

· 论著 ·

# 坎地沙坦与厄贝沙坦联合二甲双胍治疗非糖尿病肥胖型高血压患者临床疗效及对血管内皮功能影响的多中心联合随机对照研究

蒲静<sup>1</sup>, 王秋林<sup>1</sup>, 王沛坚<sup>1</sup>, 侯霖芯<sup>1</sup>, 王强<sup>2</sup>, 李俊哲<sup>3</sup>, 蒲云飞<sup>4</sup>, 周鹏<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 比较坎地沙坦与厄贝沙坦联合二甲双胍治疗非糖尿病肥胖型高血压患者的临床疗效及对血管内皮功能的影响。**方法** 选取2016年1月—2017年1月成都医学院第一附属医院心血管内科、中国人民解放军西部战区总医院心血管内科、广东省中医院心脏中心、重庆市第三人民医院收治的非糖尿病肥胖型高血压患者500例,采用随机数字表法分为C+M组和I+M组,每组250例,其中C+M组患者脱落6例,I+M组患者脱落7例。在常规干预基础上,C+M组患者给予坎地沙坦联合二甲双胍治疗,I+M组患者给予厄贝沙坦联合二甲双胍治疗;两组患者均连续治疗24周。比较两组患者治疗后血压达标率,治疗前后血压、心率、体质指数(BMI)、腰围、血脂指标〔包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)〕、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及血管内皮功能指标〔包括内皮依赖性血流介导的舒张反应(FMD)及非内皮依赖性硝酸甘油介导的舒张反应(NID)〕,并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** (1)治疗后两组患者血压达标率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(2)两组患者治疗前收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率、BMI、腰围及治疗后心率、腰围比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后C+M组患者SBP、DBP、BMI低于I+M组( $P<0.05$ )。(3)两组患者治疗前TC、TG、LDL-C、HDL-C、HOMA-IR及治疗后LDL-C、HDL-C比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后C+M组患者TC、TG、HOMA-IR低于I+M组( $P<0.05$ )。(4)治疗前两组患者FMD、NID及治疗后NID比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后C+M组患者FMD高于I+M组( $P<0.05$ )。(5)两组患者治疗期间均未出现严重不良反应。**结论** 坎地沙坦联合二甲双胍与厄贝沙坦联合二甲双胍对非糖尿病肥胖型高血压患者的血压控制效果相当,但与厄贝沙坦联合二甲双胍相比,坎地沙坦联合二甲双胍可更有效地降低患者血压,改善患者体脂分布、血脂代谢、血管内皮功能,减轻患者胰岛素抵抗,且安全性较高。

**【关键词】** 高血压;肥胖症;坎地沙坦;厄贝沙坦;二甲双胍;治疗结果

**【中图分类号】** R 544.1 R 723.14 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.11.008

蒲静, 王秋林, 王沛坚, 等.坎地沙坦与厄贝沙坦联合二甲双胍治疗非糖尿病肥胖型高血压患者临床疗效及对血管内皮功能影响的多中心联合随机对照研究[J].实用心脑血管病杂志, 2018, 26(11): 32-36, 41. [www.syxnf.net]

PU J, WANG Q L, WANG P J, et al.Clinical effect on non-diabetic obesity-related hypertension and impact on vascular endothelial function between candesartan and irbesartan based on metformin: a multi-center randomized controlled study [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(11): 32-36, 41.

## Clinical Effect on Non-diabetic Obesity-related Hypertension and Impact on Vascular Endothelial Function between Candesartan and Irbesartan Based on Metformin: a Multi-center Randomized Controlled Study

PU Jing<sup>1</sup>, WANG Qiu-lin<sup>1</sup>, WANG Pei-jian<sup>1</sup>, HOU Ji-xin<sup>1</sup>, WANG Qiang<sup>2</sup>, LI Jun-zhe<sup>3</sup>, PU Yun-fei<sup>4</sup>, ZHOU Peng<sup>1</sup>

1.Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College (Key Laboratory for Aging and Vascular Homeostasis of Sichuan Provincial Universities), Chengdu 610500, China

2.Department of Cardiovascular Medicine, Chinese PLA General Hospital of the Western Theater Command, Chengdu 610083, China

3.Heart Center of Guangdong Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510120, China

4.Department of Cardiovascular Medicine, the Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400013, China

Corresponding author: ZHOU Peng, E-mail: ap216g@163.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81641058); 四川省教育厅基金资助项目(16ZB0270); 四川省卫生计生委科研项目(16PJ108)

1.610500 四川省成都市, 成都医学院第一附属医院心血管内科 “衰老与血管稳态”四川省高校重点实验室 2.610083 四川省成都市, 中国人民解放军西部战区总医院心血管内科 3.510120 广东省广州市, 广东省中医院心脏中心 4.400013 重庆市第三人民医院心血管内科

通信作者: 周鹏, E-mail: ap216g@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare the clinical effect on non-diabetic obesity-related hypertension and impact on vascular endothelial function between candesartan and irbesartan based on metformin. **Methods** From January 2016 to January 2017, a total of 500 patients with non-diabetic obesity-related hypertension were selected in the Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, the Department of Cardiovascular Medicine, Chinese PLA General Hospital of the Western Theater Command, Heart Center of Guangdong Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, and the Third People's Hospital of Chongqing, and they were divided into C+M group and I+M group according to random number table, each of 250 cases, thereinto 6 cases in C+M group and 7 cases in I+M group quit midway. Based on conventional intervention, patients in C+M group received candesartan combined with metformin, while patients in I+M group received irbesartan combined with metformin; both groups continuously treated for 24 weeks. Blood pressure control rate after treatment, blood pressure, heart rate, BMI, waistline, blood lipid index (including TC, TG, LDL-C and HDL-C), HOMA-IR and index of vascular endothelial function (including FMD and NID) before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was observed during treatment. **Results** (1) NO statistically significant differences of blood pressure control rate was found between the two groups ( $P>0.05$ ). (2) No statistically significant differences of SBP, DBP, heart rate, BMI or waistline was found between the two groups before treatment, nor was heart rate or waistline after treatment ( $P>0.05$ ), while SBP, DBP and BMI in C+M group were statistically significantly lower than those in I+M group after treatment ( $P<0.05$ ). (3) No statistically significant differences of TC, TG, LDL-C, HDL-C or HOMA-IR was found between the two groups before treatment, nor was LDL-C or HDL-C after treatment ( $P>0.05$ ), while TC, TG, HOMA-IR in C+M group was statistically significantly lower than that in I+M group ( $P<0.05$ ). (4) No statistically significant differences of FMD or NID was found between the two groups before treatment, nor was NID after treatment ( $P>0.05$ ), while FMD in C+M group was statistically significantly higher than that in I+M group ( $P<0.05$ ). (5) No one in the two groups occurred any serious adverse reactions. **Conclusion** Candesartan combined with metformin has similar blood pressure control effect and anti-hyperlipidemic effect, but compared with irbesartan combined with metformin, candesartan combined with metformin can more effectively reduce the blood pressure and insulin resistance, is more helpful to improve the body fat distribution, blood lipid metabolism and vascular endothelial function, with relatively high safety.

**【Key words】** Hypertension; Obesity; Candesartan; Irbesartan; Metformin; Treatment outcome

随着经济的发展,我国肥胖和高血压的患病率逐年升高,也明显增加心血管疾病发生风险<sup>[1]</sup>。由于肥胖(尤其是腹型肥胖)可以导致胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗与高血压及血脂、血糖等代谢异常关系密切<sup>[2]</sup>,因此,肥胖型高血压的流行病学、病理生理机制、治疗及预后的研究也逐渐受到重视。但肥胖型高血压的治疗尚缺乏相关指南<sup>[3]</sup>。目前临床治疗高血压药物较多,其中坎地沙坦和厄贝沙坦作为较新型的血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)类药物在临床中应用日趋广泛。研究显示,ARB类药物除降压之外还具有改善代谢的作用<sup>[4]</sup>,二甲双胍除改善代谢之外还具有降压作用<sup>[5]</sup>。本研究旨在比较坎地沙坦与厄贝沙坦联合二甲双胍治疗非糖尿病肥胖型高血压患者的临床疗效及其对血管内皮功能影响,以为临床用药选择提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)符合《中国高血压防治指南2010》<sup>[6]</sup>中高血压的诊断标准,且两周内未接受降压治疗者:140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa) $\leq$ 收缩压(SBP) $<180$  mm Hg,或90 mm Hg $\leq$ 舒张压(DBP) $<110$  mm Hg;两周内接受降压治疗者:

SBP $<180$  mm Hg,且DBP $<110$  mm Hg;(3)符合2003年《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》中肥胖的诊断标准<sup>[7]</sup>,即体质指数(BMI) $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>,腰围 $\geq 90$  cm(男性)或 $\geq 80$  cm(女性);(4)依从性好并配合本项研究。

1.1.2 排除标准 (1)基线检查时空腹血糖(FPG) $\geq 7.0$  mmol/L或糖负荷后2 h血糖(2 hPG) $\geq 11.1$  mmol/L;(2)对本研究所用药物过敏或有禁忌证者;(3)纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅱ~Ⅳ级、心力衰竭或心肌梗死、脑卒中等心血管疾病者;(4)合并急性感染、肿瘤和严重心律失常者;(5)有精神障碍及药物或酒精成瘾者;(6)肝功能明显异常或有肝病病史,如天冬氨酸氨基转移酶(AST)或丙氨酸氨基转移酶(ALT)高于正常参考范围上限值的2倍,肝硬化、肝性脑病病史、食管静脉曲张史或门静脉分流史;(7)有肾功能损伤或肾病病史,如血清肌酐水平高于参考范围上限的1.5倍、透析史或肾病综合征病史;(8)妊娠期或哺乳期妇女;(9)正在参与其他研究以及难以完成随访者。

1.2 一般资料 选取2016年1月—2017年1月成都医学院第一附属医院心血管内科、中国人民解放军西部战区总医院心血管内科、广东省中医院心脏中心、重庆

市第三人民医院收治的非糖尿病肥胖型高血压患者 500 例，采用随机数字表法分为 C+M 组和 I+M 组，每组 250 例，其中 C+M 组患者脱落 6 例（失访 3 例，效果不佳要求退出 3 例），I+M 组患者脱落 7 例（失访 4 例，拒绝用药 3 例）。两组患者年龄、性别、病程比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ，见表 1)，具有可比性。所有患者签署知情同意书，本研究获得成都医学院第一附属医院、中国人民解放军西部战区总医院、广东省中医院、重庆市第三人民医院医学伦理委员会审核批准。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 (男/女)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)
C+M 组	244	56.4 ± 7.5	127/117	3.8 ± 2.1
I+M 组	243	57.3 ± 8.1	123/120	4.1 ± 1.9
$t(\chi^2)$ 值		0.782	0.348 <sup>a</sup>	0.259
P 值		0.439	0.732	0.813

注：<sup>a</sup>为  $\chi^2$  值

1.3 治疗方法 两组患者均给予常规干预，即严格限制钠盐摄入量并进行适当锻炼，近两周内接受降压治疗者立即停用或逐渐减量至停用（药物洗脱期）。C+M 组患者给予坎地沙坦联合二甲双胍治疗，其中坎地沙坦酯片（广州白云山天心制药股份有限公司生产，国药准字 H20051217）口服，1 片 / 次，1 次 / d；盐酸二甲双胍片（中美上海施贵宝制药有限公司生产，国药准字 H20023371）口服，1 片 / 次，2 次 / d。I+M 组患者给予厄贝沙坦联合二甲双胍治疗，其中二甲双胍用法、用量同对照组；厄贝沙坦片（杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司生产，国药准字 H20040494）口服，1 片 / 次，1 次 / d。两组患者均连续治疗 24 周。

1.4 观察指标

1.4.1 血压达标率 比较两组患者治疗后血压达标率，以 <65 岁患者清晨血压 <140/90 mm Hg 或 ≥ 65 岁患者清晨收缩压 <150 mm Hg 为血压达标。

1.4.2 血压、心率、肥胖指标 两组患者治疗前后由专人测量坐位血压、心率、身高、体质量、腰围，均测量 3 次取平均值。体质指数 (BMI) = 体质量 / 身高<sup>2</sup>。

1.4.3 血脂指标、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 采集两组患者治疗前后清晨空腹静脉血 5 ml，3 000 r/min 离心 10 min（离心半径 13.5 cm），取上层血清，采用均相酶免疫测定法检测总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平；采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖；采用化学发光法检测空腹胰岛素， $HOMA-IR = \text{空腹血$

糖 (mmol/L) × 空腹胰岛素 (mU/L) / 22.5。

1.4.4 血管内皮功能 患者停用可能影响血管内皮功能药物 24 h 后，由经验丰富的超声技师采用无创血管外超声检测肱动脉内皮功能<sup>[8]</sup>，包括肱动脉内皮依赖性血流介导的舒张反应 (FMD) 及非内皮依赖性硝酸甘油介导的舒张反应 (NID)，计算公式： $FMD = (D1 - D0) / D0 \times 100\%$ ， $NID = (D2 - D0) / D0 \times 100\%$ ，其中 D0 为肱动脉基础内径，D1 为反应性充血时肱动脉内径，D2 为肱动脉内径；同一患者每次选取同一位置进行测量。

1.4.5 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析，计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，组间比较采用两独立样本  $t$  检验，组内比较采用配对  $t$  检验；计数资料分析采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压达标率 治疗后 C+M 组、I+M 组患者血压达标率分别为 79.1% (193/244)、78.2% (190/243)，差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.013$ ,  $P = 0.920$ )。

2.2 血压、心率、BMI、腰围 两组患者治疗前 SBP、DBP、心率、BMI、腰围及治疗后心率、腰围比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；治疗后 C+M 组患者 SBP、DBP、BMI 低于 I+M 组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者 SBP、DBP、BMI 低于治疗前，腰围短于治疗前，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ，见表 2)。两组患者 SBP 和 DBP 均随治疗时间延长而呈下降趋势，但主要降幅在前 4 周，详见图 1。

2.3 血脂指标及 HOMA-IR 两组患者治疗前 TC、TG、LDL-C、HDL-C、HOMA-IR 及治疗后 LDL-C、HDL-C 比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；治疗后 C+M 组患者 TC、TG、HOMA-IR 低于 I+M 组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者 HOMA-IR 低于治疗前，且 C+M 组患者 TC、TG 低于治疗前，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ，见表 3)。

2.4 血管内皮功能指标 两组患者治疗前 FMD、NID 及治疗后 NID 比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；治疗后 C+M 组患者 FMD 高于 I+M 组，差异有统计学意义

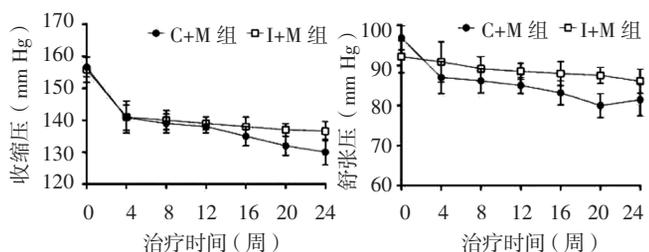


图 1 两组患者治疗后收缩压和舒张压变化趋势  
Figure 1 Changes in SBP and DBP in the two groups after treatment

表2 两组患者治疗前后血压、心率、BMI、腰围比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of blood pressure, heart rate, BMI and waistline between the two groups before and after treatment

组别	例数	SBP (mm Hg)		DBP (mm Hg)		心率 (次/min)		BMI (kg/m <sup>2</sup> )		腰围 (cm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
C+M 组	244	156 ± 13	128 ± 12 <sup>a</sup>	97 ± 6	81 ± 10 <sup>a</sup>	77.3 ± 9.1	72.4 ± 6.3	29.5 ± 1.0	25.8 ± 1.8 <sup>a</sup>	100.8 ± 3.5	83.6 ± 6.5 <sup>a</sup>
I+M 组	243	157 ± 14	135 ± 12 <sup>a</sup>	98 ± 6	86 ± 8 <sup>a</sup>	78.3 ± 8.8	73.1 ± 7.1	30.1 ± 1.0	27.5 ± 1.0 <sup>a</sup>	99.8 ± 4.2	84.8 ± 7.2 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.149	-2.189	-1.018	-2.014	-0.144	-0.323	1.203	-2.115	0.819	0.608
<i>P</i> 值		0.882	0.036	0.306	0.041	0.885	0.747	0.251	0.035	0.406	0.358

注: SBP=收缩压, DBP=舒张压, BMI=体质指数; 与治疗前比较, <sup>a</sup>*P*<0.05表3 两组患者治疗前后血脂指标及 HOMA-IR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of blood lipid index and HOMA-IR between the two groups before and after treatment

组别	例数	TC (mmol/L)		TG (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)		HDL-C (mmol/L)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
C+M 组	244	5.29 ± 0.81	4.72 ± 0.58 <sup>a</sup>	1.96 ± 0.43	1.72 ± 0.47 <sup>a</sup>	3.58 ± 0.81	3.41 ± 0.58	1.18 ± 0.35	1.13 ± 0.31	8.45 ± 2.54	4.59 ± 2.70 <sup>a</sup>
I+M 组	243	5.27 ± 0.92	4.91 ± 0.53	1.94 ± 0.51	1.82 ± 0.38	3.54 ± 0.78	3.40 ± 0.65	1.19 ± 0.27	1.16 ± 0.25	8.78 ± 2.42	6.07 ± 3.17 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.579	1.261	1.389	2.581	0.376	0.341	1.028	1.190	1.375	2.311
<i>P</i> 值		0.353	<0.001	0.168	<0.001	0.707	0.720	0.305	0.231	0.170	0.027

注: TC=总胆固醇, TG=三酰甘油, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇, HOMA-IR=胰岛素抵抗指数; 与治疗前比较, <sup>a</sup>*P*<0.05

义 (*P*<0.05)。治疗后两组患者 FMD 高于治疗前, 差异有统计学意义 (*P*<0.05, 见表 4)。

表4 两组患者治疗前后血管内皮功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ , %)

Table 4 Comparison of index of vascular endothelial function between the two groups before and after treatment

组别	例数	FMD		NID	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
C+M 组	244	5.13 ± 0.82	8.10 ± 1.20 <sup>a</sup>	12.50 ± 2.80	13.60 ± 2.50
I+M 组	243	5.19 ± 0.75	6.30 ± 1.50 <sup>a</sup>	12.20 ± 3.10	13.20 ± 2.70
<i>t</i> 值		0.570	-2.478	0.974	0.741
<i>P</i> 值		0.351	0.012	0.320	0.459

注: FMD=内皮依赖性血流介导的舒张反应, NID=非内皮依赖性硝酸甘油介导的舒张反应; 与治疗前比较, <sup>a</sup>*P*<0.05

2.5 不良反应 I+M 组患者分别在第 4 周、第 12 周有 2 例患者出现局部荨麻疹, 后自行消失, 临床判断可能与药物无关。两组患者治疗期间均未出现严重不良反应。

### 3 讨论

高血压是临床最为常见的心血管疾病之一, 与动脉粥样硬化密切相关, 威胁人们生命健康<sup>[1, 8]</sup>。既往研究发现, 血管内皮功能受损在高血压发病过程中具有重要作用<sup>[9-10]</sup>。此外, 多项研究显示, 肥胖人群更容易发生高血压, 以各种肥胖指标 (BMI、腰围、腹内脂肪堆积) 评定的肥胖程度均与血压有较好的相关性<sup>[11-12]</sup>。

肥胖与高血压合并存在, 相互影响, 进一步加重了心血管系统损伤。目前, 许多前瞻性研究显示, 随着肥胖程度的增加, 更易发生糖尿病、高脂血症、高血压、动脉粥样硬化及外周血管病变, 病死率也逐渐升高<sup>[12-14]</sup>。因此, 不仅要关注高血压患者血压水平, 控制肥胖亦是一个至关重要的治疗靶点。

坎地沙坦和厄贝沙坦均属 ARB 类新型降压药物, 可通过选择性地阻断血管紧张素 II 与血管紧张素转换酶受体 1 结合而抑制血管收缩和醛固酮释放, 进而发挥降压作用; 此外, 其还可降低交感神经兴奋性, 延缓血管平滑肌重构, 改善血管内皮功能以及血管僵硬程度, 防止动脉粥样硬化形成<sup>[15-16]</sup>。本研究结果显示, 两组患者治疗后血压达标率间无明显差异, 而治疗后 C+M 组患者 SBP、DBP 低于 I+M 组, 表明坎地沙坦联合二甲双胍与厄贝沙坦联合二甲双胍对非糖尿病肥胖型高血压患者的血压控制效果相当, 但与厄贝沙坦联合二甲双胍相比, 坎地沙坦联合二甲双胍可更有效地降低非糖尿病肥胖型高血压患者血压; 治疗后 C+M 组患者 TC、TG 低于 I+M 组, 组内比较发现, C+M 组患者 TC、TG 低于治疗前, 表明与厄贝沙坦联合二甲双胍相比, 坎地沙坦联合二甲双胍可更有效地改善非糖尿病肥胖型高血压患者血脂代谢, 与既往研究结果一致<sup>[17-18]</sup>。

本研究结果显示, 治疗后两组患者 BMI、腰围、HOMA-IR 低于治疗前, 且治疗后 C+M 组患者 BMI、

HOMA-IR 低于 I+M 组, 表明与厄贝沙坦联合二甲双胍相比, 坎地沙坦联合二甲双胍可更有效地改善非糖尿病肥胖型高血压患者体脂分布, 减轻胰岛素抵抗, 分析其主要原因可能如下: 坎地沙坦、厄贝沙坦均可阻断血管紧张素 II 与相应受体结合并促进骨骼肌葡萄糖转运及葡萄糖转运载体 T4 表达, 有利于减轻胰岛素抵抗<sup>[19-20]</sup>, 因此两组患者治疗后 BMI、腰围、HOMA-IR 均降低; 此外, 厄贝沙坦可能通过激活过氧化脂质体增殖激活受体  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 而促进该受体依赖的脂肪细胞分化, 继而改善胰岛素敏感性<sup>[21]</sup>, 但坎地沙坦除能激活 PPAR- $\gamma$  外, 还可激活 PPAR delta, 因此治疗后 C+M 组患者 BMI、HOMA-IR 低于 I+M 组<sup>[22]</sup>。

本研究结果还显示, 治疗后两组患者 FMD 高于治疗前, 且 C+M 组患者 FMD 高于 I+M 组, 与 MATSUI 等<sup>[23]</sup> 研究结果基本一致, 表明坎地沙坦与厄贝沙坦联合二甲双胍均可有效改善非糖尿病肥胖型高血压患者血管内皮功能, 但与厄贝沙坦联合二甲双胍相比, 坎地沙坦联合二甲双胍可更有效地改善患者血管内皮功能, 但其具体作用机制目前尚不清楚, 有待于今后进一步深入研究。本研究结果还显示, 治疗期间两组患者均未出现严重不良反应, 与既往研究结果一致<sup>[17]</sup>, 提示坎地沙坦与厄贝沙坦联合二甲双胍治疗非糖尿病肥胖型高血压患者的安全性较高, 较适宜长期应用。

综上所述, 坎地沙坦联合二甲双胍与厄贝沙坦联合二甲双胍对非糖尿病肥胖型高血压患者的血压控制效果相当, 但与厄贝沙坦联合二甲双胍相比, 坎地沙坦联合二甲双胍可更有效地降低患者血压, 改善患者体脂分布、血脂代谢、血管内皮功能, 减轻患者胰岛素抵抗, 且安全性较高, 值得临床推广应用; 但本研究观察时间较短, 未探讨上述药物联合治疗对内脏脂肪消退等的影响, 易未能阐明坎地沙坦联合二甲双胍可更有效地改善患者血管内皮功能的作用机制, 仍有待今后进行前瞻性研究进一步探讨。

作者贡献: 周鹏、蒲静进行文章的构思与设计; 周鹏、王秋林、蒲静进行研究的实施与可行性分析、统计学处理、论文修订; 蒲静撰写论文; 蒲静、侯霖蕊、王强、李俊哲、蒲云飞进行数据收集与整理; 蒲静、周鹏进行结果的分析与解释; 王沛坚、周鹏、蒲静进行英文的修订; 周鹏负责文章的质量控制、审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1-8.DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.01.001.
- [2] PAGE M M, JOHNSON J D.Mild Suppression of Hyperinsulinemia

- to Treat Obesity and Insulin Resistance [J].Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(6): 389-399.DOI: 10.1016/j.tem.2018.03.018.
- [3] ESLER M, LAMBERT G, SCHLAICH M, et al.Obesity paradox in hypertension: Is this because sympathetic activation in obesity-hypertension takes a benign form?[J].Hypertension, 2018, 71(1): 22-33.DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09790.
- [4] JORDAN J, STINKENS R, JAX T, et al.Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity and hypertension [J].Clin Pharmacol Ther, 2017, 101(2): 254-263.DOI: 10.1002/cpt.455.
- [5] THOMOPOULOS C, KATSIMAGKLIS G, MAKRIS T.Metformin and blood pressure lowering: a questioned association [J]. J Hypertens, 2017, 35(1): 27-28.DOI: 10.1097/HJH.0000000000001146.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南 2010[J].中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.07.002.
- [7] 董涛, 刘亚丽, 顾海英, 等.秦皇岛市机关工作人员超重、肥胖及血脂异常发生情况的调查分析[J].实用心脑血管病杂志, 2016, 24(4): 74-76.
- [8] BAUM C, JOHANNSEN S S, ZELLER T, et al.ADMA and arginine derivatives in relation to non-invasive vascular function in the general population [J].Atherosclerosis, 2016, 244: 149-156.DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.101.
- [9] STRZYZ P.Metabolism: A metabolic switch of fate [J].Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(4): 211.DOI: 10.1038/nrm.2018.14.
- [10] ROSSI G P, SECCIA T M, BARTON M, et al.Endothelial factors in the pathogenesis and treatment of chronic kidney disease Part II: Role in disease conditions a joint consensus statement from the European Society of Hypertension Working Group on Endothelin and Endothelial Factors and the Japanese Society of Hypertension [J].J Hypertens, 2018, 36(3): 462-471.DOI: 10.1097/HJH.0000000000001600.
- [11] ESLER M, LAMBERT G, SCHLAICH M, et al.Obesity paradox in hypertension: Is this because sympathetic activation in obesity-hypertension takes a benign form?[J].Hypertension, 2018, 71(1): 22-33.DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09790.
- [12] PRICE A J, CRAMPIN A C, AMBERBIR A, et al.Prevalence of obesity, hypertension, and diabetes, and cascade of care in sub-Saharan Africa: a cross-sectional, population-based study in rural and urban Malawi [J].Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(3): 208-222.DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30432-1.
- [13] AHAMAD M G, AHMED M F, UDDIN M Y.Clustering as Data Mining Technique in Risk Factors Analysis of Diabetes, Hypertension and Obesity [J].European Journal of Engineering Research and Science, 2016, 1(6): 88-93.
- [14] DONG Y, MA J, SONG Y, et al.Secular trends in blood pressure and overweight and obesity in Chinese boys and girls aged 7 to 17 years from 1995 to 2014 [J].Hypertension, 2018, 72(2): 298-305.DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11291.

(下转第 41 页)