

肾素抑制剂阿利吉仑对高血压患者血管紧张素II和高敏 C反应蛋白的影响

房小龙, 郭云 (无锡市第三人民医院药剂科, 江苏 无锡 214041)

[摘要] 目的: 观察肾素抑制剂阿利吉仑治疗原发性高血压的降压疗效, 探讨其对血管紧张素II (AngII) 和高敏 C反应蛋白 (hs-CRP)的影响。方法: 60例轻中度原发性高血压患者随机分为治疗组和对照组。治疗组采用阿利吉仑治疗, 300 mg/d, 对照组采用雷米普利治疗, 5 mg/d, 两组均连续治疗 8周。结果: 治疗后, 治疗组 AngII 和 hs-CRP水平与治疗前及对照组比较显著下降, 相比较有显著性差异 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组血压明显改善, 两组 SBP、DBP水平与治疗前比较显著下降 ($P < 0.05$), 但治疗后两组血压比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组临床疗效总有效率为 93.3%, 高于对照组 (90.0%), 但两组相比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 阿利吉仑治疗原发性高血压患者降压效果明显, 并通过抑制 AngII 的活性和 CRP反应来达到降压作用。

[关键词] 阿利吉仑; 血管紧张素II; 高敏 C反应蛋白; 原发性高血压

[中图分类号] R392.11 [文献标识码] B

随着我国人民物质生活水平的不断提高, 高血压的发病率呈逐渐上升趋势^[1]。肾素-血管紧张素系统 (RAS)是人体内非常重要的一组血管活性物质, 血管紧张素II (AngII)作为主要的血管活性物质, 对心血管活动的调节具有十分重要的作用。RAS的过度激活与炎性因子的表达有关。有研究报道, C反应蛋白 (CRP)升高是心脑血管动脉硬化的标志^[2]。因此, 在高血压病的发生和发展, AngII和炎性因子发挥着重要的作用。目前大量的基础和临床研究证实 RAS抑制剂具有较好的降压和器官保护作用。以血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂 (ARB)为代表的 RAS抑制剂已成为治疗高血压的基础治疗方案和减少心血管病风险的基石。大量的临床试验证明 ACEI和 ARB能明显减少心血管事件的发生, 但 ACEI和 ARB不能完全阻断 RAS临床疗效欠佳^[3]。新型非肽类肾素抑制剂—阿利吉仑是最近上市的肾素抑制剂类抗高血压药, 临床研究已证明口服阿利吉仑能有效降低血压, 安全性和患者耐受性良好。阿利吉仑作为新型非肽类肾素抑制剂, 理论上认为其与 ACEI和 ARB类药物相比更能有效阻断 RAS系统。为了探讨阿利吉仑的治疗高

血压的临床疗效, 我们通过检测原发性高血压患者的 AngII 和 hs-CRP水平, 进一步阐明阿利吉仑的作用机制。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择 2009-07/2010-06在我院心血管内科住院治疗的 60例轻中度原发性高血压患者为研究对象, 均符合原发性高血压诊断标准^[4]。所有患者收缩压 (SBP) < 180 mmHg和 (或) 90 mmHg ≤ 舒张压 (DBP) < 110 mmHg, 排除标准: 正在接受 ≥ 3种降压药物治疗的患者, 继发性高血压者、高血压性视网膜病、肾功能不全和心功能不全及脑卒中等、合并糖尿病、有恶性肿瘤病史、有支气管哮喘或多种药物过敏史及孕期或哺乳期妇女。60例患者中, 男 34例, 女 26例; 年龄 35~78(平均 53.41 ± 17.43)岁; 高血压病程 (5.87 ± 6.83)年; 平均身高体重指数 (BMI)为 (24.91 ± 3.62) kg/m²; 血压水平: SBP(148.58 ± 12.93)mmHg, DBP(101.03 ± 8.68)mmHg, 高血压分级: I级 36例, II级 24例。60例患者随机分为治疗组和对照组, 各 30例。两组一般资料比较差异无统计意义 ($P > 0.05$), 具可比性。

1.2 方法 所有患者在进入试验前一周和试验期间禁用一切影响血压的药物。治疗组采用阿利吉仑治疗, 对照组采用雷米普利治疗。阿利吉仑 (商品名: 锐思力, Novartis Pharma Stein AG瑞士生产, 150 mg* 7片/盒) 300 mg 每日一次口服, 对照组给予雷米普利 (商品名: 瑞素坦, 昆山龙灯瑞迪制药有限公司生产, 1.25 mg* 14片/盒) 5 mg 每日一次口服。两组患者均连续治疗 8周后评价临床疗效。

1.3 观察指标 (1)血压的测定: 采用标准校准过血压计和袖套进行动脉血压的测定, 记录坐位及立位血压。(2)血清指标的测定: 抽取受试对象空腹 10 h以上的次日清晨静脉血 5 mL, 3 600 r/min离心 5 min后分离血清, 置 -80℃冰箱中保存待测。AngII 采用双抗体夹心 ELISA法检测; hs-CRP 检测用透射比浊法, 正常参考范围 0.10~5.00 mg/L, 常规生化检测包括血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)采用全自动生化分析仪测定。

1.4 疗效判定标准 显效: 舒张压下降 > 10 mmHg 并降到正常或下降 > 20 mmHg; 有效: 舒张压下降虽未达到 10 mmHg 但已降到正常或舒张压下降 10~19 mmHg; 如为收缩期高血压患者, 收缩压下降 > 30 mmHg; 无效: 未达到上述标准。总有效为显效与有效之和^[4]。

1.5 统计学方法 所有计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据分析采用 SPSS13.0 统计分析软件, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

收稿日期: 2010-07-21; 接受日期: 2010-09-23
作者简介: 房小龙 (1969-), 男, 江苏泰兴人, 副主任药师, 本科

Tel: 0510-82607391; E-mail: Fx88@163.com

2 结果

2.1 治疗前后两组 An_gII 和 hs-CRP水平比较 治疗后, 治疗组 An_gII 和 hs-CRP水平与治疗前和对照组比较显著下降, 相比较有统计学差异 ($P < 0.05$ 表 1)。

2.2 治疗前后两组血压水平比较 治疗后, 两组血压明显改善, 两组 SBP、DBP水平与治疗前比较显著下降, 相比较有统计学差异 ($P < 0.05$); 但治疗后两组血压比较差异无统计学意义。结果见表 2。

2.3 两组临床疗效比较 治疗组临床疗效总有效率为 93.3%, 高于对照组 (90.0%), 但两组相比较差异无统计学意义。结果见表 3。

表 1 治疗前后两组 An_gII 和 hs-CRP水平比较

组别	(n=30 $\bar{x} \pm s$)			
	An _g II (ng/L)		hs-CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	136.21 ± 21.05	62.79 ± 11.54 ^{bc}	0.84 ± 0.18	0.24 ± 0.08 ^{ac}
对照组	135.93 ± 20.85	92.34 ± 13.61 ^a	0.80 ± 0.27	0.57 ± 0.17 ^a

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组。

表 2 治疗前后两组血压水平比较 (n=60 $\bar{x} \pm s$ mmHg)

组别	SBP				DBP			
	治疗前		治疗后		治疗前		治疗后	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
治疗组	149.01 ± 12.62	124.53 ± 9.64 ^a	101.02 ± 8.71	80.34 ± 6.26 ^a				
对照组	148.95 ± 12.53	127.42 ± 10.46 ^a	101.09 ± 8.57	84.27 ± 7.618 ^a				

^a $P < 0.05$ vs 治疗前。

表 3 两组临床疗效比较

组别	[n=30 n(%)]			
	显效	有效	无效	总有效率 (%)
治疗组	20(66.7)	8(26.7)	1(3.3)	93.3
对照组	17(56.7)	10(33.3)	2(6.7)	90.0

3 讨论

阿利吉仑是一种新型非肽类的肾素抑制剂, 其相对分子质量较小、理化性质稳定、口服生物利用度高、作用维持时间长^[5]。目前经多中心和多规模研究已初步证明了阿利吉仑是一种极具潜力的、高选择性的、能有效降低血压和治疗相关心血管疾病的新型肾素抑制剂类药物^[6]。本研究以常规的 ACEI 代表性药物雷米普利为对照, 采用阿利吉仑对 30 例原发性高血压患者进行治疗, 结果两组降低效果好, 治疗组临床疗效总有效率为 93.3%, 高于对照组 (90.0%), 但两组相比较差异无统计学意义。提示阿利吉仑和与雷米普利均能达到有效降压的目的。本研究结果显示, 治疗后治疗组 An_gII 水平与治疗前和对照组比较显著下降, 相比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。表明阿利吉仑能有效抑制 An_gII 的产生。分析其原因可能在于: 高血压患者组织中大约有 60%~70% An_gII 是由 ACE 途径产生, 而长期应用 ACE 可以导致 An_gII 大量堆积使旁路激活, An_gII 水平逐渐回升到治疗前水平^[7]。而阿利吉仑可以消除

血液中 An_gII 受体拮抗剂致 An_gII 的堆积, 同时它还可以降低血和尿中的醛固酮水平, 促进尿钠排出而不影响尿钾排出。

长期高血压可以导致心脑血管等靶器官损害, 目前认为心脑血管病是一种缓慢而复杂的炎症性疾病, 而 RAS 与炎症有着密切的关系。An_gII 可以诱导 IL-6、IL-17 等多种炎症因子, 而多种炎症因子又反过来诱导和加强 An_gII 的致炎症作用而形成一种正反馈分子机制^[8]。CRP 是 IL-6 的生物标记物, IL-6 可以诱导 CRP 的生成, 而多种炎症因子均可刺激肝脏产生诸如 CRP 等炎症标志物^[9]。CRP 升高是心脑血管动脉硬化的标志, 且其贯穿于炎症反应的全过程。本研究结果显示, 采用阿利吉仑治疗 8 周后患者血清 hs-CRP 的水平较治疗前和对照组显著降低 ($P < 0.05$)。表明阿利吉仑能有效降低 hs-CRP 的水平。至于阿利吉仑降低 hs-CRP 的原因, 可能与阿利吉仑阻断了 An_gII 和 IL-6 间的正反馈机制相关。

综上所述, 阿利吉仑治疗原发性高血压患者降压效果明显, 并通过抑制 An_gII 的活性和 CRP 反应来达到降压作用。因此, 我们认为阿利吉仑是治疗原发性高血压有效方法, 值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 王文清, 谈维洁, 王新宴, 等. 原发性高血压患者体液免疫功能的临床研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2006, 22(4): 496-498.
- [2] 庄晓峰, 许朝祥, 杜心清. 纤维蛋白原与超敏 C 反应蛋白、冠状动脉病变的相关性[J]. 福建医科大学学报, 2006, 40(2): 150-153.
- [3] 张若兰, 郝玉明. 老年性高血压诊治进展[J]. 河北医科大学学报, 2008, 29(2): 313-316.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 27-32.
- [5] Zhao C, Vaidyanathan S, Yeh CM, et al. Aliskiren exhibits similar pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 45(11): 1125-1134.
- [6] Brien E, Baron J, Nussberger J, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic: an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin receptor blocker[J]. Hypertension, 2007, 49(2): 276-284.
- [7] Vaidyanathan S, Jemany J, Yeh C, et al. Aliskiren: a novel orally effective renin inhibitor exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 62(6): 690-698.
- [8] Snoda M, Aoyagi T, Takenaka K, et al. A one-year study of the antihypertensive effect of the angiotensin II receptor blocker losartan in hypertensive patients[J]. Int Heart J, 2008, 49(1): 95-103.
- [9] Ridker PM, Danajson E, Rifkin N, et al. Valsartan blood pressure reduction and C-reactive protein: primary report of the VALMARI trial[J]. Hypertension, 2006, 48(1): 73-79.