

沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦对高血压患者 血管内皮功能作用的比较研究

王国坤 林立建*

(福州市长乐区人民医院,福建 福州 350005)

【摘要】 目的 比较沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦对高血压患者血管内皮功能的影响。**方法** 90例原发性高血压患者随机分为对照组($n=45$)和观察组($n=45$),对照组给予缬沙坦为初始降压治疗,观察组给予沙库巴曲缬沙坦为初始降压治疗,周期为1年。采用ELISA法测定血清一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)、内皮素(ET)、可溶性细胞间黏附分子(sICAM)。采用高分辨率彩色多普勒超声分别测量肱动脉和胫前动脉的内皮依赖性血管舒张(EDD)功能和非内皮依赖性血管舒张(EID)功能。比较对照组和观察组治疗前后以及两组之间上述指标情况。**结果** 与治疗前相比,对照组与观察组的NO、eNOS水平均显著升高[对照组NO: $(47.83 \pm 17.45 \text{ vs } 64.80 \pm 14.11) \mu\text{mol/L}$, eNOS: $(54.34 \pm 20.06 \text{ vs } 64.46 \pm 19.03) \text{ U/mL}$; 观察组NO: $(46.79 \pm 16.92 \text{ vs } 72.97 \pm 14.05) \mu\text{mol/L}$, eNOS: $(56.09 \pm 19.37 \text{ vs } 73.62 \pm 18.88) \text{ U/mL}$],差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。两组ET、sICAM均显著降低[对照组ET: $(109.48 \pm 29.08 \text{ vs } 84.87 \pm 26.13) \text{ ng/L}$, sICAM: $(282.30 \pm 50.88 \text{ vs } 225.31 \pm 44.50) \mu\text{g/L}$; 观察组ET: $(112.82 \pm 32.37 \text{ vs } 72.41 \pm 26.59) \text{ ng/L}$, sICAM: $(281.34 \pm 37.52 \text{ vs } 206.94 \pm 25.00) \mu\text{g/L}$],差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。两组肱动脉及胫前动脉的内皮依赖性舒张功能(EDD)均较治疗前改善[对照组肱动脉: $(8.83 \pm 4.56 \text{ vs } 11.45 \pm 5.61)\%$, 胫前动脉: $(8.75 \pm 4.56 \text{ vs } 10.74 \pm 3.94)\%$; 观察组肱动脉: $(9.22 \pm 4.80 \text{ vs } 14.24 \pm 6.81)\%$, 胫前动脉: $(8.90 \pm 4.88 \text{ vs } 12.76 \pm 4.88)\%$],差异均具有统计学意义($P < 0.05$);内皮非依赖性舒张功能(EID)在治疗前后均未见明显变化[对照组肱动脉: $(19.01 \pm 7.19 \text{ vs } 21.17 \pm 8.24)\%$, 胫前动脉: $(18.49 \pm 8.50 \text{ vs } 18.99 \pm 9.41)\%$; 观察组肱动脉: $(18.73 \pm 8.83 \text{ vs } 21.63 \pm 8.49)\%$, 胫前动脉: $(18.99 \pm 9.41 \text{ vs } 20.47 \pm 9.63)\%$],差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后观察组NO及eNOS水平均高于对照组[(72.97 ± 14.05) vs (64.80 ± 14.11) $\mu\text{mol/L}$; (73.62 ± 18.88) vs (64.46 ± 19.03) U/mL], ET及sICAM水平均低于对照组[(72.41 ± 26.59) vs (84.87 ± 26.13) ng/L ; (206.94 ± 25.00) vs (225.31 ± 44.50) $\mu\text{g/L}$],且观察组的肱动脉及胫前动脉EDD改善程度亦优于对照组[(14.24 ± 6.81) vs (11.45 ± 5.61)%; (12.76 ± 4.88) vs (10.74 ± 3.94)%],差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。两组间EID均未见显著差异[肱动脉: $(21.63 \pm 8.49 \text{ vs } 21.17 \pm 8.24)\%$; 胫前动脉: $(20.47 \pm 9.63 \text{ vs } 20.05 \pm 12.16)\%$],无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 与缬沙坦比较,沙库巴曲缬沙坦能够进一步改善高血压患者血管内皮功能。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦;原发性高血压;血管内皮功能

高血压是导致心血管疾病的重要因素之一。内皮功能障碍在高血压的发生、发展及其靶器官损害和并发症中起着关键作用^[1]。沙库巴曲缬沙坦是血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂新型药物,具有多重的降压机制,已获得相关指南的推荐^[2],并具有高血压的医保适应证。在动物研究中,沙库巴曲缬沙坦能够改善血管内皮功能,并且具有抗血管内皮增生、逆转斑块等作用^[3-4]。推测对于高血压患者,与缬沙坦相比较,沙库巴曲缬沙坦能更有效改善血管内皮功能,具有更好降压效果及靶器官保护作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2022年9月至2023年6月于福州市长乐区人民医院就诊的原发性高血压患者90名,随机分为对照组、观察组,各45例。纳入标准:(1)原发性高血压患者。(2)年龄30-65岁。排除标准:继发性高血压;恶性肿瘤;合并肝、肾功能不全;严重心衰,EF<35%;冠心病、糖尿病、脑卒中;妊娠或哺乳期女性;甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症。剔除与终止研究标准:(1)患者主动要求退出;(2)参与研究过程中出现意外疾病或事故致死亡或重症者。

【基金项目】福州市市级科技项目-医疗卫生(2022-S-041)

*林立建为本文通信作者

1.2 方 法

高血压患者随机分为缬沙坦组和沙库巴曲缬沙坦组,缬沙坦组给予缬沙坦(国药准字H20030638,华润赛科药业有限责任公司)80 mg qd。沙库巴曲缬沙坦组给予沙库巴曲缬沙坦(国药准字J20190002,北京诺华制药有限公司)100 mg qd或200 mg qd。2~4周根据血压情况调整降压方案,可联合使用钙离子拮抗剂,如氨氯地平或者硝苯地平控释片。血压控制目标值为<140/90 mmHg。治疗周期为1年,期间予以健康生活方式指导,包括低盐低脂饮食,每日食盐量不超过6 g、戒烟限酒、适量运动等。共有85名高血压患者完成随访,其中对照组42名,有18人联合使用钙离子拮抗剂;沙库巴曲缬沙坦组43名,有14人联合使用钙离子拮抗剂。5名患者因个人未到医院随访,在研究期间,均无发生严重不良反应和心脑血管事件。

1.3 观察指标

(1)一般资料:对患者进行病史采集,测量身高、体重。吸烟被定义为一年或一年以上每天至少吸一支香烟。空腹8 h以上测定空腹血糖、血脂全套、电解质、肾功能、肝功能等生化指标。采用OMRON HBP1300电子血压计测量外周血压和心率。(2)血管内皮功能相关分子研究:采集患者清晨空腹外周静脉血5 mL,离心分离血浆后-20℃保存,采用ELISA法测定血清一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)、内皮素(ET)、可溶性细胞间黏附分子(sICAM)。(3)血管舒张功能研究:按照改良Celermajer法进行测定。具体如下:仰卧位状态下,

暴露小腿,找出胫前动脉(腓横纹下10 cm)。测量在静息状态下心室舒张末胫前动脉内径,共3次,取其平均值作为 D_0 ,然后将血压计袖带缚于膝关节上四横指处,充气加压至200 mmHg,持续4~5 min后放气,90 s内再测定 D_1 。血管内皮依赖性舒张功能(EDD)为加压前后内径变化百分比 $[(D_1-D_0)/D_0 \times 100\%]$ 。休息15 min,重新测量胫前动脉内径 D_0 ,予以服硝酸甘油0.5 mg舌下含服,5 min后再次测量胫前动脉内径 D_2 ,血管非内皮依赖性舒张功能(EID)为含服硝酸甘油前后内径变化百分比 $[(D_2-D_0)/D_0 \times 100\%]$ 。接着以肱动脉段(肘关节上3 cm)为靶血管,按照同样的方法,测得肱动脉EDD及肱动脉EID。

1.4 统计学方法

选用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同一组治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

两组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组血管内皮功能相关分子指标比较

治疗前,对照组和观察组之间无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,对照组和观察组的NO、eNOS升高,ET、sICAM降低($P < 0.05$),且观察组NO、eNOS高于对照组,观察组ET、sICAM低于对照组,差异具有

表1 两组一般情况比较 [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

项目	对照组($n=42$)	观察组($n=43$)	χ^2/t 值	P 值
例数(n)				
男	19	21		
女	23	22	0.110	0.740
年龄(岁)	54.93±8.47	54.79±8.26	0.076	0.940
平均病程(月)	35.62±36.05	35.81±37.30	-0.024	0.981
吸烟	10(23.8)	12(27.9)	0.186	0.666
饮酒	7(16.7)	9(20.9)	0.253	0.615
SBP(mmHg)	151.86±11.15	150.30±15.47	0.531	0.597
DBP(mmHg)	DBP(mmHg)	84.09±11.54	-0.986	0.327
TCHO(mmol/L)	TCHO(mmol/L)	5.44±1.37	0.580	0.565
TG(mmol/L)	TG (mmol/L)	1.96±1.50	-0.490	0.627
HDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)	1.35±0.41	0.490	0.628
LDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	3.41±1.05	-0.040	0.694
肌酐(mmol/L)	肌酐(mmol/L)	62.07±14.21	0.730	0.470

统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组血管内皮功能比较

治疗前,对照组和观察组之间无统计学差异($P>0.05$)。治疗后,肱动脉EID、胫前动脉EID无明显升高,差异无统计学意义($P<0.05$),对照组和观察组的肱动脉EDD、胫前动脉EDD升高,且观察组肱动脉EDD、胫前动脉EDD高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表2 治疗前后血管内皮功能相关分子变化情况 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	NO($\mu\text{mol/L}$)	eNOS(U/mL)	ET(ng/L)	sICAM($\mu\text{g/L}$)
对照组	治疗前	47.83 $\pm$ 17.45	54.34 $\pm$ 20.06	109.48 $\pm$ 29.08	282.30 $\pm$ 50.88
	治疗后	64.80 $\pm$ 14.11*	64.46 $\pm$ 19.03*	84.87 $\pm$ 26.13*	225.31 $\pm$ 44.50*
观察组	治疗前	46.79 $\pm$ 16.92	56.09 $\pm$ 19.37	112.82 $\pm$ 32.37	281.34 $\pm$ 37.52
	治疗后	72.97 $\pm$ 14.05**	73.62 $\pm$ 18.88**	72.41 $\pm$ 26.59**	206.94 $\pm$ 25.00**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$;两组治疗后进行比较, $t_{\text{NO}}=-2.676$, $P=0.009$; $t_{\text{eNOS}}=-2.227$, $P=0.029$; $t_{\text{ET}}=-2.179$, $P=0.032$; $t_{\text{sICAM}}=2.353$, $P=0.021$ 。

表3 治疗前后血管内皮功能变化情况 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	肱动脉EDD(%)	肱动脉EID(%)	胫前动脉EDD(%)	胫前动脉EID(%)
对照组	治疗前	8.83 $\pm$ 4.56	19.01 $\pm$ 7.19	8.75 $\pm$ 4.56	18.49 $\pm$ 8.50
	治疗后	11.45 $\pm$ 5.61*	21.17 $\pm$ 8.24	10.74 $\pm$ 3.94*	20.05 $\pm$ 12.16
观察组	治疗前	9.22 $\pm$ 4.80	18.73 $\pm$ 8.83	8.90 $\pm$ 4.88	18.99 $\pm$ 9.41
	治疗后	14.24 $\pm$ 6.812**	21.63 $\pm$ 8.49	12.76 $\pm$ 4.88**	20.47 $\pm$ 9.63

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$;两组治疗后进行比较, $t_{\text{肱动脉EDD}}=-2.06$, $P=0.043$; $t_{\text{肱动脉EID}}=-0.253$, $P=0.801$, $t_{\text{胫前动脉EDD}}=-2.106$, $P=0.038$; $t_{\text{胫前动脉EID}}=-0.176$, $P=0.861$ 。

力作用,是重要的心血管保护因子。而ET-1、sICAM则在内皮细胞功能紊乱时,分泌收缩血管活性肽或刺激炎症因子释放,是血管内皮功能不良指标^[6]。本研究采用上述两种手段评估高血压患者的血管内皮功能情况及不同降压治疗对血管内皮功能的影响。

血压增高使血管壁机械应力变化,刺激超氧化物等生成增加,通过内皮型eNOS解耦联,使NO生物利用度降低^[7]。并且原发性高血压患者血管紧张素Ⅱ升高,进一步使一氧化氮的生物利用度的降低,引起血管内皮功能紊乱^[8]。沈逸华等研究发现^[9]高血压患者胫前动脉EDD、胫前动脉EID较正常人群降低。本研究发现,经过缬沙坦或者沙库巴曲缬沙坦降压治疗后,NO、eNOS升高,ET、sICAM降低,肱动脉EDD和胫前动脉EDD增加,表明缬沙坦和沙库巴曲缬沙坦对内皮依赖性血管舒张功能具有改善作用。缬沙坦通过拮抗血管紧张素Ⅱ与AT1受体结合,减少血管紧张素Ⅱ对内皮细胞的刺激的作用,并能促使血管紧张素Ⅱ与AT2受体结合。减少

3 讨论

血管内皮功能可通过高分辨率超声测定,其中内皮依赖性舒张功能检测通过反应性充血刺激内皮细胞释放一氧化氮,而非内皮依赖性舒张功能通过硝酸甘油引起的血管舒张,它不依赖于血管内皮功能。血管内皮依赖性舒张功能也可以通过血管内皮合成的活性物质或相关的活性酶评估^[5],如来源于内皮细胞的NO、eNOS等。NO具有调节血管张

血管内皮氧化应激和炎症反应^[10]。沙库巴曲缬沙坦在缬沙坦作用的基础上,抑制脑啡肽酶提高利钠肽浓度,促进钠尿排泄和血管舒张。两药结合具有协同作用,通过双重抑制NADPH氧化酶,进一步发挥抗炎和抗氧化作用,从而减轻内皮细胞损伤。并且加强一氧化氮合酶(eNOS)活性,NO生物利用度进一步提高,改善内皮依赖性血管舒张功能。与本研究结果一致。

综上所述,高血压患者存在一定程度的血管功能降低,使用缬沙坦或者沙库巴曲缬沙坦治疗能够改善血管内皮依赖性舒张功能。且二者比较,沙库巴曲缬沙坦能更有效改善血管内皮功能,对延缓靶器官损害有一定的帮助作用。

参考文献

- [1] 血管内皮功能障碍与高血压关系的研究进展,邓林华,温玉等[J],中华高血压杂志 2021,29(10):935-940。
- [2] 沙库巴曲缬沙坦在高血压患者临床应用的中国专家建议,中国医疗保健国际交流促进会高血压分会,中国医师协会心血管分会,等[J]中华高血压杂志,2021,29(2):108-114。

- [3] Seki T, Goto K, Kansui Y, et al. Angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan improves endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(10): e006617.
- [4] Korshunov VA, Quinn B, Faiyaz A, et al. Strain-selective efficacy of sacubitril/valsartan on carotid fibrosis in response to injury in two inbred mouse strains[J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(15): 2795–2807.
- [5] 冠状动脉微血管内皮细胞功能紊乱机制的研究进展, 尹安雯 沈玲红 何奔等[J], 中华心血管病杂志, 2021, 29, No. 1 90–95。
- [6] 沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者血管内皮功能及心功能的影响, 程向娟, 乔树洲等[J] 海南医学 2024, 35, No. 11 1544–1548。
- [7] Zhang Z, Trautz B, Krauß D, et al. Stabilization of p22phox by hypoxia promotes pulmonary hypertension[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 30(1): 56–73.
- [8] Ding J, Yu M, Jiang JC, et al. Angiotensin II decreases endothelial nitric oxide synthase phosphorylation via AT1R Nox/ROS/PP2A Pathway[J]. Front Physiol, 2020, 11: 566410.
- [9] 腹型肥胖对不同性别老年原发性高血压患者胫前动脉血管内皮功能的影响, 沈逸华, 黄鹤玲等[J] 中华高血压杂志, 2020, 28(10): 947–952。
- [10] 缬沙坦对高血压患者血管内皮功能的影响, 王高频, 赵力艳等[J] 中国心血管杂志 2004, 9(5): 368–370。