

· 论 著 ·

# 替米沙坦对部分中老年高血压病胰岛素抵抗及糖、脂代谢的影响

祝春华<sup>1</sup>, 舒荣文<sup>2</sup>, 刘志军<sup>1</sup>, 张严高<sup>1</sup>, 王留军<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 观察替米沙坦对部分中老年高血压病胰岛素抵抗及糖、脂代谢的影响。**方法** 选择中老年高血压病 80 例(年龄 $\geq 60$ 岁),口服替米沙坦治疗 8 周。治疗前、后观察患者的体重指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2hPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。**结果** 替米沙坦治疗后,患者的 BMI、SBP、DBP、FPG、2hPG、TG、TC、LDL-C、FINS、HOMA-IR 均显著下降( $P < 0.05$ ),HDL-C 显著提高( $P < 0.05$ )。**结论** 替米沙坦除了有较好的降压效果,还可以改善中老年高血压病患者胰岛素抵抗及糖、脂代谢异常,从而预防心脑血管疾病的发生。

**[关键词]** 替米沙坦;高血压病;胰岛素抵抗;代谢

**[中图分类号]** R544.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2012)03-0230-03

## Effect of telmisartan on insulin resistance and glucose and lipid metabolism in the middle-aged and elderly patients with hypertension

ZHU Chun-hua<sup>1</sup>, SHU Rong-wen<sup>2</sup>, LIU Zhi-jun<sup>1</sup>, ZHANG Yan-gao<sup>1</sup>, WANG Liu-Jun<sup>1</sup>. 1. Hangzhou Sanatorium of Nanjing Military Command, Hangzhou, Zhejiang 310007, China; 2. Department of Senile Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the effect of telmisartan on insulin resistance and glucose and lipid metabolism in the middle-aged and elderly patients with hypertension. **Methods** The middle-aged and elderly patients with hypertension (over 60 years old,  $n = 80$ ) were selected and given telmisartan for 8 weeks. Their body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting plasma glucose (FPG), 2 hours postprandial glucose (2hPG), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting insulin (FINS), and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) were observed before and after treatment. **Results** The patients, BMI, SBP, DBP, FPG, 2hPG, TG, TC, LDL-C, FINS, HOMA-IR were decreased significantly after treatment ( $P < 0.05$ ), while the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were increased significantly ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Besides the better antihypertensive effect, telmisartan can improved insulin resistance and glucose and lipid metabolism, in order to prevent cardiovascular and cerebrovascular diseases.

**[Key words]** telmisartan; hypertension; insulin resistance; metabolism

原发性高血压是严重威胁人类健康和生命的常见疾病,约有 50% 的高血压病患者存在不同程度的胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)<sup>[1]</sup>。中老年高血压病患者常合并心血管疾病的其他危险因素,如中心性肥胖、胰岛素抵抗、糖代谢紊乱及脂代谢异常。IR 是一个独立的心血管危险因子,它与高血压病的发生、发展、治疗和预后均密切相关<sup>[2]</sup>。近年来的

研究<sup>[3]</sup>显示,肾素-血管紧张素系统(RAS)是 IR 治疗的一个新靶点。血管紧张素 II 受体阻断剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)是目前临床广泛用来治疗高血压病及心血管疾病的一类药物。替米沙坦(telmisartan)是一种新的长效 ARB,它选择性抑制血管紧张素 II 的 1 型受体(AT1),有激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )的作用,从而改善胰岛素抵抗及糖、脂代谢紊乱<sup>[4]</sup>。本实验旨在探讨替米沙坦对中老年高血压病患者胰岛素抵抗和糖、脂代谢的影响。

**作者简介:** 祝春华(1971-),男,江西南昌人,本科,副主任医师,从事老年医学临床和科研工作

**作者单位:** 1. 310007 浙江杭州,南京军区杭州疗养院; 2. 210002 江苏南京,南京军区总医院干部保健科

**通讯作者:** 刘志军, E-mail: hziyy@vip.163.com

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2008 年 1 月至 2011 年 1 月在我院住院的原发性高血压病 80 例,均按 2005 年《中国高血压防治指南》(修订版)<sup>[5]</sup>的标准诊断,所有患者年龄≥60 岁,其中男 67 例,女 13 例,年龄 60~83 (69.8±7.3)岁。排除标准:①继发性高血压;②冠心病;③2 型糖尿病;④严重肝、肾功能不全;⑤正在服用降糖或调脂药物的患者;⑥垂体、甲状腺等内分泌疾病及免疫性和肿瘤性疾病;⑦急性感染等疾病。

1.2 方法 所有患者在低盐、低脂、戒烟酒基础上给予替米沙坦(商品名:美卡素,德国柏林格格翰公司生产)80 mg,1 次/d,疗程 8 周,已经服用降压药物的患者,经过 2 周的洗脱期后入组研究。同时观察治疗前后的身高、体重、血压(血压由专人用标准水银血压计测量上臂肱动脉血压,每周 3 次,取其平均值)、血糖、血脂、空腹胰岛素的变化,治疗过程中饮食和运动量与平时保持一致。

1.3 观察指标 测量开始接受治疗当天和 8 周后的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、身高、体重,并计算体重指数(BMI),BMI=体重/身高<sup>2</sup>(kg/m<sup>2</sup>);抽静脉血测定血糖[空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2hPG)]、血脂[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)](以上项目由日立 7100 全自动生化分析仪测定)及空腹胰岛素(FINS)(时间分辨免疫荧光法),并采用稳态模式评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR=[FPG(mmol/L)×FINS(μU/ml)]/22.5。

1.4 统计学处理 所有统计资料用 SPSS 11.5 统计软件包处理,计量资料呈正态分布的数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,治疗前后比较用配对 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者均顺利完成治疗,结果显示,经替米沙

坦治疗后,患者的 BMI、SBP、DBP、FPG、2hPG、TG、TC、LDL-C 均显著下降,有显著性差异(*P*<0.05),HDL-C 显著提高(*P*<0.05,表 1)。

3 讨论

原发性高血压患者常伴有 IR,高血压与 IR 互相影响,互相作用。改善 IR 对于高血压患者的预后意义重大。IR 是指机体组织细胞对胰岛素促进血糖摄取和利用的敏感性下降,使一定量的胰岛素产生的生物学效应低于正常水平。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;②影响细胞膜离子转运,造成血管平滑肌细胞内 Ca<sup>2+</sup> 离子浓度增加,引起血管收缩;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<sup>[6]</sup>,导致血容量和心排量增加以及血管对血管紧张素Ⅱ的反应性增高。存在 IR 时对胰岛素敏感的脂蛋白酶活性下降,极低密度脂蛋白(VLDL)和乳糜微粒(CM)分解减少,导致 TG 升高。另外,IR 使得胰岛素抑制脂肪组织释放游离脂肪酸的作用下降,导致进入肝脏的游离脂肪酸增多,继发性引起 VLDL 增加,从而导致内源性 TG 合成增加<sup>[7]</sup>。动物实验结果<sup>[8]</sup>表明,RAS 阻断剂能够改善胰岛素抵抗大鼠的糖脂代谢紊乱,降低 TG 水平。

随着对高血压病研究的深入,越来越多的人认识到高血压病是一个有多重危险因素所致,能够产生多种心血管损害的临床综合征,血压升高只是其中表现之一。有研究<sup>[9]</sup>显示中老年高血压病患者,特别是伴有肥胖者,其血糖、血脂及胰岛素抵抗水平均高于健康对照组,表明了代谢异常、胰岛素抵抗与高血压病的内在联系。老年中高血压病以血压波动较大、并发症多、致残、致死率高为特点,且其并发症的发生率及病死率均高于成年人。目前我国人口正逐渐老年化,故对于中老年高血压病的治疗必须加以重视和认真研究。在中老年高血压病治疗中,不仅要

表 1 中老年高血压病患者治疗前后各代谢指标变化( $\bar{x} \pm s$ )

时间	<i>n</i>	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)
治疗前	80	25.8±2.3	141.5±16.9	89.1±9.2	8.93±0.02	13.12±0.04
治疗后	80	23.2±1.9	120.5±14.7	74.1±4.3	6.31±0.03	8.97±0.07

TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HOMA-IR
3.79±0.07	5.50±1.15	0.95±0.23	3.28±0.93	3.2±1.2
1.43±0.51	3.87±0.81	1.33±0.43	2.31±0.79	2.3±0.9

胰岛素抵抗及血糖、血脂代谢的影响。

替米沙坦是长效血管紧张素 II 受体拮抗药 (ARB), 能特异性地阻断血管紧张素 II 与 AT1 受体的结合, 从而产生降压作用。其半衰期长达 24 h, 降压作用持久<sup>[10]</sup>。近年来, 大量的研究证明替米沙坦具有独特的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 部分激动剂的功能, 能激活脂肪、骨骼肌和肝脏 PPAR- $\gamma$  受体, 促进胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用, 是一种兼有部分 PPAR- $\gamma$  激动作用的 ARB。

本研究发现, 替米沙坦除了良好的降压作用, 还可以改善高血压病患者的胰岛素抵抗和糖、脂代谢, 可能机制为: ①扩张微血管和使新血管床开放, 使骨骼肌血流量和血流速度增加, 使胰岛素介导的骨骼肌摄取和利用葡萄糖增加, 胰岛素水平降低; ②部分激活 PPAR- $\gamma$ , 增加胰岛素的敏感性, 改善 IR<sup>[11-12]</sup>; ③使皮下脂肪细胞游离脂肪酸转化为 TG, 降低血浆游离脂肪酸, 改善脂质代谢, 使 TG 水平下降, HDL-C 水平上升; ④改善胰岛血流, 增加胰岛素敏感性, 减少肝脏胰岛素的清除以及促进脂肪细胞分化, 促进大脂肪细胞转变为小脂肪细胞, 增加胰岛素受体的数量, 从而进一步增加胰岛素的敏感性<sup>[13]</sup>。

综上所述, 替米沙坦不仅对治疗中老年高血压病疗效确切可靠, 而且可以改善中老年高血压病患者的胰岛素抵抗和糖、脂代谢, 可作为中老年高血压病患者的首选降压药物。

## 【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 fast-

ing 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(3): 248-254.

- [3] Malhotra A, Kang BP, Cheung S, et al. Angiotensin II promotes glucose induced activation of cardiac protein kinase cisozymes and phosphorylation of troponin I [J]: Diabetes, 2001, 50(11): 1918-1926.
- [4] Yamana A, Arita M, Furuta M, et al. The angiotensin II receptor blocker telmisartan improves insulin resistance and has beneficial effects in hypertensive patients with type 2 diabetes and poor glyce-mic control[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 82(1): 127-131.
- [5] 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: 22-27.
- [6] 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.
- [7] 朱姿英, 薛耀明. 高甘油三酯血症和 2 型糖尿病[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(3): 153-154.
- [8] 李杰, 赵卫华, 胡建. 替米沙坦对胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢和抵抗素表达的影响[J]. 山东医药, 2009, 49(24): 30-32.
- [9] Makita S, Abiko A, Naganuma Y, et al. Effects of telmisartan on adiponectin levels and body weight in hypertensive patients with glucose intolerance[J]. Metabolism, 2008, 57(10): 1473-1478.
- [10] 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.
- [11] Yamagishi S, Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartan due to its unique PPAR- $\gamma$ -inducing property[J]. Med Hypotheses, 2005, 64(3): 476-478.
- [12] Bahadir 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.
- [13] Savage DB, Tan GD, Acerini CL, et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ [J]. Diabetes, 2004, 52(7): 910-917.

(收稿日期: 2012-01-19; 修回日期: 2012-03-21)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)

(上接第 226 页)

- [14] Macchiarini P, Verhoye JP, Chapelier A, et al. Partial cricoideotomy with primary thyrotracheal anastomosis for postintubation subglottic stenosis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 121(1): 68-76.
- [15] Sandu K, Monnier P. Cricotracheal resection[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2008, 41(5): 981-998.
- [16] Ikonomidis C, George M, Jaquet Y, et al. Partial cricotracheal resection in children weighing less than 10 kilograms[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 142(1): 41-47.
- [17] Marulli G, Rizzardi G, Bortolotti L, et al. Single-staged laryngotracheal resection and reconstruction for benign strictures in adults[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008, 7(2): 227-230.
- [18] Rea F, Callegaro D, Loy M, et al. Benign tracheal and laryngotracheal stenosis: surgical treatment and results[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2002, 22(3): 352-356.
- [19] Ciccone AM, De Giacomo T, Venuta F, et al. Operative and non-operative treatment of benign subglottic laryngotracheal stenosis[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 26(4): 818-822.
- [20] Abbasidezfouli A, Akbarian E, Shadmehrb MB, et al. The etiological factors of recurrence after tracheal resection and reconstruction in post-intubation stenosis[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009, 9(3): 446-449.
- [21] George M, Ikonomidis C, Jaquet Y, et al. Partial cricotracheal resection in children: potential pitfalls and avoidance of complications[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2009, 141(2): 225-231.

(收稿日期: 2012-02-07; 修回日期: 2012-03-23)

(本文编辑: 黄攸生; 英文编辑: 王建东)