

·临床研究·

盐酸阿罗洛尔治疗杓型及非杓型原发性高血压的临床研究

黄建凤 张宇清 吴海英 刘国仗 孙宁玲 余振球

【摘要】 目的 观察盐酸阿罗洛尔对杓型及非杓型原发性高血压患者的24 h动态血压的影响。方法 选择符合入选条件的1~2级原发性高血压患者47例。平均年龄 (49.6 ± 7.8) 岁(18~70岁)。服用安慰剂1周后,测量24 h动态血压,根据夜间血压下降程度将患者分为杓型组和非杓型组,其中杓型组23例,非杓型组24例。所有患者给予盐酸阿罗洛尔治疗,每次10~15 mg,2次/d,连续4~6周,治疗结束时再测量一次24 h动态血压。结果 治疗4周后两组偶测血压均较治疗前有显著降低,杓型组的治疗总有效率为78.2%,非杓型组为54.2%;动态血压各项指标:24 h平均收缩压(24hMSBP)、24 h平均舒张压(24hMDBP),白天平均收缩压(dMSBP)、白天平均舒张压(dMDBP)和血压负荷均有显著降低,同时全天的心率也较治疗前明显下降;治疗后,非杓型组24例患者中,有12例(50%)血压节律改变为杓型。结论 盐酸阿罗洛尔是一种有效的抗高血压药物,在影响血压节律方面,能够更显著地降低非杓型患者的夜间血压水平。

【关键词】 盐酸阿罗洛尔;动态血压;杓型及非杓型;高血压

Clinical trial of arotinolol in essential hypertension treatment: dippers vs non-dippers

HUANG Jianfeng, ZHANG Yuqing, WU Haiying, et al

Cardiovascular Institute of Fu Wai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) and Peking Union
Medical College (PUMC), Beijing 100037, China

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of an α, β blocker, arotinolol, in the treatment of essential hypertension between patients with a dipper and those with a non-dipper profile by means of 24 h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Methods A multicenter single blind parallel trial was carried out in five clinical centers. After a one-week single blind placebo run-in period, patients underwent ABPM measurement if their clinical diastolic blood pressure (DBP) ranged from 90–109 mmHg and their clinical systolic blood pressure (SBP) was <180 mmHg. A total of 47 patients at ages 49.6 ± 7.8 were divided into two groups according to the absence (non-dipper group, 24 cases) or presence (dipper group, 23 cases) of nocturnal BP reduction $\geq 10\%$ of daytime BP. ABPM was carried out again at the end of the active treatment phase. All patients were given arotinolol 10–15 mg twice daily for 4 weeks. Results Twenty four-hour systolic and diastolic average blood pressures (MSBP, MDBP), 24 h systolic and diastolic blood pressure load (LSBP, LDBP), daytime systolic and diastolic average blood pressures (dMSBP, dMDBP), daytime systolic and diastolic blood pressure load (dLSBP, dLDBP), nighttime systolic and diastolic average blood pressures (nMSBP, nMDBP) and nighttime systolic and diastolic blood pressure load (nLSBP, nLDBP) were calculated. Arotinolol was effective in 78.2% of dippers and 54.2% of non-dippers, but the difference in effectiveness between these two groups was not statistically significant. After treatment, SBP and DBP, including 24 h and daytime systolic and diastolic blood pressures, were significantly reduced in both groups. During the nighttime period, only diastolic blood pressure was significantly reduced, while the systolic blood pressure had no significant change in both groups. Conclusions Arotinolol, which can be dosed twice daily, is an effective antihypertensive agent which effectively lowers blood pressure during the day, while it only reduces nighttime diastolic blood pressure, but not nighttime systolic blood pressure in both groups.

【Key words】 arotinolol; ambulatory blood pressure monitoring; dippers vs nondippers; hypertension

收稿日期:2004-03-05

作者单位:100037 北京市,中国医学科学院中国协和医科大学阜外心血管病医院(黄建凤、张宇清、吴海英、刘国仗);100044 北京市,北京大学人民医院(孙宁玲);100029 北京市,北京安贞医院(余振球)

作者简介:黄建凤,女,1957年8月生,江苏省溧阳市人,副研究员。Tel:010-68331752

国内外研究表明,与杓型高血压患者比较,非杓型高血压患者的夜间血压未能充分降低,而这些患者中靶器官损害更严重并更易发生心血管事件^[1-3]。非杓型高血压的患病率很不确定,据估计6%~10%的高血压患者为非杓型高血压患者,夜间血压下降的机制尚不清楚,但自主神经系统在一定程度上显示了其相关性^[4]。Uzu等^[5]发现盐敏感性增高是原发性高血压患者夜间血压未能明显降低的独立危险因素,限盐可以恢复夜间血压的降低,排钠能力减弱可能是血压呈非杓型的机制之一。尽管对于杓型和非杓型高血压的定义及其诊断结果的可重复性有一些争议^[6,7],而任何能使非杓型高血压患者夜间血压降到正常范围,又不影响杓型高血压患者夜间血压的方法都是很有意义的。为此本研究主要观察了盐酸阿罗洛尔对杓型及非杓型高血压患者24 h动态血压的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择符合入选条件的1~2级原发性高血压患者47例(男30例,女17例);年龄18~70岁,平均年龄(49.6±7.8)岁。诊断按照中国高血压防治指南标准为(1~2级原发性高血压坐位舒张压90~109 mmHg,收缩压<180 mmHg),并排除以下疾病:急进型、恶性、继发性高血压;房颤、窦房传导阻滞Ⅱ°或房室传导阻滞Ⅱ°~Ⅲ°,窦性心动过缓、HR<60次/min;有哮喘等过敏史,肺部阻塞性疾病,肝、肾功能不全,6个月内有高血压脑病或脑卒中史、心肌梗死史等患者。

1.2 研究方法 所有符合入选条件的患者给予安慰剂1周,未同时服用其他降压药物,测量诊室血压3次,平均坐位舒张压90~109 mmHg,收缩压<180 mmHg的患者监测24 h动态血压,根据夜间血压下降程度将患者分为杓型组和非杓型组,其中杓型组23例,非杓型组24例。两组均给予盐酸阿罗洛尔(住友制药株式会社提供)10 mg,2次/d,早、晚(8:00±2)服用,连续服用4~6周。在此期间,每周测量偶测血压及心率1次,并记录不良反应。治疗结束时再监测一次24 h动态血压。

动态血压监测(ABPM):选用美国太空实验室生产的Spacelabs 90207记录盒。测量方法为6:00~22:00每隔20 min和22:00~6:00每隔30 min各自自动测量一次血压及心率。每次测量时间为24~25 h,测量结果有效数据在85%以上。

1.3 疗效判断标准 根据卫生部“药物临床研究指导原则”规定标准,显效:舒张压下降≥10 mmHg并降至正常或下降≥20 mmHg;有效:舒张压下降虽<10 mmHg,但降至正常或下降10~19 mmHg;无效:未达上述血压水平者。

1.4 杓型及非杓型的定义 根据1990年柏林自动血压监测会议所提出的“夜间平均血压下降程度小于白天平均血压的10%为非杓型,大于10%为杓型”进行定义。

1.5 数据处理与统计分析 全部数据输入Foxpro软件,采用SPSS软件包进行统计分析,数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,双侧检验以 $P < 0.05$ 为具有统计学显著意义。计算24hMSBP、24hMDBP、dMSBP、dMDBP和夜间平均收缩压和舒张压水平(分别以nMSBP和nMDBP表示),24 h、白天、夜间收缩压负荷和舒张压负荷(分别以24hLSBP、24hLDBP、dLSBP、dLDBP、nLSBP和nLDBP表示)。计量资料前后比较采用配对 t 检验,两组之间采用独立 t 检验。

2 结果

2.1 两组基础情况 两组病例的基本情况,如年龄、性别、病程、基线血压和心率均相近,组间比较 $P > 0.05$ 。

2.2 偶测血压与心率 用盐酸阿罗洛尔治疗1、2、3、4周后两组偶测血压均较治疗前有显著降低($P < 0.01$),两组血压的下降程度相近似,心率亦明显减低(表1)。血压杓型组的治疗总有效率为78.2%,非杓型组为54.2%,组间总有效率比较 $P > 0.05$ 。

2.3 动态血压变化 治疗前,24hMSBP、dMSBP、dMDBP、24hLSBP、dLSBP和dLDBP两组基础血压情况相近似,而24hMDBP、nMSBP、nMDBP、nLSBP、nLDBP两组有显著差异,非杓型组血压水平较高(表2)。与治疗前比较,治疗4周后动态血压各项指标均有显著变化,24hMSBP、24hMDBP、dMSBP、dMDBP和血压负荷均有显著降低,同时24 h、白天及夜间的平均心率也较治疗前明显下降($P < 0.01$),而治疗后两组之间nMSBP、nMDBP、nLSBP和nLDBP均无显著差异。

治疗后,非杓型组24例患者中,有12例(50%)血压昼夜节律有非杓型改变为杓型。盐酸阿罗洛尔治疗前和治疗4周后杓型组、非杓型组的动态血压曲线分别见图1、2,在白天两组收缩压和舒张压均有显著降低,而在夜间只有非杓型组收缩压和舒张压有明显降低,杓型组无明显变化。

表 1 服药前后杓型组与非杓型组的偶测血压(mmHg) 和心率(次/min)变化

组 别	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 3 周	治疗后 4 周
SBP 杓型组	150.7 ± 14.6	139.6 ± 11.8*	139.0 ± 11.2*	133.0 ± 12.3*	132.9 ± 11.7*
非杓型组	149.1 ± 14.1	138.3 ± 12.5*	135.5 ± 12.7*	131.6 ± 10.8*	131.7 ± 8.7*
DBP 杓型组	100.4 ± 3.8	92.4 ± 8.7*	89.4 ± 7.5*	85.7 ± 5.7*	85.7 ± 5.7*
非杓型组	100.3 ± 4.0	92.4 ± 7.3*	90.0 ± 6.9*	87.2 ± 7.7*	87.2 ± 7.7*
HR 杓型组	78.3 ± 7.6	70.8 ± 8.0*	68.9 ± 7.7*	68.0 ± 7.8*	68.0 ± 7.8*
非杓型组	78.1 ± 8.4	71.8 ± 8.0*	69.4 ± 7.0*	69.3 ± 6.4*	69.3 ± 6.4*

注:与服药前比较, * $P < 0.01$

表 2 两组服药前后的动态血压(mmHg)情况

动态血压	杓型组			非杓型组		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
dMSBP	139.2 ± 9.9	132.2 ± 9.2**	7.0	144.8 ± 10.1	134 ± 11.7**	10.8
dMDBP	92.8 ± 5.2	87.2 ± 6.1**	5.6	93.7 ± 6.8	86.5 ± 5.2**	7.2
dMHR	79.6 ± 9.9	67.1 ± 8.4**	12.5	79.2 ± 8.8	68.0 ± 9.2**	11.2
nMSBP	119.9 ± 12.7**	117.5 ± 11.4	2.4	137.5 ± 11.0**	124.9 ± 13.3	12.6
nMDBP	77.8 ± 6.9**	74.0 ± 7.5**	3.8	87.9 ± 6.2**	78.2 ± 8.0**	9.7
nMHR	63.9 ± 8.5	60.3 ± 6.9**	3.6	68.1 ± 8.2	61.5 ± 7.6**	6.6
24hMSBP	134.2 ± 10.2	128.4 ± 9.4**	5.8	142.8 ± 9.7	132.2 ± 11.6**	10.6
24hMDBP	88.6 ± 5.2*	83.8 ± 6.1**	4.8	91.4 ± 5.9*	84.3 ± 5.5**	7.1
24hMHR	74.3 ± 9.1	64.7 ± 7.8**	9.6	75.4 ± 8.1	65.8 ± 8.3**	9.6

注:非杓型组与杓型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;治疗前后比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

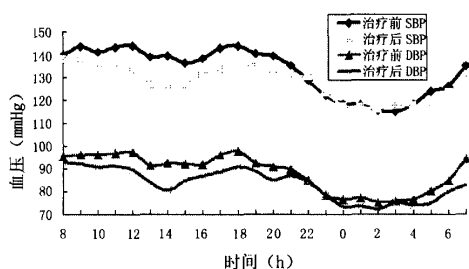


图 1 盐酸阿罗洛尔治疗前后血压变化(杓型组)

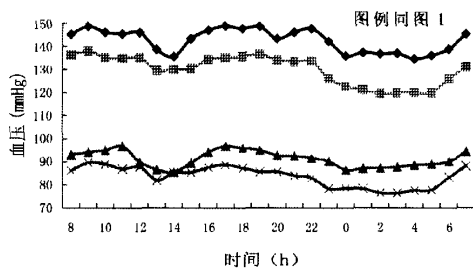


图 2 盐酸阿罗洛尔治疗前后血压变化(非杓型组)

3 讨 论

近年来,随着动态血压检测技术的不断应用,通过监测分析全天 24 h 中不同时段血压变化,发现了血压昼夜节律性的规律,即夜间血压水平低于白

天(杓型)。在部分高血压患者中,这种节律消失,血压水平呈非杓型。研究发现此类高血压患者的心血管并发症高于杓型患者^[1-3]。虽然在这种分类、影响因素及与预后的关联方面存在争议,但恢复正常的血压节律应是有益的。而在治疗中,采用药物改善血压节律是一种主要的手段。

盐酸阿罗洛尔具有 α_1 、 β 受体阻断作用,其作用比大致为 1:8,口服吸收好,血浆达峰时间 2 h,半衰期为 11.2 h,连续给药无蓄积性。本研究结果显示,该药降压疗效明显,无论偶测血压还是动态血压,治疗后血压均有明显下降,其治疗的总有效率为 78.2%(杓型)和 54.2%(非杓型),在调整血压节律方面,有 50%的非杓型患者治疗后血压节律变为杓型。在降低非杓型患者血压方面,白天血压的降低与杓型组无显著差异,而在降低夜间血压方面,非杓型组患者的血压降低更为显著。从 24 h 曲线图可以看出杓型组夜间血压降低不明显,避免发生超杓型现象,对患者更安全。本研究还观察到盐酸阿罗洛尔对两组患者的心率有显著影响,在治疗后第 1 周心率减慢最明显,第 3、4 周趋于稳定。在调整血压节律方面,使用氨氯地平治疗美国黑人、 α 受体阻断剂(doxazosin)治疗美国白人以及 ACE 抑制剂(temocapril)治疗日本人高血压后,血压节律改变为杓型,本研究的结果与国外这些报道相类似^[8-10]。在影响

预后方面,还需长期大规模的研究加以验证。

总之,盐酸阿罗洛尔是一种有效的抗高血压药物,用于治疗 1~2 级原发性高血压患者疗效确切。在调整血压节律方面,能够更显著地降低非杓型患者的夜间血压水平,有可能减少患者心血管事件的发生。

参考文献

- 1 White WB. Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers. *Blood Press Monit*, 2000,5(Suppl 1): S17-S23.
- 2 Pickering TG, James GD. Ambulatory blood pressure and prognosis. *J Hypertens*, 1994,12(Suppl 8): S29-S33.
- 3 Neutel JM, Smith D, Ram G, et al. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between anti-hypertension agents. *Am J hypertens*, 1993,94:181-187.
- 4 Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure and stroke in Eastern Asia. *Lancet*, 1998, 352:1801-1807.
- 5 Uzu T, Fujin T, Nishimura M. Determinants of circadian blood pressure rhythm in essential hypertension. *Am J hypertens*,

1999,12:35-39.

- 6 Van der Steen MS, Lenders JV, Graafma SJ. Reproducibility of blood pressure monitoring in daily practice. *J Hum Hypertens*, 1999,13:303-308.
- 7 Omboni S, Parati G, Palatini P. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypertension: prospective evidence from the SAMPLE study: Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens*, 1998,16:733-738.
- 8 White WB, Saunders E, Noveck RJ, et al. Comparative efficacy and safety of nisoldipine extended-release (ER) and amlodipine (CESNA-III study) in African American patients with hypertension. *Am J Hypertens*, 2003,16:739-745.
- 9 Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin: results from the HALT study. *Hypertension*, 2000,35:787-794.
- 10 Eguchi K, Kario K, Shimada K. Effects of long-acting ACE inhibitor (temocapril) and long-acting Ca channel blocker (amlodipine) on 24-h ambulatory BP in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*, 2001,15:643-648.

·经验交流·

老年人缺铁性贫血 36 例病因分析

葛秀清 杨文忠

本文分析 36 例老年人缺铁性贫血的病因,发现均与胃肠道疾病有关,而慢性失血是最常见的原因。

1 资料和方法

1.1 对象 2001~2003 年在同济大学附属东方医院诊断为缺铁性贫血的老年患者 36 例,年龄 67~96 岁,中位数年龄 78 岁。男 15 例,女 21 例。均符合缺铁性贫血诊断标准^[1]。

1.2 病因诊断方法 胃切除术、痔疮主要根据病史和体格检查;粪便常规和潜血试验,各例检查 2~5 次不等;纤维胃镜和(或)纤维结肠镜检查及活组织病理检查 33 例。

2 结果

36 例老年人缺铁性贫血均由于胃肠道疾病所致,其中胃溃疡 6 例,慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生 1 例,结肠息肉 1 例,痔疮 6 例,长期服解热止痛剂 1 例,胃肠恶性肿瘤 12 例,7

例有胃大部切除术史者,手术距此次就诊 16~45 年不等。原因不明 2 例。

3 讨论

缺铁性贫血是所有人包括老年人中最常见的一种贫血,其致病因素有铁的摄入量不足、丢失过多(慢性失血)以及吸收不良等。本组老年人缺铁性贫血 77.8% 由胃肠道慢性失血所致,22.2% 是由于胃大部切除术等原因引起的铁的吸收不良。本组恶性肿瘤的比例较高,且都以缺铁性贫血为首表现,因此,对于老年缺铁性贫血,一定要尽可能采用各种检查方法确诊或排除恶性肿瘤。粪便潜血试验是一种有效的初筛方法,但慢性出血可以是间歇性的,因而要反复检查。即使潜血试验阴性,仍然有必要考虑内窥镜等检查。本组潜血试验阳性的老年人中,半数还是良性疾病。

参考文献

- 1 张之南,主编.血液病诊断及疗效标准.第 2 版.北京:科学出版社,1998.10-12.

收稿日期:2003-06-23

作者单位:200120 上海市,同济大学附属东方医院血液内科

作者简介:葛秀清,男,1949 年 8 月生,江苏省南通市人,医学硕士,主任医师,科主任。Tel:021-38804518-3094