

沙库巴曲缬沙坦治疗高血压患者高原反应的效果分析

雷晓亭¹, 吴昱成², 海澜³, 成保胜^{1*}

1. 天水市第一人民医院 心血管内科, 2. 骨科, 3. 内科, 甘肃 天水 741000

【摘要】目的 探讨沙库巴曲缬沙坦治疗高血压患者高原反应的效果。**方法** 回顾性选择2020年11月到2021年11月于天水市第一人民医院接受治疗的勺型高血压高原反应患者作为研究对象。按照是否采用沙库巴曲缬沙坦治疗,分为观察组和对照组。比较两组患者急性高原病临床症状量表(AMS)评分、最大摄氧量(VO_{2max})、脉搏血氧饱和度(SpO_2)、动脉血氧饱和度(SaO_2)及肺活量(VC)。记录患者不良反应发生情况,包括血管性水肿、低血压、肾功能损害及高钾血症。**结果** 本研究共纳入159例患者,观察组102例,对照组57例。出现高原反应4 h($t=7.299, P<0.01$)、6 h($t=5.552, P<0.01$)时,两组AMS评分比较,观察组AMS评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。 VO_{2max} ($t=15.204, P<0.01$)、 SaO_2 ($t=6.502, P<0.01$)及 SpO_2 ($t=2.918, P<0.01$)比较,观察组的 VO_{2max} 水平显著低于对照组, SaO_2 、 SpO_2 水平显著均高于对照组,两组差异均有统计学意义($P<0.05$)。采用Pearson检验分析各实验室指标间的相关性,AMS评分与 VO_{2max} 呈负相关,与 SaO_2 、 SpO_2 均呈正相关($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较,观察组的血管性水肿($\chi^2=7.750, P<0.01$)、低血压($\chi^2=13.319, P<0.01$)、肾功能损害($\chi^2=5.997, P=0.014$)及高钾血症($\chi^2=6.113, P=0.013$)的发生率分别为10.78%、5.88%、8.82%、0.98%,显著低于对照组的28.07%、26.32%、22.81%、8.77%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。随机行走模型结果显示,观察组较对照组相比,行走步数较少,正向递增率较高,更适合临床应用。**结论** 沙库巴曲缬沙坦对高血压患者高原反应具有一定的治疗作用。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦;高血压;高原反应

【中图分类号】 R972

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)02-0036-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.02.007

Analysis of the effects of sacubitril valsartan in treating altitude sickness in hypertensive patients

LEI Xiao-ting¹, WU Yu-cheng², HAI LAN³, CHENG Bao-sheng^{1*}

1. Department of Cardiology, 2. Department of Orthopaedics, 3. Department of Internal Medicine, Tianshui First People's Hospital, Gansu Tianshui 741000, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of sacubitril valsartan on altitude sickness in hypertensive patients. **Methods** Patients with scoop type hypertension who visited Tianshui First People's Hospital from November 2020 to November 2021 were included. According to whether patients received sacubitril valsartan treatment, they were divided into the observation group and control group. Acute mountain sickness clinical symptom scale (AMS) scores were compared between the two groups. Oxygen uptake (VO_{2max}), finger pulse oxygen and blood oxygen saturation (SpO_2), oxygen saturation (SaO_2) and vital capacity (VC) were measured and compared. Adverse reactions were recorded, including angioedema, hypotension, renal impairment, and hyperkalemia. **Results** A total of 159 patients were included, 102 patients in the observation group, and 57 patients in the control group. The AMS score of the observation group was statistically higher than that of the control group at 4 h ($t=7.299, P<0.01$) and 6 h ($t=5.552, P<0.01$). For VO_{2max} ($t=15.204, P<0.01$), SaO_2 ($t=6.502, P<0.01$), SpO_2 ($t=2.918, P<0.01$), the VO_{2max} level of the observational group was statistically lower than the control group, SaO_2 and SpO_2 levels were higher than the control group. The correlation between the laboratory indicators was analyzed by Pearson test. AMS

*通信作者:成保胜,本科,主任医师,研究方向:心血管疾病的防治。E-mail:1005993068@qq.com

score was negatively correlated with VO_{2max} , while AMS score was positively correlated with SaO_2 and SpO_2 , respectively ($P < 0.05$). Concerning safety, the observational group had statistically lower incidence of angioedema (10.78% vs 28.07%, $\chi^2 = 7.750$, $P < 0.01$), hypotension (5.88% vs 26.32%, $\chi^2 = 13.319$, $P < 0.01$), renal impairment (15.78% vs 22.81%, $\chi^2 = 5.997$, $P = 0.014$) and hyperkalemia (0.98% vs 8.77%, $\chi^2 = 6.113$, $P = 0.013$) compared with the control group. The random walking model reflected that the observation group had a lower number of walking steps and a higher positive increase rate compared with the control group, which is more suitable for clinical application. **Conclusion** Sacubitril valsartan may have therapeutic effect on altitude sickness in hypertensive patients.

【Key words】 sacubitril valsartan; hypertension; altitude sickness

高原反应是指人类到达高原地区时,由于气候特点(如低氧压、缺氧、高辐射及高寒等)与平原相比发生明显改变,人体进行一系列的调节过程中出现的反应。常见的症状有头痛、失眠、食欲减退、疲倦、呼吸困难等。随着人民生活水平的日益改善,去往高原旅居生活的人群不断增多,其中高血压患者发生高原反应的数量也在相应增加,环境对高血压患者的血压影响问题愈加凸显^[1-2]。高血压患者出现高原反应时,体内耗氧量增加,血压持续进一步升高^[3-4]。另有研究表明,高血压患者出现高原反应,从而心脏血液循环困难,出现脑供血不足症状^[4-6]。沙库巴曲缬沙坦可作用于血管紧张素受体^[7-10],抑制脑啡肽酶活性,应用于高血压和心衰等疾病的治疗,其对于循环系统的作用可能影响高血压患者高原反应时的病理生理过程^[11-15]。本研究从氧转运角度探讨沙库巴曲缬沙坦对高血压患者高原反应的治疗作用。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性选择2020年11月到2021年11月于天水市第一人民医院接受治疗的勺型高血压高原反应患者作为研究对象。

纳入标准:符合《中国高血压防治指南2018年修订版》^[16]中的勺型高血压诊断标准;具有高原地区旅居史者(甘南扎尕那,海拔4000 m)。排除标准:先天性心功能不全者;有药物过敏史者;孕妇或哺乳期妇女;有心脏、肝脏、肾脏、脑等重要器官损伤者;伴有精神疾病者;有神经功能障碍者;有本研究相关药物禁忌证患者。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 按照是否采用沙库巴曲缬

沙坦治疗,将纳入患者分为观察组和对照组。

1.2.2 高原反应诊断标准 共有5项症状:头痛、头晕或眩晕、胃肠道症状、睡眠困难和疲劳及(或)虚弱。其中,从无、轻度、中度、重度分别为0、1、2、3分,头痛并且症状评分 ≥ 3 分诊断为高原反应^[17]。

1.2.3 治疗方法 对照组给予缬沙坦胶囊(生产厂家:北京诺华制药有限公司;批准文号:国药准字H20133189)治疗,80 mg口服,每日1次。观察组给予沙库巴曲缬沙坦(生产厂家:北京诺华制药有限公司;批准文号:国药准字J20171054)治疗,200 mg口服,每日1次。两组均治疗4周^[18-19]。抽取两组患者晨起静脉血约10 mL,其中4 mL加入肝素钠抗凝,2 mL用于测试Hb等指标;2 mL肝素钠抗凝血液用于提取红细胞膜测试其他相关指标;另外,5 mL血液加入促凝剂以离心血清,用于测试相关血清指标^[20-21]。使用仪器有气体代谢分析仪,型号MasterScreen CPX;乐普PC-68b腕式血氧饱和度仪;Sysmex三分类血细胞分析仪,型号pocH-100iVD。

1.2.4 观察指标 比较两组患者出现高原反应的1、2、4、6 h急性高原病临床症状量表(acute mountain sickness, AMS)评分^[17]。所有患者于治疗1周时,测定最大摄氧量(maximal oxygen consumption, VO_{2max})、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO_2)、动脉血氧饱和度(blood oxygen saturation, SaO_2)和肺活量(vital capacity, VC)。记录治疗期间患者的不良反应发生情况,包括血管性水肿、低血压、肾功能损害及高钾血症。

1.2.5 统计分析 利用SPSS 23.0统计软件进行数据统计分析,采用Microsoft Excel数据表格进行正态分布计算,公式为 $F(x) = P(X \leq x) = 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_x^{\infty} e^{-\frac{(t-\mu)^2}{2\sigma^2}} dt$ 。其中符合正态分布的连续变量用均数 \pm 标准

差表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位间距)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

本研究共纳入 159 例患者,观察组 102 例,对照组 57 例。观察组平均年龄(59.84±8.59)岁;男 56 例,女 46 例;高血压病程 4~15 年,平均病程(7.23±0.88)年。对照组平均年龄(58.99±8.02)岁;男 29 例,女 28 例;高血压病程 4~14 年,平均病程(7.15±0.96)年。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者高原反应评分比较

出现高原反应 4、6 h 时,观察组的 AMS 评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);出现高原反应 1、2 h 时两组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者出现高原反应不同时间 AMS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	1 h	2 h	4 h	6 h
观察组	102	2.64±1.02	1.85±0.67	4.52±1.31	5.21±1.96
对照组	57	2.48±1.01	1.80±0.59	2.96±1.26	3.66±1.03
t 值		0.952	0.471	7.299	5.552
P 值		0.171	0.319	0.000	0.000

注:AMS 表示急性高原病临床症状量表

2.3 两组患者实验室指标比较

治疗后,观察组的 VO_{2max} 水平显著低于对照组, SaO_2 、 SpO_2 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);VC 水平在两组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VO_{2max} (L/min)	VC(mL)	SaO_2 (%)	SpO_2 (%)
观察组	102	2.12±0.16	3508.12±459.33	97.12±0.08	98.12±0.19
对照组	57	2.65±0.28	3541.25±415.39	97.03±0.09	98.03±0.18
t 值		15.204	0.451	6.502	2.918
P 值		0.000	0.326	0.000	0.002

注: VO_{2max} 表示最大摄氧量;VC 表示肺活量; SaO_2 表示动脉血氧饱和度; SpO_2 表示脉搏氧饱和度

2.4 相关性分析

采用 Pearson 检验分析各实验室指标间的相关性,AMS 评分与 VO_{2max} 呈负相关;而 AMS 评分与 SaO_2 、 SpO_2 均呈正相关($P < 0.05$)。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

结果显示,观察组患者血管性水肿、低血压、肾功能损害及高钾血症发生率均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.6 随机行走模型评价

对照组 VO_{2max} 、 SaO_2 、 SpO_2 的行走正向递增率分别为 28.94%、21.26%、26.36%,各指标每改善 1 步,分别需要行走 3.54、4.96、4.96 步;观察组 VO_{2max} 、 SaO_2 、 SpO_2 的行走正向递增率分别为 36.22%、32.39%、26.55%,各指标每改善 1 步,分别需要行走 2.74、3.52、3.95 步,见图 1。

3 讨论

目前高血压患者高原反应的发病机制尚不完全明确,有学者认为,高原低氧环境引起患者氧转运功能异常的发生,环境低温缺氧使下丘脑受到外界刺激,抗利尿激素分泌增多,进一步使肾素-血管紧张素-醛固酮系统分泌增加,进而引发高血压^[22-24];另一方面,高血压家族史和行为危险因素聚集与高原反应具有一定的相关性,易感人群危险因素聚集会增加高原反应发生的风险^[25-26]。高血压患者出现高原反应时,机体神经-免疫系统共同受到影响。本研究认为,当高原反应相关低氧血症出现时,弥散入动脉血中的氧压力过低,氧从血液向组织弥散的动力不足;另一方面,体内动脉氧分压(arterial oxygen partial pressure, PaO_2)下降引起血管舒张,使患者脑部充血,进而产生晕厥等反应。

本研究中观察组与对照组相比,行走步数较少,正向递增率较高,表明沙库巴曲缬沙坦对高血压患者

表3 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	总例数	血管性水肿	低血压	肾功能损害	高钾血症
观察组	102	11(10.78)	6(5.88)	9(8.82)	1(0.98)
对照组	57	16(28.07)	15(26.32)	13(22.81)	5(8.77)
χ^2 值		7.750	13.319	5.997	6.113
P值		0.005	0.000	0.014	0.013

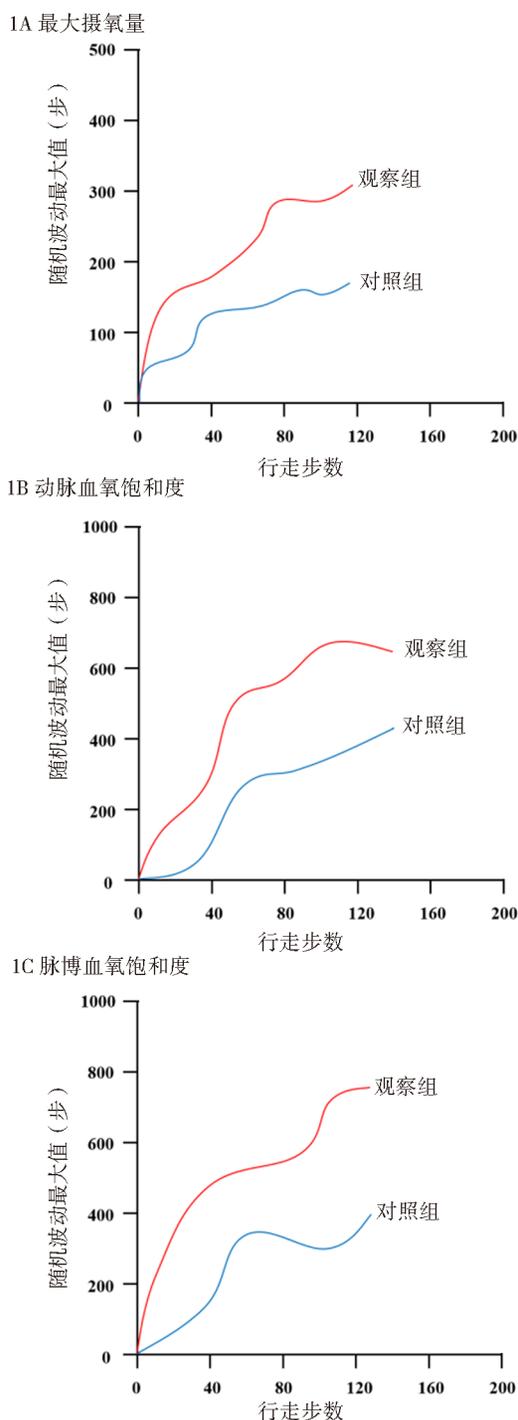


图1 沙库巴曲缬沙坦对两组患者高原反应减缓作用的随机行走模型

高原反应的减缓作用较单纯应用缬沙坦效果更好。沙库巴曲缬沙坦中的缬沙坦可有效抑制血管紧张素受体,沙库巴曲和缬沙坦共同作用产生利尿、扩张血管、降低血压以及交感神经活性的作用。本研究发现,沙库巴曲缬沙坦对高血压患者的高原反应有减缓作用,在4、6 h,观察组的AMS评分显著高于对照组。可能沙库巴曲缬沙坦对患者发挥药效,高原反应开始减缓。另外本研究发现,AMS评分与 VO_{2max} 呈负相关。推测效果差异的原因与沙库巴曲缬沙坦通过拮抗脑啡肽酶的抑制作用,影响患者氧转运状况有关^[27-29]。王晓旭和羊镇宇^[30]研究发现,在短期内沙库巴曲缬沙坦在利尿排钠方面较缬沙坦更为显著,沙库巴曲缬沙坦在降低血压方面更有优越性,从而进一步加大了差异。此外,比较两组的不良反应发生情况,发现观察组的血管性水肿、低血压、肾功能损害及高钾血症发生率均显著低于对照组,提示沙库巴曲缬沙坦可有效降低不良反应发生率。张跃等^[31]研究发现,沙库巴曲缬沙坦同时作用于肾素-血管紧张素系统和利尿钠肽系统,在降压机制上区别于其他降压药物。对高血压、盐敏感性高血压和高血压伴肾功能不全患者中充分证明可有效降压,且不良反应发生率较低。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦对高血压患者的高原反应具有一定的减缓作用,可有效降低不良反应发生率。本研究的局限性在于样本量偏少,且由于本研究为回顾性分析,未能印证结局与变量的时序关系,且患者的其他生理因素对研究结果存在一定影响,因此未来可考虑建立队列研究以明确高原反应和药物使用之间的关联,并扩大样本量,以期提供更加真实全面的研究。

【参考文献】

- [1] 孔五宝,李华君,王晓蕴,等. 硝苯地平控释片联合沙库巴曲缬沙坦对2型糖尿病肾病合并高血压患者疗效及内皮功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(2): 51-56.
- [2] Yuan-yia L, Huanc F, De-kuia Y, et al. Mechanism study of transport and distributions of trace metals in the Bohai Bay, China[J]. China Ocean Eng, 2020, 33(1): 73-85.
- [3] 陈琪莹,李毅敏,陈文发. 基于FAERS对沙库巴曲缬沙坦不良反应的分析研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(3): 264-268.
- [4] Maslov MY, Foianini S, Mayer D, et al. Interaction between sacubitril and valsartan in preventing heart failure induced by aortic valve insufficiency in rats[J]. J Card Fail, 2020, 32(220): 126-135.
- [5] 林莹,张宇清. 高原性高血压的患病率、发病机制及治疗研究进

- 展[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(1):82-86.
- [6] Ayranci K, Dashtgard SE. Deep-water renewal events; insights into deep water sediment transport mechanisms [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):6139.
- [7] 宋佳颖. 高原环境对睡眠及认知功能的影响研究[D]. 拉萨: 西藏大学, 2021.
- [8] 张帆, 孙燕, 宋永平, 等. 高原高血压患者左室舒张功能研究[J]. *西南军医*, 2018, 20(6):654-655.
- [9] 庄世虹, 成蓓, 贾海波, 等. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭合并2型糖尿病的疗效和结局[J]. *微循环学杂志*, 2021, 31(1):42-47.
- [10] Polito MV, Silverio A, Rispoli A, et al. Clinical and echocardiographic benefit of sacubitril/valsartan in areal-world population with HF with reduced ejection fraction [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):6665.
- [11] 柯景彬. 急性高原病心血管响应特征及其预警作用的研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2021.
- [12] 黎冉, 谢丽娟, 焦长青, 等. 沙库巴曲缬沙坦对不同射血分数心力衰竭患者的疗效及预后[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(1):10-13.
- [13] 刘华宁. 沙库巴曲缬沙坦联合伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的临床疗效[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(2):265.
- [14] 王云峰. 沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者心功能和血清学指标表达的影响[J]. *四川解剖学杂志*, 2021, 29(1):181-182.
- [15] Dao V, Trinh TT, Kim S, et al. Carrier transport mechanisms of reactively direct current magnetron sputtered tungsten oxide/n-type crystalline silicon heterojunction [J]. *J Power Sources*, 2021, 122(85):12-26.
- [16] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南2018年修订版[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1):44.
- [17] 孙魁, 刘君丽, 姜玉婷, 等. 重度急性高原病的临床诊断及预测指标研究[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2020, 13(1):44-48.
- [18] 王晨青, 李婧炜. 沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭中的应用现状[J]. *医学信息*, 2021, 34(1):37-40.
- [19] Xiong G, Yang C, Feng S, et al. Ab initio molecular dynamics studies on the transport mechanisms of oxygen atoms in the adiabatic reaction of Al/CuO nanothermite [J]. *Chem Phys Lett*, 2020, 5463(52):23-39.
- [20] 衣龙燕. 短期阶梯式常压低氧预适应减缓急性高原反应效果及氧转运机制[D]. 北京: 北京体育大学, 2015.
- [21] Pfaff MC, Branch GM, Fisher JL, et al. Delivery of marine larvae to shore requires multiple sequential transport mechanisms [J]. *Ecology*, 2015, 96(5):1399-410.
- [22] 姜小霞, 赵翠萍. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的研究进展[J]. *中国医药*, 2021, 16(3):464-467.
- [23] 李云墨, 吴辉, 刘滴, 等. 沙库巴曲缬沙坦在心肌梗死后心力衰竭中的应用进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(1):12-15.
- [24] 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国医师协会心血管分会, 中国高血压联盟, 等. 沙库巴曲缬沙坦在高血压患者临床应用的专家建议[J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(2):108-114.
- [25] 王如欣. 沙库巴曲缬沙坦对急性心肌梗死患者心室重构和短期预后的影响[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2021.
- [26] 李宏. 浅析高原地区高血压病治疗预防策略[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(6):13-14.
- [27] 林莹. 不同海拔地区高血压合并冠心病危险因素横断面研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- [28] 王延琦, 陈亚妮, 刘晓峰, 等. 高原环境下试验人员血氧饱和度、血压和心率的变化规律[J]. *职业与健康*, 2018, 34(6):733-736.
- [29] 龚亮, 陈郁, 陈兴书, 等. 部队高原疾病及灾害防治系列研究(5) 高原原发性高血压与高原高血压防治研究进展[J]. *人民军医*, 2018, 61(11):1067-1071.
- [30] 王晓旭, 羊镇宇. 沙库巴曲缬沙坦在高血压治疗中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(2):138-140.
- [31] 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):6-9.

收稿日期: 2022-01-13 本文编辑: 任洁