

· 临床研究 ·

替米沙坦对高血压患者胰岛素抵抗的影响

杨 菊

(江苏省南通市老年康复医院心血管内科 226001)

摘要:目的 探讨替米沙坦对高血压患者胰岛素抵抗的影响。方法 分别测定高血压低危组(22例)、中危组(20例)及高危组(18例)口服替米沙坦 12 周前、后的血压、空腹血糖(FPG)和空腹血糖胰岛素水平(FINS),并计算胰岛素敏感指数(ISI)。另取正常对照组(20例)检测以上生化指标作为正常对照。结果 治疗前中、高危组患者血压高于低危组($P < 0.05$);3组高血压患者 FINS 高于正常对照组($P < 0.01$);ISI 低于正常对照组($P < 0.01$)。治疗后 3 组血压均明显下降($P < 0.01$);低、中危组患者的 FINS 降低,而 ISI 增加($P < 0.01$),但替米沙坦对高危组患者的 FINS 和 ISI 无影响;治疗后低、中危组 FINS 和 ISI 比较,差异无统计学意义。结论 替米沙坦能改善高血压低、中危组患者的胰岛素抵抗,而对高危组患者无影响。

关键词:高血压;胰岛素抗药性;替米沙坦

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.01.021

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)01-0049-02

Effects of telmisartan on insulin resistance in patients with essential hypertension

Yang Ju

(Department of Cardiovascular, Agedness Healing Hospital of Nantong, Jiangsu 226001, China)

Abstract: Objective To study the effects of telmisartan on insulin resistance in patients with essential hypertension (EH). **Methods** 22 low-risk EH patients and 20 moderate-risk EH patients and high-risk EH patients were treated with telmisartan for 12 weeks. Blood pressure, serum concentration of fasting insulin (FINS) and glucose (FPG) were measured respectively before and 12 weeks after the treatment and insulin sensitivity index (ISI) were calculated. 20 healthy subjects were taken as the normal control group. **Results** The blood pressures of moderate-risk and high-risk EH patients were significantly high as compared with low-risk EH patients ($P < 0.05$). FINS was higher and ISI was lower in EH patients than those in normal controls (all $P < 0.01$). The blood pressures of all EH patients significantly decreased after treatments ($P < 0.01$). Telmisartan decreased FINS level and increased ISI in low-risk and moderate-risk EH patients (all $P < 0.01$), but had no effect on high-risk patients. There were similar effects of telmisartan on FINS and ISI in low-risk and moderate-risk EH patients. **Conclusion** Telmisartan can ameliorate insulin resistance in EH patients with low-risk and moderate-risk, but has no effect on high-risk EH patients.

Key words: hypertension; insulin resistance; telmisartan

高血压患者约有 50% 的存在不同程度的胰岛素抵抗 (insulin resistance, ISR)^[1], ISR 是一个独立的心血管危险因素,它与高血压病的发生、发展、治疗和预后均密切相关^[2]。改善 ISR 是预防和治疗高血压的中心环节^[3]。本文观察了高血压不同危险组患者服用替米沙坦 (telmisartan) 前后血压、空腹血糖 (fasting blood glycaemia, FPG)、空腹血浆胰岛素水平 (fasting insulin, FINS) 及胰岛素敏感指数 (insulin sensitivity index, ISI) 的变化,旨在探讨替米沙坦对高血压患者 ISR 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2009 年 5 月在本院门诊及住院的高血压患者 60 例,按 2005 年中国高血压防治指南诊断标准分为低危组 22 例,其中男 13 例,女 9 例,平均年龄 (57.2 ± 6.13) 岁,无吸烟及高脂血症者;中危组 20 例,其中男 12 例,女 8 例,平均年龄 (60.9 ± 8.28) 岁,吸烟 6 例,高脂血症 7 例;高危组 18 例,其中男 10 例,女 8 例,平均年龄 (63.6 ± 6.36) 岁,吸烟 10 例,高脂血症 11 例。对照组 20 例为健康体检者,其中男 12 例,女 8 例,平均年龄 (57.5 ± 5.32) 岁,吸烟 2 例,高脂血症 1 例。所有对象排除继发性高血压,急性心肌梗死,糖尿病及其他内分泌疾病,慢性心、肝、肾功能不全及严重心律失常者。治疗随访期间,凡未正规服药,服药种类自行变换,加服其他降压药或干预血脂、血糖代谢的药物者以及失访者予以排除。

1.2 方法 根据患者血压水平给予替米沙坦 80~160 mg/d,剂量以降血压效果而定,在开始治疗后 4 周内调整,疗程 12 周。全部病例于开始治疗当日及随诊治疗结束时固定时间、人员用水银血压计测患者休息 15 min 后坐位血压 3 次,取其平均值。于开始治疗当日及随诊治疗结束时分别检测患者禁食 10 h 以上的 FPG、FINS。测定 FPG 采用 GOD-PAP 法, FINS 检测采用放免法, ISI 用下式计算: $ISI = \ln[1/(FPG \times FINS)]$ 。

1.3 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用自身对照设计的 t 检验,两组间比较采用配对资料 t 检验,多组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 3 组高血压患者治疗前与对照组 FPG、FINS 和 ISI 比较 3 组高血压患者与对照组 FPG 比较无明显差异;3 组间 FINS 比较无明显差异,但均高于对照组 ($P < 0.01$);3 组间 ISI 比较无明显差异,但均低于对照组 ($P < 0.01$),见表 1。

2.2 3 组高血压患者治疗前、后血压比较 治疗前中、高危组患者血压均高于低危组 ($P < 0.05$),中、高危组血压相似。治疗后各组血压均显著下降,治疗前、后比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$);中、高危组降压幅度高于低危组 ($P < 0.01$),见表 2。

2.3 替米沙坦对 3 组高血压患者 FPG、FINS 和 ISI 的影响 替米沙坦对 3 组高血压患者的 FPG 无明显影响;可使低、中危组患者的 FINS 降低, ISI 增高 ($P < 0.01$),两组间 FINS、ISI 比

表 1 3 组高血压患者治疗前与对照组各参数比较($\bar{x} \pm s$)

检测项目	对照组	低危组	中危组	高危组
FPG(mmol/L)	4.98±0.56	5.08±0.54	5.14±0.47	5.18±0.51
FINS(mU/L)	12.36±3.13	20.94±4.53*	21.69±5.37*	22.78±4.76*
ISI	-4.12±0.26	-4.64±0.27*	-4.68±0.28*	-4.75±0.32*

* : $P < 0.01$, 与对照组比较。表 2 高血压各组治疗前、后血压水平($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

组别	SBP			DBP		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
低危组	151.46±5.13	132.09±4.67 ^Δ	19.36±5.02	82.64±8.32	72.23±8.95 ^Δ	10.41±2.75
中危组	156.90±8.58*	133.20±5.26 ^Δ	23.70±4.73**	89.70±10.58*	74.35±9.24 ^Δ	15.35±5.39**
高危组	161.22±8.91*	135.11±5.99 ^Δ	26.11±6.49**	92.56±11.73*	75.30±10.01 ^Δ	17.22±2.82**

* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, 与低危组比较; ^Δ : $P < 0.01$, 与治疗前比较。

较无差异;而对高危组患者的 FINS 和 ISI 无明显影响,见表 3。

表 3 高血压各组治疗前、后 FPG、FINS 及 ISI 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG(mmol/L)	FINS(mU/L)	ISI
低危组			
治疗前	5.08±0.54	20.94±4.54	-4.64±0.27
治疗后	5.01±0.49	17.54±4.36 ^Δ	-4.44±0.28 ^Δ
中危组			
治疗前	5.14±0.47	21.66±5.39	-4.68±0.28
治疗后	5.05±0.48	17.11±4.36 ^Δ	-4.42±0.24 ^Δ
高危组			
治疗前	5.13±0.45	22.78±4.76	-4.74±0.28
治疗后	5.11±0.40	21.80±4.75	-4.68±0.25

^Δ : $P < 0.01$, 与治疗前比较。

3 讨 论

ISR 是指机体组织细胞对胰岛素促进血糖摄取和利用了敏感性下降,使一定量的胰岛素产生的生物学效应低于正常水平,从而出现继发性高胰岛素血症。本研究结果显示,3 组高血压患者治疗前 FINS 及 ISI 组间比较无明显差异,但与对照组比较 FINS 显著升高,ISI 显著降低($P < 0.01$),表明高血压患者存在高胰岛素血症和 ISR。大量研究证实,ISR 和高胰岛素血症能导致血压升高^[4],其对高血压的影响可能与下列因素有关:(1)增加交感神经活性和血儿茶酚胺浓度^[5];(2)影响细胞膜离子转运,造成血管平滑肌细胞内 Ca^{2+} 离子浓度增加,引起血管收缩^[6];(3)促进血管平滑肌细胞增生,造成血管壁增厚,导致血管腔狭窄和血管弹性下降;(4)促进肾小管对钠和水的再吸收增加^[7],导致血容量和心排血量增加以及血管对血管紧张素 II 的反应性增高。

替米沙坦是一种强力高选择性血管紧张素 II (Ang II) 受体拮抗剂 (ARBs),半衰期长达 24 h,降压作用持久^[8]。近年来,大量研究证明替米沙坦具有独特的过氧化物体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 部分激动剂的功能,能激活脂肪、骨骼肌和肝脏 PPAR- γ 受体,促进胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用,因此替米沙坦是一种兼有部分 PPAR- γ 激动作用的 ARB 药^[9-11]。本文通过对不同危险组高血压患者服用替米沙坦治疗前、后对

比观察,结果显示服用替米沙坦 12 周后,3 组患者的血压均明显低于治疗前($P < 0.01$),中、高危组降压幅度明显,这可能与中、高危组患者服用替米沙坦剂量较大有关。

低、中危组患者经替米沙坦治疗后 FINS 降低,ISI 升高($P < 0.01$),治疗后两组间 FINS、ISI 比较无明显差异,而高危组患者治疗前、后 FINS 和 ISI 无明显差异,可见替米沙坦能改善低、中危组患者的 ISR,两组间改善作用无差异,而对高危组患者无此作用。替米沙坦改善 ISR 的可能机制:(1)扩张微血管和使新血管床开放,骨骼肌血流量和血流速度增加,使胰岛素介导的骨骼肌葡萄糖摄取和利用增加,胰岛素水平降低;(2)同时部分激活 PPAR- γ ,增加胰岛素敏感性,改善 ISR^[12-13]。替米沙坦在不同危险组中的不同效应,可能与高危组中肥胖者较多、血压升高相对严重、高脂血症以及吸烟者多等因素相关,而肥胖与 ISR 高度相关^[14],其还会加重 ISR^[15]。也可能与本研究样本量小、观察疗程短有关。

总之,替米沙坦具有明显的降压作用,并通过通过对 PPAR- γ 选择性的调控,在治疗剂量下还能改善低、中危组患者的 ISR,是一种较理想的抗高血压药物,特别适合于伴有 ISR 的高血压患者。

参考文献:

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:251-253.
- [2] Bonora E, Targher G, Zenere MB, et al. Relationship between fasting insulin and cardiovascular risk factors is already present in young men; the Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study[J]. Eur J Clin Invest, 1997,27:248-254.
- [3] Prasad A, Arshed A, Quyyumi, et al. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome[J]. Circulation, 2004,110(11):1507-1512.
- [4] Shimamoto K. Insulin resistance syndrome and hypertension[J]. Hokkaido Igaku Zasshi, 2000,75(1):9-14.
- [5] Mediratta S, Fozailoff A, Frishman WH, et al. Insulin resistance in systemic hypertension: pharmacotherapeutic implications[J]. J Clin Pharmacol, 1995,35(10):943-956.
- [6] Tedde R, Pala A, Melis A, et al. Hyperinsulinemia and hypertension. Do intestinal hormones play a (下转第 52 页)

2.2 4 组产妇寒战情况 各倍他米松组产妇比对照组产妇麻醉后寒战的发生率低($P < 0.05$), B_1 、 B_8 组比 B_2 组寒战发生率更低($P < 0.05$), B_1 组与 B_8 组寒战发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。寒战程度比较, 各倍他米松组比对照组轻($P < 0.05$), B_1 、 B_8 组比 B_2 组轻($P < 0.05$), B_1 组与 B_8 组寒战程度比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 4 组产妇寒战情况比较

组别	寒战情况(n)					总发生率(%)
	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	
C 组	16	1	3	4	6	46.7
B_2 组	22	1	2	3	2	26.7 [#]
B_1 组	29	1	0	0	0	3.3 ^{#*}
B_8 组	29	1	0	0	0	3.3 ^{#*}

[#]: $P < 0.05$, 与 C 组比较; * : $P < 0.05$, 与 B_2 组比较。

3 讨 论

蛛网膜下腔麻醉后导致术中寒战较为常见, 可能与麻醉、室温、体表散热、大量补液、手术创面热量散失及精神紧张等诸多因素相关。蛛网膜下腔麻醉下剖宫产术中产妇寒战发生率更高, 可能与少量羊水吸收入血和大量羊水流失带走热量等因素有关。术中寒战显著增加机体的代谢率、氧耗量和 CO_2 的生成量^[3], 有可能导致低氧血症、乳酸酸中毒等, 不利于产妇术后的恢复, 同时寒战影响手术操作和麻醉监测, 因此, 围术期积极地防治寒战十分必要。

倍他米松理化性质与地塞米松相似, 是地塞米松的差向异构体, 其不同点仅在于 C16 位的甲基为 β 位。药理作用也与地塞米松相似, 抗炎作用较地塞米松强。地塞米松是一种肾上腺皮质激素, 能够预防麻醉后寒战。目前未见应用倍他米松预防剖宫产产妇术中寒战的报道。本研究发现腰麻后应用 4 mg 以上倍他米松同样可以有效预防剖宫产产妇术中寒战, 可能与倍他米松具有降低身体中心与外周温度的差别、抑制炎症反应, 以及预防羊水致敏反应的作用有关。并且产前应用地塞米松

和倍他米松对胎儿的影响比较发现: 地塞米松和倍他米松均能减少新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的发生, 但是在降低新生儿死亡率、预防早产儿脑室周围白质软化(PVL)和促进神经行为发展等方面地塞米松作用不及倍他米松, 因此, 目前临床上更主张产前使用倍他米松^[4]。Dalziel 等^[5]报道产妇产前应用临床治疗剂量的倍他米松不影响新生儿以后的心理功能和健康等相关生活质量。因此剖宫产产前可安全使用临床治疗剂量的倍他米松。由于倍他米松可由乳汁排泄, 对母乳喂养婴儿可造成不良影响, 因此在同样疗效情况下应该选择较小剂量倍他米松。

总之, 倍他米松 4 mg 和 8 mg 静脉注射能够有效地预防腰硬联合麻醉后产妇的寒战反应, 综合比较, 倍他米松 4 mg 可能是一个更好的选择。

参考文献:

- [1] Teresa VG, Carmon RF. Shivering post epidural anesthesia: different doses of intravenous clonidine [J]. Can J Anesth, 2002, 49(Z1): 54A.
- [2] Wrench IJ, Sessler DI, Ward JEH, et al. Comparison between alfentanil, pethidine and placebo in treatment of post-anaesthetic shivering [J]. Br J Anaesth, 1997, 79(4): 541-542.
- [3] 刘怀清, 冉隆青, 刘祥平. 硬膜外和全麻期间体温变化对氧摄取量的影响 [J]. 重庆医学, 2006, 35(8): 681-683.
- [4] 王丽, 刘铭. 产前应用地塞米松和倍他米松对胎儿的影响 [J]. 山东医药, 2008, 48(34): 117-118.
- [5] Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, et al. Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomized controlled trial [J]. BMJ, 2005, 331(7518): 665.

(收稿日期: 2010-06-18 修回日期: 2010-09-09)

(上接第 50 页)

- role? [J]. Am J Hypertens, 1995, 8(2): 99-103.
- [7] 华毅. 二甲双胍、辛伐他汀对高血压伴胰岛素抵抗干预治疗对比 [J]. 海南医学, 2006, 17(8): 51.
 - [8] 黄宁. 替米沙坦对高血压伴糖耐量受损内皮细胞功能的影响 [J]. 海南医学, 2009, 20(2): 14-15.
 - [9] Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II: receptor antagonist with selective PPAR (γ)-Modulating activity [J]. Hypertension, 2004, 43(5): 993-1002.
 - [10] Pershadsingh HA, Kurtz TW. Insulin sensitizing effects of telmisartan: implications for treating insulin resistant hypertension and cardiovascular disease [J]. Diabetes Care, 2004, 27: 1015.
 - [11] Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity [J]. Circulation, 2004, 109(17):

2054-2057.

- [12] Yamagishi S, Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartan due to its unique PPAR- γ inducing property [J]. Med Hypotheses, 2005, 64(3): 476-478.
- [13] Bahadur O, Uzunlulu M, Oguz A, et al. Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome [J]. Hypertens Res, 2007, 30(1): 49-53.
- [14] 方超, 杨刚毅, 李伶, 等. 高脂诱导胰岛素抵抗大鼠糖代谢及血抵抗素、脂联素水平的变化 [J]. 重庆医学, 2006, 35(10): 865-867.
- [15] 万惠, 郭常辉, 唐欣, 等. 血浆 PAI-1 与胰岛素抵抗及脂质紊乱的相关性研究 [J]. 重庆医学, 2005, 34(1): 29-31.

(收稿日期: 2010-01-10 修回日期: 2010-05-19)