

替米沙坦对高血压病脉压和 CRP、TNF- α 、IL-6 的影响

郑东诞¹, 高修仁¹, 李玉杰², 曾群英¹

(中山大学附属第一医院 1. 心血管内科, 2. 急诊科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】检测高血压病患者血浆 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平, 探讨其与脉压的关系、观察其受替米沙坦/HCT 和比索洛尔的影响, 分析两类药物抗炎和降低脉压作用的差异。【方法】90 例高血压病患者和 15 例健康对照组, 检测血浆 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平; 高血压病患者随机分为两组, 分别应用替米沙坦/HCT (80 mg/12.5 mg, qd) 和比索洛尔 (5 mg, qd) 治疗 6 周, 观察两亚组患者血压、脉压及血浆 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平的变化。【结果】和健康对照组比较, 高血压病患者血浆炎症因子水平升高 [hs-CRP (mg/L) 3.4 \pm 3.1 vs 1.2 \pm 1.6, TNF- α (pg/L) 4.5 \pm 3.1 vs 1.1 \pm 1.3, IL-6 (pg/L) 187 \pm 43 vs 36 \pm 11, 均 $P < 0.05$]; 高血压病患者分组治疗 6 周后, 替米沙坦/HCT 组患者血浆炎症因子水平明显下降, 而比索洛尔组无明显变化 [降低值 hs-CRP (mg/L) 1.83 \pm 1.67 vs 0.10 \pm 1.50, TNF- α (pg/L) 2.4 \pm 1.9 vs 0.2 \pm 1.2, IL-6 (pg/L) 48 \pm 13 vs 12 \pm 8, 均 $P < 0.05$], 替米沙坦组脉压的下降较比索洛尔组明显 [PP (mmHg) 8.5 \pm 7.6 vs 2.1 \pm 8.9, $P < 0.05$]。【结论】高血压病患者血浆 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平升高、可能与脉压有关, 替米沙坦/HCT 较比索洛尔更明显降低脉压和炎症因子水平。

关键词: 高血压病; 脉压; 炎症因子; 替米沙坦; 比索洛尔

中图分类号: R541.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-3554(2008)05-0586-05

Effects of Telmisartan on Pulse Pressure and Serum CRP, TNF- α , and IL-6 in Patients with Essential Hypertension

ZHENG Dong-dan¹, GAO Xiu-ren¹, LI Yu-jie², ZENG Qun-ying¹

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the relationship between serum hs-CRP, TNF- α , IL-6 and artery pulse pressure, the affects on these with Telmisartan/HCT or Bisoprolol in the patients with essential hypertension. To analyze the differences of anti-inflammation effects and lower pulse pressure effects in both medicines. 【Methods】Nineteen patients with essential hypertension and 15 healthy control were enrolled. All subjects were drew blood sample to measure the serum concentration of hs-CRP, TNF- α , and IL-6. Nineteen patients were divided into two subgroups at random, and randomized to receive Telmisartan/HCT (80 mg/12.5 mg, qd) or Bisoprolol (5 mg, qd) for 6 weeks. Changes of blood pressure, pulse pressure, and serum concentration of hs-CRP, TNF- α , and IL-6 were compared in the two subgroups. 【Results】The serum concentration of hs-CRP, TNF- α , and IL-6 were higher in the patients with essential hypertension than that in healthy control [hs-CRP (mg/L) 3.4 \pm 3.1 vs 1.2 \pm 1.6, TNF- α (pg/L) 4.5 \pm 3.1 vs 1.1 \pm 1.3, IL-6 (pg/L) 187 \pm 43 vs 36 \pm 11, all $P < 0.05$]. After 6 weeks treatment, the serum concentration of hs-CRP, TNF- α , and IL-6 in the patients with Telmisartan/HCT were decreased more than that in the patients with Bisoprolol [hs-CRP (mg/L) 1.83 \pm 1.67 vs 0.10 \pm 1.50, TNF- α (pg/L) 2.4 \pm 1.9 vs 0.2 \pm 1.2, IL-6 (pg/L) 48 \pm 13 vs 12 \pm 8, all $P < 0.05$]. The decreased level of pulse pressure in the patients with Telmisartan/HCT were more than that with Bisoprolol [PP (mmHg) 8.5 \pm 7.6 vs 2.1 \pm 8.9, $P < 0.05$]. 【Conclusions】There were increased serum concentration of hs-CRP, TNF- α , IL-6 and pulse pressure in the patients with essential

收稿日期: 2008-02-09

基金项目: 广东省自然科学基金(06021342)

作者简介: 郑东诞(1968-), 男, 海南琼海人, 医学硕士, 讲师; 高修仁, 通讯作者, 教授, E-mail: xiurengao@yahoo.com

hypertension. Telmisartan/HCT were more effective on anti-hypertension and low inflammation factors.

Key words: essential hypertension; pulse pressure; inflammation factor; Telmisartan; Bisoprolol

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2008, 29(5): 586-590]

反映高血压危险性的指标很多,比较有代表性的是收缩压(systolic blood pressure, SBP)和脉压(pulse pressure, PP)。近年,对高血压病的认识逐渐从阻力动脉的血管动力学异常转向大动脉弹性降低等血管动力障碍方面;研究表明大动脉顺应性(compliance)又称动脉弹性或缓冲功能的减退是高血压病发生发展的重要原因^[1],尤其在老年性高血压的发病机制中占有重要地位;研究证实高血压病的发生发展与慢性炎症密切相关,因而反映高血压病的血管动力学指标与慢性炎症也有关系。目前认为炎症因子 hs-CRP (C-reactive protein)、IL-6 (interleukin-6)、TNF- α (tumor necrosis factor α) 是反映慢性炎症的指标,参与了高血压病的发生发展过程^[2,3]。本研究检测高血压病患者血浆炎症因子水平、观察其受替米沙坦/HCT 和比索洛尔的影响,分析两类药物在降低脉压及抗炎方面的差异。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

1.1.1 原发性高血压组 2005年9月至2006年3月在我院心内科住院的初治轻、中度原发性高血压患者,共90例,符合2004年中国高血压防治指南的高血压定义及分类标准^[4];其中男性52例,女性38例;年龄(59 \pm 11)岁。高血压1级41人,高血压2级49人。全部患者均进行病史询问、体检及实验室检查,用药前后均行动态血压检查;排除标准:①继发性高血压,包括恶性高血压;②任何其它类型的慢性炎症疾病(如风湿性疾病或哮喘等)、急性炎症性疾病和/或血浆 hs-CRP > 20 mg/L、及肿瘤等;③心律失常:ECG显示II~III度房室传导阻滞,需要治疗的心律失常,心动过缓(安静时 HR < 50次/min);④存在以下疾病者:急性心肌梗死,有明显的脑血管疾病(2年内中风史),风湿性心脏病,冠心病,糖尿病,心力衰竭,严重肝性疾病,水电解质紊乱,长期服用利尿剂,恶病质以及甲亢、Cushing 综合症等内分泌疾病。进行治疗的90例患者随机(随机表)分为2个亚组:替米沙坦/HCT 治疗组(45例),其中男性27例,

女性18例;比索洛尔治疗组(45例),其中男性25例,女性20例。

1.1.2 正常对照组 15例健康体检者,年龄(58 \pm 9)岁,其中男性9例,女性6例。

1.2 实验方法

1.2.1 偶测血压测量和脉压计算 安静休息5 min以上,取端坐位,裸露出右上臂,手掌向上平伸,肘部置于与心脏同一水平,使用水银柱式血压计,坐位测量2次血压,每次相隔2 min,以柯氏第一音为收缩压(systolic blood pressure, SBP),柯氏第五音为舒张压(diastolic blood pressure, DBP);如2次测量的SBP或DBP读数相差 \geq 5 mmHg,则相隔2 min再次测量,然后取3次读数的平均值,作为最后的SBP和DBP,SBP减去DBP即为脉压(pulse pressure, PP)。

1.2.2 动态血压监测 使用袖带式动态血压监测仪(MOBIL-O-GRAPH Vers.12, I.E.M),应用听诊法,利用小型拾音器置于肱动脉上拾取柯氏音。测量时将袖带置于左上臂,嘱患者测量期间减少左上臂活动,避免袖带松动或脱落。测量间隔为白昼(6:00-22:00)30 min,夜间(22:00-6:00)60 min,结果为动态血压(ambulatory BP, ABP),有效ABP读数应达到监测次数的80%以上。舍弃标准:SBP > 260 mmHg 或 < 70 mmHg, DBP > 150 mmHg 或 < 40 mmHg, 脉压 > 150 mmHg 或 < 20 mmHg。分别在给药前和治疗第6周末进行动态血压监测,分别计算个体白昼平均血压(SBP/DBP, PP),并依此计算不同组别的白昼平均血压(SBP/DBP, PP),后进行比较。

1.2.3 血浆炎症因子检测 空腹 \geq 10 h后,早上7时采取静脉血,立即放到冰里冷却,高速离心后取血浆检测以下指标:高敏C反应蛋白(hs-CRP)使用高敏比浊分析法,hs-CRP > 3 mg/L即认为升高;TNF- α 、IL-6:使用ELISA法测试,试剂盒为北京东亚免疫试剂所产品,严格按照说明书操作,正常参考值:TNF- α 0.74~1.54 pg/mL, IL-6 67.37~150.33 pg/mL。

1.3 给药方法

替米沙坦/HCT组 全部病人都给予替米沙坦

80 mg 和 HCT 12.5 mg 晨服,每日1次;比索洛尔组全部病人给予比索洛尔 5 mg 晨服,每日一次。两组病人常规使用阿司匹林 100 mg 晨服,每日一次。全部病人观察期间其他用药按常规给予。

1.4 统计学处理

所有数据以均数标准差表示,应用 SPSS 10.0 软件进行分析,两组间比较用独立样本 *t* 检验,以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压病组与正常对照组基线比较

轻中度高血压病患者 90 例,男性 52 例,女性 38 例,年龄(59 ± 11)岁,高血压 1 级 41 人,高血压 2 级 49 人,平均病程 2 年。正常对照组:15 例健康体检者,年龄(58 ± 9)岁,男性 9 例,女性 6 例。两组间年龄、性别比例、血糖、体质量指数、肾功能、心功能(超声心动图法)、血脂等一般项目无显著性差异($P > 0.05$),两组间 SBP、DBP、PP 有显著性差异($P < 0.05$,表 1)。

表 1 两组一般项目

Table 1 Results of general item in the two groups

Item	Normal control	Hypertension	<i>t</i>	<i>P</i>
Age	58 ± 9	59 ± 11	0.677	0.50
Sex(male/female)	9/6	52/38	0.733	0.46
SBP(mmHg)	127 ± 11	159.4 ± 17.6	2.878	0.005
DBP(mmHg)	80 ± 8	98 ± 11	2.878	0.005
PP(mmHg)	47 ± 6.7	61 ± 11	2.706	0.008
Glucose(mmol/L)	5 ± 1	5 ± 2	1.055	0.34
BMI(kg/m ²)	22 ± 4	25 ± 6	1.662	0.10
Cr(μmol/L)	84 ± 5	86 ± 15	1.132	0.18
BUN (mmol/L)	6 ± 2	6 ± 3	0.710	0.48
EF	0.7 ± 0.9	0.7 ± 0.8	0.677	0.50
TC(mmol/L)	5.4 ± 1.3	5.7 ± 1.2	0.677	0.50
LDL(mmol/L)	3.5 ± 1.4	3.2 ± 1.1	0.677	0.50

2.2 替米沙坦/HCT 组与比索洛尔组基线比较

替米沙坦组患者 45 例,男 27 例,女 18 例,年龄(60 ± 10)岁;比索洛尔组 45 例,男 25 例,女 22 例,年龄(59 ± 11)岁。两亚组在年龄、性别比例、血糖、体质量指数、肾功能、心功能、血脂等一般项目上无显著性差异($P > 0.05$);两亚组间 SBP、DBP 无显著性差异($P > 0.05$,表 2)。

表 2 两亚组的一般项目

Table 2 Results of general item in the two subgroups

Item	Telmisartan/HCT	Bisoprolol	<i>t</i>	<i>P</i>
Age	60 ± 10	59 ± 11	0.632	0.45
Sex(male:female)	19:11	18:12	0.977	0.36
SBP(mmHg)	160 ± 17	158 ± 18	1.870	0.08
DBP(mmHg)	101 ± 9	97 ± 11	1.790	0.09
Glucose(mmol/L)	5.4 ± 1.7	5.1 ± 2.5	1.662	0.10
BMI(kg/m ²)	24 ± 6	25 ± 6	1.750	0.08
Cr(μmol/L)	85 ± 7	87 ± 13	1.662	0.10
BUN (mmol/L)	5.6 ± 2.3	5.7 ± 2.6	1.291	0.20
EF	0.7 ± 0.9	0.7 ± 0.6	1.330	0.17
TC(mmol/L)	5.5 ± 1.3	5.6 ± 1.2	1.870	0.08
LDL(mmol/L)	3.1 ± 1.4	3.3 ± 1.6	1.760	0.08

2.3 替米沙坦/HCT 组和比索洛尔组治疗前后动脉血压数值变化

两亚组治疗前后动脉血压数值变化及亚组间比较见表 3,其动态血压变化分别见图 1、2。

表 3 两亚组治疗前后动脉血压数值变化

Table 3 Results of BP in the two subgroups before and after treatment

Blood pressure	Telmisartan/HCT	Bisoprolol	<i>t</i>	<i>P</i>
SBP(mmHg)				
Initial	160 ± 17	158 ± 18	1.343	0.20
After 6 weeks	138 ± 18	144 ± 19	0.681	0.50
Drop value	23 ± 13	14 ± 10	2.123	0.02
DBP(mmHg)				
Initial	100 ± 9	97 ± 11	0.681	0.50
After 6 weeks	86 ± 9	85 ± 10	0.685	0.50
Drop value	14 ± 10	12 ± 6	1.353	0.20
PP(mmHg)				
Initial	60 ± 8	61 ± 10	1.310	0.20
After 6 weeks	51 ± 8	59 ± 8	2.363	0.02
Drop value	8.5 ± 7.6	2.1 ± 8.9	2.704	0.01

由表 3 及图 1、2 发现,替米沙坦/HCT 组 SBP 降低幅度较比索洛尔组大 [(23 ± 13)mmHg vs (14 ± 10)mmHg, $P < 0.05$],PP 降低较比索洛尔更大 [(8.5 ± 7.6)mmHg vs (2.1 ± 8.9)mmHg, $P < 0.05$],对 DBP 影响相似(14 ± 10)mmHg vs (12 ± 6)mmHg, $P > 0.05$ 。

2.4 高血压病组和正常对照组血浆炎症因子水平

两组血浆炎症因子水平见表 4,高血压病组血浆 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平明显高于正常对照组 ($P < 0.05$)。

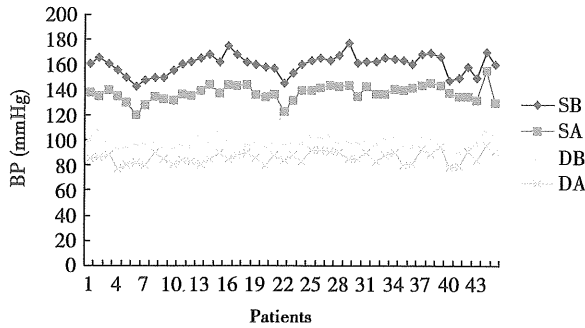


图 1 替米沙坦/HCT 亚组治疗前后动态血压数值

Fig.1 Results of ABP in Telmisartan/HCT Subgroups

SB: basic SBP; SA: SBP after 6 weeks; DB: basic DBP; DA: DBP after 6 weeks

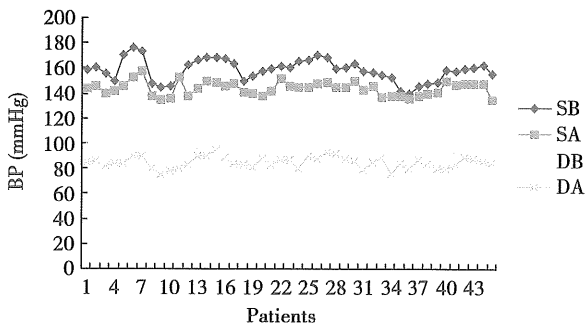


图 2 比索洛尔亚组治疗前后动态血压数值

Fig.2 Results of ABP in Bisoprolol Subgroups

SB: basic SBP; SA: SBP after 6 weeks; DB: basic DBP; DA: DBP after 6 weeks

表 4 正常对照组与高血压病组炎症因子水平比较

Table 4 Level of serum inflammatory factors in the two groups

Item	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
Normal control	1.2 \pm 1.6	1.1 \pm 1.3	36 \pm 11
Hypertension	3.4 \pm 3.1	4.5 \pm 3.1	187 \pm 43
<i>t</i>	2.361	2.626	2.364
<i>P</i>	0.02	0.01	0.02

2.5 替米沙坦/HCT 组和比索洛尔组血浆炎症因子水平

两亚组治疗前后血浆炎症因子水平见表 5, 替米沙坦/HCT 治疗组血浆 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平降低更明显, 大于比索洛尔治疗组 ($P < 0.05$)。

2.6 不良反应

治疗过程中, 比索洛尔组有 4 例出现过一过性的轻度下肢乏力, 未予特殊处理继续用药后好转, 而替米沙坦/HCT 组未出现明显不良反应。

表 5 高血压病两亚组炎症因子水平比较

Table 5 Level of serum inflammatory factors in the two subgroups

Item	Telmisartan/HCT	Bisoprolol	<i>t</i>	<i>P</i>
hs-CRP(mg/L)				
Initial	3.4 \pm 2.0	3.4 \pm 1.8	0.681	0.50
After 6 weeks	1.5 \pm 1.4	3.3 \pm 1.3	2.423	0.02
Drop value	1.83 \pm 1.67	0.10 \pm 1.50	2.704	0.01
TNF- α (pg/L)				
Initial	4.5 \pm 2.0	4.4 \pm 1.1	1.303	0.20
After 6 weeks	2.2 \pm 1.9	4.2 \pm 1.2	2.704	0.01
Drop value	2.4 \pm 1.9	0.2 \pm 1.2	3.307	0.01
IL-6(pg/L)				
Initial	191 \pm 47	186 \pm 42	1.332	0.20
After 6 weeks	143 \pm 23	173 \pm 33	2.971	0.005
Drop value	48 \pm 13	12 \pm 8	3.307	0.001

3 讨论

研究表明, 炎症对高血压病有重要促进作用, 炎症因子通过对血管的慢性刺激, 使血管壁不断发生重构, 从而使血压不断上升。已有高血压病与炎症因子的关系的研究, 但对脉压和炎症因子的关系研究尚少^[5]。我们测定高血压病患者的收缩压、脉压, 检测其血浆炎症因子 (hs-CRP、TNF- α 、IL-6) 水平, 探讨高血压时炎症因子水平变化, 并分析替米沙坦/HCT 和比索洛尔干预的结果, 探讨 ARB 的可能抗炎作用。

研究发现, 与正常对照组相比, 高血压病组脉压较大, 且炎症因子 (hs-CRP、TNF- α 、IL-6) 的血浆浓度也高, 提示炎症因子可能是促进脉压增高的因素, 与有关文献结果相符; 目前, 有关炎症是动脉粥样硬化疾病的促进因素的相关理论已经日臻完善^[6,7]。在高血压病人, 动脉和微循环的重构使得脉搏波反射改变, 从而改变脉压^[8]。本实验的结果也进一步证实高血压病人血浆炎症因子水平较高, 脉压也增大。

研究表明血管紧张素 II 其是一种前炎症因子, 能够促进炎症反应, 参与了活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的产生和炎症反应的调节, 它的促炎症作用可能与动脉硬化的形成相关^[9]。替米沙坦也已被发现可以有效地激活过氧化物酶增值体活化受体 γ (peroxisome proliferator activated

receptor gamma, PPAR γ), 一个已知的抗糖尿病药物胰岛素增敏靶。PPAR γ 是核激素受体超家族中的一员, 其功能是作为转录因子调控与碳水化合物、脂类代谢以及炎症有关的多种基因的表达, 虽然 PPAR γ 主要在脂肪组织表达, 但也可在许多种细胞中发现, 包括血管平滑肌细胞、内皮细胞和单核细胞。PPAR γ 配体可以抑制巨噬细胞的各种炎症活动, 包括可诱导一氧化氮合成酶、过氧化物歧化酶、明胶酶、基质金属蛋白酶以及数种白介素的表达^[10]。

因此, 我们认为阻断血管紧张素 II 的作用可以阻断其促炎作用, 本实验结果部分证实了这点。从表 5 可以发现, 替米沙坦/HCT 降低脉压和 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 等炎症因子的效果较比索洛尔明显, 在降低舒张压方面效果相似, 我们认为此可能与 ARB 阻断了血管紧张素 II 受体、激活了 PPAR γ 等有关^[11], 以及从炎症反应的上游进行了抑制, 使炎症介质减少, 可能阻断了引起脉压增大的病理过程; 此外, ARB 通过减弱脉搏波反射力度和动脉硬化进程, 更多地作用于大动脉, 对周围动脉则作用较少。但也可能因为替米沙坦组加用了 HCT, 对血压的控制更理想, 也是使炎症因子降低的因素, 有待进一步的研究。

参考文献:

- [1] Safar ME, London GM, Asmar R, et al. Recent advances on large arteries in hypertension [J]. *Hypertension*, 1998, 32(3):570-574.
- [2] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and prevention and the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2003, 107(3):499-511.
- [3] Fliser D, Buchholz K, Haller H, et al. Antiinflammatory effects of Angiotensin II subtype1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation [J]. *Circulation*, 2004, 110(9):1103-1107.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会. 《2004 年中国高血压防治指南 (实用本)》[J]. *高血压杂志*, 2004, 12(6):483-486.
- [5] Viridis A, Ghiadoni L, Plantinga Y, et al. C-reactive protein and hypertension: is there a causal relationship? [J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(16):1693-1698.
- [6] Kim JS, Kang TS, Kim JB, et al. Significant association of C-reactive protein with arterial stiffness in treated non-diabetic hypertensive patients [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 192(2):401-406.
- [7] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [8] Pannier BM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Different aortic reflection wave responses following long-term angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-blocker in essential hypertension [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, 28(12): 1074-1077.
- [9] Ferrario CM, Strawn WB. Role of the rennin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(1): 121-128.
- [10] Hsueh WA, Bruemmer D. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma: Implications for cardiovascular Disease [J]. *Hypertension*, 2004, 43(2): 297-305.
- [11] 高 聪, 刘健康, 黄少华, 等. 洛沙坦抑制平滑肌细胞增殖和神经肽 Y 作用的关系 [J]. *中山医科大学学报*, 2001, 22(1): 44-47.

(编辑 孙慧兰)

(上接第 585 页 from page 585)

collagen messenger RNA is modulated in non-compliant human bladder tissue [J]. *J Urol*, 1997, 157(6):2366-2369.

- [10] Ghahary A, Shen YJ, Scott PG, et al. Enhanced expression of mRNA for transforming growth factor-beta, type I and type III procollagen in human post-burn hypertrophic scar tissues [J]. *J Lab Clin Med*, 1993, 122(4):465-473.
- [11] Hirano S, Bless DM, Rousseau B, et al. Fibronectin and Adhesion Molecules on canine scarred vocal fold [J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(6):966-972.
- [12] Cheng CY, Martin DE, Leggett CG, et al. Fibronectin

enhances healing of excised wound in rats [J]. *Arch Dermatol*, 1988, 124(2):221-225.

- [13] 俞 琼, 陆晓和, 杨培增. TGF- β 2、IL-6 及纤维连接蛋白对角膜创伤愈合的影响 [J]. *眼科研究*, 2004, 22(1):67-69.
- [14] Willems IE, Arends JW, Daemen MJ. Tenascin and fibronectin expression in healing human myocardial scars [J]. *J Pathol*, 1996, 179(3):321-325.
- [15] Fukai F, Mashimo M, Akiyama K, et al. Modulation of apoptotic cell death by extracellular matrix proteins and a fibronectin-derived antiadhesive peptide [J]. *Exp Cell Res*, 1998, 242(1):92-99.

(编辑 刘清海)