

替米沙坦对原发性高血压患者动脉弹性的影响

黄汉辉, 郑师明, 梅峥嵘, 严鹏科* (广州医学院第三附属医院药学部, 广州 510150)

摘要: 目的 研究替米沙坦对原发性高血压患者动脉弹性的影响, 探讨替米沙坦对动脉血管弹性病理性降低的逆转机制。方法 入选原发性高血压患者 127 例, 应用替米沙坦 80 mg·d⁻¹ 治疗 3 个月, 测定患者治疗前后血清一氧化氮、血清瘦素水平及观察大、小动脉弹性指数。结果 替米沙坦治疗 3 个月, 原发性高血压患者总体血压水平下降($P<0.05$), 达到降压治疗的目的。替米沙坦极显著性降低血清瘦素水平($P<0.01$), 显著提高血清一氧化氮浓度($P<0.05$), 并提升大动脉弹性指数和小动脉弹性指数($P<0.01$)。结论 替米沙坦能控制原发性高血压并改善动脉弹性。

关键词: 替米沙坦; 原发性高血压; 动脉弹性; 一氧化氮; 瘦素

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)06-0554-04

Effect of Telmisartan Treatment on Artery Elasticity in Essential Hypertension

HUANG Hanhui, ZHENG Shiming, MEI Zhengrong, YAN Pengke* (Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the effect of telmisartan treatment on artery elasticity in essential hypertension(EH) and to investigate the mechanism of telmisartan that reverse the pathological changes of artery elasticity. **METHODS** Totally 127 patients with essential hypertension were chosen to be treated with telmisartan(80 mg·d⁻¹) for 3 months. The serum levels of leptin and nitric oxide, large artery elasticity index and small artery elasticity index were determined in pre- and post-treatment. **RESULTS** After 3 months of treatment by telmisartan overall blood pressure levels in patients with essential hypertension ($P<0.05$) were achieve antihypertensive treatment goal, very significantly reduced serum leptin level ($P<0.01$), notably improved the serum levels of nitric oxide ($P<0.05$), and significant lifted large and small artery elasticity index($P<0.01$). **CONCLUSION** Telmisartan can control essential hypertension and improve artery elasticity.

KEY WORDS: telmisartan; essential hypertension; artery elasticity; NO; leptin

原发性高血压是最常见的心血管疾病之一, 患者多伴有动脉弹性降低的病理变化。动物实验及临床观察显示, 一氧化氮(NO)具有舒血管、改善血管弹性的生理作用。瘦素血清浓度与血压升高存在着显著的相关性^[1-2]。瘦素能激活交感神经-

儿茶酚胺系统从而升高血压, 还激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统及降低 NO 的产生^[3-5]。大多数常用降压药仅能以调节血容、影响血压负反馈机制等而控制患者血压至接近正常水平, 不能有效地逆转动脉弹性减退及内皮功能障碍等亚临床血管

作者简介: 黄汉辉, 男, 主管药师 Tel: (020)81292709 E-mail: hhhsimon@163.com
副教授, 硕导 Tel: (020)81292706 E-mail: Yanpk988@126.com

***通信作者:** 严鹏科, 男, 博士, 主任药师,

病变。本研究通过 NO 及瘦素检测动脉弹性的血清相关因子, 研究替米沙坦对原发性高血压患者动脉弹性的影响, 探讨替米沙坦对动脉血管弹性病理性降低的逆转机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

①入选标准: 根据 2005 年《中国高血压防治指南》提出的高血压病诊断标准, 选择 2009 年 2 月—2010 年 7 月我院门诊或住院部收治的原发性高血压患者 132 例, 其中男性 57 例, 女性 75 例, 年龄 53~75 岁, 平均年龄(57.03±9.82)岁。所有入选患者在进入治疗阶段前 4 周均需通过水银血压计测量血压, 每周 2 d, 每天 3 次, 确认收缩压平均值<180 mmHg, 舒张压平均值<110 mmHg, 血压稳定并不超过 2 级。就诊前 4 周内未曾使用过血管紧张素 II 受体拮抗剂类降压药。②排除标准: 排除重度高血压患者(收缩压平均值≥180 mmHg, 舒张压平均值≥110 mmHg); 排除继发性高血压、糖尿病、高尿酸血症、冠心病、恶性肿瘤、中度以上高血脂患者。③所有患者均知情并同意。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 治疗阶段, 患者于每天早晨一次性服用替米沙坦 80 mg, 连续用药 3 个月。患者首次用药后 2 周测量血压<140/90 mmHg 者继续上述用药剂量; 血压≥140/90 mmHg 者调整剂量为 160 mg·d⁻¹, 并列为重点观察对象。

1.2.2 相关指标测定 治疗前及治疗结束时入选患者均分别测量以下指标。①血压(水银血压计)、体质量、身高、心率、血脂(HF-240 全自动生化分析仪)、肝肾功能(HF-240 全自动生化分析仪)、体质量指数(BMI)=体质量/身高²(kg·m⁻²); ②动脉弹性测定: 采用 CV Profilor DO-2020 动脉弹性功能

测定仪(美国)记录桡动脉脉搏波形。检查入选患者大、小动脉弹性(C₁、C₂); ③血清瘦素水平, 取患者清晨(早上 8:30 前)空腹血 10 mL, 离心分离血清置-80℃低温冰箱保存。采用酶联免疫法进行测定, 检测步骤严格按照试剂盒说明书操作指引进行, 试剂盒为美国凤凰药物有限公司 Leptin(Human) ELISA Kit Leptin 试剂盒; ④NO 测定, 血样获得及保存同上, 采用硝酸还原酶法测定血清 NO, 试剂盒为晶美生物工程(北京)有限公司生产。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 10.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 药物干预前后比较采用 *t* 检验; 以 *P*=0.05 为检验水准。

2 结果

实验结束时, 132 例入选患者中有 5 例退出本次研究, 男性 2 例, 女性 3 例。其中 1 例(女性)在治疗期间胫骨骨折住院治疗终止本次实验, 2 例(男女各 1 例)因血压持续升高, 增加替米沙坦至 160 mg·d⁻¹ 后仍未达到血压稳定的情况, 因而退出本次实验, 更换其他药物治疗; 2 例(男女各 1 例)在本次研究终止时失去联络。因此, 本次研究最终样品数为 127 例。

2.1 患者基线特征。

入选患者的基线特征见表 1。

2.2 替米沙坦治疗前后动脉弹性、血清瘦素、血清 NO、收缩压及舒张压变化比较

入选患者经过给予替米沙坦连续 12 周的治疗后, 与治疗前比较, 替米沙坦能极显著地降低患者收缩压(*P*<0.01)及显著性降低舒张压(*P*<0.05); 极显著地降低血清瘦素含量(*P*<0.01), 显著提高血清 NO 含量(*P*<0.05), 显著提高 C₁ 和 C₂(*P*<0.05), 提示动脉弹性的改善, 结果见表 2。

表 1 入选病例基线特征

Tab 1 The baseline of candidates

年龄/岁	性别 (男/女)	BMI/ kg·m ⁻²	收缩压/ mmHg	舒张压/ mmHg	心率/ 次·min ⁻¹	吸烟率/ 例(%)	TC/ mmol·L ⁻¹	LDL/ mmol·L ⁻¹	TG/ mmol·L ⁻¹	HDL-C/ mmol·L ⁻¹
56.11±7.82	55/72	26.23±1.66	153.47±6.40	89.97±8.89	73.46±4.72	31(24.41%)	5.37±0.83	3.31±0.45	1.69±0.46	1.39±0.39

表 2 替米沙坦治疗前后收缩压、舒张压、动脉弹性、血清瘦素及血清 NO 的变化

Tab 2 The changes of artery elasticity factors after telmisartan treatment

时间	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	C ₁ /mL·mmHg ⁻¹ ×10	C ₂ /mL·mmHg ⁻¹ ×100	Leptin/μg·L ⁻¹	NO/μmol·L ⁻¹
治疗前	153.47±6.40	89.97±8.89	9.10±1.30	3.50±0.80	12.82±4.01	31.05±14.71
治疗后	126.01±4.42 ²⁾	76.35±7.86 ¹⁾	11.01±1.01 ¹⁾	4.10±0.70 ¹⁾	3.97±1.49 ²⁾	66.20±10.92 ¹⁾

注: 与治疗前比较, ¹⁾*P*<0.05, ²⁾*P*<0.01

Note: Compared with before treatment, ¹⁾*P*<0.05, ²⁾*P*<0.01

3 讨论

原发性高血压是临床常见的心血管疾病之一，占总高血压疾病的 95%以上。至今，虽然对原发性高血压的发病机制仍未十分确切，但经过世界各国的长期研究，学界对原发性高血压亦建立了多种病因假说。其中一个观点认为^[6]，血管内皮细胞功能紊乱，是引发原发性高血压的原因之一，与原发性高血压的发生、发展有着密切的联系。此观点着眼于血液的循环管道——血管。血管是高血压的主要靶器官，任何能引起动脉血管收缩或导致血管壁结构发生病理性改变而减低弹性的物质或因素，均可导致高血压症状。

动脉血管弹性减低，是原发性高血压患者发生心血管事件的始动因素。长期以来，以单一降低血压为治疗目的的药物未能有效地降低此风险因素。本研究着眼于原发性高血压患者动脉血管弹性的改善，以血清瘦素和血清 NO 作为血清学检测因子，探讨替米沙坦对原发性高血压患者动脉弹性的影响。

NO 是内源性舒血管因子，动物实验证实^[7]，内源性 NO 能抑制血栓形成，抑制血管平滑肌细胞增殖迁移，对血管损伤反应有一定的预防作用。国外学者实验发现^[8]，通过外源性刺激，增加血管内皮 NO 的释放量，可观察到血管扩张的现象；而抑制血管内皮 NO 的释放，则出现血管收缩的现象，提示抑制血管内皮 NO 释放可令血压升高。Zizek 等^[9]通过流行病学调查原发性高血压患者和有原发性高血压家族史的健康人群发现，他们的 NO 调节的舒血管作用显著降低，这一发现提示 NO 的释放量及对血管的舒张调节作用可能与遗传有关，进一步提示原发性高血压病机的遗传可能性。

过去的研究显示^[10]，瘦素具有收缩血管的作用。瘦素通过诱导血管内皮细胞产生内皮素 1 使血管收缩^[11]；另外，瘦素亦可通过激活交感-儿茶酚胺系统引起血压的升高。瘦素除直接作用血管靶位点引起血压升高外，还通过促进血管平滑肌细胞增生和迁移，使血管内壁增生和血管重构；通过促炎症作用引起血管炎症反应，致使动脉粥样硬化及内皮功能障碍；促进血管钙化和血管细胞亚群成骨化等慢性作用^[12]，促使动脉壁发生病理性改变，降低动脉壁弹性，从而引起血压升高。

瘦素同时亦作用于血管内皮细胞，降低 NO 的产生，从而进一步使血管弹性降低。

血清瘦素和 NO 作为内源性的直接作用于血管内皮并进而影响动脉血管弹性的一对因子，对其的比较检测，与测量动脉血管壁弹性相比，更能较早期地检视药物对动脉血管壁弹性内源性作用因素改变，对于中、长期用药后的观察也更显著。

替米沙坦是新型的血管紧张素 II 受体拮抗剂。自问世以来，一直用于临床高血压疾病的治疗，并且不良反应少。本研究结果显示，替米沙坦应用于原发性高血压的治疗，除能达到理想的降低血压的治疗效果外，还能有效降低血清瘦素水平和提高血清 NO 浓度。患者治疗前后自身对比，3 个月的药物治疗后能明显提高动脉弹性，并通过多方面的改善从而提高动脉壁顺应性。这可能与替米沙坦阻断 AT1 受体，激化缓激肽的产生，所产生的缓激肽进一步以旁分泌的方式激活一氧化氮酶的合成，促进舒血管因子 NO 的生成有关。然而，替米沙坦导致血清瘦素水平降低的机制仍未清楚，需作进一步的研究。

药物降压是治疗和控制原发性高血压的重要手段。以往对原发性高血压的药物降压治疗效果的评价主要集中在血压下降指标上，除患者本身已确诊患有高脂血症或(和)动脉粥样硬化外，医者对原发性高血压患者血管病理性变化的关注度不高。由于动脉壁的结构已发生了病理性的改变，导致动脉壁顺应性(C₁, C₂)降低，即使药物治疗达到降压的目的，仍未能有效改善促使心血管事件的始动因素。

综上所述，替米沙坦能有效降低并稳定原发性高血压患者血压，并且能通过降低血清瘦素、提高血清 NO 浓度，从而改善动脉弹性，降低心血管事件风险。

REFERENCES

- [1] MARIE L, JENNIFER O, EDGARD E D, et al. Association between insulin, leptin, adiponectin and blood pressure in youth [J]. *J Hypertension*, 2009, 27(5): 1025-1032.
- [2] LUO J D, ZHANG G S, CHEN M S. Leptin and cardiovascular diseases [J]. *Timely Top Med Cardiovasc Dis*, 2005, 12(9): E34-34.
- [3] FRANCISCHETTI E A, GENELHU V A. Obesity-hypertension: An ongoing pandemic [J]. *Int J Clin Pract*, 2007, 61(2): 269-280.

- [4] TARTAGLIA L A, DEMBSKI M, WENG X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R [J]. Cell, 1995, 83(7): 1263-1271.
- [5] WALLACE A M, MCMAHON A D, PACKARD C J, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) [J]. Circulation, 2001, 104(25): 3052-3056.
- [6] NIE X Q, LI J Y. Discussion of the relationship of PE and artery elasticity of carotid [J]. Shanxi Med J(陕西医学杂志), 2010, 39(9): 1255-1256.
- [7] LI P, FENG Y. The effect of nitric oxide on cardiovascular disease [J]. Med Recapit(医学综述), 2010, 16(1): 31-33.
- [8] VECCHIONE C, ARETINI A, MAFFEI A, et al. Cooperation between insulin and leptin in the modulation of vascular tone [J]. Hypertension, 2003, 42(2): 166-170.
- [9] ZIZEK B, POREDOS P. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension [J]. J Intern Med, 2001, 249(2): 189-197.
- [10] LI X L, WANG X M, YANG L X. The current understanding of the complex roles of leptin in the pathogenesis of arterial hypertension and atherosclerosis [J]. Med Recapit(医学综述), 2009, 15(5): 656-658.
- [11] WANG Y M, LI Z J, LI Z Z. The patinence of leptin patients and angiotensin- II and NO to PE patients [J]. Hebei Med J(河北医药), 2007, 29(10): 1066-1067.
- [12] WINDHAM B G, GRISWOLD M E, FARASAT S M, et al. The effection of leptin and adiponectin and serum resistin level with obesity and arteriosclerosis [J]. Chin J Hypertension(中华高血压杂志), 2010, 18(7): 698.

收稿日期: 2011-11-07