗后	4.65 $\pm$ 0.95	1.5(1.1, 2.0)	1.31 $\pm$ 0.39	2.58 $\pm$ 0.87	5.22 $\pm$ 0.82
空腹血糖受损	治疗前	4.89 $\pm$ 1.10	1.7(1.3, 2.4)	1.30 $\pm$ 0.40	2.71 $\pm$ 1.00	6.38 $\pm$ 0.24
	治疗后	4.74 $\pm$ 0.90	1.6(1.2, 2.2)	1.28 $\pm$ 0.30	2.62 $\pm$ 0.77	5.81 $\pm$ 0.96
糖尿病	治疗前	4.83 $\pm$ 1.14	1.8(1.3, 2.7)	1.36 $\pm$ 0.43	2.57 $\pm$ 1.12	7.71 $\pm$ 1.53
	治疗后	4.74 $\pm$ 0.96	1.7(1.3, 2.4)	1.29 $\pm$ 0.39	2.58 $\pm$ 0.85	6.88 $\pm$ 2.03

TC. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; LDL - C. 低密度脂蛋白胆固醇; HDL - C. 高密度脂蛋白胆固醇; FBG. 空腹血糖

6. 不良反应发生情况: 治疗期间 3 组分别有 132 (5.7%)、13(3.8%)、19(5.7%) 例发生不良反应, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 组分别发生 210、22、32 次不良反应, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

高血压和糖尿病已经成为一个影响公共健康的重要问题。近年来的研究显示中国成年人高血压和糖尿病患病率日益增加。临床中糖尿病和高血压经常并存, DM 合并高血压可使患者心脑血管事件及死亡的危险显著增加。合理治疗控制血压同时控制血

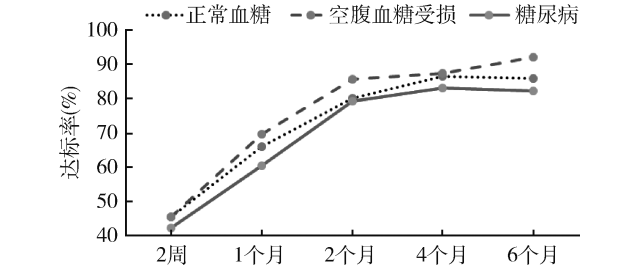


图 1 不同血糖代谢状况的高血压患者历次随访达标率

4. 心率: 与基线相比, 治疗后 3 组心率均下降 ($P < 0.05$), 分别下降 7 ± 9 、 7 ± 9 、 8 ± 9 次/分。不同访视结果显示, 从第 2 周开始直至研究结束, 心率持续下降, 与基线相比, 下降值均有统计学意义 ($P < 0.01$), 不同血糖代谢状态分组之间第 4 周、第 2 个月、第 4 个月比较均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 4。

间治疗后三酰甘油、空腹血糖的改变比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 5。

糖, 是治疗这类患者的重要目标。国内一项对不同糖耐量状态人群高血压治疗状况的研究表明, 糖耐量异常、糖尿病患者合并高血压的比例明显高于糖耐量正常高血压患者^[8]。研究同时发现, 高血压患者中应用比例最高的降压药为钙离子拮抗剂, 其次为复合制剂。尼群洛尔片是由钙拮抗剂和 β 受体阻断剂组成的低剂量固定复方制剂, 早期的动物实验证明两药合用时协同降压, 且作用维持时间延长, 同时二者对心率的作用互补^[9]。尼群地平和阿替洛尔联合应用具有明显的器官保护作用, 可以减少大鼠的血压变异

性^[10]。

本研究以 2997 例社区轻中度高血压患者为研究对象,进行了为期 6 个月的治疗,其中空腹血糖受损、糖尿病患者分别为 346、335 例。研究结果显示,尼群洛尔治疗具有不同血糖代谢状况的轻中度高血压患者,均具有良好的血压控制效果,正常糖耐量组、空腹血糖受损组、糖尿病组降压总有效率分别为 87.8%、90.8%、86.6% ($P > 0.05$)。以血压 $< 140\text{mmHg}/90\text{mmHg}$ 为达标,则 3 组治疗 6 个月后达标率分别为 85.9%、92.1%、82.3% ($P < 0.01$),糖尿病组达标率较低。但是仍然达到了 80% 以上。研究期间 3 组患者收缩压分别下降了 22.7 ± 12.6 、 23.7 ± 11.4 、 $22.5 \pm 13.2\text{mmHg}$,舒张压分别下降 12.4 ± 8.7 、 13.4 ± 8.4 、 $12.8 \pm 9.6\text{mmHg}$,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

在为期 6 个月的治疗中,3 组具有不同血糖代谢状态的高血压患者心率分别下降了 7 ± 9 、 7 ± 9 、 8 ± 9 次/分。心率可反映交感神经兴奋性,心率加快、心收缩力加强,容易引起心脏左室肥厚,而左心室肥厚的高血压病人猝死率明显增加,因此,在高血压的治疗中需要对心率进行控制。尼群洛尔的 β 受体阻断剂成分具有对抗交感活性、抗心肌缺血和抗心律失常的作用,其对心率的作用与钙拮抗剂互补。研究显示,具有不同血糖代谢状况的原发性高血压患者服用尼群洛尔后,总胆固醇、HDL-C、LDL-C 变化比较差异无统计学意义,三酰甘油、空腹血糖差异无统计学意义 ($P < 0.05$),其中,空腹血糖受损、糖尿病患者 TG 均下降,血糖正常者无变化,同时前二者血糖下降,而后者略有升高。治疗期间 3 组患者不良反应发生率分别为 5.7%、3.8%、5.7% ($P > 0.05$),多数为

轻中度不良反应。

本研究结果显示,尼群洛尔用于治疗具有不同血糖代谢状况的轻中度原发性高血压患者,具有较好的治疗效果和安全性,可用于血糖代谢正常、空腹血糖受损以及糖尿病患者的高血压治疗。

志谢:感谢江苏吉贝尔药业有限公司对本研究的大力支持。

参考文献

- 1 李立明,饶克勤,孔灵芝,等. 中国居民 2002 年营养与健康状况调查[J]. 中华流行病学杂志,2005,26(7):478-484
 - 2 Gao Y, Chen G, Tian H, *et al.* Prevalence of hypertension in China: a cross-sectional study[J]. PLoS One,2013,8(6):e65938
 - 3 Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA,2013,310(9):948-959
 - 4 孙宁玲,王鸿懿,霍勇. 我国高血压专病门诊患者血压控制及糖代谢调查现状分析[J]. 中华内科杂志,2013,52(8):654-658
 - 5 刘燕春. 复方尼群洛尔片治疗原发性高血压的疗效分析[J]. 中国医药指南,2012,10(15):526-527
 - 6 黄高忠,吴宗贵,朱鼎良,等. 复方尼群洛尔片治疗轻中度原发性高血压的疗效和安全性及剂量配比[J]. 中华全科医师杂志,2010,9(2):95-99
 - 7 陈祚,王增武,王馨,等. 尼群洛尔治疗社区轻中度原发性高血压的疗效和安全性[J]. 中华高血压杂志,2014,22(5):445-450
 - 8 赵文惠,肖建中,杨文英. 不同糖耐量状态人群高血压治疗状况分析[J]. 中华医学杂志,2012,92(36):2550-2552
 - 9 Su DF, Xu LP, Miao CY, *et al.* Two useful methods for evaluating antihypertensive drugs in conscious freely moving rats[J]. Acta Pharmacol Sin,2004,25:148-151
 - 10 Xie HH, Miao CY, Jiang YY, *et al.* Synergism of atenolol and nitrendipine on hemodynamic amelioration and organ protection in hypertensive rats[J]. J Hypertens,2005,23:193-201
- (收稿日期:2016-11-30)
(修回日期:2016-12-23)
-
- (上接第 29 页)
- 8 蔡景龙. 不同类型瘢痕的临床特点与手术方法选择[J]. 组织工程与重建外科杂志,2007,3(3):126-128
 - 9 Sepehr A, Chauhan N, Alexander AJ, *et al.* Botulinum toxin type A for facial rejuvenation: treatment evolution and patient satisfaction[J]. Aesthetic Plast Surg,2010,34(5):583-586
 - 10 李卫华,李德水,高玉伟,等. A 型肉毒毒素可抑制人增生性瘢痕成纤维细胞增殖和胶原蛋白的合成[J]. 中国组织工程研究,2012,16(20):3667-3670
 - 11 于波,陈敏亮,刘文阁. A 型肉毒毒素对增生性瘢痕成纤维细胞的影响[J]. 中国美容医学,2008,17(1):72-75
 - 12 胡永斌,宗豫蓉,冯德云,等. p38/ERK 激酶调控 TGF- β 1 诱导的 HLF-02 细胞 I 型胶原表达及 MMP-2 活力[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2006,24(2):77-80
 - 13 朱力,王恒樑,黄留玉. 肉毒毒素研究进展[J]. 生物技术通讯,2005,16(2):186-190
 - 14 王琳,邵宁正,范志宏. 肉毒毒素 A 对大鼠皮肤及创面组织中 SP、CGRP、TGF- β 1 和 α -SMA 的影响[J]. 中华整形外科杂志,2009,25(1):50-53
 - 15 Zhibo X, Miaobo Z. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg,2008,61(9):1128-1129
 - 16 Zhang DZ, Liu XY, Xiao WL, *et al.* Botulinum Toxin type A and the prevention of hypertrophic scars on the maxillofacial area and neck: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One,2016,11(3):e0151627
- (收稿日期:2017-01-04)
(修回日期:2017-01-17)