

联合用药对顽固性高血压的疗效观察

唐姗姗 冉龙菊

武警重庆总队医院 重庆 400061

摘要：目的：观察联合用药方案对顽固性高血压患者的临床疗效及安全性。方法：选取90例顽固性高血压患者，随机分为观察组与对照组各45例。对照组给予常规三联降压治疗（血管紧张素转换酶抑制剂+钙通道阻滞剂+利尿剂），观察组在对照组基础上加用螺内酯，两组疗程均为12周。比较两组治疗前后血压变化、血压达标率及不良反应发生情况。结果：治疗后，观察组收缩压、舒张压降幅均显著大于对照组（ $P < 0.05$ ）；观察组血压达标率为82.2%，显著高于对照组的62.2%（ $P < 0.05$ ）；两组不良反应发生率无显著差异（ $P > 0.05$ ）。结论：在常规三联降压基础上加用螺内酯的四联方案治疗顽固性高血压疗效确切、安全可靠，值得临床推广应用。

关键词：顽固性高血压；联合用药；螺内酯；疗效观察

引言：顽固性高血压是指在改善生活方式基础上，联合使用足量或最大耐受剂量的三种不同机制降压药物（包括利尿剂）治疗后，血压仍不能控制在目标水平的高血压类型。流行病学调查显示，顽固性高血压在高血压人群中占比约为10%~15%，其心脑血管事件发生风险显著高于普通高血压患者。顽固性高血压的病理生理机制复杂，单一或简单联合用药往往难以奏效，如何优化联合用药方案成为临床研究的重点与难点。本研究旨在观察在常规三联降压治疗基础上加用螺内酯的四联方案对顽固性高血压的临床疗效及安全性，为顽固性高血压的药物治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院心内科2024年1月至2025年12月收治的顽固性高血压患者作为研究对象。纳入标准：①符合《中国高血压防治指南》中顽固性高血压的诊断标准，即在改善生活方式基础上，联合使用足量或最大耐受剂量的三种不同机制降压药物（包括利尿剂）治疗4周后，诊室血压仍 $\geq 140/90\text{mmHg}$ ；②年龄35~75岁；③知情同意并自愿参与。排除标准：①继发性高血压；②严重心功能不全（NYHA分级Ⅲ~Ⅳ级）；③严重肝肾功能不全（血肌酐 $> 265\mu\text{mol/L}$ ，或转氨酶 $>$ 正常上限3倍）；④血钾 $> 5.0\text{mmol/L}$ ；⑤妊娠期或哺乳期女性；⑥对研究药物过敏者。

共纳入患者90例，采用随机数字表法分为观察组与对照组各45例。观察组男性26例，女性19例；年龄42~74岁，平均（ 58.6 ± 8.4 ）岁；病程3~15年，平均（ 8.4 ± 3.2 ）年。对照组男性24例，女性21例；年龄40~75岁，平均（ 57.9 ± 9.1 ）岁；病程2~16年，平均（ 8.1 ± 3.5 ）年。两组

患者在性别、年龄、病程、治疗前血压水平等一般资料方面差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性^[1]。

1.2 方法

两组患者均给予相同的生活方式干预指导，包括低盐低脂饮食（食盐摄入量 $< 5\text{g/d}$ ）、控制体重、戒烟限酒、规律作息及适量运动等。

对照组给予常规三联降压治疗：血管紧张素转换酶抑制剂（贝那普利10mg，每日1次）+钙通道阻滞剂（硝苯地平控释片30mg，每日1次）+利尿剂（氢氯噻嗪12.5mg，每日1次）。观察组在对照组治疗基础上加用螺内酯20mg，每日1次。两组疗程均为12周。治疗期间根据患者耐受情况及血压变化，可适当调整药物剂量，但不得增减药物种类。治疗前停用其他降压药物2周（洗脱期）。

1.3 观察指标

（1）血压指标：分别于治疗前、治疗4周、治疗8周、治疗12周测量患者诊室血压。采用标准水银柱血压计，测量前患者静坐休息至少10分钟，测量3次取平均值，记录收缩压和舒张压。（2）血压达标率：治疗12周后，血压 $< 140/90\text{mmHg}$ 为达标，计算两组达标率。（3）实验室指标：治疗前后检测血电解质（血钾、血钠）、血肌酐、估算肾小球滤过率等指标，评估药物对肾功能及电解质的影响。（4）不良反应：记录治疗期间两组患者出现的任何不良反应，包括低血压、头晕、乏力、咳嗽、高钾血症、肾功能异常等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组内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；计数资料以例数（%）表示，组

间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义^[2]。

2 结果

2.1 两组治疗前后血压变化比较

治疗前，两组收缩压、舒张压无显著差异（ $P > 0.05$ ）。治疗4周、8周、12周后，两组血压均较治疗前显著下降（ $P < 0.05$ ），且观察组各时间点的收缩压、舒张压均显著低于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗12周后，观察组收缩压降幅为（ 32.5 ± 6.8 ）mmHg，舒张压降幅为（ 18.6 ± 4.2 ）mmHg；对照组收缩压降幅为（ 24.1 ± 5.9 ）mmHg，舒张压降幅为（ 13.8 ± 3.6 ）mmHg，组间差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

表1 两组治疗前后血压变化比较（mmHg， $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	时间	收缩压	舒张压
对照组	45	治疗前	158.6±8.9	96.8±6.5
		治疗12周	134.5±7.2*	83.0±5.4*
观察组	45	治疗前	159.2±9.3	97.2±6.8
		治疗12周	126.7±6.5*#	78.6±4.8*#

注：与同组治疗前比较，* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，# $P < 0.05$ 。

2.2 两组血压达标率比较

治疗12周后，观察组血压达标37例，达标率为82.2%；对照组血压达标28例，达标率为62.2%。观察组达标率显著高于对照组，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 4.482$ ， $P = 0.034$ ）。

2.3 两组治疗前后实验室指标比较

治疗前，两组血钾、血钠、血肌酐、估算肾小球滤过率无显著差异（ $P > 0.05$ ）。治疗12周后，观察组血钾较治疗前轻度升高（ 4.42 ± 0.38 vs 4.15 ± 0.35 ）mmol/L，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），但均未超过正常范围上限（5.5mmol/L），无高钾血症发生。对照组血钾无明显变化。两组血钠、血肌酐、估算肾小球滤过率治疗前后及组间比较均无显著差异（ $P > 0.05$ ）。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间，对照组出现不良反应6例（13.3%），其中干咳3例、头晕2例、乏力1例；观察组出现不良反应8例（17.8%），其中干咳3例、头晕2例、乏力2例、轻度高钾血症（血钾5.2~5.3mmol/L）1例。不良反应均为轻至中度，经对症处理后缓解，无严重不良事件发生。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.357$ ， $P = 0.550$ ）。

3 讨论

3.1 顽固性高血压的病理生理特点与治疗难点

顽固性高血压的发病机制复杂，涉及容量负荷过重、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活、交感神经张

力增高、血管重构等多种因素。值得注意的是，约30%~50%的顽固性高血压患者存在“醛固酮逃逸”现象，即在血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂治疗过程中，醛固酮水平仍可恢复正常或升高，削弱了常规治疗的降压效果^[3]。此外，高盐摄入、肥胖、睡眠呼吸暂停综合征等合并症也是顽固性高血压的重要诱因。传统三联降压方案虽然覆盖了肾素-血管紧张素系统、钙离子通道和容量调节三个主要降压靶点，但仍有相当比例患者血压控制不佳。本研究对照组采用贝那普利+硝苯地平+氢氯噻嗪的三联方案，12周后血压达标率仅为62.2%，提示约三分之一患者对标准三联治疗反应欠佳。这一结果表明，单纯依靠传统三联方案难以完全阻断顽固性高血压的复杂病理机制，需要进一步优化治疗方案，针对醛固酮通路进行额外干预。

3.2 螺内酯在顽固性高血压治疗中的作用机制

螺内酯作为醛固酮受体拮抗剂，其降压机制具有独特性。一方面，它通过竞争性拮抗醛固酮受体，抑制集合管钠-钾交换，发挥利尿作用，减少水钠潴留，降低容量负荷；另一方面，螺内酯可阻断醛固酮介导的血管炎症、氧化应激和纤维化反应，改善血管内皮功能与动脉顺应性。PATHWAY-2研究作为迄今为止规模最大的顽固性高血压治疗随机对照试验，证实螺内酯在降低血压方面显著优于多沙唑嗪和比索洛尔，确立了其在顽固性高血压四联治疗中的核心地位。本研究中观察组在常规三联基础上加用螺内酯20mg/d，治疗后收缩压降幅达32.5mmHg，舒张压降幅达18.6mmHg，达标率达82.2%，均显著优于对照组。这一结果与PATHWAY-2研究结论高度一致，进一步验证了靶向醛固酮通路在顽固性高血压治疗中的关键作用。

3.3 联合用药的安全性评价

联合用药的关键在于平衡疗效与安全性，尤其是加用醛固酮受体拮抗剂时需要关注高钾血症和肾功能损伤风险。本研究中观察组加用螺内酯20mg/d后，血钾水平由（ 4.15 ± 0.35 ）mmol/L轻度升高至（ 4.42 ± 0.38 ）mmol/L，均在正常范围内，未发生需要干预的高钾血症。这一安全性结果主要得益于三点：一是研究严格排除了基线肾功能不全（血肌酐 $> 265 \mu\text{mol/L}$ ）及血钾 $> 5.0 \text{ mmol/L}$ 的患者；二是采用小剂量起始（20mg/d），避免了大剂量相关的安全性风险；三是治疗期间定期监测血电解质。两组不良反应发生率无显著差异（17.8% vs 13.3%， $P > 0.05$ ），常见不良反应为干咳、头晕、乏力等。与螺内酯相关的男性乳房发育在本研究中未出现，可能与用药剂量较低、疗程较短有关。提示在严格把握适应症和

禁忌症的前提下, 螺内酯四联方案具有较好的安全性^[4]。

3.4 本研究的局限性与展望

本研究存在一定局限性。第一, 样本量较小(每组45例), 为单中心研究, 结论的外推性有待扩大样本量、开展多中心研究进一步验证。第二, 观察周期为12周, 虽然能够反映短期疗效与安全性, 但顽固性高血压需要长期管理, 长期用药的血压控制持续性及远期心脑血管事件获益尚需延长随访时间予以明确。第三, 本研究未对顽固性高血压患者进行病因分型, 如原发性醛固酮增多症、肾动脉狭窄等继发性因素的筛查, 不同亚型对螺内酯的治疗反应可能存在差异, 这可能是部分患者治疗后血压仍不达标的原因。第四, 本研究采用诊室血压作为评价指标, 未进行动态血压监测, 可能存在白大衣效应等偏倚^[5]。未来应开展多中心、大样本、长周期的随机对照研究, 结合动态血压监测, 探索螺内酯的最佳适用人群(如合并醛固酮逃逸者)及个体化剂量优化方案, 为顽固性高血压的精准治疗提供更充分的循证医学证据。

3.5 临床启示

基于本研究结果, 对于常规三联降压治疗血压控制不佳的顽固性高血压患者, 在排除肾功能不全及高钾血症等禁忌症后, 加用螺内酯是一种安全有效的治疗选择。临床应用中应注意: ①治疗前及治疗后定期监测血钾、血肌酐; ②从小剂量(20mg/d)起始; ③避免与补钾制剂或其他保钾利尿剂联用; ④对老年患者及肾功能

减退者需个体化调整剂量。

结束语

顽固性高血压是临床治疗中的难点问题, 其药物治疗策略需要不断优化。本研究证实, 在常规三联降压治疗(血管紧张素转换酶抑制剂+钙通道阻滞剂+利尿剂)基础上加用螺内酯的四联方案, 能够进一步降低顽固性高血压患者的收缩压和舒张压, 提高血压达标率, 且未显著增加不良反应风险, 具有良好的疗效与安全性。该联合用药方案为顽固性高血压的临床治疗提供了新的思路与选择。建议临床医师在严格把握适应症和禁忌症的前提下, 积极探索个体化的联合用药策略, 以期改善顽固性高血压患者的预后。

参考文献

- [1]褚连凯.卡维地洛配合缬沙坦氢氯噻嗪治疗顽固性高血压的临床疗效[J].西藏医药,2022,43(1):86-88.
- [2]蒋子涵,陈芳,马文君,等.青年男性顽固性高血压、反复胸痛1例[J].中华心血管病杂志,2025,53(10):1153-1156.
- [3]李成香.顽固性高血压的生活管理方式[J].临床医学进展, 2024, 14(1): 741-747.
- [4]冯忠磊.卡维地洛联合吲达帕胺治疗老年顽固性高血压的疗效分析[J].黑龙江医药科学,2021,44(6):150-151.
- [5]蔡文钦,魏邈琛,李旻彦,等.住院高血压患者顽固性高血压患病情况及临床特征[J].中华高血压杂志(中英文),2023,31(6):581-584.