

阿利沙坦酯对轻度高血压合并糖调节受损患者炎症因子及颈动脉内膜中层厚度的影响

陈美玉¹, 张震洪², 范海燕², 韦晓曦³, 孙丹¹

1. 南方医科大学附属佛山医院 全科医学科, 广东 佛山 528000

2. 南方医科大学附属佛山医院 心内科, 广东 佛山 528000

3. 南方医科大学附属佛山医院 超声医学科, 广东 佛山 528000

摘要: **目的** 评价阿利沙坦酯对轻度高血压合并糖调节受损患者血清炎症因子、颈动脉内膜中层厚度以及心血管事件发生率的影响。**方法** 选择2019年3月—2020年2月在南方医科大学附属佛山医院就诊的门诊或住院86例轻度高血压合并糖调节受损患者, 随机分为对照组(41例)和治疗组(45例)。对照组主要给予饮食控制以及生活方式指导; 治疗组除饮食控制以及生活方式指导外, 同时清晨空腹阿利沙坦酯片, 240 mg/次, 1次/d, 持续服药6个月。比较治疗前后两组患者心血管事件、临床疗效、炎症因子及颈动脉内膜中层厚度。**结果** 治疗后, 治疗组患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)较治疗前显著降低($P<0.05$); 且治疗后治疗组血压低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 治疗组患者总胆固醇(TC)水平较治疗前显著降低($P<0.05$); 治疗后治疗组TC水平低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 治疗组患者空腹血糖(FPG)和餐后2h血糖(2hPG)较治疗前显著降低($P<0.05$); 且治疗后治疗组血糖水平显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 治疗组患者血清白细胞介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)及颈动脉内膜中层厚度较治疗前均明显降低($P<0.05$); 治疗后治疗组炎症因子及颈动脉内膜中层厚度低于对照组($P<0.05$)。**结论** 阿利沙坦酯除有效控制轻度高血压外, 还可以增强胰岛素敏感性, 且有一定的抗炎和抗动脉粥样硬化作用, 对于轻度高血压合并糖调节受损患者早期使用阿利沙坦酯, 有助于减少心血管事件的发生。

关键词: 阿利沙坦酯片; 高血压; 糖调节受损; 炎症因子; 心血管事件; 颈动脉内膜中层厚度

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)05-0921-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.012

Effects of alisartan axetil on inflammatory factors and carotid intima-media thickness in patients with mild hypertension complicated with impaired glucose regulation

CHEN Mei-yu¹, ZHANG Zhen-hong², FAN Hai-yan², WEI Xiao-xi³, SUN Dan¹

1. Department of General Practice, Foshan Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan 528000, China

2. Department of Cardiology, Foshan Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan 528000, China

3. Department of Ultrasound Medicine, Foshan Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan 528000, China

Abstract: Objective To study the effects of alisartan axetil on inflammatory factors and carotid intima-media thickness in patients with mild hypertension complicated with impaired glucose regulation. **Methods** A total of 86 patients with mild hypertension complicated with impaired glucose regulation were selected from the outpatients or inpatients of Foshan Hospital Affiliated to Southern Medical University from March 2019 to February 2020, and they were randomly divided into control group (41 cases) and treatment group (45 cases). Patients in the control group were mainly given diet control and lifestyle guidance, while patients in the treatment group fasting administered with Allisartan Isoproxil Tablets in the morning in addition to diet control and lifestyle guidance, 240 mg/time, once daily, and they were treated for 6 months. After treatment, cardiovascular events, clinical efficacy, inflammatory factors and intima-media thickness of carotid artery in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in treatment group were significantly decreased compared with After

收稿日期: 2020-12-19

基金项目: 广东省医学科研基金项目(A2017550)

作者简介: 陈美玉, 女, 副主任医师, 硕士研究生, 研究方向为高血压及心力衰竭诊断和治疗。E-mail: jnumeyu@126.com

treatment, the TC level in treatment group was lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, fasting blood glucose (FPG) before treatment ($P < 0.05$). After treatment, blood pressure in treatment group was lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the total cholesterol (TC) level in treatment group was significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). and 2 h postprandial blood glucose (2 h PG) in treatment group were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the blood glucose level of treatment group was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). After treatment, serum interleukin 6 (IL-6), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and carotid intima media thickness in treatment group were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, inflammatory factors and carotid intima media thickness in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Allisartan isoproxil can not only effectively control mild hypertension, but also enhance insulin sensitivity, and has certain anti-inflammatory and anti-atherosclerotic effects. Early use of allisartan isoproxil in patients with mild hypertension with impaired glucose regulation helps to reduce the incidence of cardiovascular events.

Key words: Allisartan Isoproxil Tablets; hypertension; impaired glucose regulation; inflammatory factor; cardiovascular event; carotid intima-media thickness

原发性高血压是一种常见的心血管疾病,糖调节受损是糖尿病发生前的临床必经阶段。研究表明,高血压可以通过炎症反应促进动脉粥样硬化的发展,糖调节受损可激活机体的炎症反应,并与氧化应激形成恶性循环,导致心血管事件的发生。阿利沙坦酯可选择性作用于血管紧张素 II 受体 AT1 亚型,通过阻断血管紧张素 II 相关的生理作用而达到降低血压的作用,已有研究证明其用于治疗轻中度原发性高血压有良好的安全性和耐受性^[1]。本研究选用阿利沙坦酯治疗轻度高血压合并糖调节受损患者,除观察降压疗效和安全性外,还观察其对白细胞介素 6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、颈动脉内膜中层厚度以及心血管事件的影响,探讨血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 在稳定斑块、抗炎及保护血管内皮等方面的作用,以期对这部分患者的早期临床用药提供指导意见。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2019 年 3 月—2020 年 2 月在南方医科大学附属佛山医院就诊的门诊或住院患者,按照《中国高血压防治指南 (2018 年修订版)》^[2] 制定的高血压分级为 1 级,即收缩压 140~159 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 90~99 mm Hg,且从未服用过降压药;按照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[3],糖调节受损的诊断标准为空腹血糖 (FPG) 6.1~<7.0 mmol/L,和 (或) 糖负荷后 2 h 血糖 (2 h PG) 7.8~<11.1 mmol/L。本次研究共纳入 86 例患者,男 40 例,女 46 例,年龄 38~76 岁,平均年龄 (61.65±9.00) 岁。

排除标准:冠心病、糖尿病、脑梗死、脑出血、继发性高血压、充血性心力衰竭、风湿性心脏病、

心肌病、风湿免疫系统疾病、甲状腺疾病、肿瘤、哺乳、怀孕及未采取有效避孕措施有怀孕可能的女性患者等其他疾病患者。

1.2 药物

阿利沙坦酯片由深圳信立泰药业股份有限公司生产,规格 240 mg/片,产品批号 C180093、C190009、C190039 和 C190326。

1.3 分组及治疗方法

按照数字随机法分为对照组 (41 例) 和治疗组 (45 例),其中对照组男 18 例,女 23 例,年龄 42~76 岁,平均年龄 (61.83±9.31) 岁,体质指数 (25.57±4.49) kg/m²。治疗组男 22 例,女 23 例,年龄 38~74 岁,平均年龄 (61.49±8.81) 岁,体质指数 (24.49±4.41) kg/m²。两组患者的年龄、性别及体质指数差异无统计学意义。上述所有入选者均自愿参加研究,且签订知情同意书。

对照组主要予饮食控制以及生活方式指导;治疗组除饮食控制以及生活方式指导外,同时清晨空腹阿利沙坦酯片,240 mg/次,1 次/d,持续服药 6 个月。

1.4 观察指标

1.4.1 血压 采用经校验后符合标准的电子血压计 (欧姆龙 HEM-7051, 日本) 测量诊室血压,确保患者已安静休息 15 min 以上,30 min 内未曾饮酒、吸烟、饮咖啡,排空膀胱,测量上臂血压,连续测量 2 次,测量同一侧上臂,取平均值。调查过程进行严格的质量控制。

1.4.2 血脂 采用美国雅培 a3600 生化免疫自动化流水线系统测定总胆固醇 (TC, 酶试剂法,雅培德国有限合伙企业)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C, 直接法-过氧化氢酶清除法,宁波瑞源生物科技有限

公司)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C,选择性清除法,宁波瑞源生物科技有限公司)、三酰甘油(TG,磷酸甘油氧化酶法,美国雅培)。

1.4.3 血糖 采用美国雅培 a3600 生化免疫自动化流水线系统测定空腹血糖(FPG)和餐后 2 h 血糖(2 h PG)(己糖激酶法,北京乐普)。

1.4.4 炎症因子 hs-CRP: 采用深圳普门 PA-980 全自动特定蛋白分析仪检测(散射比浊法); IL-6: 分离血清后封于塑料试管内,置于-80 °C 冰箱保存待检,采用酶联免疫吸附法测定(试剂盒购自晶美生物技术有限公司,按说明书严格操作)。

1.4.5 颈动脉内中膜厚度的测定 采用 PHILIPS IQ5 超声多普勒诊断仪,探头 L12-5,由同一医生检测。患者取仰卧位,测定颈动脉内中膜厚度和血管腔内径于颈总动脉距分叉处近端 1 cm 处。增厚定义为厚度 ≥ 0.9 mm; 斑块定义为以下标准其中之一: 局部颈动脉内膜中层厚度 ≥ 1.3 mm、局部颈动脉内膜中层厚度增厚超过周边 50% 以上、局限性回声结构突出管腔 ≥ 2.5 mm。

1.5 不良反应

记录两组患者治疗期间不良反应发生率,包括咳嗽、消化道症状等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,多组间采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

治疗组、对照组分别有 44、39 例完成 6 个月的治疗。

2.1 两组血压水平比较

治疗后,治疗组患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)较治疗前显著降低($P < 0.05$);且治疗后治疗组血压低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血脂水平比较

治疗后,治疗组 TC 显著降低($P < 0.05$);治疗后治疗组 TC 水平低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血糖水平比较

治疗后,治疗组患者 FPG 和 2 h PG 较治疗前显著降低($P < 0.05$);且治疗后治疗组血糖水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组炎症因子及颈动脉内膜中层厚度比较

治疗后,治疗组患者血清 hsCRP、IL-6 及颈动脉内膜中层厚度较治疗前均明显降低($P < 0.05$);治疗后治疗组炎症因子及颈动脉内膜中层厚度低于对照组($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组心血管事件比较

治疗期间,两组均无死亡病例,治疗组有 1 例患者发生急性冠脉综合征而退出本研究;对照组有 1 例发生急性冠脉综合征,1 例发生急性脑血管意外而退出本研究,差异无统计学意义。治疗期间治疗组 2 例患者出现咳嗽、上腹部不适等不良反应,经对症治疗后上述不良反应均可耐受。

表 1 两组血压变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on changes of blood pressure between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SBP/mm Hg		DBP/mm Hg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	149.44 ± 6.05	148.08 ± 5.97	94.31 ± 2.54	93.23 ± 3.80
治疗	44	148.59 ± 5.17	140.23 ± 5.49* [▲]	94.41 ± 2.71	89.18 ± 3.96* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ (1 mm Hg = 133 Pa); 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment (1 mm Hg = 133 Pa); [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 2 两组血脂变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on changes of blood lipid between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	39	治疗前	5.66 ± 1.01	2.30 ± 1.08	2.89 ± 0.90	1.14 ± 0.42
		治疗后	5.60 ± 0.95	2.20 ± 1.03	2.76 ± 0.92	1.13 ± 0.41
治疗	44	治疗前	5.31 ± 0.99	2.18 ± 1.10	3.16 ± 0.79	1.09 ± 0.42
		治疗后	5.19 ± 1.18* [▲]	2.10 ± 0.97	3.06 ± 0.90	1.11 ± 0.36

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血糖变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on changes of blood glucose between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FPG/(mmol·L ⁻¹)		2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	6.38±0.41	6.28±0.47	9.50±0.85	9.47±0.88
治疗	44	6.27±0.40	5.86±0.43*▲	9.78±0.79	9.04±0.77*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment

表 4 两组血清炎症因子及颈动脉内膜中层厚度变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on changes of serum inflammatory factors and carotid intima-media thickness between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	hsCRP/(mg·L ⁻¹)		IL-6/(ng·L ⁻¹)		颈动脉内膜中层厚度/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	9.89±1.35	9.80±1.51	24.98±3.36	24.23±3.83	1.03±0.09	1.01±0.08
治疗	44	10.23±1.52	9.05±1.34*▲	24.97±2.78	21.06±3.67*▲	1.01±0.09	0.97±0.10*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment

3 讨论

机体炎症反应的严重性可通过血液中的炎症因子水平反映出来, hs-CRP 是由肝脏合成的一种炎症标志物, 与动脉粥样硬化性疾病密切相关, 也是斑块稳定性的预测指标之一。IL-6 是急性反应期的促炎症因子, 可通过小动脉平滑肌细胞增生、炎症反应的激发等促进肝细胞合成 hs-CRP, 加速动脉粥样硬化的发生和发展^[4]。

血压升高时肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)被激活, 机体处于氧化应激状态, 炎症反应发生, 促进炎症细胞的浸润及黏附分子的表达, 引起血清 hsCRP、IL-6 等炎症因子水平增高, 导致血管内皮细胞损伤、内皮功能失调, 加速动脉粥样硬化的发生及发展过程。糖调节受损也称糖尿病前期^[3], 包括空腹血糖受损及糖耐量异常, 是糖尿病发生之前必经的临床阶段^[5], 血糖升高可促进 B 细胞、T 细胞以及肾小球系膜细胞产生 IL-6, 导致动脉粥样硬化的发生和发展。总之, 炎症反应引起炎症细胞聚集、炎症因子释放、脂质氧化堆积以及氧化应激损害^[6-7], 在动脉粥样硬化的发生发展过程中起到了举足轻重的作用。

ARB 类药物通过阻断血管紧张素 II 强氧化反应、抑制炎症因子的表达及氧化应激反应、抑制血管的内膜增生和减少平滑肌的增殖、改善内皮功能等机制, 有明显的抗炎及抗动脉粥样硬化作用^[8-10]。阿利沙坦酯是我国第一个自主研发的 ARB 类降压

药, 可选择性作用于血管紧张素 II 受体 AT1 亚型, 阻断血管紧张素 II 与之结合而抑制 RAAS。

本研究发现治疗组患者不良反应发生率较低, 6 个月治疗组收缩压平均下降 8.36 mm Hg, 舒张压平均下降 5.23 mm Hg, 血清 hs-CRP、IL-6 的水平明显降低, 而服药前后无明显血生化指标异常, 提示轻度高血压合并糖调节受损的患者对阿利沙坦酯安全性及耐受性较高, 而且阿利沙坦酯除了具有良好的降压效果外, 还可降低血清 hs-CRP、IL-6 的水平, 抑制炎症因子的表达, 有明显的抗炎及抗动脉粥样硬化作用, 并降低心血管事件的风险。国内外有类似研究结果^[10]。

同时, 本研究结果提示治疗组治疗 6 个月后 FPG、2 h PG 较治疗前明显降低, 且显著低于对照组, 表明阿利沙坦酯可有效地改善糖调节受损患者的胰岛素敏感性、减轻胰岛素抵抗, 其机制可能为阿利沙坦酯阻断血管紧张素 II 与 AT1 亚型结合, 通过激活过氧化物酶增殖物激活受体 γ , 而促进该受体依赖的脂肪细胞分化, 促进脂肪细胞分泌脂联素, 增强骨骼肌葡萄糖转运, 从而改善胰岛素敏感性及减轻胰岛素抵抗^[11]。李海玲等^[12]研究结果表明, 厄贝沙坦 150 mg/d 治疗 3 个月后, 患者 TC、TG、FPG、胰岛素、胰岛素抵抗指数等指标均有明显下降, 减轻了胰岛素抵抗, 与本研究结果一致。

颈动脉内膜中层厚度能在一定程度上反映动脉粥样病变的范围和程度, 李小明等^[13]研究结果表

明, 急性冠脉综合征患者中颈动脉内膜中层厚度与 SYNTAX 评分呈正相关 ($r=0.42$, $P<0.05$), 颈动脉内膜中层厚度越厚, SYNTAX 高分患者比例越高, 提示其冠状动脉病变程度越严重。本研究观察阿利沙坦酯对患者颈动脉内膜中层厚度的影响, 结果显示阿利沙坦酯能延缓患者颈动脉内膜中层厚度的病变进程, 使颈动脉内膜中层厚度有变薄趋向, 提示阿利沙坦酯具有一定的抗动脉粥样硬化作用。

阿利沙坦酯能有效降低患者收缩压及舒张压, 降低血清 hs-CRP、IL-6 水平, 延缓颈动脉内膜中层厚度的病变进程, 提示阿利沙坦酯在有效降压的基础上, 还可以减低胰岛素抵抗、增强胰岛素敏感性, 且有一定的抗炎和抗动脉粥样硬化作用。轻度高血压合并糖调节受损患者在饮食控制以及生活方式指导基础上用阿利沙坦酯早期干预患者血压及血糖, 可减轻机体炎症反应, 延缓动脉粥样硬化的进程, 有助于减少心血管事件的发生。本研究的局限之处为: 观察时间较短; 样本量较少, 仅 86 例; 未能阐明阿利沙坦酯改善患者血管内皮功能的作用机制; 未分析阿利沙坦酯在降低患者死亡率方面的作用; 有待今后进行更多的临床研究以进一步探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 荆 珊, 孙宁玲, 张抒扬, 等. 阿利沙坦酯治疗轻中度原发性高血压的有效性和安全性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(10): 728-731.
- [2] 刘力生. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [4] Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its

receptors: a highly regulated and dynamic system [J]. *Cytokine*, 2014, 70(1): 11-20.

- [5] Hong J L, Mcneill A M, He J H, et al. Identification of impaired fasting glucose, healthcare utilization and progression to diabetes in the UK using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD) [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(12): 1375-1386.
- [6] Wu M, Li C, Hou M, et al. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2034.
- [7] Zhu Y, Xian X, Wang Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80-90.
- [8] 蒲 静, 王秋林, 王沛坚, 等. 坎地沙坦与厄贝沙坦联合二甲双胍治疗非糖尿病肥胖型高血压患者临床疗效及对血管内皮功能影响的多中心联合随机对照研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(11): 32-36.
- [9] Michel M C, Brunner H R, Foster C, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonists in animal models of vascular, cardiac, metabolic and renal disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 164: 1-81.
- [10] Yan W H, Pan C Y, Dou J T, et al. Candesartan cilexetil prevents diet-induced insulin resistance via peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation in an obese rat model [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(1): 272-278.
- [11] Gerstein H C, Ferrannini E, Riddle M C, et al. Insulin resistance and cardiovascular outcomes in the ORIGIN trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 564-570.
- [12] 李海玲, 董陆玲, 杨亚萍, 等. 厄贝沙坦治疗伴有非酒精性脂肪肝的代谢综合征的效果 [J]. 广东医学, 2017, 38(z2): 138-140.
- [13] 李小明, 余新建. 急性冠脉综合征患者颈动脉内膜中层厚度与冠状动脉病变严重程度的相关性 [J]. 岭南心血管病杂志, 2019, 25(2): 126-130.

[责任编辑 金玉洁]