

不同治疗方案对高血压抗 AT1 受体抗体阳性病人疗效及 IFN - γ 、IL - 4 的影响



郎 玥, 孙 燕, 高洪云

摘要:目的 观察不同治疗方案对高血压抗 AT1 受体抗体(AT1-AA)阳性病人的疗效及干扰素- γ (IFN- γ)、白介素-4(IL-4)的影响。方法 选取我院收治的高血压 AT1-AA 阳性病人 98 例作为研究对象,按照治疗方案不同分为 A 组和 B 组,各 49 例。两组均给予常规降压治疗,在此基础上 A 组给予氯沙坦治疗,B 组给予伊那普利治疗。对比两组总有效率、血压水平,检测 IFN- γ 、IL-4 水平,统计不良反应发生率。结果 A 组总有效率 91.84%,显著高于 B 组的 75.51% ($P < 0.05$);治疗后两组舒张压(DBP)、收缩压(SBP)水平显著低于治疗前($P < 0.05$),且 A 组显著低于 B 组($P < 0.05$);治疗后两组 IFN- γ 、IL-4 水平显著低于治疗前($P < 0.05$),且 A 组显著低于 B 组($P < 0.05$);A 组不良反应发生率 6.12%,稍低于 B 组的 10.20%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 氯沙坦与伊那普利片均可用于治疗高血压 AT1-AA 阳性病人,但氯沙坦治疗能够更有效地改善 IFN- γ 、IL-4 水平,降低血压水平,提高临床疗效。

关键词:高血压;氯沙坦;伊那普利;抗 AT1 受体抗体阳性;干扰素- γ

中图分类号:R544.1 R255.3 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.03.027

高血压属于临床常见心血管疾病,近年来研究发现,抗 AT1 受体抗体(anti AT1 receptor antibody, AT1-AA)阳性病人发病率呈上升趋势,其在难治性高血压中所占比例高达 42.5%^[1]。如不能及时有效控制血压水平,可诱发脑卒中、冠心病等心脑血管疾病,甚至引起死亡,严重危及病人生命安全^[2]。目前 AT1 受体拮抗剂和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)均是临床治疗高血压 AT1-AA 阳性病人常用药物,但目前关于两者系统性抗压效果的报道较少^[3]。本研究选取 98 例高血压 AT1-AA 阳性病人作为研究对象,分别给予氯沙坦和伊那普利片进行对照试验,旨在为此类病人临床治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月—2017 年 1 月我院收治的高血压 AT1-AA 阳性病人 98 例作为研究对象,按照治疗方案不同分为 A 组和 B 组,每组 49 例。A 组,男 28 例,女 21 例;年龄 45~71(57.64 \pm 10.25)岁;病程 3~9(5.68 \pm 1.21)年;合并冠心病 12 例,糖尿病 7 例,高脂血症 5 例。B 组,男 26 例,女 23 例;年龄 43~70(57.42 \pm 10.16)岁;病程 2~10(5.59 \pm 1.17)年;合并冠心病 13 例,糖尿病 8 例,高脂血症 5 例。两组

一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:符合《中国高血压防治指南》^[4]中关于高血压的诊断标准,并经酶联免疫吸附试验法检测确诊为抗 AT1 抗体阳性;年龄 ≥ 40 岁;经医院伦理委员会批准,病人均知情同意。排除标准:对本研究所使用药物过敏者;合并严重心、肝、肾、脑等原发性疾病;近 3 个月内接受冠状动脉搭桥术或介入治疗者;合并恶性肿瘤;自身有免疫、内分泌等系统疾病;合并肺结核等传染性疾病;影响结果评估的视听、失语、认知等功能障碍。

1.3 方法 两组均给予常规降压治疗,苯磺酸氨氯地平片(规格:5 mg,批准文号:国药准字 H20020390,苏州东瑞制药有限公司),每次 5 mg,1 次/日。

A 组:给予氯沙坦(规格:50 mg,批准文号:国药准字 H20080371,扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司)治疗,每次 5 mg,1 次/日,持续治疗 4 周。

B 组:给予伊那普利(规格:10 mg,批准文号:国药准字 H31021938,上海现代制药股份有限公司)治疗,每次 10 mg,为 1 次/日,持续治疗 4 周。

1.4 观察指标 临床疗效:根据临床症状和血压范围进行评估。显效:头痛、眩晕等临床症状明显缓解,舒张压(DBP)或收缩压(SBP)下降分别超过 10 mmHg、20 mmHg,且降至正常范围;有效:头痛、眩晕等临床症状有所改善,DBP 下降 10~20 mmHg,或不超过 10 mmHg 但在正常范围内,或 DBP 下降超过 30 mmHg;无效:不符合上述标准。血压水平:分别于治疗前、治疗后使用血压测量仪测量病人 DBP、SBP 水平,均连续测量 3 次,取平均值为最终结果。干扰素- γ (inter-

基金项目 山东省医药卫生科技发展计划项目(No.2015WS0346)
作者单位 山东大学齐鲁医院东营分院(鸿港医院,山东东营 257000),E-mail:sdlangyue1982@163.com

引用信息 郎玥,孙燕,高洪云.不同治疗方案对高血压抗 AT1 受体抗体阳性病人疗效及 IFN- γ 、IL-4 的影响 [J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(3):418-420.

feron- γ , IFN- γ)、白介素-4(interleukin-4, IL-4): 治疗前后检测 IFN- γ 、IL-4 水平,采集清晨空腹时肘静脉血 5 mL,离心后分离血清,使用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法检测,操作步骤按照试剂盒说明书执行。不良反应发生率:观察病人治疗期间是否出现头晕、腹泻、过敏、胃肠道不适等不良反应。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,采用 t 检验;计数资料用率(%)描述,用 χ^2 检验。当 $P < 0.05$ 时为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 A 组总有效率为 91.84%,显著

高于 B 组的 75.51% ($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
A 组	49	32(65.31)	13(26.53)	4(8.16)	45(91.84)
B 组	49	26(53.06)	11(22.45)	12(24.49)	37(75.51)

注:两组总有效比较, $\chi^2 = 4.780, P = 0.029$

2.2 血压水平比较 治疗前两组 DBP、SBP 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后两组 DBP、SBP 水平低于治疗前 ($P < 0.05$),且 A 组显著低于 B 组 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 两组血压水平比较($\bar{x} \pm s$)

mmHg

组别	例数	DBP				SBP			
		治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P
A 组	49	98.68±10.29	83.57±8.21	8.035	0.004	158.64±12.32	123.25±7.21	17.355	0.000
B 组	49	99.13±10.34	87.64±8.16	6.106	0.011	157.35±12.27	129.47±7.25	13.694	0.000
t 值		-0.216	-2.461			0.519	-4.258		
P		0.829	0.016			0.605	0.012		

2.3 IFN- γ 、IL-4 水平比较 治疗前两组 IFN- γ 、IL-4 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后两组

IFN- γ 、IL-4 水平低于治疗前 ($P < 0.05$),且 A 组低于 B 组 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 两组 IFN- γ 、IL-4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

ng/L

组别	例数	IFN- γ				IL-4			
		治疗前	治疗后	t 值	P	治疗前	治疗后	t 值	P
A 组	49	268.46±32.52	176.32±15.24	17.959	0.000	33.26±8.25	19.68±6.22	9.201	0.000
B 组	49	269.37±32.19	194.53±15.13	14.729	0.000	32.97±8.16	25.43±6.21	5.147	0.012
t 值		0.139	-3.584			-0.175	-4.579		
P		0.890	0.011			0.861	0.023		

2.4 不良反应发生率比较 A 组出现头晕、腹泻、胃肠道不适各 1 例,不良反应发生率为 6.12%;B 组出现头晕、腹泻、过敏、胃肠道不适分别为 1 例、2 例、1 例、1 例,不良反应发生率为 10.20%,两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.544, P = 0.461$)。

3 讨论

高血压属于临床常见病多发病,其发病机制较为复杂,其中肾素-血管紧张素系统(RAS)发挥着重要作用,作为血压反馈控制系统,RAS 能够有效调节血压和血容量^[5]。血管紧张素 II (Ang II) 是 RAS 的核心因子,也是血管活性最强的内源性升压物质,能够主导性调节心血管系统,其主要由 Ang II 受体 1 型(AT1 受体)介导,二者结合后,可通过缩血管效应而提高血压水平,还可促使炎症、细胞等因子发挥作用,损伤血管内皮细胞,引起血管平滑肌增殖,并参与血管重塑,进

而导致动脉粥样硬化等并发症^[6-7]。有研究发现,高血压病人中存在 AT1-AA,且与免疫机制关系密切^[8]。免疫调节的核心是 Th 细胞,其被分为 Th1、Th2 细胞,前者产生 IFN- γ ,主要介导细胞免疫应答^[9]。后者产生 IL-4,主要介导体液免疫应答。正常情况下,Th1、Th2 细胞维持动态平衡,一旦失衡,则引起免疫性疾病^[10]。有研究发现,高血压 AT1-AA 阳性病人血清中,IFN- γ 、IL-4 水平明显高于健康人群^[11]。本研究结果也存在这一现象,推测此类病人中 Th1、Th2 细胞处于失衡状态,在外源性抗原刺激下,Th2 细胞功能亢进,促使 AT1-AA 产生。

伊那普利是 ACEI 抑制剂,对血管紧张素转化酶具有强烈的抑制作用,同时还能够阻断 Ang II 与其受体结合,通过防止血管收缩,促进全身血管舒张,达到降压效果^[12]。氯沙坦可抑制 Ang I 向 Ang II 转化,减

少 Ang II 生成,并降低其效应,对 AT1 - AA 与 AT1 受体结合起到间接刺激作用,增强 AT1 - AA 介导的升压效应。氯沙坦是 AT1 受体拮抗剂,对 AT1 受体与 Ang II 结合具有直接阻断作用,充分发挥降压作用^[13]。有研究表明,采用氯沙坦与伊那普利治疗高血压 AT1 - AA 阳性病人,氯沙坦降压效果更好^[14]。本研究结果显示:A 组总有效率、SBP、DBP 水平优于 B 组,与上述研究结果基本一致,提示氯沙坦用于治疗高血压 AT1 - AA 阳性病人,降压效果更确切。分析原因可能是氯沙坦能够直接阻断 T1 受体与 Ang II 结合,而伊那普利则是间接刺激 AT1 - AA 与 AT1 受体结合,因而氯沙坦降压效果更强。有研究分别采用氯沙坦和伊那普利治疗高血压 AT1 - AA 阳性病人,并对治疗后病人血清 IFN - γ 、IL - 4 水平进行检测,结果发现经氯沙坦治疗后病人血清 IFN - γ 、IL - 4 水平明显降低^[15]。本研究结果显示:A 组 IFN - γ 、IL - 4 水平优于 B 组,与上述研究结果相似,提示氯沙坦能够降低病人 IFN - γ 、IL - 4 水平。安全性是备受病人关注的焦点,本研究通过统计不良反应发生率,结果显示,两组不良反应发生率差异无统计学意义,但 A 组稍低于 B 组,提示氯沙坦治疗高血压 AT1 - AA 阳性病人安全性可能更好。

综上所述,氯沙坦与伊那普利用于治疗高血压 AT1 - AA 阳性病人,均具有降压效果,但氯沙坦能够更有效降低 DBP、SBP 水平,改善 IFN - γ 、IL - 4 水平,不良反应较少,临床疗效高。但由于本研究样本量限制,治疗时间较短,未对远期疗效进行追踪观察,研究结果可能存在偏差,今后将进一步扩大研究样本量,延长随访时间进行深入探讨。

参考文献:

[1] 冷良,刘卫红.厄贝沙坦治疗 AT1 - AA 阳性高血压肾病患者的临床疗效[J].中国临床研究,2017,30(2):194 - 196.
 [2] 程征,周子华,陈玺军.高血压患者血压节律与抗 AT - 1 受体自身抗体及临床常见指标的相关性探讨[J].临床心血管病杂志,2016,32(8):806 - 810.

[3] GÜNTHER J,KILL A,BECKER M O, *et al* .Angiotensin receptor type 1 and endothelin receptor type A on immune cells mediate migration and the expression of IL - 8 and CCL18 when stimulated by autoantibodies from systemic sclerosis patients[J].Arthritis Research &Therapy,2014,16(2):R65.
 [4] 刘力生.中国高血压防治指南 2010[J].中华心血管病杂志,2011,39(7):701 - 708.
 [5] 张春杰,徐璐.洛汀新和缬沙坦对原发性高血压肾素-血管紧张素系统影响研究[J].社区医学杂志,2014,12(16):10 - 12.
 [6] 孙艳香,冯力,袁勇,等.血管紧张素 II 1 型受体自身抗体与动脉粥样硬化斑块局部炎症的关系[J].中国动脉硬化杂志,2017,25(2):134 - 139.
 [7] 李广辉,赖耀文,杨亚鹏.缬沙坦在高血压伴持续房颤治疗中对于炎症因子影响的临床研究[J].中国现代药物应用,2015,9(5):89 - 90.
 [8] FUSS A,HOPE C M,DEAYTON S, *et al* .C4d - negative antibody - mediated rejection with high anti - angiotensin II type I receptor antibodies in absence of donor - specific antibodies[J].Nephrology,2015,20(7):467 - 473.
 [9] 张青,金梅花.阿托伐他汀钙对高血压患者的治疗作用及血清中细胞因子 TNF - α 、CRP、IL - 4 和 IL - 10 的影响[J].当代医学,2011,17(29):3 - 5.
 [10] 董永涛,杨叶华,朱启林.培哚普利对高血压病患者血清 IL - 4 及 IL - 13 影响的研究[J].热带医学杂志,2014,14(7):916 - 918.
 [11] 赵林双,向光大,徐琳,等.难治性高血压合并糖耐量减低 AT - 1 受体自身抗体阳性患者降压疗效临床观察[J].华南国防医学杂志,2008,22(2):30 - 34.
 [12] 王菲.卡托普利片联合珍菊降压片治疗老年患者原发性高血压的临床疗效观察[J].现代药物与临床,2014,29(3):278 - 281.
 [13] 方晓江,钱宝庆.坎地沙坦与氯沙坦治疗原发性高血压的疗效及对肾脏的保护作用[J].实用药物与临床,2014,17(6):688 - 691.
 [14] 魏宇森,廖玉华,王敏,等.抗 AT - 1 受体自身抗体阳性难治性高血压氯沙坦与伊那普利降压疗效交叉对比试验[J].中国医院药学杂志,2006,26(9):1111 - 1114.
 [15] 陈芬,廖玉华,周子华,等.高血压患者抗 AT1 受体自身抗体与白细胞介素 - 4、干扰素 - γ 的关系探讨[J].临床心血管病杂志,2009,25(4):266 - 268.

(收稿日期:2017 - 08 - 15)
 (本文编辑 王雅洁)