

不同剂量厄贝沙坦对原发性高血压患者血管内皮功能的影响

李刚

血管内皮损伤是参与高血压发生发展的重要病理生理过程^[1],同时,血管内皮功能的改变也是导致多种高血压并发症发生发展的重要因素^[2]。近年来,随着越来越多的降压药物的成功研发和临床应用,降压药物对血管内皮功能的影响也成为研究热点之一。血管紧张素Ⅱ受体阻断剂(angiotensinⅡ receptor blocker,ARB)在多项研究中被发现具有改善血管内皮功能的作用^[3],但目前关于不同使用剂量是否存在不同的改善作用尚未明确。厄贝沙坦作为ARB的经典药物之一,本次研究通过收集收治的原发性高血压患者,采用不同剂量的厄贝沙坦进行降压治疗,探讨不同剂量厄贝沙坦对其血管内皮功能的作用情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集绍兴市人民医院2014年1月至2016年12月接诊的初治的原发性高血压患者136例,均符合《中国高血压防治指南》中的诊断标准^[4],排除:①继发性、恶性、急进性高血压患者;②严重的肝、肾功能不全患者;③合并冠心病患者;④既往有脑血管疾病史患者;⑤合并风湿免疫系统疾病患者;⑥合并癌症或其他恶性疾病患者。研究期间剔除了38例患者,剔除原因:采用口服厄贝沙坦片(由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产)150 mg,起始剂量每天150 mg加量至300 mg降压时,血压仍不能达标(血压 $<140/90$ mmHg);研究期间血压出现较大变化必须调整方案。最终纳入研究的患者共98例,其中男性52例、女性46例。按厄贝沙坦150 mg、225 mg、300 mg分为低剂量组(32例)、中剂量组(37例)、高剂量组(29例)。低剂量组中男性15例、女性17例;平均(62.48 ± 10.41)岁;中剂量组中男性21例、女性16例;

平均(63.39 ± 8.94)岁;高剂量组中男性16例、女性13例;平均(65.38 ± 12.37)岁。三组患者年龄、性别比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法 所有的患者均采用厄贝沙坦进行降压治疗,起始剂量为150 mg,每天一次,根据患者血压情况,必要时加量至225 mg或300 mg,每天一次,以血压 $<140/90$ mmHg作为降压目标。在厄贝沙坦调整至稳定用量后,持续维持相应降压方案治疗6个月。治疗期间,所有患者每月至少1次前来复诊,时间统一为上午,患者到达后静坐休息15 min后,测量左上臂血压。随访为期6个月。记录患者初次就诊的血压以及第6个月复诊的收缩压(systolic pressure, SBP)、舒张压(diastolic pressure, DBP)。

1.3 检测指标 ①在治疗前初次就诊的血压以及第6个月复诊时,分别抽取患者静脉血,采用硝酸还原法测定血清一氧化氮(nitric oxid, NO)水平,采用放射免疫法检测内皮素(endothelin, ET)。②在治疗前初次就诊的血压以及第6个月复诊时采用IU22彩色多普勒超声诊断仪(由荷兰PHILIPS生产)检测血流介导的肱动脉内皮依赖性的血管舒张功能(flow mediated endothelial dependent vasodilation function of brachial artery, FMD),探头频率4~10 MHz,测量右臂距肘窝2~5 cm处肱动脉,显示其纵轴切面,在血管舒张末期测量肱动脉内径,每次分别测3个心动周期,取平均值。③受试者在休息10 min测定基础值(D0)后进行反应性充血试验:将血压计袖带置于肱动脉远端,充气加压至250 mmHg,持续5 min时放气,放气后60 s时测肱动脉内径(D1)。FMD计算方法为:FMD=(D1-D0)/D0 × 100%。测量过程中超声探头始终处于固定位置,血管内径测量每次均取同一部位,超声仪器所使用的技术参数保持相同^[5]。

1.4 统计学方法 所有数据采用SPSS17.0软件进

行统计,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两两组间比较采用LSD-*t*检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 不同剂量组治疗前后血压情况见表1

表1 不同剂量组治疗前后血压情况/mmHg

组别	n	治疗前		治疗后	
		SBP	DBP	SBP	DBP
低剂量组	32	158.76 ± 14.31	88.49 ± 10.96	125.87 ± 13.13	81.45 ± 7.95
中剂量组	37	165.26 ± 18.79	90.43 ± 10.12	133.11 ± 14.59	83.28 ± 9.05
高剂量组	29	170.33 ± 16.42*	94.08 ± 14.27*	136.06 ± 16.44	79.25 ± 9.39

注:*:与低剂量组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,三组治疗前SBP、DBP比较,差异有统计学意义(F 分别=3.60、30.23, P 均 <0.05),治疗后三组的SBP、DBP比较,差异无统计学意义(F 分别=1.00、0.89, P 均 >0.05)。治疗前高剂量组患者的SBP、DBP较低剂量组明显升高(LSD-*t*分别=2.10、

1.83, P 均 <0.05),但低剂量组与中剂量组、中剂量组与高剂量组的SBP、DBP水平均未见明显差异(LSD-*t*分别=0.18、0.54、0.11、0.58, P 均 >0.05)。

2.2 不同剂量厄贝沙坦治疗患者治疗前后NO、ET水平见表2

表2 不同剂量厄贝沙坦治疗患者治疗前后NO、ET水平比较

组别	NO/ μ g/ml			ET/pg/ml		
	治疗前	治疗后	Δ NO	治疗前	治疗后	Δ ET
低剂量组	55.70 ± 12.23	82.45 ± 13.86	26.75 ± 7.83	102.16 ± 16.72	76.16 ± 11.38	26.00 ± 10.12
中剂量组	54.45 ± 14.74	90.42 ± 16.90 Δ	35.97 ± 11.64	106.88 ± 20.94	68.27 ± 10.26* Δ	38.61 ± 14.04*
高剂量组	50.69 ± 15.02	108.25 ± 20.68* Δ	57.56 ± 14.55* $\#$	105.77 ± 18.29	62.37 ± 13.54* Δ	43.40 ± 13.72* $\#$

注:*:与低剂量组比较, $P<0.05$;#:与中剂量组比较, $P<0.05$; Δ :与治疗前比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,三组患者在治疗前的NO、ET水平未见明显差异(F 分别=1.25、0.67, P 均 >0.05)。治疗后,中剂量组和高剂量组的NO、ET水平均比治疗前上升和下降(t 分别=2.07、2.19、2.39、2.60, P 均 <0.05)。经治疗后,三组的NO、ET水平出现了明显统计学差异(F 分别=4.13、4.84, P 均 <0.05),两两比较发现,高剂量组的NO水平较低剂量组明显升高(LSD-*t*=2.48, $P<0.05$)。中剂量组、高剂量组的ET水平均明显低于低剂量组(LSD-*t*分别=2.42、3.67, P 均 <0.05)。中剂量组和高剂量组之间NO、ET水平未见明显差异(LSD-*t*分别=0.57、1.14, P 均 >0.05)。高剂量组的 Δ NO明显大于低剂量组、中剂量组(LSD-*t*分别=2.77、1.74, P 均 <0.05);高剂量组 Δ ET $>$ 中剂量组 Δ ET $>$ 低剂量组 Δ ET(LSD-*t*分别=2.47、1.84, P 均 <0.05)。

2.3 治疗前后血管舒张功能情况见表3

由表3可见,三组患者在治疗前和治疗后的FMD均未见明显统计学差异(F 分别=1.66、1.61, P 均 >0.05)。但三组患者经治疗后,其FMD值较治疗前均有明显上升(t 分别=1.98、1.91、2.67, P 均 <0.05)。三

组的 Δ FMD比较,差异有统计学意义($F=4.03$, $P<0.05$),其中,中剂量组和高剂量组的 Δ FMD均明显大于低剂量组(LSD-*t*分别=2.14、2.32, P 均 <0.05)。高剂量组与中剂量组的 Δ FMD比较,差异无统计学意义(LSD-*t*=0.49, $P>0.05$)。

表3 不同剂量厄贝沙坦治疗患者治疗前后FMD比较/%

组别	n	治疗前	治疗后	Δ FMD
低剂量组	32	4.34 ± 2.65	6.46 ± 2.24*	2.12 ± 1.02
中剂量组	37	4.05 ± 2.58	6.57 ± 2.89*	2.52 ± 1.11 $\#$
高剂量组	29	3.86 ± 2.70	6.56 ± 2.79*	2.70 ± 0.96 $\#$

注:*:与治疗前比较, $P<0.05$;#:与低剂量组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

血管内皮是一层覆盖于血管腔表面的扁平细胞,将血管内外分开,具有屏障作用,同时为血流提供了光滑的表明,有助于维持血液的正常流动状态^[6]。相关研究提示,血管内皮损伤导致的血管内皮功能障碍与高血压等多种心血管疾病关系密切,血管内皮功能的改善与患者的预后息息相关^[1、2]。当血管内

皮发生损伤时,体内一些细胞、活性物质、降解产物和酶等会出现一连串的改变,可在一定程度上反映血管内皮的功能,最常用的此类标记物有NO、ET等^[7,8]。

NO是一种通过细胞膜扩散的气体自由基,可发挥调节血管张力的作用。NO可由血管内皮细胞中的NO合成酶催化合成,当内皮细胞损伤时,NO合成和释放出现持续下降,导致内皮依赖性的血管舒张功能发生障碍,而功能障碍反馈可引起压力反射增强,血压升高,继而进一步损伤内皮细胞的NO合成能力,形成持续的高血压^[9,10]。而另有研究表明,内皮功能障碍导致高血压的发生发展可能与ET水平升高有关。当内皮发生损伤时,内皮细胞可释放腺苷、三磷酸腺苷、5-羟色胺等活性物质,增加ET合成与释放,促进血管收缩,同时抑制NO合成和释放,从而导致血管舒张功能下降,进一步引起血压升高^[9,11]。

本次研究从低剂量开始,根据患者使用厄贝沙坦的降压效果决定是否继续增加剂量,最后按照患者最终的剂量使用情况将患者分别纳入低、中、高剂量组。根据最终分组情况,经比较,三组患者在厄贝沙坦治疗前的基础血压情况存在一定差异,由低剂量组至高剂量组,SBP、DBP均存在上升趋势。而经过相应剂量的厄贝沙坦治疗后,三组患者在研究结束时的血压水平无明显差异($P>0.05$)。这提示随着剂量增加,厄贝沙坦的降压幅度增加,而基础血压值较高的患者需要使用更高剂量的厄贝沙坦以达到降压目标值。并且,本次研究结果显示,经过厄贝沙坦治疗后,中、高剂量组的血清NO含量均较治疗前明显升高(P 均 <0.05),而ET水平较治疗前明显下降(P 均 <0.05)。并且,在治疗后,厄贝沙坦治疗的原发性高血压患者,其NO、ET水平以及治疗前后的 Δ NO、 Δ ET值,随着药物剂量的增加,分别存在上升和下降的趋势。结合FMD值的比较结果,三组患者在治疗前和治疗后的FMD均未见明显统计学差异(P 均 >0.05)。但三组患者经治疗后,其FMD值较治疗前均有明显上升(P 均 <0.05)。而且中剂量组和高剂量组的 Δ FMD均明显大于低剂量组(P 均 <0.05)。由此可见,厄贝沙坦可明显改善原发性高血压患者血管内皮功能,并且随着剂量增大,其改善作用更为明显。

相关研究已表明,ARB具有改善血管内皮功能的作用^[9,12,13],其机制可能是血管紧张素II通过其受体介导可增加氧自由基的产生,促进ET合成、释放,造成血管内皮损伤。ARB可阻断血管紧张素II和血

管紧张素II 1型受体的结合,促使游离的血管紧张素II增多,与血管紧张素II 2型受体结合,增加NO的释放,从而拮抗其与AT1结合而导致的内皮损伤作用。本研究再次证实了ARB类药物厄贝沙坦的内皮改善作用,同时提示增加剂量对加强其改善作用。因此,在高血压病患者可耐受和安全的条件下可适当增加厄贝沙坦的用量,以更大程度地达到改善血管内皮功能的目的。

参考文献

- 1 Bleakley C, Hamilton PK, Pumb R, et al. Endothelial function in hypertension: victim or culprit? [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015, 17(8):651-654.
- 2 Brittan M, Hunter A, Boulberdaa M, et al. Impaired vascular function and repair in patients with premature coronary artery disease [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(12):1557-1566.
- 3 张黎黎, 刘爱东, 蒲春华, 等. 替米沙坦减轻DOCA-盐型高血压大鼠氧化应激改善血管内皮功能研究[J]. *成都医学院学报*, 2015, 10(1):44-48.
- 4 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[S]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7):579-616.
- 5 衣绍蕊, 孙经武, 张明哲, 等. 曲美他嗪对慢性心力衰竭患者血管内皮功能的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2014, (20):2321-2324.
- 6 Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelium dysfunction in humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34:631-638.
- 7 Tang Y, Li S, Zhang P, et al. Soy isoflavone protects myocardial ischemia/reperfusion injury through increasing endothelial Nitric oxide synthase and decreasing oxidative stress in ovariectomized rats [J]. *oxid med cell longev*, 2016, 2016:5057405.
- 8 Finch J, Conklin DJ. Air Pollution-induced vascular dysfunction: potential role of endothelin-1 (ET-1) system [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2016, 16(3):260-275.
- 9 罗晓佳, 陈晓平. 血管内皮细胞损伤与高血压[J]. *心血管病学进展*, 2010, 31(4):573-577.
- 10 张蕾, 阮君山, 严令耕, 等. 内皮素和一氧化氮致血管损伤性疾病的分子机制及药物研发策略[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(2):162-165.
- 11 Leung JW, Wong WT, Koon HW, et al. Transgenic mice over-expressing ET-1 in the endothelial cells develop systemic hypertension with altered vascular reactivity [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e26994.
- 12 Matsumoto S, Shimabukuro M, Fukuda D, et al. Azilsartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, restores en-

dothelial function by reducing vascular inflammation and by increasing the phosphorylation ratio Ser (1177)/Thr (497) of endothelial nitric oxide synthase in diabetic mice[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13:30.

13 王建美,高东来,陈艳君,等.缬沙坦对高血压患者血管内皮功能影响的研究[J].中国药物与临床,2015,15(3):392-394.

(收稿日期 2017-04-17)

(本文编辑 蔡华波)

·经验交流·

二甲双胍对急性缺血性脑卒中后认知功能的影响

罗涟 郭莉丽 周佳君 李昆

近几年来国内外学者已证实糖尿病一线用药——二甲双胍能在糖尿病以外多个医学领域发挥作用^[1,2]。二甲双胍可治疗诸多与代谢相关的疾病,如代谢综合征^[3]、非酒精性脂肪性肝病^[4]、多囊卵巢综合征^[5]等。而最新报道指出二甲双胍不仅可预防和治疗缺血性脑卒中,还能改善急性缺血性脑卒中后认知损害^[6]。因此,本次研究探讨二甲双胍对急性缺血性脑卒中后认知功能的影响及其作用机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年1月至2012年5月杭州市西溪医院初诊缺血性脑卒中病例111例,其中男性47例、女性64例;年龄33~77岁,平均年龄(68.23±10.33)岁,受教育年限7~12年,平均(7.51±2.37)年,体重指数18~28 kg/m²,平均(25.13±2.75)kg/m²。缺血性脑卒中诊断标准参照《中国急性缺血性脑卒中诊断指南2010》^[7]。脑卒中发病到住院均在为48 h以内且行脑CT可见梗死病灶。排除糖尿病且无病情危重、意识障碍及严重心肺疾病、肝肾功能不全等患者。本次研究已提交医院伦理协会审批并获准,所有患者均知情并签订知情同意书。按照治疗方法将其分为二甲双胍组及对照组。二甲双胍组58例,其中男性23例、女性35例;年龄(67.85±12.83)岁,受教育年限(7.48±2.96)年,平均体重指数(24.68±3.92)kg/m²;对照组53例,其中男性24例、女性29例;平均年龄(71.31±

10.60)岁,受教育年限(6.23±2.08)年,平均体重指数(26.72±3.27)kg/m²。两组性别、年龄及受教育年限比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 两组均按急性缺血性脑卒中常规治疗并指导饮食。二甲双胍组在此基础上加用二甲双胍片(由上海施贵宝公司生产)500 mg口服,每日二次。治疗前及治疗4周后应用简易精神状态评价量表(mini mental state examination, MMSE)进行认知水平评分。治疗过程中全程监测晨空腹血糖、体重指数变化,记录服药后副反应。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后MMSE分项评分比较见表1

由表1可见,两组治疗前的MMSE总评分和MMSE分项评分比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.28、0.17、0.48、0.13、0.15、0.04, P 均 >0.05)。二甲双胍组治疗后MMSE总分高于对照组,但差异无统计学意义($t=0.44$, $P>0.05$)。二甲双胍组治疗后的记忆力、注意力和计算能力、回忆力项目评分明显高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.81、3.36、1.89, P 均 <0.05);二甲双胍组治疗后的定向力和语言能力项目评分与对照组治疗后比较,差异无统计学意义(t 分别=0.15、0.19, P 均 >0.05)。