

夜间服用长效钙拮抗剂联合抗焦虑治疗对非杓型高血压合并焦虑症患者的降压效果研究

曾 哲, 杨映珊, 朱国宏, 王 莹

【摘要】 目的 探讨夜间服用长效钙拮抗剂联合抗焦虑治疗对非杓型高血压合并焦虑症患者的降压效果。**方法** 选取2011年6月—2014年6月在汕头市中心医院就诊的非杓型高血压合并焦虑症患者156例。采用随机数字表法,将156例患者分为A、B、C3组,每组52例。A组同时口服氨氯地平 and 黛力新;B组仅口服氨氯地平;C组仅口服黛力新。服药4周后行动态血压监测,评价患者血压及其形态变化。**结果** (1)治疗前,3组24 h平均收缩压(24 hSBP)、白天平均收缩压(dSBP)、夜间平均收缩压(nSBP)、24 h平均舒张压(24 hDBP)、白天平均舒张压(dDBP)、夜间平均舒张压(nDBP)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,3组24 hSBP、dSBP、nSBP、24 hDBP、dDBP、nDBP比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);且B、C组与A组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,A、B组24 hSBP、dSBP、nSBP、24 hDBP、dDBP、nDBP与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)治疗后,A、B、C组患者恢复杓型高血压的比例分别为76.9% (40/52)、40.4% (21/52)、5.8% (3/52),3组恢复杓型高血压比例比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 24.60, P < 0.05$);且A组与B组($\chi^2 = 14.31, P < 0.05$)、A组与C组($\chi^2 = 54.28, P < 0.05$)、B组与C组($\chi^2 = 17.40, P < 0.05$)比较,差异均有统计学意义。(3)3组疗效比较,差异有统计学意义($H = 41.58, P < 0.05$);且A组与B组($H = 7.88, P < 0.05$)、A组与C组($H = 16.34, P < 0.05$)、B组与C组($H = 10.72, P < 0.05$)比较,差异均有统计学意义。**结论** 与夜间单独服用长效钙拮抗剂治疗和单独抗焦虑治疗相比,联合治疗对非杓型高血压合并焦虑症患者的降压效果更好。

【关键词】 非杓型高血压;钙通道阻滞药;焦虑症;时间治疗学

【中图分类号】 R 544.1 R 749.72 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.25.016

曾哲, 杨映珊, 朱国宏, 等. 夜间服用长效钙拮抗剂联合抗焦虑治疗对非杓型高血压合并焦虑症患者的降压效果研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18 (25): 3069-3072. [www.chinagp.net]

Zeng Z, Yang YS, Zhu GH, et al. Antihypertensive efficacy of nighttime administration of long-term calcium antagonist combined with anti-anxiety therapy on patients with non-dipper hypertension and anxiety disorder [J]. Chinese General Practice, 2015, 18 (25): 3069-3072.

Antihypertensive Efficacy of Nighttime Administration of Long-term Calcium Antagonist Combined With Anti-anxiety Therapy on Patients With Non-dipper Hypertension and Anxiety Disorder ZENG Zhe, YANG Ying-shan, ZHU Guo-hong, et al. Department of Cardiology, Shantou Center Hospital, Shantou 515031, China

【Abstract】 Objective To explore the antihypertensive efficacy of nighttime administration of long-term calcium antagonist combined with anti-anxiety therapy on patients with non-dipper type hypertension and anxiety disorder. **Methods** We enrolled 156 patients with non-dipper type hypertension and anxiety disorder who received treatment from June 2011 to June 2014. Using random number table, we divided 156 patients into A, B and C group, with each group 52 subjects. Group A was administrated orally with amlodipine and deanxit, group B was administrated orally only with amlodipine, and group C was administrated orally only with deanxit. Four weeks after administration began, ambulatory blood pressure was monitored, and blood pressure and morphologic changes were evaluated. **Results** (1) Before treatment, the three groups were not significantly different in 24 hSBP, dSBP, nSBP, 24 hDBP, dDBP and nDBP ($P > 0.05$). After treatment, the three groups were not significantly different in 24 hSBP, dSBP, nSBP, 24 hDBP, dDBP and nDBP ($P < 0.05$); there were significant differences between group B and group A and between group C and group A ($P < 0.05$). After treatment, 24 hSBP, dSBP, nSBP, 24 hDBP, dDBP, nDBP of group A and group B were significantly different from those before treatment ($P < 0.05$). (2) After treatment, the proportions of patients who recovered to dipper type hypertension in group A, group B and group C were 76.9% (40/52), 40.4% (21/52), 5.8% (3/52), with significant differences among the three groups ($\chi^2 = 24.60, P < 0.05$), and there were significant differences in this proportion between group A and group B ($\chi^2 = 14.31, P < 0.05$),

作者单位: 515031 广东省汕头市中心医院 中山大学附属汕头医院心血管内科 (曾哲, 朱国宏, 王莹), 神经内科 (杨映珊)

通信作者: 曾哲, 515031 广东省汕头市中心医院 中山大学附属汕头医院心血管内科; E-mail: zz665998@163.com

between group A and group C ($\chi^2 = 54.28$, $P < 0.05$) and between B and C ($\chi^2 = 17.40$, $P < 0.05$)。 (3) The three groups were significantly different in efficacy ($H = 41.58$, $P < 0.05$), and there were significant differences in efficacy between group A and group B ($H = 7.88$, $P < 0.05$), between A and group C ($H = 16.34$, $P < 0.05$) and between group B and group C ($H = 10.72$, $P < 0.05$)。 **Conclusion** Compared with the nighttime administration with only long-term calcium antagonist or only anti-anxiety therapy, the combined therapy is better in antihypertensive efficacy for patients with non-dipper type hypertension and anxiety disorder.

【Key words】 Non dipper type hypertension; Calcium channel blockers; Anxiety disorders; Chronotherapeutics

非杓型血压形态是高血压患者血压昼夜节律异常的一种表型, 24 h 血压控制良好、将非杓型高血压纠正为杓型, 可以降低患者的靶器官损害和心血管事件发生率。既往研究显示, 夜间服用长效钙拮抗剂(氨氯地平)较日间服用更有利于非杓型高血压的纠正, 但其纠正比例仍较低, 约为 46.2%^[1]。另外, 也有研究显示, 夜间睡眠时交感神经张力下降、副交感神经兴奋性增强是引起血压昼夜变化的重要因素^[2], 而患焦虑症可以导致患者夜间交感神经功能亢进^[3], 故焦虑症患者更容易患非杓型高血压^[4]。本研究采用 3 种不同治疗方案, 对 156 例非杓型高血压合并焦虑症患者进行治疗, 旨在了解夜间服用长效钙拮抗剂联合抗焦虑治疗对非杓型高血压合并焦虑症患者的降压效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2011 年 6 月—2014 年 6 月在汕头市中心医院就诊的非杓型高血压合并焦虑症患者 156 例。非杓型高血压诊断标准: 参照《中国高血压防治指南 2010》中的非杓型高血压诊断标准^[5]; 焦虑症诊断标准: 采用焦虑自评量表(SAS)进行评分, 总粗分 > 40 分即可诊断为焦虑症^[6]。纳入标准: (1) 首次诊断为非杓型高血压, 为高血压 1、2 级, 未进行药物治疗; (2) 首次诊断为焦虑症, 既往无相关治疗。排除标准: (1) 继发性高血压, 或合并有冠心病、主动脉夹层、心动过速等疾病者; (2) 严重高血压, 或合并其他急性病症需紧急降压治疗者; (3) 治疗依从性差, 不配合或拒绝参与治疗者; (4) 严重肝、肾功能不全者。本研究经该院伦理委员会批准, 在资料收集前与患者进行充分沟通, 并签署知情同意书。

1.2 研究方法 采用随机数字表法将 156 例患者分为 A、B、C 3 组, 每组 52 例。A 组同时口服氨氯地平和黛力新; B 组仅口服氨氯地平; C 组仅口服黛力新。氨氯地平(辉瑞制药有限公司, 生产批号 L38902)每晚服用 1 次, 5 mg/次; 黛力新(丹麦灵北制药有限公司, 生产批号 H20130126, 内含氟哌噻吨 0.5 mg/片、美利曲辛 10 mg/片)每早服用 1 次, 1 片/次。高血压达到 3 级或 SAS 评分 > 70 分时, 需对患者进行干预, 对于高血压可服用短效降压药进行血压控制, 对于焦虑症患者可请心理科医生协助治疗, 血压或 SAS 评分达到可控范

围时, 继续遵照原方案用药。常规血压测量和 SAS 评分 1 次/周; 动态血压监测分别于治疗前和治疗 4 周后进行。

1.2.1 SAS 评分 采用 SAS 进行焦虑评分, 量表共 20 个条目, 由患者单独完成, 各条目计分为 1~4 分。1 分表示没有或很少时间存在焦虑, 2 分表示小部分时间存在焦虑, 3 分表示相当多的时间存在焦虑, 4 分表示绝大部分或全部时间都存在焦虑。20 个条目的总得分为总粗分, 总粗分 > 40 分即诊断为焦虑症。

1.2.2 动态血压监测 采用便携式动态血压监测仪进行动态血压监测, 袖带缚于右上臂肱动脉处, 白天每隔 30 min 测量 1 次血压, 夜间每隔 1 h 测量 1 次血压, 连续监测 24 h。监测期间, 患者需保持正常生活方式, 避免剧烈活动和情绪波动。有效血压测量次数达总测量次数的 80% 以上时视为有效数据, 否则重新测量。有效血压测量标准为: 收缩压 70~260 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 舒张压 40~150 mm Hg, 脉压 20~150 mm Hg。监测完毕后记录原始血压数据, 并分析血压波动昼夜规律。采用夜间血压下降率表示血压波动昼夜规律, 夜间血压下降率 = (日间平均血压 - 夜间平均血压) / 日间平均血压 × 100%, 夜间血压下降率 ≥ 0% 且 < 10%, 为非杓型高血压; 夜间血压下降率为 10%~20%, 为杓型高血压。收缩压与舒张压的夜间血压下降率不一致时, 以收缩压为判断指标。

1.3 疗效评价方法 参照《中国高血压防治指南 2010》^[5], 显效: 舒张压下降 ≥ 10 mm Hg, 且降至正常; 或舒张压下降 ≥ 20 mm Hg, 但未降至正常。有效: 舒张压下降 < 10 mm Hg, 但降至正常; 或舒张压下降 10~19 mm Hg, 但未降至正常; 或收缩压下降 ≥ 30 mm Hg。无效: 未达到以上标准。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 3 组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用 q 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 3 组间疗效比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验, 组间两两比较采用 Nemenyi 秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较 A 组, 男 23 例 (占 44.2%),

女 29 例 (占 55.8%), 平均年龄为 (59.6 ± 5.8) 岁; B 组, 男 26 例 (占 50.0%), 女 26 例 (占 50.0%), 平均年龄为 (62.4 ± 6.2) 岁; C 组男 25 例 (占 47.2%), 女 27 例 (占 51.9%), 平均年龄为 (60.8 ± 4.9) 岁。3 组性别和平均年龄比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2_{\text{性别}} = 0.36$, $t_{\text{年龄}} = 2.41$, $P > 0.05$)。

2.2 3 组治疗前后动态血压监测情况比较 (1) 治疗前, 3 组 24 h 平均收缩压 (24 hSBP)、白天平均收缩压 (dSBP)、夜间平均收缩压 (nSBP)、24 h 平均舒张压 (24 hDBP)、白天平均舒张压 (dDBP)、夜间平均舒张压 (nDBP) 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (2) 治疗后, 3 组 24 hSBP、dSBP、nSBP、24 hDBP、dDBP、nDBP 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且 B、C 组与 A 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 (3) 治疗后, A、B 组 24 hSBP、dSBP、nSBP、24 hDBP、dDBP、nDBP 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.3 3 组恢复杓型高血压比例比较 治疗后, A、B、C 组患者恢复杓型高血压的比例分别为 76.9% (40/52)、40.4% (21/52)、5.8% (3/52), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 24.60$, $P < 0.05$); 且 A 组与 B 组 ($\chi^2 = 14.31$, $P < 0.05$)、A 组与 C 组 ($\chi^2 = 54.28$, $P < 0.05$)、B 组与 C 组 ($\chi^2 = 17.40$, $P < 0.05$) 比较, 差异均有统计学意义。

2.4 3 组疗效比较 3 组疗效比较, 差异有统计学意义 ($H = 41.58$, $P < 0.05$); 且 A 组与 B 组 ($H = 7.88$, $P < 0.05$)、A 组与 C 组 ($H = 16.34$, $P < 0.05$)、B 组与 C 组 ($H = 10.72$, $P < 0.05$) 比较, 差异均有统计学意义 (见表 2)。

3 讨论

高血压是全球重要慢性病之一, 据流行病学调查显示, 全球约有高血压患者 10 亿例^[6]。非杓型血压形态是高血压患者血压昼夜节律异常的一种表型, 其定义为夜间收缩压下降率 $\geq 0\%$ 且 $< 10\%$ ^[7]。非杓型血压形态

与靶器官损害密切相关, 可影响到心、脑、肾等多种重要脏器功能^[8]。纠正非杓型血压形态对高血压, 甚至冠心病患者的预后和转归具有重要意义^[9]。

由于高血压患者缺乏对自身疾病的认识, 且高血压可以导致靶器官损害, 所以高血压患者容易患有焦虑症; 而患有焦虑症又可以增加患者自身的不适体验, 使夜间交感神经张力增加^[10], 最终导致高血压患者病情加重。两者互相影响, 容易形成疾病-心理-疾病的恶性循环。有研究显示, 原发性高血压病合并焦虑症患者的病死率呈逐年升高趋势^[11]。

目前, 氨氯地平在非杓型高血压患者的临床治疗上应用较为广泛, 效果也较为肯定。孙宁玲等^[1]通过对 54 例非杓型老年高血压患者进行研究, 发现晚间服用左旋氨氯地平可以较好地纠正患者的夜间高负荷血压, 提高夜间血压达标率, 夜间和白天服药效果无差异。但之后的研究显示, 老年非杓型高血压患者晨起或傍晚服用左旋氨氯地平能有效降低夜间血压和白昼血压, 但傍晚服用对夜间血压的纠正效果较好^[12]。黛力新为 5-羟色胺再摄取抑制剂和去甲肾上腺素受体阻滞剂, 具有稳定情绪、镇静等抗焦虑抑郁作用, 且临床抗焦虑治疗效果较好。王福军等^[13]的研究显示, 黛力新对高血压合并焦虑症患者的抗焦虑治疗效果良好。蔡少杭等^[14]通过研究发现, 采用黛力新对混合性焦虑抑郁且血浆高血管紧张素 II 顽固性高血压患者进行治疗, 可以降低患者的汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 和汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 得分, 降低患者血浆血管紧张素 II 浓度, 从而使血压得到更好的控制。

表 2 3 组疗效比较 (例)

Table 2 Comparison of efficacy among the three groups

组别	例数	显效	有效	无效
A 组	52	15	30	7
B 组	52	9	16	27
C 组	52	2	5	45

表 1 3 组治疗前后动态血压监测情况比较 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

Table 1 Comparison of dynamic blood pressure among the three groups before and after treatment

组别	例数	24 hSBP		dSBP		nSBP		24 hDBP		dDBP		nDBP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	52	163 ± 5	135 ± 4 ^a	169 ± 4	130 ± 3 ^a	154 ± 4	114 ± 4 ^a	103 ± 4	81 ± 5 ^a	112 ± 5	86 ± 3 ^a	93 ± 3	74 ± 5 ^a
B 组	52	162 ± 5	150 ± 3 ^{ab}	168 ± 5	137 ± 4 ^{ab}	155 ± 3	126 ± 6 ^{ab}	104 ± 4	86 ± 5 ^{ab}	111 ± 4	90 ± 3 ^{ab}	92 ± 4	82 ± 3 ^{ab}
C 组	52	162 ± 5	158 ± 8 ^b	169 ± 5	167 ± 7 ^b	155 ± 3	149 ± 6 ^b	104 ± 4	104 ± 7 ^b	111 ± 4	109 ± 7 ^b	92 ± 3	92 ± 7 ^b
F 值		0.69	238.97	0.79	814.43	1.53	560.77	1.08	230.59	0.91	351.58	1.53	152.87
P 值		0.50	<0.01	0.46	<0.01	0.22	<0.01	0.34	<0.01	0.40	<0.01	0.22	<0.01

注: 24 hSBP = 24 h 平均收缩压, dSBP = 白天平均收缩压, nSBP = 夜间平均收缩压, 24 hDBP = 24 h 平均舒张压, dDBP = 白天平均舒张压, nDBP = 夜间平均舒张压; 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与 A 组比较, ^b $P < 0.05$

高血压时间治疗学是指根据血压形态采取合理时间进行药物治疗,目前该理论已受到国内外学者的高度重视^[15]。夜间服用氨氯地平后6~8 h,血药浓度达到峰值,故其夜间血药浓度较高,降压效果较好,有利于夜间血压的控制。有研究显示,凌晨血压升高与凌晨发生心脑血管事件密切相关^[16],而夜间服药可以保证凌晨时的血药浓度,抑制凌晨血压的迅速上升,从而降低心脑血管事件的发生率。张颖等^[17]通过研究发现,早晨和夜间服用长效钙拮抗剂均可以有效降低老年非杓型高血压患者的血压值,但夜间服药组患者的降压效果更明显,这与本研究结果一致。但本研究结果也显示,夜间服用氨氯地平只能将部分患者的血压形态恢复成杓型血压,这可能与合并焦虑症可以导致患者交感神经张力增加有关。另外,周伯荣等^[18]研究发现,抗焦虑抑郁药物对更年期合并高血压女性患者的协同治疗效果较好,其可以明显提高患者的血压控制率、提前显效时间、减少降压药物服用种类,同时还可以降低患者的焦虑抑郁情绪发生率。受此启发,为进一步证实抗焦虑治疗对非杓型高血压合并焦虑症患者的影响,本课题组在研究过程中设立了联合用药组,嘱该组患者在服用氨氯地平的基础上加服黛力新,以解除患者的焦虑症状。结果发现,氨氯地平联合黛力新组患者的疗效好于单独服用氨氯地平组,且单独服用黛力新的患者亦不能很好地纠正非杓型高血压。

综上所述,对非杓型高血压患者应注重焦虑症的筛查,对于合并有焦虑症的患者,除运用时间治疗学方法外,还应该进行抗焦虑治疗,以达到更好的血压调节和形态纠正效果,从而预防靶器官损害和临床并发症发生。

参考文献

- [1] Sun NL, Xi Y, Jing S, et al. The pharmacochronological effects of levo-amlod on abnormal BP circadian rhythm in hypertensive patients in elderly [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2007, 15 (1): 26-30. (in Chinese)
孙宁玲, 喜杨, 荆珊, 等. 苯磺酸左旋氨氯地平的时间药理学对纠正老年非杓型高血压的作用 [J]. 中华高血压杂志, 2007, 15 (1): 26-30.
- [2] Smolensky MH, Hermida RC, Castriotta RJ, et al. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension [J]. Sleep Med, 2007, 8 (6): 668-680.
- [3] He J, Gan QL. Effect of application on the sole to hypertension with anxiety [J]. Chinese General Practice, 2012, 15 (8): 2588-2590. (in Chinese)
何佳, 甘庆雷. 足底敷贴治疗高血压伴焦虑症的临床疗效研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15 (8): 2588-2590.
- [4] 尹霞, 李柏成, 葛春莲. 氟西汀治疗伴焦虑与抑郁症状的原发性高血压患者的临床疗效 [J]. 实用老年医学, 2007, 21 (1): 56-57.
- [5] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19 (8): 701-708.
- [6] 周炯, 王荫华. 焦虑抑郁量表评价分析 [J]. 中国心理卫生杂志, 2006, 20 (10): 665.
- [7] Birkenhäger AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile [J]. Neth J Med, 2007, 65 (4): 127-131.
- [8] Bastos JM, Bertoquini S, Silva JA, et al. Relationship between ambulatory blood pressure monitoring values and future occurrence of ischemic cerebrovascular and coronary events in hypertensive patients [J]. Rev Port Cardiol, 2006, 25 (3): 305-316.
- [9] Ko GT, Chan HC. Restoration of nocturnal dip in blood pressure is associated with improvement in left ventricular ejection fraction. A 1-year clinical study comparing the effects of amlodipine and nifedipine retard on ambulatory blood pressure and left ventricular systolic function in Chinese hypertensive type 2 diabetic patients [J]. Int J Cardiol, 2003, 89 (2/3): 159-166.
- [10] 况志彬. 生物反馈治疗对难治性伴有焦虑症高血压的疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20 (5): 871-872.
- [11] 马文林, 胡大一. 双心医学 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2008: 94-100.
- [12] 张林虎, 苏庆丰, 张晶晶, 等. 左旋氨氯地平治疗老年非杓型高血压的疗效观察 [J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6 (7): 1837-1839.
- [13] Wang FJ, Xiang HJ, Shi X. Effect of deanxit on hypertensive patients with depression and anxiety [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2009, 18 (6): 566-568. (in Chinese)
王福军, 向红菊, 石翔. 黛力新对高血压病伴焦虑抑郁患者治疗效果的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2009, 18 (6): 566-568.
- [14] 蔡少杭, 吴瑞华, 林琳. 黛力新配合降压药对顽固性高血压患者临床疗效观察 [J]. 中国老年保健医学, 2012, 10 (4): 30-31.
- [15] 郝小平, 张忠玲. 不同给药时间对高血压降压疗效的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 18 (10): 1629-1630.
- [16] Yang YP. Study of different medication on treatment of patients with non-dipper hypertension [J]. Chinese Journal of General Practice, 2011, 12 (7): 1142-1143. (in Chinese)
杨玉萍. 不同服药方法对非勺型高血压患者疗效影响的研究 [J]. 中华全科医学, 2011, 12 (7): 1142-1143.
- [17] 张颖, 韩素霞. 不同服药时间对老年非杓型高血压患者夜间血压的影响 [J]. 实用预防医学, 2012, 18 (11): 2200-2202.
- [18] 周伯荣, 卢雄, 钟向红, 等. 抗焦虑抑郁药物对更年期女性高血压患者的协助治疗 [J]. 中华高血压杂志, 2007, 15 (1): 53-56.

(收稿日期: 2015-05-26; 修回日期: 2015-07-25)

(本文编辑: 王凤微)