【临床研究】

坎地沙坦联合氨氯地平对原发性高血压疗效分析

高 兴[1]，赵 玲[2]，胡 玲[3]，雍雪飞[2]，周 琳[3]*
（1. 成都市第六人民医院药物临床试验Ⅰ期病房，四川成都 610051；2. 成都市第六人民医院肾内科，四川成都 610051；
3. 成都市第六人民医院心内科，四川成都 610051）

摘要：目的 探究坎地沙坦联合氨氯地平对原发性高血压（essential hypertension，EH）的临床疗效。**方法** 选取2022年2月至2023年1月我院收治的EH患者120例，按随机数字表法分为观察组（氨氯地平＋坎地沙坦）与对照组（氨氯地平），每组60例，所有患者疗程均为8周。比较两组疗效、动态血压［日间收缩压变异系数（coefficient of variation in daytime systolic blood pressure，SCV）、夜间收缩压变异系数（coefficient of variation in nocturnal systolic blood pressure，nSCV）、24 h收缩压变异系数（coefficient of variation of 24-hour systolic blood pressure，24hSCV）、日间舒张压变异系数（coefficient of variation in diastolic blood pressure，DCV）、夜间舒张压变异系数（coefficient of variation in nocturnal diastolic blood pressure，nDCV）、24 h舒张压变异系数（coefficient of variation of 24-hour diastolic blood pressure，24hDCV）］、颈动脉内膜中层厚度（intimal medial thickness，IMT）、血清基质交感分子（stromal interaction molecule，STIM）1水平及不良反应发生情况等。**结果** 治疗后，观察组临床总有效率高于对照组（98.33% *vs* 80.00%），差异有统计学意义（$P < 0.05$）。两组SCV、nSCV、24hSCV、DCV、nDCV、24hDCV、IMT、STIM1较前均降低，且观察组低于对照组（$P < 0.05$）。两组不良反应发生率均为3.34%，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 坎地沙坦联合氨氯地平能有效降低EH患者血压变异性、IMT及STIM1水平，改善预后，提高临床疗效。

关键词：坎地沙坦；氨氯地平；原发性高血压；血压变异性
中图分类号：R544.11 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）07-0726-005
引用：高兴，赵玲，胡玲，等. 坎地沙坦联合氨氯地平对原发性高血压疗效分析[J]. 世界临床药物，2024，45（7）：726-730. DOI：10.13683/j.wph.2024.07.005

Analysis of the effect of candesartan combined with amlodipine in the treatment of essential hypertension

GAO Xing[1], ZHAO Ling[2], HU Ling[3], YONG Xuefei[2], ZHOU Lin[3]*
（*1. Phase Ⅰ Ward of Drug Clinical Trial, the Sixth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610051, Sichuan Province, China;*
2. Department of Nephrology, the Sixth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610051, Sichuan Province, China;
3. Department of Cardiology, the Sixth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610051, Sichuan Province, China）

Abstract: ***Objective*** To explore the clinical efficacy of candesartan combined with amlodipine on essential hypertension（EH）. ***Methods*** A total of 120 EH patients admitted to our hospital from February 2022 to January 2023 were selected and divided into observation group（amlodipine＋candesartan）and control group（amlodipine）according to random number table method, with 60 cases in each group. The course of treatment for all patients was 8 weeks. The efficacy, ambulatory blood pressure［coefficient of variation in daytime systolic blood pressure（SCV）, coefficient of variation in nocturnal systolic blood pressure（nSCV）, coefficient of variation of 24-hour systolic blood

收稿日期：2023-06-17；**修回日期：**2024-02-12
作者简介：高兴，主治医师，研究方向：药物临床试验。
通信作者：周琳，硕士，主任医师，研究方向：高血压药物治疗及相关研究。
基金项目：四川省医学会高血压疾病（泰阁）专项科研课题（2019TG18）

pressure (24hSCV), coefficient of variation in daytime diastolic blood pressure (DCV), coefficient of variation in nocturnal diastolic blood pressure (nDCV), coefficient of variation of 24-hour diastolic blood pressure (24hDCV)], carotid intimal medial thickness (IMT), stromal interaction molecule (STIM) 1 and occurrence of adverse reactions of the two groups were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the total clinical effective rate of the observation group was higher than that of the control group (98.33% *vs* 80.00%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). SCV, nSCV, 24hSCV, DCV, nDCV, 24hDCV, IMT and STIM1 were all decreased in both groups, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 3.34% in both groups, with no statistical significance ($P>0.05$). ***Conclusion*** Candesartan combined with amlodipine can effectively reduce blood pressure variability, IMT and STIM1 levels in EH patients, improve prognosis and clinical efficacy.

Key words: candesartan; amlodipine; essential hypertension; blood pressure variability

原发性高血压（essential hypertension，EH）是一种常见心血管疾病，可诱发心、脑、肾等发生器质性损害或功能改变[1]。血压升高可能引发心血管疾病，故维稳血压变异性至关重要[2]。颈动脉内膜中层厚度（intimal medial thickness，IMT）反映颈动脉病变程度，可用于评估心血管疾病预后[3]。血清基质交感分子（stromal interaction molecule，STIM）1能影响细胞内外钙离子平衡，控制其水平可一定程度缓解心力衰竭（heart failure，HF）和左心室肥厚（left ventricular hypertrophy，LVH）症状[4—5]。

目前，临床多采用单一氨氯地平治疗 EH，但整体疗效尚不理想[6—7]。在降血压方面，不同种类小剂量药物联用较单一用药效果更显著，且可减轻单一药物潜在依赖性。坎地沙坦是一种血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂类降压药，被用于 EH 的治疗。现探讨坎地沙坦联合氨氯地平对 EH 患者血压变异性、IMT 及血清 STIM1 水平的影响，为临床提供一定参考，报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2022 年 2 月至 2023 年 1 月我院收治的 EH 患者为研究对象。本研究已通过我院医学伦理委员会核实批准（20220010512）。

因本研究为前瞻性随机对照研究，主要观察指标为临床疗效。利用 PASS15 软件，根据 $n=[\pi_1(100-\pi_1)+\pi_2(100-\pi_2)]/(\pi_1-\pi_2)^2\times f(\alpha,\beta)$，$n$ 为每组样本量，π_1 为对照组预期有效率，π_2 为观察组预期有效率，α 为Ⅰ类错误（本研究中选 0.10），β 为Ⅱ类错误（本研究中选 0.10），查 $f(\alpha,\beta)$ 数值表得 $f(0.05,0.10)=10.8$。将各值代入，计算 $n=57$，即每组样本量至少为 57 例，最终对照组、观察组各纳入 60 例。

纳入标准：①根据《中国高血压防治指南》[8] 高血压相关诊断标准确诊为 EH。②临床资料完善且能独立完成研究。③患者及家属对本研究知情同意。排除标准：①合并严重心脑血管、内分泌系统疾病。②孕期或哺乳期。③肝肾功能障碍。④对本研究药物不耐受或过敏。

1.2 治疗方法

按临床科研设计方法和原则，预先准备 120 个不透光信封，编号 1 ～ 120，在 Excel 表格 A 列输入 1 ～ 120 个数字，B 列随机生成 120 个随机数字，对这 120 个随机数字按由大到小排序，前 60 个为观察组，后 60 个为对照组，将此随机数字封存入信封，由课题负责人管理，患者根据就诊顺序抽取对应信封，根据随机数字决定分组，进行临床研究。

所有患者确诊疾病后，均于治疗前 1 周停用降压药物，给予对症治疗药物如降脂、抗血小板聚集药物，并嘱调整饮食（低盐饮食）、适当锻炼。给予对照组苯磺酸氨氯地平片（5 mg/ 片，221002，亚宝药业集团股份有限公司）口服，一日 1 次，每次 2.5 mg，晚餐后服用；观察组在对照组治疗基础

上加用坎地沙坦酯片（4 mg/ 片，230129，广州白云山天心制药股份有限公司）口服，一日 1 次，每次 4 mg。所有患者疗程均为 8 周。

1.3 观察指标

1.3.1 主要指标

临床疗效。对患者治疗 8 周后的疗效判断标准参考《中药新药临床研究指导原则》[9]，即舒张压下降为正常值，且下降程度在 10 mmHg 及以上，或舒张压未下降至正常值但下降程度在 20 mmHg 及以上为显效；当舒张压下降为正常值，且下降程度小于 10 mmHg，或舒张压未下降至正常值，但下降程度在 10 ～ 19 mmHg，或收缩压下降程度大于 30 mmHg 为有效；不符合上述任意标准则表示无效。临床有效率＝显效率＋有效率。

1.3.2 次要指标

1.3.2.1 动态血压

于监测当日 6 h ～ 22 h，每 15 ～ 30 min 测定 1 次血压；于 22 h ～次日 6 h，每 30 min 测定 1 次血压。DMS-ABP2 型动态血压监测仪购自上海名元实业有限公司，分别记录日间收缩压变异系数（coefficient of variation in daytime systolic blood pressure，SCV）、夜间收缩压变异系数（coefficient of variation in nocturnal systolic blood pressure，nSCV）、24 h 收缩压变异系数（coefficient of variation of 24-hour systolic blood pressure，24hSCV）、日间舒张压变异系数（coefficient of variation in diastolic blood pressure，DCV）、夜间舒张压变异系数（coefficient of variation in nocturnal diastolic blood pressure，nDCV）、24 h 舒张压变异系数（coefficient of variation of 24-hour diastolic blood pressure，24hDCV）[10]。

1.3.2.2 IMT

使患者暴露颈部皮肤，取仰卧位，使用多普勒彩色超声治疗仪（美国 GE 公司），将探头设置为 7.0 MHz 频率，对颈内动脉、颈外动脉、颈总动脉起始处管腔内膜交界面与内外膜交界处的垂直距离进行测量，以 3 个周期平均值为 IMT 诊断标准。观察颈动脉管腔狭窄程度、内壁是否光滑、有无斑块形成。

1.3.2.3 血清 STIM1

分别于治疗前后取患者晨起空腹静脉血 3 ml，经离心机离心后取上清液，采用酶联免疫吸附法（R&D systems）检测血清 STIM1。

1.3.2.4 不良反应

记录两组患者治疗后不良反应发生情况，主要包括头痛、头晕、面色潮红及心悸气短等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件处理所有数据，计数资料以 n(%) 描述，采用 χ^2 检验，等级资料使用秩和检验；计量资料经检验均符合正态分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示；同组治疗前后比较采用配对 t 检验，组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

观察组男 36 例，女 24 例，年龄 42 ～ 75 岁，有吸烟史 22 例，无吸烟史 38 例；对照组男 35 例，女 25 例，年龄 44 ～ 76 岁，有吸烟史 20 例，无吸烟史 40 例。两组一般资料差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 临床疗效比较

观察组显效 49 例（81.67%），有效 10 例（16.67%），无效 1 例（1.67%），总有效 59 例（98.33%）；对照组显效 33 例（55.00%），有效 15 例（25.00%），无效 12 例（20.00%），总有效 48 例（80.00%）。观察组临床总有效率显著高于对照组，差异具有统计学意义（$Z = 3.413$，$P < 0.05$）。

2.3 动态血压值比较

治疗前，两组 SCV、nSCV、24hSCV、DCV、nDCV 以及 24hDCV 差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组上述指标较前均降低（$P < 0.05$），且观察组低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别(男/女)/n(%)	年龄/岁	病程/年	吸烟史(有/无)/n(%)
观察组(n=60)	36(60.00)/24(40.00)	62.88±5.13	7.12±2.03	22(36.67)/38(63.33)
对照组(n=60)	35(58.33)/25(41.67)	63.07±5.11	7.15±2.01	20(33.33)/40(66.67)
χ^2/t值	0.034	0.203	0.081	0.147
P值	0.853	0.839	0.935	0.702

表 2 两组动态血压值比较（单位：mmHg）

Table 2 Comparison of ambulatory blood pressure values between the two groups (unit: mmHg)

项目	时间	观察组(n=60)	对照组(n=60)	t值	P值
SCV	治疗前	147.88±9.09	147.82±9.11	0.036	0.971
	治疗后	130.21±7.11*	136.68±8.15*	4.634	<0.001
nSCV	治疗前	139.67±8.96	139.61±8.94	0.037	0.971
	治疗后	117.75±7.99*	125.11±7.63*	5.160	<0.001
24hSCV	治疗前	155.76±34.48	155.73±34.55	0.005	0.996
	治疗后	124.66±15.08*	137.82±16.33*	4.586	<0.001
DCV	治疗前	88.62±7.63	88.59±7.68	0.021	0.983
	治疗后	71.89±5.55*	81.42±6.33*	8.769	<0.001
nDCV	治疗前	83.88±5.13	83.84±5.19	0.042	0.966
	治疗后	68.99±5.17*	74.14±5.24*	5.419	<0.001
24hDCV	治疗前	109.54±15.72	109.77±15.61	0.080	0.936
	治疗后	80.97±10.33*	94.21±12.76*	6.247	<0.001

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

表 3 两组 IMT、血清 STIM1 比较

Table 3 Comparison of IMT and serum STIM1 between the two groups

项目	时间	观察组(n=60)	对照组(n=60)	t值	P值
IMT/mm	治疗前	1.54±0.43	1.55±0.41	0.130	0.896
	治疗后	0.96±0.12*	1.22±0.16*	10.070	<0.001
STIM1/$\mu g \cdot ml^{-1}$	治疗前	508.73±80.22	507.99±81.27	0.051	0.960
	治疗后	389.79±74.21*	455.87±79.98*	4.691	<0.001

注：较治疗前，*$P < 0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

2.4 IMT、血清 STIM1 比较

治疗前，两组 IMT 值、STIM1 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组 IMT 值、STIM1 较前均下降（$P < 0.05$），且观察组低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.5 不良反应比较

观察组头晕 1 例（1.67%），心悸气短 1 例（1.67%），总不良反应发生率为 3.34%；对照组头晕 1 例（1.67%），头痛 1 例（1.67%），总不良反应发生率为 3.34%。两组未发生面色潮红现象，两组不良反应发生率差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.000$，$P = 1.000$）。

3 讨论

目前，我国 EH 患者超 2.7 亿例，是最常见的慢性疾病之一[11]。长期高血压状态可引发血管、心脏功能损伤，亦可引起视网膜、神经系统发生靶器官损害[12]。血压的全天波动状态及昼夜变异性与 EH 患者心血管疾病发生率息息相关[13]。因而，积极预防并控制 EH，对改善患者预后十分重要[14—15]。

我国临床治疗 EH 钙通道阻滞剂单一使用比例约占 54.3%[16]，但单一用药疗效差强人意。本研究结果显示，观察组临床有效率远高于对照组，且动态血压值显著低于对照组。提示坎地沙坦联用氨氯地平疗效远超氨氯地平单一用药，且能有效降低 EH 患者血压变异性。推测氨氯地平作为二代钙离子拮抗剂，能有效阻止钙离子跨膜流入细胞，松弛血管平滑肌。其通过释放去甲肾上腺素使血浆儿茶酚胺含量降低，松弛扩张周围小动脉，从而降低心脏负荷。联合坎地沙坦用药，不仅能弥补单一用药降压效果不足的缺点，亦可通过提升动脉内皮层的自主神经反射以减轻外源性血压波动，从而降低血压变异性。

颈动脉是动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）的早期好发部位[17—18]，而 IMT 是目前进行 AS 评

估的有效方法，临床可通过检测 IMT 厚度以判断患者心脑血管疾病的发生风险。本研究结果表明，观察组 IMT 值、血清 STIM1 水平较对照组显著降低。提示坎地沙坦联合氨氯地平能有效降低 IMT 厚度，减轻 AS 程度，缓解 LVH、HF 症状。推测因血清 STIM1 上调可诱发心肌细胞内钙离子超载，导致心肌出现纤维化，心功能受损或失代偿，造成 HF 等严重后果[19]。联合疗法通过降低血压水平提高血管弹性，减轻血管内壁压力，保护血管内膜，减少血管内炎症反应发生，以及通过降低血清 STIM1 以调控钙离子内流通道开放程度，使细胞内外钙离子浓度均衡，预防或减少心肌纤维化，保护心脏功能。此外，两组不良反应发生率均为 3.34%，提示坎地沙坦联合氨氯地平较氨氯地平单一用药并未增加药物使用风险，值得临床推广。

4 结论

综上所述，坎地沙坦联合氨氯地平能有效降低 EH 患者血压变异性、IMT 及血清 STIM1 水平。但本研究样本量较少且研究时间较短，未来可进一步扩大样本量，并延长研究时间，探究该联合疗法的长远疗效。

参考文献：

[1] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局, 国家心血管病中心, 中国医学科学院阜外医院, 等. 中国高血压健康管理规范(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(1): 10-46.

[2] 吴迪. 原发性高血压患者血压变异性与左心室舒张功能、二尖瓣口舒张早期血流峰值的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(7): 1362-1364.

[3] 李宁, 陈晓杰, 黄超联, 等. 高龄原发性高血压患者血清白细胞介素6和高敏C反应蛋白水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(9): 871-874.

[4] 曾鹏, 秦晓玥, 王义蓉, 等. 钙感受器STIM1参与主动脉平滑肌细胞衰老的作用研究[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(4): 557-583.

[5] 胡武明, 施振华, 叶士勇, 等. 芪参益气滴丸通过TRPC1/STIM1通路调节Ca^{2+}稳态发挥抗动脉粥样硬化作用[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(4): 686-691.

[6] 林蓉金, 汤青, 高鑫, 等. 足剂量氨氯地平单药治疗与小剂量氨氯地平单药或与联合治疗高血压患者降压疗效的荟萃分析[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(12): 1142-1150.

[7] 任爽, 李必迅, 黄天文. 研究对比氯沙坦与氨氯地平治疗原发性高血压对患者血管内皮功能和生活质量的影响[J]. 中国全科医学, 2020, 23(S1): 110-112.

[8] 《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]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 73-75.

[10] 王俊伟, 苏悦, 聂秀玲, 等. 原发性高血压患者血压变异性与高尿酸血症的关系[J]. 天津医药, 2022, 50(12): 1297-1302.

[11] 周觅. 缬沙坦联合氨氯地平治疗社区老年原发性高血压病合并糖尿病的效果研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(S2): 111-114.

[12] 杨玉雷, 钱九光, 李春晶, 等. 齐齐哈尔地区汉族人群钠离子通道1A基因DNA甲基化与家族性原发性高血压的关系研究[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(8): 62-67.

[13] 王鸿懿, 郭琳, 王及华, 等. 阿利沙坦酯片治疗原发性高血压患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(8): 755-759.

[14] 王兴利. 不同剂量的坎地沙坦联合氨氯地平治疗老年性高血压临床疗效评价[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(S1): 46.

[15] 叶世岳, 陈笑瑛, 郑树法. 缬沙坦联合氨氯地平在老年高血压脑出血患者中的药物经济学研究[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(12): 1211-1214.

[16] 霍勇, 张慧敏, 葛均波. 等. 拉西地平与苯磺酸氨氯地平治疗中老年轻中度原发性高血压的对比分析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(8): 967-972.

[17] 陈丽娟, 叶桂云, 黄远茂, 等. 二甲双胍治疗*C11orf65*基因多态性2型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度变化的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(1): 22-26.

[18] 王雅琪, 石梅, 超晨, 等. 胰岛素抵抗对1型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(4): 241-245.

[19] 傅蔷, 史纪元, 赵婷, 等. Stim1在骨肉瘤组织和细胞中的表达水平及与顺铂耐药性的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(8): 1285-1292.

(编辑：虞 瑛)