

沙库巴曲缬沙坦对老年高血压患者降压疗效及炎症因子影响

彭凯悦, 陈 瞳, 耿凡琪, 张雪娟*

青岛大学附属医院全科医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月17日; 录用日期: 2023年3月13日; 发布日期: 2023年3月21日

摘 要

目的: 比较沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦对老年原发性高血压患者降压疗效及炎症因子水平的影响。方法: 回顾性选取2021年7月1日至2022年7月1日在青岛大学附属医院住院的老年原发性高血压患者215例。根据患者服用降压药物不同分为沙库巴曲缬沙坦(200 mg/次 1次/天)组(n = 71)和缬沙坦组(80 mg/次 1次/天) (n = 82)。收集两组患者病历资料, 观察患者8周后的诊室血压[平均坐位收缩压(mean sitting Systolic Blood Pressure, msSBP)、平均坐位舒张压(mean sitting Diastolic Blood Pressure, msDBP)]和炎症因子[[白细胞介素-1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)- α (TNF- α)]差异。结果: 沙库巴曲缬沙坦组患者治疗8周以后的诊室血压下降幅度和诊室血压达标率较缬沙坦组高(P < 0.05); 两组患者治疗8周以后血浆IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-17、TNF- α 的差值组内比较有统计学意义(P < 0.05); 沙库巴曲缬沙坦组患者IL-17的下降幅度明显高于缬沙坦组、抑炎因子IL-10的升高幅度明显高于缬沙坦组(P均 < 0.05); 余细胞因子(IL-4、IL-6、IL-8、IL-1 β 、IL-2、IL-5、TNF- α)两组间无明显统计学差异。结论: 在原发性高血压的药物治疗中, 与缬沙坦相比, 沙库巴曲缬沙坦能更好地降低诊室血压, 提高诊室血压达标率, 其机制可能与降低体内促炎因子(IL-17)水平, 提高体内抑炎因子(IL-10)水平有关。

关键词

沙库巴曲缬沙坦, 缬沙坦, 原发性高血压, 炎症因子

Effect of Sacubitril-Valsartan on Antihypertensive Efficacy Inflammatory Factors in Elderly Patients with Hypertension

Kaiyue Peng, Tong Chen, Fanqi Geng, Xuejuan Zhang*

Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者 Email: dzhangxue@126.com

文章引用: 彭凯悦, 陈瞳, 耿凡琪, 张雪娟. 沙库巴曲缬沙坦对老年高血压患者降压疗效及炎症因子影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4063-4071. DOI: 10.12677/acm.2023.133583

Abstract

Objective: To compare the effect of sacubitril-valsartan and valsartan on antihypertensive efficacy and inflammatory factor levels in elderly patients with essential hypertension. **Methods:** A total of 215 elderly patients with essential hypertension who were hospitalized in the Affiliated Hospital of Qingdao University from July 1, 2021 to July 1, 2022 were selected. Patients were divided into sacubitril- valsartan (200 mg/qd) group (n = 71) and valsartan (80 mg/qd) group (n = 82) according to the different antihypertensive drugs taken. The medical records of the two groups of patients were collected to observe the difference in clinic's blood pressure [mean sitting Systolic Blood Pressure (msSBP), mean sitting Diastolic Blood Pressure (msDBP)] and inflammatory factors [Interleukin 1 β (IL-1 β), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)] after 8 weeks. **Results:** After 8 weeks of treatment, the decrease in office blood pressure and the rate of meeting the standard of office blood pressure in the sacubitril-valsartan group after 8 weeks of treatment were higher than those in the valsartan group ($P < 0.05$), the levels of IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17 and TNF- α were statistically significant compared with those before treatment ($P < 0.05$), the decrease of IL-17 in the sacubitril-valsartan group was significantly higher than that in the valsartan group, the increase in inflammatory factor IL-10 was significantly higher than that in the valsartan group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the other inflammatory factors (IL-4, IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-2, IL-5, TNF- α) between the two groups. **Conclusion:** In the treatment of essential hypertension, sacubitril-valsartan can better reduce office blood pressure and improve office blood pressure compliance rate, and the mechanism may be related to decreasing the level of pro-inflammatory factor (IL-17) in the body and increasing the level of inflammatory factor (IL-10) compared with valsartan.

Keywords

Sacubitril-Valsartan, Valsartan, Essential Hypertension, Inflammatory Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性高血压是一种世界范围流行的慢性非传染性疾病，与全球广泛的发病率与死亡率息息相关。目前全球约有 22% 高血压患者，是 2010 年全球死亡原因的主要组成部分[1]。规范的血压管理和血压控制是降低心血管疾病发病率和死亡率的关键，有效的抗高血压治疗是减轻全球经济和健康负担的重要措施[2]。2017 年美国心脏病学会、美国预防医学会等指南将血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(Angiotensin Receptor Blocker, ARB)、 β 受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂(Calcium Channel, CCB)和利尿剂作为成人高血压的主要治疗药物[3]，但许多高血压患者需要两种及以上降压药物才能达到降压目标，有些患者的降压治疗甚至仍不理想。沙库巴曲缬沙坦钠是一种新型的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor, ARNI)，能够同时抑制血管紧张素 AT1 受体和脑啡肽酶的新型降压药物[4]。促炎因子如 IL-17、IL-6、TNF- α 等会使血管扩张，从而增加组织血流量[5]。抑炎因子如 IL-10 由可以减少血管的氧化应激，改善内皮功能障碍以及循环中的促炎因子水平，研究者发现其具有抗高血压作用[6]。本研究旨在探讨沙库巴曲缬沙坦与缬

沙坦对老年高血压患者在降压疗效及可能机制,为临床降压药物的合理使用提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2021.07~2022.07 在青岛大学附属医院住院的高血压患者 153 例。纳入标准:1) 符合《中国高血压防治指南 2018》中原发性高血压病的诊断标准(非同日 3 次测量诊室血压, SBP \geq 140 mmHg 和(或) DBP \geq 90 mmHg) [7]; 2) 年龄 \geq 60 岁。排除标准:1) 急性、慢性感染者以及最近服用抗炎药物的患者; 2) 已证实或者怀疑合并继发性高血压(中重度的夜间睡眠呼吸暂停综合征、原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、肾动脉狭窄等)的患者; 3) 1 型和 2 型糖尿病未得到控制的患者、孕妇或哺乳母亲; 4) 数据缺失患者; 5) 失访患者。本研究获得了青岛大学附属医院伦理委员会批准(批准文号: QYFYWZLL27279)。

2.2. 方法

2.2.1. 一般资料

通过青岛大学附属医院的医渡云系统和本院病例 His 系统收集所有入选患者的基线资料: 性别、年龄、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)、高血压病程、高血压分级、高血压危险分层、血脂(甘油三酯(Triacylglycerol, TG)、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)、肌酐、肾小球滤过率估计值(Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)、合并症、吸烟史、家族史、用药情况等。排除中途停药和/或间歇性服药患者。如果血压控制不佳, 两组患者统一加 CCB 或 β 受体阻滞剂或利尿剂等降压药物。患者治疗 8 周[8]以后回门诊随访, 观察两组药物的降压疗效。

2.2.2. 治疗方法

服用沙库巴曲缬沙坦钠的患者为观察组, 200 mg/次, 1 次/天治疗, 服用缬沙坦组的患者为对照组, 80 mg/次, 1 次/天治疗。

2.2.3. 观察指标

观察两组患者入院时及治疗后 8 周的指标:

1) 疗效指标: 诊室血压: msSBP、msDBP、诊室血压达标率, 炎症因子: IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、TNF- α 。

2) 其他指标: 性别、年龄、BMI、高血压病程、高血压分级、高血压危险分层、生化指标、合并症、吸烟史、早发心血管病家族史、临床用药。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对收集数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料均用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较用两独立样本 t 检验; 不符合正态分布者用中位数(P25~P75)表示, 组间比较用秩和检验; 计数资料用频数(%)表示, 组间比较用 χ^2 检验或者 Fisher 确切概率法检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线观察两组生存曲线, 选用 Log Rank 检验比较两组患者的生存曲线是否有差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者的一般资料比较

两组患者在性别、年龄、BMI、高血压病程、高血压分级、高血压危险分层、动态血压类型、甘油

三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、冠心病合并症、糖尿病合并症、eGFR、吸烟史、早发冠心病家族史、用药情况、诊室血压、炎症因子方面比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表 1 及表 2。

Table 1. General data comparison of patients in the sacubitril-valsartan group and the valsartan group

表 1. 沙库巴曲缬沙坦组与缬沙坦组患者的一般资料比较

	缬沙坦组 (80 mg/qd) (n = 82)	沙库巴曲缬沙坦组 (200 mg/qd) (n = 71)	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
年龄(岁)	67.00 (62.75~78.00)	69.00 (63.00~79.00)	2821.50 ^c	0.743
性别(男, %)	34 (41.50)	34 (47.90)	0.636 ^b	0.425
BMI (kg/m ²)	25.38 (23.94~28.01)	25.35 (23.05~27.04)	2715.00 ^c	0.473
糖尿病(有, %)	24 (29.30)	29 (40.80)	2.252 ^b	0.133
冠心病(有, %)	49 (59.80)	35 (49.30)	1.682 ^b	0.195
吸烟史(有, %)	33 (40.20)	29 (40.80)	0.064 ^b	0.94
早发冠心病家族史(有, %)	27 (32.90)	21 (29.60)	0.198 ^c	0.656
高血压病程(年)	8.00 (5.00~10.75)	7.00 (5.00~13.00)	2829.50 ^c	0.764
高血压 1 级(有, %)	36 (43.90)	32 (45.10)	0.021 ^b	0.885
高血压 2 级(有, %)	39 (47.60)	29 (40.80)	0.695 ^b	0.404
高血压 3 级(有, %)	7 (8.50)	10 (14.10)	1.186 ^b	0.276
高血压(低危)(有, %)	0 (0.00)	2 (2.80)	- ^d	0.214
高血压(中危)(有, %)	24 (29.30)	14 (19.70)	1.859 ^b	0.173
高血压(高危)(有, %)	23 (28.00)	18 (25.40)	0.141 ^b	0.707
高血压(极高危)(有, %)	35 (42.10)	37 (52.10)	1.358 ^b	0.244
合并药物(CCB)	15 (18.30)	9 (12.70)	0.908 ^b	0.341
合并药物(β -blockers)	24 (29.30)	21 (29.60)	0.02 ^b	0.967
合并药物(他汀类)	25 (30.50)	22 (31.00)	0.004 ^b	0.947
诊室收缩压(mmHg)	155.50 (149.00~167.25)	159.00 (147.00~166.00)	2790.50 ^c	0.659
诊室舒张压(mmHg)	96.50 (89.75~103.00)	94.00 (88.00~102.00)	2779.00 ^c	0.629

注: ^a t 值; ^b χ^2 值; ^c U 值; ^dFisher's Exact Test, 下同。

Table 2. Comparison of laboratory examination indexes of patients in sacubitril-valsartan group and valsartan group

表 2. 沙库巴曲缬沙坦组与缬沙坦组患者的实验室检查指标比较

	缬沙坦组 (80 mg/qd) (n = 81)	沙库巴曲缬沙坦组 (200 mg/qd) (n = 71)	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
eGFR (ml/min)	77.64 (66.86~89.29)	90.18 (77.13~104.60)	2482.00 ^c	0.117
甘油三酯(mmol/L)	1.51 (1.03~1.78)	1.44 (1.15~2.19)	2666.00 ^c	0.37

Continued

总胆固醇(mmol/L)	4.62 (3.51~5.57)	4.33 (3.37~5.27)	2618.50 ^c	0.285
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.77 (2.09~3.46)	2.50 (2.02~3.16)	2459.00 ^c	0.098
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.21 ± 0.28	1.15 ± 0.45	0.979 ^a	0.329
IL-1 β (Pg/ml)	2.19 (1.23~2.52)	1.83 (1.20~2.75)	2860.00 ^c	0.851
IL-2 (Pg/ml)	1.43 (0.90~1.59)	1.38 (1.08~1.59)	2865.00 ^c	0.866
IL-4 (Pg/ml)	1.18 (0.82~1.76)	1.19 (0.70~1.76)	2867.00 ^c	0.872
IL-5 (Pg/ml)	1.25 (0.94~1.50)	1.25 (0.94~1.66)	2877.50 ^c	0.902
IL-6 (Pg/ml)	1.77 (1.12~2.87)	2.38 (1.16~3.44)	2890.50 ^c	0.94
IL-8 (Pg/ml)	1.65 (1.32~3.68)	2.2 (1.16~3.76)	2769.50 ^c	0.604
IL-10 (Pg/ml)	0.98 (0.86~1.22)	1.08 (0.49~1.53)	2909.50 ^c	0.996
IL-17 (Pg/ml)	4.10 (3.55~4.73)	4.27 (3.82~4.71)	2633.00 ^c	0.309
TNF- α (Pg/ml)	1.39 (0.90~1.69)	1.41 (1.12~1.99)	2537.50 ^c	0.17

注: IL 白细胞介素; TNF- α 肿瘤坏死因子- α 。

3.2. 两组患者的降压疗效比较

沙库巴曲缬沙坦组患者在治疗 8 周以后诊室收缩压、诊室舒张压的降幅和血压的达标率大于缬沙坦组, 差异具有统计学意义(P 均 < 0.05), 见表 3。

Table 3. Comparison of antihypertensive efficacy between sacubitril-valsartan group and valsartan group

表 3. 沙库巴曲缬沙坦组与缬沙坦组患者的降压疗效比较

	缬沙坦组 (80 mg/qd) (n = 82)	沙库巴曲缬沙坦组 (200 mg/qd) (n = 71)	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
收缩压降幅(mmHg)	9.00 (6.00~13.00)	14.00 (11.00~19.00)	1565.50 ^c	<0.01
舒张压降幅(mmHg)	6.00 (4.00~8.00)	7.00 (6.00~11.00)	1810.00 ^c	<0.01
诊室血压达标率(有, %)	30 (36.60)	38 (53.50)	4.42 ^b	<0.05

3.3. 两组患者炎症因子组内比较

两组患者在治疗 8 周以后 L-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 水平较用药前下降, IL-10 水平较用药前上升($P < 0.05$), IL-2、IL-4、IL-5、IL-8 水平用药前后无明显统计学差异($P > 0.05$), 见表 4 及表 5。

Table 4. Comparison of inflammatory factors before and after treatment in patients in valsartan group

表 4. 缬沙坦组患者治疗前后炎症因子组内比较

	治疗前	治疗后	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
IL-1 β (Pg/ml)	2.19 (1.23~2.52)	1.24 (0.85~1.53)	1817.50 ^c	<0.01
IL-2 (Pg/ml)	1.43 (0.90~1.59)	1.48 (0.99~1.88)	2983.50 ^c	0.213
IL-4 (Pg/ml)	1.18 (0.82~1.76)	1.29 (0.87~1.66)	3083.560 ^c	0.359

Continued

IL-5 (Pg/ml)	1.25 (0.94~1.50)	1.28 (0.94~2.03)	3003.00 ^c	0.237
IL-6 (Pg/ml)	1.77 (1.12~2.87)	1.45 (0.75~2.03)	2400.00 ^c	0.02
IL-8 (Pg/ml)	1.65 (1.32~3.68)	2.26 (1.47~2.79)	3205.50 ^c	0.606
IL-10 (Pg/ml)	1.03 (0.88~1.26)	3.11 (2.77~3.42)	152.00 ^c	<0.01
IL-17 (Pg/ml)	4.10 (3.55~4.73)	1.95 (1.57~2.01)	45.00 ^c	<0.01
TNF- α (Pg/ml)	1.39 (0.90~1.69)	1.13 (0.81~1.62)	2568.00 ^c	<0.01

Table 5. Comparison of inflammatory factors before and after treatment in patients in sacubitril-valsartan group**表 5.** 沙库巴曲缬沙坦钠组患者治疗前后炎症因子组内比较

	治疗前	治疗后	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
IL-1 β (Pg/ml)	1.83 (1.20~2.75)	1.1 (0.76~2.22)	1804.50 ^c	<0.01
IL-2 (Pg/ml)	1.38 (1.08~1.59)	1.49 (0.99~1.99)	2389.00 ^c	0.591
IL-4 (Pg/ml)	1.19 (0.70~1.76)	1.18 (0.77~1.66)	2415.00 ^c	0.667
IL-5 (Pg/ml)	1.25 (0.94~1.66)	1.38 (0.94~2.12)	2229.00 ^c	0.234
IL-6 (Pg/ml)	2.38 (1.16~3.44)	1.35 (0.83~2.30)	1666.00 ^c	<0.01
IL-8 (Pg/ml)	2.2 (1.16~3.76)	2.22 (1.23~3.51)	2513.00 ^c	0.976
IL-10 (Pg/ml)	1.08 (0.49~1.53)	4.99 (4.42~5.82)	0.00 ^c	<0.01
IL-17 (Pg/ml)	4.27 (3.82~4.71)	0.85 (0.52~1.13)	0.00 ^c	<0.01
TNF- α (Pg/ml)	1.41 (1.12~1.99)	1.03 (0.77~1.49)	1609.50 ^c	<0.01

3.4. 两组患者炎症因子组间比较

沙库巴曲缬沙坦钠组患者在治疗 8 周以后促炎因子 IL-17 的下降幅度、抑炎因子 IL-10 的升高幅度都高于缬沙坦组, 差异具有统计学意义(P 均 < 0.05), 余炎症因子 2 组间差异无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表 6。

Table 6. Comparison of inflammatory factor differences between patients in the sacubitril-valsartan group and valsartan group**表 6.** 沙库巴曲缬沙坦钠组患者和缬沙坦组患者治疗后炎症因子的组间比较

	缬沙坦 (80~160 mg/qd) (n = 82)	沙库巴曲缬沙坦 (200~400 mg/qd) (n = 71)	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
IL-1 β (Pg/ml)	-0.48 (-1.29~-0.18)	-0.45 (-0.88~-0.26)	2899.00 ^c	0.965
IL-2 (Pg/ml)	0.15 (0.43~0.65)	0.1 (0.47~0.54)	2739.00 ^c	0.529
IL-4 (Pg/ml)	0.16 (0.38~0.60)	0.10 (0.33~0.44)	2725.00 ^c	0.496
IL-5 (Pg/ml)	0.065 (0.26~0.38)	0.10 (0.37~0.72)	2898.50 ^c	0.964
IL-6 (Pg/ml)	-0.57 (-1.71~0.48)	-0.81 (-1.64~0.03)	2751.50 ^c	0.56

Continued

IL-8 (Pg/ml)	-0.015 (-0.92~0.92)	0.01 (-1.29~1.17)	2476.00 ^c	0.856
IL-10 (Pg/ml)	2.15 (1.93~2.35)	3.97 (3.59~4.47)	339.00 ^c	<0.01
IL-17 (Pg/ml)	-2.26 (-3.06~-1.69)	-3.46 (-4.02~-2.93)	1398.50 ^c	<0.01
TNF- α (Pg/ml)	-0.34 (-0.75~0.17)	-0.43 (-0.86~0.17)	2744.00 ^c	0.541

4. 讨论

原发性高血压是全球范围内致死致残的主要原因[9]。药物治疗依然是目前降低血压、预防心血管事件发生的主要手段[9] [10]。沙库巴曲缬沙坦是一种通过血管紧张素受体阻滞剂缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂前体药物沙库巴曲按物质的量 1:1 共晶结合而成的单分子物质[11]，可同时抑制脑啡肽酶和血管紧张素受体(AT1)，从而促进脑啡肽酶底物利钠肽等的作用并且抑制 RAAS 系统[12]。关于 ARNI 在炎症因子方面的研究较少，本研究旨在探讨沙库巴曲缬沙坦对老年高血压患者的降压疗效及炎症因子水平影响，为降压药物的应用提供参考。

本研究观察到服用沙库巴曲缬沙坦的患者对平均坐位收缩压、平均坐位舒张压的降幅以及诊室血压达标率都高于缬沙坦($P < 0.05$)。Ruilope [13]教授等人在早期报道了关于 ARNI 与缬沙坦相比可以有效降低平均坐位舒张压和收缩压，且 200 mg 和 400 mg 的 ARNI 还能降低 24 h 平均收缩压。Kario [14]和 Hiromi Rakugi [15]的团队也得出了对于高血压患者而言 ARNI 较 ACEI/ARB 能更好地降低血压。脑啡肽酶可作用于心房利钠肽(ANP)、脑利钠肽(BNP)、肾上腺髓质素、血管紧张素 II、内皮素等多种底物[16] [17]。抑制脑啡肽酶后可使血管舒张、机体排钠排尿增多、交感神经张力下降以及抗纤维化、抗肥大效应[18] [19] [20]。ARNI 不仅可以抑制脑啡肽酶，其 ARB 还能抑制 RAAS 系统，由此可见 ARNI 比缬沙坦能更好地降低血压，提高血压达标率。

本研究还发现，两组患者用药后体内促炎因子 IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 水平都较用药前下降，抑炎因子 IL-10 水平都较用药前上升($P < 0.05$)，且沙库巴曲缬沙坦组患者服药后促炎因子 IL-17 的下降幅度、抑炎因子 IL-10 的升高幅度都高于缬沙坦组(P 均 < 0.05)。研究发现，促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-1 β 在高血压的发病机制中发挥作用，其能参与炎症反应，长期炎症可致活性氧增加、一氧化氮生物利用度降低使得氧化应激与内皮功能障碍的发生，从而抑制血管收缩[5] [21]。研究显示，IL-17 与内皮功能障碍、血管炎化应激相关[22]，且使用 IL-17 治疗的小鼠收缩压升高[23]，IL-6 不仅可以协同 IL-17 发挥作用，还能刺激集合管细胞上皮钠通道导致钠重吸收增加引起血压升高[5]。IL-10 已被证明可以降低血管紧张素 II 和醛固酮诱导的高血压、心肌纤维化、冠状动脉炎症等，因此其对高血压有保护作用，可以降低血压，改善氧化应激以及降低体内促炎因子水平[21]。缬沙坦被证实可改善糖尿病小鼠炎症反应和氧化应激[24]，随后 Mohamed Mohany 教授研究[25]发现 ARNI 可显著降低大鼠体内炎性标志物如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α ，升高抗炎因子 IL-10，Wei Liang 教授团队报道了 ARNI 较缬沙坦更可抑制 Th17 细胞分化，从而减少 IL-17 生成[26]。综上所述，沙库巴曲缬沙坦能更好地降低血压的原因还有可能因为其能抑制促炎因子，升高抑炎因子水平改善氧化应激。

本研究纳入的患者数量较少，临床上还需要纳入更大样本量的研究来探讨沙库巴曲缬沙坦对炎症因子的影响。

参考文献

- [1] Forouzanfar, M.H., Liu, P., Roth, G.A., *et al.* (2017) Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at

- Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*, **317**, 165-182. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>
- [2] Mills, K.T., Stefanescu, A. and He, J. (2020) The Global Epidemiology of Hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, **16**, 223-237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- [3] Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S., et al. (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, e127-e248. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000076>
- [4] 张跃, 李宁, 邱健, 等. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲缬沙坦治疗高血压的研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(6): 519-524.
- [5] Agita, A. and Alsagaff, M.T. (2017) Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Acta Medica Indonesiana*, **49**, 158-165.
- [6] Idris-Khodja, N., Mian, M.O., Paradis, P., et al. (2014) Dual Opposing Roles of Adaptive Immunity in Hypertension. *European Heart Journal*, **35**, 1238-1244. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu119>
- [7] 中国高血压防治指南(2018年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [8] Iglesias-Garriz, I., Olalla-Gómez, C., Garrote, C., et al. (2012) Contribution of Right Ventricular Dysfunction to Heart Failure Mortality: A Meta-Analysis. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **13**, e62-e69. <https://doi.org/10.3909/ricm0602>
- [9] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., et al. (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European Heart Journal*, **39**, 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [10] Etehad, D., Emdin, C.A., Kiran, A., et al. (2016) Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet*, **387**, 957-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- [11] 郑丽, 张续乾, 孙雪林, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗高血压有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(10): 1118-1122+1135.
- [12] Bavishi, C., Messerli, F.H., Kadosh, B., et al. (2015) Role of Nephilysin Inhibitor Combinations in Hypertension: Insights from Hypertension and Heart Failure Trials. *European Heart Journal*, **36**, 1967-1973. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv142>
- [13] Ruilope, L.M., Dukat, A., Böhm, M., et al. (2010) Blood-Pressure Reduction with LCZ696, a Novel Dual-Acting Inhibitor of the Angiotensin II Receptor and Nephilysin: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active Comparator Study. *The Lancet*, **375**, 1255-1266. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61966-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61966-8)
- [14] Kario, K., Sun, N., Chiang, F.T., et al. (2014) Efficacy and Safety of LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor, in Asian Patients with Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*, **63**, 698-705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002>
- [15] Rakugi, H., Kario, K., Yamaguchi, M., et al. (2022) Efficacy of Sacubitril/Valsartan versus Olmesartan in Japanese Patients with Essential Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, **45**, 824-833. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00819-7>
- [16] Kario, K. (2018) The Sacubitril/Valsartan, a First-in-Class, Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor (ARNI): Potential Uses in Hypertension, Heart Failure, and Beyond. *Current Cardiology Reports*, **20**, 5. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-0944-4>
- [17] Nielsen, P.M., Grimm, D., Wehland, M., et al. (2018) The Combination of Valsartan and Sacubitril in the Treatment of Hypertension and Heart Failure—An Update. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **122**, 9-18. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12912>
- [18] D'elia, E., Iacovoni, A., Vaduganathan, M., et al. (2017) Nephilysin Inhibition in Heart Failure: Mechanisms and Substrates beyond Modulating Natriuretic Peptides. *European Journal of Heart Failure*, **19**, 710-717. <https://doi.org/10.1002/ejhf.799>
- [19] Böhm, M., Young, R., Jhund, P.S., et al. (2017) Systolic Blood Pressure, Cardiovascular Outcomes and Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from PARADIGM-HF. *European Heart Journal*, **38**, 1132-1143. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw570>
- [20] Hubers, S.A. and Brown, N.J. (2016) Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Nephilysin Inhibition. *Circulation*, **133**, 1115-1124. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622>
- [21] McMaster, W.G., Kirabo, A., Madhur, M.S., et al. (2015) Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. *Circulation Research*, **116**, 1022-1033. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303697>
- [22] Karbach, S., Croxford, A.L., Oelze, M., et al. (2014) Interleukin 17 Drives Vascular Inflammation, Endothelial Dys-

-
- function, and Arterial Hypertension in Psoriasis-Like Skin Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 2658-2668. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304108>
- [23] Nguyen, H., Chiasson, V.L., Chatterjee, P., *et al.* (2013) Interleukin-17 Causes Rho-Kinase-Mediated Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Cardiovascular Research*, **97**, 696-704. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs422>
- [24] Zhou, G., Cheung, A.K., Liu, X., *et al.* (2014) Valsartan Slows the Progression of Diabetic Nephropathy in db/db Mice via a Reduction in Podocyte Injury, and Renal Oxidative Stress and Inflammation. *Clinical Science (London)*, **126**, 707-720. <https://doi.org/10.1042/CS20130223>
- [25] Mohany, M., Alanazi, A.Z., Alqahtani, F., *et al.* (2020) LCZ696 Mitigates Diabetic-Induced Nephropathy through Inhibiting Oxidative Stress, NF- κ B Mediated Inflammation and Glomerulosclerosis in Rats. *PeerJ*, **8**, e9196. <https://doi.org/10.7717/peerj.9196>
- [26] Liang, W., Xie, B.K., Ding, P.W., *et al.* (2021) Sacubitril/Valsartan Alleviates Experimental Autoimmune Myocarditis by Inhibiting Th17 Cell Differentiation Independently of the NLRP3 Inflammasome Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 727838. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.727838>