

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.037>

能量代谢的改善对代谢性高血压的影响

王学婷 综述 詹晓蓉 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 近20年来, 随着人们生活方式的巨大变化, 高血压患病率在中国迅速增长, 高血压的危险因素也发生了明显的变化。代谢异常成为我国高血压患病率升高的主要原因, 是目前高血压的主要临床类型。关于代谢性高血压的治疗, 单纯的降压药物治疗已不能控制血压, 还需改善患者的代谢水平。

[关键词] 能量代谢; 代谢性高血压; 胰高血糖素样肽-1类似物; 葡萄糖钠转运蛋白2抑制剂; 二甲双胍

Effect of improvement of energy metabolism on metabolic hypertension

WANG Xueting, ZHAN Xiaorong

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract In the past 20 years, with the great changes in people's lifestyle, the prevalence rate of hypertension has increased rapidly in China, and the risk factors of hypertension have also changed significantly. Metabolic abnormality is the main reason for the high prevalence of hypertension in China, which is the main clinical type of hypertension at present. As for the treatment of metabolic hypertension, simple antihypertensive drug therapy often fails to control blood pressure and needs to improve the metabolic level of patients.

Keywords energy metabolism; metabolic hypertension; glucagon-like peptide 1 analogue; sodium glucose transporter 2 inhibitor; metformin

上世纪80年代初流行病学调查^[1]显示: 高血压的发病率为7.73%。当时并没有代谢性高血压的概念, 2006年我国提出代谢性高血压的概念, 即高血压的发生与代谢异常存在因果关系, 并排除了其他继发因素的高血压^[2]。代谢性高血压患者常无高血压家族史, 以代谢异常为先导, 其血管病变往往以大中血管损害为主。2015年流行病学调查^[3]显示: 高血压的发病率为29.6%, 肥胖、糖尿病、

代谢综合征等已成为高血压的主要危险因素。

1 代谢性高血压发病机制

代谢性高血压的发病机制主要是环境因素的改变, 如运动量下降、摄食量增加等, 从而导致能量代谢异常, 继而通过以下途径, 引起血压升高。

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-04

通信作者 (Corresponding author): 詹晓蓉, Email: xiaorongzhan@sina.com

1.1 胰岛素抵抗

身体内的能量过剩会引起胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗会造成继发性高胰岛素血症, 使肾脏增强对水钠的重吸收, 引起交感神经系统活性亢进, 动脉弹性减退, 使血压升高。

1.2 炎症免疫反应

研究^[4-5]表明: 高血压被认为是由免疫和炎症介导, 肥胖、糖尿病等所致的代谢性炎症反应先于血管重构, 能够改变血管细胞代谢, 进而导致平滑肌细胞增殖, 是高血压的独立预测因素。

1.3 氧化应激

炎症免疫反应升高血压的机制与氧化应激性增加相关, 它激活炎症转录因子, 通过调节基因的表达, 影响黏附因子和炎症趋化因子的产生, 导致组织炎性细胞积聚。炎症细胞, 如巨噬细胞和粒细胞又可以释放活性氧, 增加氧化应激反应, 损害血管内皮功能, 使得外周血管弹性阻力增加, 从而导致血压升高^[6]。

1.4 内皮功能异常

血管功能异常包括血管结构改变、内皮功能异常和血管僵硬增加及动脉粥样病变。内皮功能异常和血管僵硬增加是导致代谢性高血压早期主要改变。肥胖合并高血糖可损害血管内皮自分泌、旁分泌功能, 直接引起动脉顺应性下降。血脂紊乱使血浆游离脂肪酸水平增高, 损伤血管内皮功能, 损害压力感受器反射, 促使血压进一步升高^[7]。

2 代谢性高血压的治疗

现有降压药的作用机制只是针对传统的高血压, 并没有针对代谢性高血压的发病机制。一些降压药, 如利尿剂和 β 受体阻滞剂, 如果长期大剂量应用将加重糖脂代谢紊乱, 而且对于代谢性高血压并没有明显的降压作用。目前治疗代谢异常还有代谢手术治疗, 我国主要通过限制性外科手术腹腔镜袖状胃切除术^[8], 但手术对患者造成一定的伤害, 且术后可能会合并诸多并发症。80%的高血压患者合并不同形式的代谢异常, 显然, 根据传统的高血压发病机制确定的治疗方案已难以指导临床实践, 如何应对高血压的代谢异常, 增强高血压的防控效果, 既降压又控制代谢异常是治疗面临的难题。

3 改善能量代谢对代谢性高血压的影响

在正常的人体分解代谢过程中, 所食入物质中的化学能通过转化可以成为机体各种生命活动所需的能量, 但如果食入物质过多, 身体无法平衡能量的摄入和输出, 就会产生多余的能量未被利用, 也就是能量过剩, 导致肥胖、糖尿病等代谢异常。因此, 改善代谢性高血压的治疗, 除能够有效平稳地控制血压外, 还应消除能量过剩, 减轻体重, 减少能量的摄入, 增加能量利用。首先, 应对患者进行健康教育, 将能量过剩可能出现的危害告知患者, 鼓励患者进行减肥; 其次, 为患者制定特定的营养指导和安全有效的个性化运动管理方案, 以及对患者进行心理压力评估与管理。但由于一些代谢和心理因素, 减肥对于超重和肥胖的人来说仍然是一个难以达到的目标。对于许多患者来说, 生活方式的干预不足以实现长期的减肥, 还需要考虑其他的选择, 如药物治疗^[9], 以达到消除肥胖。

3.1 胰高血糖素样肽-1类似物改善患者能量代谢

近年来, 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 类似物在改善能量代谢上的应用得到关注。利拉鲁肽注射液是一种GLP-1受体激动剂, 可以抑制下丘脑摄食中枢兴奋性, 减少摄食, 能够抑制胃肠蠕动、减少食物吸收, 并且促进肝、肌肉、脂肪组织对葡萄糖的利用。2014年12月, 利拉鲁肽注射液3 mg/d被美国食品和药物管理局批准用于治疗肥胖。本文并对Medline数据库进行了搜索, 以确定有关利拉鲁肽注射液在治疗肥胖方面的作用的相关文献。数据^[10]表明: 利拉鲁肽注射液可以成功地达到减肥基准的5%以上和从基线损失10%以上, 研究者将利拉鲁肽注射液每天皮下注射3 mg用于治疗肥胖患者, 观察并记录体重、体质指数、内脏脂肪率、身体脂肪代谢率变化, 发现利拉鲁肽可以减少能量摄入、增加能量利用, 达到减重作用。研究^[11-12]表明: 当利拉鲁肽注射液剂量达到3.0 mg/d时, 收缩压可显著降低, 使患者血压得到显著改善, 还可显著降低心血管事件的发生率。

3.2 葡萄糖钠转运蛋白2抑制剂改善患者能量代谢

葡萄糖钠转运蛋白2 (sodium glucose transporter 2, SGLT2) 抑制剂通过抑制SGLT2表达, 减少肾小管对葡萄糖和钠的重吸收, 促进多余葡萄糖排除, 以改善能量过剩的作用, 减轻患者体重^[13]。

研究^[14]表明: 使用SGLT2抑制剂的体重减轻主要是由于身体脂肪量的减少, 而不是渗透性利尿。与单药治疗相比, SGLT2抑制剂联合减少食物摄取的药物作为体重减轻的生理机制的手段很有吸引力。这种联合药物治疗可以通过两种方式实现更大幅度的减肥。首先, SGLT2抑制过程中能量损失引起的食物摄入量增加, 可以通过减少食欲的治疗来预防; 其次, 减食欲药物减肥后细胞能量消耗减少可能与葡萄糖尿引起的尿热量损失相平衡。因此互补SGLT2抑制剂的作用机制与利拉鲁肽注射液可以提供一种很有吸引力的减重方法^[15]。

一项针对SGLT2抑制剂降压机制的研究^[16]表明: 肥胖2型糖尿病患者服用SGLT2抑制剂6个月后, 收缩压和舒张压明显下降。SGLT2抑制剂降压作用的主要机制可能与给药后渗透压利尿和尿钠排泄引起的血浆容量下降以及SGLT2抑制剂能改善血脂水平、胰岛素抵抗、减轻体重等^[16]。虽然SGLT2抑制剂并不被认为是降低血压的药物, 但SGLT2抑制剂所观察到的收缩压和舒张压的降低, 除改善血糖和代谢水平外, 还可为大多数T2DM并代谢性高血压患者提供额外的临床优势^[17]。SGLT2抑制剂还可改善心肌代谢, 减轻体重, 改变能量代谢方式, 降低血尿酸水平, 缓解动脉硬化, 减弱心纤维化^[18]。同时多项研究^[19-20]发现SGLT2抑制剂减少心血管事件的发生和延迟肾脏疾病进展。

3.3 二甲双胍改善患者的能量代谢

二甲双胍是双胍类降糖药物, 通过抑制肝葡萄糖输出, 改善外周组织对胰岛素的敏感性, 增加葡萄糖的摄取与利用而降低血糖。二甲双胍具有降低血脂以及减重的作用, 通过改善胰岛素抵抗, 降低血管平滑肌压力, 从而降低血压^[21]。研究^[22]表明: 将二甲双胍联合坎地沙坦与单用坎地沙坦相比, 可显著改善肥胖型高血压患者的体质指数、空腹时腹部腹腔内脂肪面积、收缩压、舒张压。

4 结语

对于代谢性高血压的治疗, 不仅需要平稳降压, 还需要改善代谢异常。肥胖合并2型糖尿病等代谢异常也会使心脑血管事件发生率升高。对于代谢性高血压的患者, 合理用药可以达到事半功倍的效果。应用GLP-1类似物与SGLT2抑制剂、二甲双胍改善2型糖尿病能量代谢是一种安全、有效的治疗方法, 其对代谢性高血压的疗效还需要更

多、更广泛的研究来证实。

参考文献

1. 刘忠仁. 近十年我国高血压患病率概况[J]. 心脑血管病防治, 2003, 3(6): 52-53.
LIU Zhongren. Prevalence of hypertension in China in recent ten years[J]. Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral Vascular Disease, 2003, 3(6): 52-53.
2. 祝之明. 代谢性高血压: 一个值得探索的问题[J]. 中华高血压杂志, 2006, 14(11): 859-860.
ZHU Zhiming. Metabolic hypertension: a question worth exploring[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2006, 14(11): 859-860.
3. Wang J, Zhang L, Wang F, et al. 中国高血压发病率、知晓率、治疗率和控制率的全国性调查结果[J]. 中华高血压杂志, 2015(3): 298-298.
Wang J, Zhang L, Wang F, et al. Results of a national survey on the incidence, awareness, treatment and control of hypertension in China[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2015(3): 298-298.
4. Jonas K, Magoń W, Podolec P, et al. Triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and systemic inflammation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 746-753.
5. Wang AL, Jiang B, Qian XY et al. Association between killer cell immunoglobulin-like receptor 2DS5 gene with essential hypertension in the Chinese Han patients[J]. Int J Immunogenet, 2017, 44(6): 343-349.
6. 祝之明. 代谢性高血压——新的高血压类型及其面临的挑战[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(8): 604-605.
ZHU Zhiming. Metabolic hypertension: a new and challenging form of hypertension[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2011, 31(8): 604-605.
7. 李永健, 赵凯. 肥胖相关性高血压的机制与防治研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(5): 377-379.
LI Yongjian, ZHAO Kai. Research progress on mechanism and prevention of obesity-related hypertension[J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases, 2016, 24(5): 377-379.
8. 闫海, 艾克拜尔·艾力. 代谢手术治疗肥胖症合并代谢性高血压的研究进展[J]. 中华肥胖与代谢病电子杂志, 2018, 4(1): 44-47.
YAN Hai, AIKEBAIER-Aili. Research progress of metabolic surgery in treating obesity complicated with metabolic hypertension[J]. Chinese Journal of Obesity and Metabolic Diseases, 2018, 4(1): 44-47.
9. Van Gaal L, Dirinck E. Pharmacological approaches in the treatment and maintenance of weight loss[J]. Diabetes Care, 2016, 39(Suppl 2): S260-S267.

10. Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: a new option for the treatment of obesity[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(10): 926-934.
11. Zhao X, Huang K, Zheng M, et al. Effect of liraglutide on blood pressure: A meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 4.
12. Frison V, Simioni N, Marangoni A, et al. Clinical impact of 5 years of liraglutide treatment on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in a real-life setting in Italy: an observational study[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(6): 2201-2208.
13. Seo Y, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, et al. Effects and safety of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetes patients with drug-refractory advanced heart failure[J]. *Circ J*, 2018, 82(7): 1959-1962.
14. Dandona P, Chaudhuri A. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: an overview for the primary care physician[J]. *Int J Clin Pract*, 2017, 71(5): e12937.
15. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging role of SGLT-2 Inhibitors for the treatment of obesity[J]. *Drugs*, 2019, 79(3): 219-230.
16. Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiya S, et al. Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2017, 18(1): 23.
17. James R. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12: 393-405.
18. 郑刚. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂对心血管保护作用机制研究进展[J]. *世界临床药物*, 2019, 40(2): 73-78.
ZHENG Gang. Mechanism of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular protection[J]. *World Clinical Drugs*, 2019, 40(2): 73-78.
19. Minze MG, Will K, Terrell BT, et al. Benefits of SGLT2 Inhibitors beyond glycemic control—a focus on metabolic, cardiovascular, and renal outcomes[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2018, 14(6): 509-517.
20. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 215-225.
21. 宫士坤, 吴琪, 唐延甜. 左旋氨氯地平联合二甲双胍及瑞舒伐他汀钙片治疗盐敏感性肥胖型轻中度高血压的疗效观察[J]. *心脑血管病防治*, 2018, 18(6): 469-471.
GONG Shikun, WU Qi, TANG Yantian. Observation of curative effect of levamlodipine combined with metformin and rosuvastatin in patients with salt-sensitive obesity-related mild-to-moderate hypertension[J]. *Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral-Vascular Disease*, 2018, 18(6): 469-471.
22. 马东峰. 二甲双胍联合坎地沙坦应用于肥胖型高血压患者的效果观察[J]. *四川生理科学杂志*, 2019(4): 1-7.
MA Dongfeng. Effects of metformin combined with candesartan on obese hypertensive patients[J]. *Sichuan Journal of Physiological Sciences*, 2019(4): 1-7.

本文引用: 王学婷, 詹晓蓉. 能量代谢的改善对代谢性高血压的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(5): 1303-1306. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.037

Cite this article as: WANG Xueting, ZHAN Xiaorong. Effect of improvement of energy metabolism on metabolic hypertension[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(5): 1303-1306. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.037