

## 替米沙坦改善代谢综合征患者血管内皮功能

龚丽娅<sup>1</sup>, 蓝光明<sup>1</sup>, 黄秋霞<sup>2</sup>

(广东省东莞市人民医院 1. 急诊科, 2. 内分泌科, 广东省东莞市 523000)

[关键词] 替米沙坦; 代谢综合征; 内皮功能

[摘要] 目的 观察替米沙坦对代谢综合征患者血管内皮功能的影响。方法 76 例代谢综合征患者随机分为常规组和替米沙坦组, 每组 38 例, 同时选择健康体检者 38 例作为对照组。替米沙坦组在常规用药的基础上加服替米沙坦 80 mg/d, 治疗 3 个月。检测三组患者治疗前后血糖、血脂代谢指标、血浆一氧化氮含量及炎症因子肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素 6 和 C 反应蛋白水平, 观察血压及血管内皮舒张功能变化。结果 治疗后常规组和替米沙坦组的血压、空腹血糖均明显下降 ( $P < 0.01$ ), 但两组间的血压、空腹血糖相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后替米沙坦组的肱动脉血流介导的舒张内径 (FMD) ( $P < 0.05$ )、一氧化氮含量明显升高 ( $P < 0.01$ ), 肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素 6 和 C 反应蛋白水平降低 ( $P < 0.05$ ), 且与常规组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而常规组 FMD、一氧化氮含量及炎症因子水平与治疗前比无明显变化 ( $P > 0.05$ )。结论 替米沙坦可降低代谢综合征患者血浆炎症因子水平, 抑制炎症反应, 升高一氧化氮含量, 改善血管内皮功能。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Telmisartan Improves Vascular Endothelial Function in Patients with Metabolic Syndrome

GONG Li-Ya<sup>1</sup>, LAN Guang-Ming<sup>1</sup>, and HUANG Qiu-Xia<sup>2</sup>

(1. Department of Emergency, 2. Department of Endocrinology, the People's Hospital of Dongguan, Dongguan, Guangdong 523000, China)

[KEY WORDS] Telmisartan; Metabolic Syndrome; Vascular Endothelial Function

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of telmisartan on vascular endothelial function in patients with metabolic syndrome. **Methods** 76 cases of patients with metabolic syndrome were recruited, and randomized to receive conventional treatment ( $n = 38$ ) or telmisartan (80 mg/d) on the basis of conventional treatment ( $n = 38$ ) for 3 months. Thirty-eight healthy persons were chosen as control group. The plasma level of glucose and lipid metabolism, nitric oxide (NO) and cytokines of each group before and after treatment were determined. The blood pressure and endothelial relaxation function were also measured. **Results** The blood glucose and blood pressure in telmisartan group and conventional group were all decreased after treatment ( $P < 0.01$ ), without intergroup differences ( $P > 0.05$ ). In telmisartan group, the flow-mediated diameter (FMD) and NO were obviously increased ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ), and the plasma tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) were decreased ( $P < 0.05$ ), with intergroup differences ( $P < 0.05$ ). No obvious changes of FMD, NO and inflammatory factors were found in conventional group. **Conclusion** Telmisartan can improve vascular endothelial function in patients with metabolic syndrome by raising concentration of NO and inhibiting inflammatory reaction with decreased level of cytokines.

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 包括胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) / 高胰岛素血症、腹型肥胖、糖尿病、血脂障碍和高血压, 是发生心脑血管病的主要危险因素, 而内皮功能障碍与代谢综合征

的发生发展密切相关。因此, 早期干预以改善内皮功能对于代谢综合征患者的预后具有重要意义。替米沙坦 (telmisartan) 是一种新近的长效血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB), 还可以部分激活过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ), 具有改善胰岛素抵抗、减轻炎症反应和抑制氧化应激的作用<sup>[1]</sup>。本文旨在观察替米沙坦对代谢综合征患者血

[收稿日期] 2010-10-31

[作者简介] 龚丽娅, 硕士, 主治医师, 研究方向为高血压、心肌肥厚, E-mail 为 gongliya@163.com。

管内皮功能的影响并探讨其作用机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

依照 2005 年 4 月国际糖尿病联盟颁布的代谢综合征诊断标准选择研究对象,以腰围判断(女性腰围 > 80 cm,男性腰围 > 94 cm)合并以下四项指标中任两项:①甘油三酯(triglyceride, TG)水平升高,指 TG > 1.7 mmol/L,或已接受相应治疗;②高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)水平降低,指 HDL 男性 < 0.9 mmol/L,女性 < 1.1 mmol/L,或已接受相应治疗;③血压升高,指收缩压  $\geq$  130 mmHg 或舒张压  $\geq$  85 mmHg,或已接受相应治疗或此前已诊断高血压病;④空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)升高,指 FBG  $\geq$  5.6 mmol/L,或已接受相应治疗或此前已诊断 2 型糖尿病。排除标准:继发性高血压、冠心病、1 型糖尿病、感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、肝肾功能不全、应用炎症抑制药物如非固醇类消炎镇痛药、类固醇和鸦片类药物,既往或正在服用降糖药、降压药、调脂药及抗凝、抗血小板药的患者。从 2007 年 11 月至 2009 年 6 月在我院门诊体检者中选取代谢综合征患者 76 例,均符合上述标准。将入选的患者随机分为常规组和替米沙坦组,每组 38 例,两组患者之间的年龄、性别比例、体质指数及腰围等临床资料具有均衡性(表 1)。另选取 38 例年龄、性别匹配的健康体检者作为正常对照。到试验最后共有 4 例患者因个人原因(非不良反应)退出实验,常规组 1 例,替米沙坦组 3 例,其余患者均能耐受治疗。

表 1. 各组临床资料对比

Table 1. Baseline data in different group

临床资料	对照组 (n=38)	常规组 (n=38)	替米沙坦组 (n=38)
男/女(例)	22/16	19/19	20/18
年龄(岁)	62.2 $\pm$ 3.2	63.8 $\pm$ 4.3	63.1 $\pm$ 4.5
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.6 $\pm$ 1.7	24.8 $\pm$ 1.5	24.6 $\pm$ 1.8
腰围(cm)	92.2 $\pm$ 3.7	94.5 $\pm$ 4.3	96.4 $\pm$ 5.5

### 1.2 服药方法

常规组应用钙离子拮抗剂类降压药、磺脲类降糖药,替米沙坦组在此基础上加服替米沙坦(海南赛立克药业公司生产,商品名立文)80 mg,每天 1 次,持续 3 个月。用药期间各组患者的生活方式保

持不变,每个月随访一次,各组于实验开始和 3 个月末进行各项指标检测。所有入选患者均经本人同意并签署知情同意书。

### 1.3 一般项目测定

常规清晨测量血压、身高、体重和腰围;禁食 12 h 后抽静脉血,检测生化指标,其余标本按试剂盒要求分离血浆,于 -30℃ 冻存待检。FBG 采用葡萄糖氧化酶法, TG 和 HDL 采用酶谱法,在 Olympus AU640 全自动生化仪上测定。

### 1.4 血浆一氧化氮含量及炎症因子检测

采用硝酸还原酶法测定血浆中一氧化氮(nitric oxide, NO)的代谢产物 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>和 NO<sub>3</sub><sup>-</sup>水平总和,间接反映 NO 含量。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血浆肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的浓度。所用试剂盒均由晶美公司提供。

### 1.5 血管内皮舒张功能检测

按照参考文献 [2] 所用的方法,受试者禁食 12 h 于静脉采血前进行测定,采用美国惠普 5500 彩色多普勒超声诊断仪,同步记录心电图。受试者取仰卧位休息 10 min 后,右上肢外展 15°,探头频率 7.0 MHz,以右侧肘关节上 2~5 cm 肱动脉段靶血管进行纵向扫描,优化图像后以心电图 R 波起始点为触发,于血管舒张期末测量前后内膜之间的垂直距离作为肱动脉舒张期末内径(D<sub>0</sub>)。再取袖带放置在右前臂充气加压至 250 mmHg 后,持续 5 min 后放气,使肱动脉处于短暂的高血流量状态,60~90 s 后再测定肱动脉内径值(D<sub>1</sub>)。测量过程中探头位置始终保持不变,血管内径测量每次均取同一部位。测量 3 次取平均值。肱动脉血流介导的舒张内径(flow-mediated diameter, FMD) = (D<sub>1</sub> - D<sub>0</sub>) / D<sub>0</sub>。

### 1.6 统计学方法

应用 SPSS 12 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间均数比较采用方差分析,显著非正态分布变量 TG 等取自然对数后进行分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后血压及生化指标变化

治疗前常规组和替米沙坦组的血压、空腹血糖及血脂均较对照组显著升高(*P* < 0.05),但常规组和替米沙坦组之间差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

治疗后常规组和替米沙坦组血压和空腹血糖均较治疗前明显下降 ( $P < 0.01$ ), 但治疗后两组差异无统

计学意义 ( $P > 0.05$ ), 两组治疗前后血脂均无显著变化 ( $P > 0.05$ ; 表 2)。

表 2. 治疗前后血压及生化指标变化

Table 2. Change of blood pressure and biochemical index before and after treatment

指 标	对照组 ( $n = 38$ )		常规组 ( $n = 37$ )		替米沙坦组 ( $n = 35$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
收缩压 (mmHg)	122.6 ± 11.3	122.6 ± 12.3	159.3 ± 12.3 <sup>a</sup>	127.6 ± 11.3 <sup>b</sup>	157.2 ± 11.5 <sup>a</sup>	127.9 ± 11.7 <sup>b</sup>
舒张压 (mmHg)	77.6 ± 7.1	77.6 ± 7.9	98.8 ± 5.5 <sup>a</sup>	78.8 ± 8.2 <sup>b</sup>	98.3 ± 6.2 <sup>a</sup>	79.2 ± 7.2 <sup>b</sup>
FBG (mmol/L)	4.6 ± 0.2	4.7 ± 0.1	6.5 ± 0.3 <sup>a</sup>	5.2 ± 0.2 <sup>b</sup>	6.7 ± 0.2 <sup>a</sup>	5.1 ± 0.1 <sup>b</sup>
TG (mmol/L)	1.1 ± 0.5	1.0 ± 0.6	2.0 ± 0.4 <sup>a</sup>	1.9 ± 0.6	1.8 ± 0.4 <sup>a</sup>	1.7 ± 0.8
HDL (mmol/L)	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组治疗前相比; b 为  $P < 0.05$ , 与本组治疗前相比。

## 2.2 治疗前后肱动脉血流介导的舒张内径、血浆一氧化氮含量及炎症因子的变化

治疗前常规组和替米沙坦组的 FMD、NO 含量明显低于对照组 ( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ ), 炎症因子水平较对照组显著升高 ( $P < 0.01$ ), 但常规组和替米沙坦组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗

后替米沙坦组的 FMD、NO 含量明显升高 ( $P < 0.05$ ), 炎症因子水平降低 ( $P < 0.05$ ), 且与常规组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 常规组 FMD、NO 含量及炎症因子水平无明显变化 ( $P > 0.05$ ; 表 3)。

表 3. 治疗前后肱动脉血流介导的舒张内径、一氧化氮含量及炎症因子的变化

Table 3. Change of the flow-mediated diameter, nitric oxide content and inflammatory factors before and after treatment

指 标	对照组 ( $n = 38$ )		常规组 ( $n = 37$ )		替米沙坦组 ( $n = 35$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FMD	12.5% ± 0.2%	12.1% ± 0.3%	5.3% ± 0.4% <sup>a</sup>	5.8% ± 0.3%	5.1% ± 0.3% <sup>a</sup>	11.9% ± 0.1% <sup>cd</sup>
NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	77.2 ± 15.6	77.8 ± 14.2	59.4 ± 14.3 <sup>b</sup>	60.1 ± 12.6	58.7 ± 15.2 <sup>b</sup>	76.5 ± 15.4 <sup>cd</sup>
TNF- $\alpha$ (ng/L)	24.1 ± 3.2	24.8 ± 2.7	33.1 ± 4.2 <sup>b</sup>	31.8 ± 3.8	32.6 ± 4.6 <sup>b</sup>	24.3 ± 2.5 <sup>cd</sup>
IL-6 (ng/L)	76.6 ± 8.6	76.3 ± 8.2	116.3 ± 11.5 <sup>b</sup>	110.8 ± 10.2	112.1 ± 10.3 <sup>b</sup>	79.5 ± 7.2 <sup>cd</sup>
CRP (mg/L)	1.2 ± 0.6	1.2 ± 0.3	5.6 ± 0.3 <sup>b</sup>	5.5 ± 0.2	5.5 ± 0.6 <sup>b</sup>	2.3 ± 0.1 <sup>cd</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组治疗前相比; c 为  $P < 0.05$ , 与本组治疗前相比; d 为  $P < 0.05$ , 与常规组治疗后相比。

## 3 讨 论

近年来研究证实血管内皮细胞在血管生理功能的维护、病理性损伤的防治修复等方面有重要的作用。各种损伤刺激均首先作用于血管内皮细胞, 使内皮细胞受损并发生功能障碍, 血管收缩-舒张失衡并转向促凝、促炎状态, 导致各种心血管疾病发生。血管内皮细胞通过内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 催化 L-精氨酸生成 NO, 广泛地参与各种心血管系统的调节, 包括舒张血管、抑制内皮素等缩血管物质的分泌, 并通过抑制血小板凝集和黏附分子的表达阻断单核细胞与内皮细胞的黏附, 因而 NO 合成和分泌减少被认为是导致内皮功能障碍的主要原因<sup>[3]</sup>。本实验也观察到代谢

综合征患者的血浆 NO 水平较健康对照者显著降低 ( $P < 0.01$ ), 其 FMD 较健康对照组明显下降 ( $P < 0.05$ ), 与国内外报道一致。有研究发现缬沙坦可以改善糖尿病患者的血管内皮功能<sup>[4]</sup>, 我们也观察到经过替米沙坦治疗 3 个月后, 代谢综合征患者血浆中 NO 含量升高 ( $P < 0.05$ ), FMD 明显改善 ( $P < 0.05$ ), 表明替米沙坦对血管内皮功能也有保护作用。同时我们也观察到常规组的治疗同样可以降低空腹血糖和血压, 但不能改善内皮功能, 证明替米沙坦的这种作用不依赖于血糖、血压的降低。

代谢综合征发生的主要机制是胰岛素抵抗。在胰岛素抵抗的动物模型研究中发现, 血管内皮细胞中三磷酸鸟嘌呤核苷环羟化酶及二氢喋呤还原酶的活性下降, 导致四氢生物喋呤含量减少, 产生 NOS

解耦联现象, NOS 二聚体形成被抑制, 同时使来源 NOS 的超氧阴离子 ( $O_2^-$ ) 生成增多, 从而导致血管内皮功能发生障碍及氧化应激发生<sup>[5]</sup>。另外胰岛素抵抗时肾素血管紧张素系统亢进, 血管紧张素 II (Ang II) 作用于血管紧张素 II 1 型受体 (AT1), 促使血管张力增加, 并通过活化辅酶 II 氧化酶, 使内皮细胞中的  $O_2^-$  生成增多, 氧化应激增强, 使 NO 产生减少<sup>[6]</sup>。替米沙坦作为一种新型的特异性 AT1 拮抗剂, 不仅可阻断 Ang II 的作用, 亦刺激血管紧张素 II 2 型受体 (AT2) 表达使激肽酶激活, 促使内皮细胞释放 NO; 同时替米沙坦还可选择性地激动 PPAR $\gamma$ , 激活后的 PPAR $\gamma$  可以减轻胰岛素抵抗, 减弱氧化应激, 增加 NO 释放, 改善血管内皮功能<sup>[1]</sup>。

代谢综合征也是一种慢性炎症过程。研究发现, 在发生代谢综合征后, TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 等炎症因子水平升高, 血管内皮功能紊乱与炎症因子水平的升高有关。CRP 可以直接诱导内皮细胞中纤溶酶原激活物抑制剂 1 表达, 抑制 NOS, 使内皮功能受损<sup>[7]</sup>。TNF- $\alpha$  可以影响 NOS mRNA 的表达, 抑制血管内皮细胞 NOS 基因的转录, 从而影响 NO 的合成<sup>[8]</sup>; IL-6 可刺激内皮表达细胞因子和黏附因子, 激活血小板促进血小板聚集, 导致血管内皮细胞损害<sup>[9]</sup>。本实验也观察到代谢综合征患者血浆 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平较对照组显著升高 ( $P < 0.01$ ), 经替米沙坦治疗后炎症因子水平降低, 常规组却没有此效应, 说明替米沙坦能明显抑制炎症反应。Ang II 与 AT1 受体结合后产生的  $O_2^-$  具有信号传递功能, 使转录因子核因子  $\kappa$ B 活化, 继而启动黏附分子的转录, 产生各种促炎因子<sup>[10]</sup>。替米沙坦作为 AT1 拮抗剂可阻断 Ang II 的作用, 同时还能活化 PPAR $\gamma$ , 抑制核因子  $\kappa$ B 的信号传递, 在转录水平抑制促炎介质的基因转录<sup>[11]</sup>。综上所述, 我们发现替米沙坦可以通过拮抗 AT1 受体, 活化 PPAR $\gamma$  而改善胰岛素抵抗, 减轻氧化应激, 抑制炎症反应来改善代谢综合征患者的内皮功能。

#### [参考文献]

- [1] Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR gamma-modulating activity [J]. Hypertension, 2004, 43 (5) : 993-1002.
- [2] 陈美芳, 杨天伦, 何晋, 等. 非对称性二甲基精氨酸对高血压病患者外周血单核细胞趋化活性的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16 (4) : 703-706.
- [3] Garaliene V. The main determinants of endothelial dysfunction [J]. Medicine, 2006, 42 (5) : 362-369.
- [4] 尹青桥, 夏瑗瑜, 李相友. 缬沙坦对糖尿病肾病患者血管内皮功能的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7 (5) : 287-288.
- [5] 苏芳, 赵丽. 胰岛素抵抗血管障碍分子水平发病机制研究进展 [J]. 心血管康复医学杂志, 2006, 15 (2) : 206-207.
- [6] Ito A, Egashira K, Narishige T, et al. Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension [J]. Jpn Circ J, 2001, 65 (9) : 775-778.
- [7] Devaraj S, Xu DY, Jialal L. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis [J]. Circulation, 2003, 107 (3) : 398-404.
- [8] Vazquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90 (1) : 316-322.
- [9] 王艳军, 何冰, 李晓东. TNF- $\alpha$ 、IL-6、NO 在高血压胰岛素抵抗患者血浆中的变化及意义 [J]. 中国医科大学学报, 2006, 35 (5) : 525-529.
- [10] Ridder DA, Schwanager M. NF- $\kappa$ B signaling in cerebral ischemia [J]. Neuroscience, 2009, 158 (3) : 995-1006.
- [11] 蒲素, 余叶蓉, 陆志明. 炎症因子对胰岛素抵抗动物模型血管内皮细胞功能影响的研究 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2010, 41 (3) : 398-402.

(此文编辑 许雪梅)