

醛固酮拮抗剂联合血管紧张素 II 受体阻断剂对高血压左心室肥厚逆转作用

高文谦 朱 平 武 强 郭豫涛

摘 要 **目的** 探讨醛固酮拮抗剂与血管紧张素 II 受体阻断剂联合应用对高血压左心室肥厚的治疗作用。**方法** 对门诊 60 岁以上高血压患者经多普勒彩色超声心动检查确诊为左心室肥厚患者 45 例, 分两组分别服用醛固酮拮抗剂与血管紧张素 II 受体阻断剂(A 组)或利尿剂与血管紧张素 II 受体阻断剂(B 组)48 周, 分别测定治疗前后血压变化和左心室肥厚指标变化。**结果** 两种降压方案均能显著降低血压, 降压效果在两组间比较并无显著差异; 在改善左心室肥厚和降低左心室重量指数方面, 两种降压方案均有逆转左心室肥厚的作用, 但 A 组降压方案优于 B 方案。**结论** 醛固酮拮抗剂联合血管紧张素 II 受体阻断剂是一个有效地逆转左心室肥厚的联合治疗方案。

关键词 高血压 左心室肥厚 血管紧张素 II 受体阻断剂 醛固酮拮抗剂 老年人

Observation of the Additional Efficiency of Aldosterone Blockers During Angiotensin II Receptor Blockers Treatment on Hypertensive Left Ventricle Hypertrophy. Gao Wenqian, Zhu Ping, Wu Qiang, Guo Yutao. Department 1 of Geriatric Cardiology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Abstract **Objective** To evaluate the additional efficiency of aldosterone blockers (AB) during angiotensin II receptor blockers (ARB) treatment on hypertensive left ventricle hypertrophy in the elderly. **Methods** Forty-five cases of hypertensive left ventricular hypertrophy detected by Doppler ultrasonic cardiogram examination were enrolled, and were randomized to receive treatment with ARB plus AB (Group A) or ARB plus diuretics (Group B) for 48 weeks. The indicators of left ventricle hypertrophy were checked before and after the treatment. **Results** The both regimens could significantly decrease the blood pressure, and there was significant difference in the effects on lowering blood pressure between the regimens. Both regimens could alleviate left ventricle hypertrophy, but the regimen of ARB plus AB was superior to the regimen in Group B. **Conclusion** The addition of AB treatment during the ARB treatment was a good antihypertensive regimen for reducing left ventricle hypertrophy.

Key words Hypertension; Left ventricle hypertrophy; Angiotensin II receptor blockers; Aldosterone blockers; The elderly

高血压并发左心室肥厚、心室重构是增加心力衰竭、心肌梗死、心律失常、猝死等心血管事件的独立危险因素, 减轻或逆转可改善高血压患者的预后。血管紧张素 II 受体阻断剂 (ARB) 具有和血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 相似的作用, 可以逆转高血压造成的左心室肥厚和重构^[1]。而醛固酮作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统的成员也参与了高血压左心室重构的形成。长期应用 ARB 可以使血管紧张素 II 通过 AT₂ 受体增加醛固酮的分泌, 减弱 ARB 的抗左心室重构效应^[2]。醛固酮拮抗剂和 ARB 联合应用可以增强 ARB 的抗左心室重构作用^[3, 4], 但这种作用是否与醛固酮拮抗剂利尿降压作用有关, 尚不清楚, 本研究将噻嗪类利尿降压药、醛固酮拮抗剂与

ARB 联合应用对减轻高血压左心室重构作用的比较, 探讨醛固酮拮抗剂的抗高血压左心室重构作用。

对象与方法

1. 对象: 全部病例选自 2006 年 3 月~2006 年 8 月老年科 60 岁以上在门诊就医的高血压病人, 均符合 WHO 1999 年高血压诊断标准, 经超声心动 (UCG) 检查, 按左心室构型划分标准^[5], 符合向心性重构和向心性肥厚患者 50 例, 并排除继发性高血压、心衰、肝、肾功能不全, 糖尿病。其中男性 41 例, 女性 9 例。年龄 60~78 岁, 平均 73.2 ± 5.3 岁, 病程 3~12 年, 平均 6.5 ± 4.8 年。将入选患者随机分为两组。A 组: 氯沙坦钾加螺内酯组 25 例。男性 20 例, 女性 5 例, 年龄 60~76 岁, 平均 65.2 ± 2.4 岁。B 组: 氯沙坦钾加双氢克尿噻组 25 例, 男性 21 例, 女性 4 例, 年龄 60~78 岁, 平均 64.8 ± 2.3 岁。

2. 方法: 所有患者治疗前后均测量血压, 行 24h 动态血压监测 (ABPM) 及超声心动图检查。A 组服科素亚 [默沙东 (中

国)有限公司生产]50~100mg/d,和螺内酯 20mg/d;B 服氯沙坦钾[默沙东(中国)有限公司生产]50~100mg/d,和双氢克尿噻 25mg/d;两组疗程均为 48 周,根据血压控制情况调整用药剂量。开始用药氯沙坦钾均为 50mg/d,治疗期间第 1 个月每周随访患者 1 次,询问临床症状及不适反应,记录心率、血压,根据血压情况,若血压控制不良可考虑增加氯沙坦钾的剂量到 100mg/d。

3. 24h 动态血压监测:采用美国美林公司 ABPM04 型动态血压监测仪,调定日(6 时~21 时),间隔 20min,夜间(21 时~次日 6 时)间隔 60min,自动充气测压。监测时间从 9~10 时至次日 9~10 时。观察指标:① 24h 平均收缩压(24hSBP)与舒张压(24hDBP);②每小时平均收缩压(hSBP)与舒张压(hDBP);③日(6 时~21 时)平均收缩压(dSBP)与舒张压(hDBP);④夜间(21 时~次日 6 时)平均收缩压(nSBP)与舒张压(nDBP);⑤血压负荷(BP-Load);白天 BP $\geq$ 140/90mmHg 或夜间 BP $\geq$ 120/80mmHg 次数的百分率。

4. 超声心动图检查:使用美国 GE Vivid 7 彩色超声诊断仪分别测量舒张期室间隔厚度(IVST),舒张期左心室后壁厚度(LVPWT),左心室收缩末内径(LVDs),左心室舒张末内径(LVDd),并由此计算射血分数(EF),心排出量(CO)等收缩功能指标。根据 Devereux 公式^[6]计算左心室心肌重量(LVM): $LVM = 1.04 [(LVDd + IVST + LVPWT)^3 - LVDd^3] - 13.6$,并用体表面积(BSA)校正计算左心室重量指数(LVMI)。LVMI = LVM/BSA。心肌肥厚诊断标准:超声心动图证实室间隔和(或)左心室厚度 $\geq$ 12mm, LVMI 采用 Deuereax 诊断标准:男性成年组 $>134g/m^2$,女性成年组 $>110g/m^2$ 。

5. 统计学处理:所有计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。各组间及组内治疗前后 ABPM,超声心动图等指标各均数比较采用 *t* 检验。

结 果

1. 病人的基本情况:经 48 周治疗,资料完整的病历 A 组,22 人,其中男性 20 人,女性 2 人;B 组,23 人,其中男性 20 人,女性 3 人。入组时,两组病人的

基本情况无明显差异,详细情况见表 1。

表 1 完成研究的两组病人入组时情况

基本情况	A 组(<i>n</i> = 22)	B 组(<i>n</i> = 23)	<i>P</i>
性别(男性/女性)	20/2	20/3	>0.05
年龄(岁)	64.5 ± 2.2	63.9 ± 2.4	>0.05
身高(cm)	171 ± 7.1	170 ± 5.6	>0.05
体重(kg)	78 ± 5.4	76 ± 3.1	>0.05
吸烟(有/无)	12/10	12/11	>0.05
高血压历史(年)	4(1~36)	4(1~35)	>0.05
高血压治疗/未治	16/6	16/7	>0.05

2. 两种降压方案对血压的影响:研究结束后两组病人的动态血压指标均较入组时显著下降,其中以收缩压指标下降更为显著。但两种降压方案的降压效果比较,治疗前、后动态血压在两组间并没有显著差异,详见表 2。

3. 两种降压方案对左心室肥厚的影响:心脏超声检查显示:两种治疗方案均能逆转左心室肥厚,但以 A 组效果更显著;左心室射血分数和心排出量没有显著变化,详见表 3。

4. 药物的不良反应:两组患者治疗期间没有发生严重不良反应。没有发生明显电解质紊乱,有 2 例服用科素亚后有出现头晕,症状轻无需停药,随服药时间延长,症状减轻、消失。两组患者肝功、血糖、血脂检查治疗前后均无显著变化。

讨 论

肾素-血管紧张素-醛固酮系统在体内发挥着调节血压、水电解质平衡的作用。血管紧张素不仅可以调节血管平滑肌的收缩维持着血管的张力,还可以促进细胞增生,使心肌细胞肥大,导致左心室肥厚^[7,8]。醛固酮则主要通过调节钠水的吸收维持着循环血容量的稳定和电解质的平衡,还可以通过心肌

表 2 两组治疗前后 24h 动态血压的变化

指 标	A 组(<i>n</i> = 22)		B 组(<i>n</i> = 23)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
收缩压 24hSBP	152 ± 21	$120 \pm 21^{**}$	150 ± 20	$119 \pm 17^{**}$
dSBP	158 ± 25	$123 \pm 22^{**}$	153 ± 22	$120 \pm 24^{**}$
nSBP	141 ± 16	$115 \pm 19^{**}$	139 ± 11	$116 \pm 17^{**}$
BP-load(%)	50.2 ± 15.3	$18.3 \pm 15.7^{**}$	51.5 ± 16.6	$17.8 \pm 10.4^{**}$
舒张压 24hDBP	83 ± 11	$76 \pm 10^{*}$	85 ± 10	$78 \pm 11^{*}$
dDBP	90 ± 13	$81 \pm 13^{*}$	89 ± 16	$80 \pm 13^{*}$
nDBP	64 ± 9	$60 \pm 2^{*}$	65 ± 10	$60 \pm 6^{*}$
BP-load(%)	23 ± 9	$10 \pm 5^{**}$	25 ± 13	$11 \pm 9^{**}$

与治疗前相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 3 两组治疗对高血压左心室肥厚的逆转作用比较

指 标	A 组 (n = 22)		B 组 (n = 23)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LVDs (cm)	3.6 ± 0.6	3.4 ± 0.2	3.6 ± 0.3	3.4 ± 0.5
LVDd (cm)	5.4 ± 0.3	5.2 ± 0.5	5.6 ± 0.4	5.3 ± 0.6
IVST (cm)	1.7 ± 0.2	1.1 ± 0.2 **	1.5 ± 0.4	1.2 ± 0.5 *
LVPWT (cm)	1.3 ± 0.2	0.9 ± 0.2 **	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.5
LVMi (g/m ²)	149 ± 11	108 ± 17 **	150 ± 18	135 ± 25 *
EF (%)	68.2 ± 4.9	65.3 ± 5.1	67.1 ± 3.4	64.8 ± 4.6
CO (L/min)	6.8 ± 1.3	6.9 ± 1.1	6.8 ± 1.1	6.7 ± 1.3

与治疗前相比, * P < 0.05, ** P < 0.01

细胞、成纤维细胞的盐皮质激素受体导致心脏的纤维化^[9]。近年来的实验及临床大规模试验证明:通过血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或 ARB 阻断肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统可以有效控制血压,逆转左心室肥厚,改善心血管病人的预后^[10, 11]。过去应用醛固酮阻断剂主要是利用其通过对抗肾脏对钠水的吸收作用产生利尿降压保钾效应,近年的大规模临床研究表明,醛固酮阻断剂可以改善心力衰竭病人的预后^[12]。ACEI 是最早的肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统阻断剂,用于高血压治疗。由于 ACEI 常见的咳嗽不良反应,其降压效果和 ARB 相当,因此,近年来 ARB 多用于不能耐受 ACEI 不良反应的病人。但一些研究表明:长期应用 ARB 阻断血管紧张素 II 的 AT1 受体后,会使血管紧张素 II 激活 AT2 受体增加醛固酮的水平,减弱 ARB 的作用。在应用 ARB 降压时联合应用 AB 可以对抗升高的醛固酮对 ARB 降压作用的影响。

本研究以动态血压指标,观察了氯沙坦联合醛固酮拮抗剂螺内酯的降压效果,用心脏超声观察它们联合应用对左心室肥厚的影响。结果表明:氯沙坦联合应用螺内酯有很好的降压效果;与氯沙坦合用双氢克尿噻组比较,在两组降压效果相当的同时也有较理想的改善左心室肥厚的效果,究其原因,可能与螺内酯对抗醛固酮所引起的心肌纤维组织增生有一定关系。尽管,该研究中的病理没有发生明显高血钾的,但由于两种药物都有一定保钾作用,应用时要注意复查血钾,肾功能不全者慎用。

由于高血压患者左心室肥厚可以降低左心室顺应性导致心功能减退、可以引起复杂性心律失常或猝死,是心血管疾病独立的危险因素;醛固酮拮抗剂在强化 ARB 降压的同时,可以增加 ARB 对左心室肥厚的逆转作用,因此,在应用 ARB 降压效果欠佳的情况下,联合应用醛固酮拮抗剂,对于高血压的治疗是一个良好选择方案。

参考文献

1 Nishio M, Sakata Y, Mano T, *et al.* Therapeutic effects of angiotensin II type I receptor blocker at an advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. *J Hypertens*, 2007,25(2):455 - 461

2 Naruse M, Tanabe A, Sato A, *et al.* Aldosterone breakthrough during angiotensin II receptor antagonist therapy in stroke - prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2002,40(1):28 - 33

3 Taniguchi I, Kawai M, Date T, *et al.* Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy. *Circ J*, 2006,70(8):995 - 1000

4 Okada T, Nagai M, Taniguchi I, *et al.* Combined treatment with valsartan and spironolactone prevents cardiovascular remodeling in renovascular hypertensive rats. *Int Heart J*, 2006,47(5):783 - 893

5 王育林, 将文平, 汪康平, 等. 原发性高血压患者的超声心动图左室构型. *中国超声医学杂志*, 1996,12(2):23 - 25

6 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, *et al.* Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 1986,57(6):450 - 458

7 Baker KM, Chernin MI, Wixson SK, *et al.* Renin - angiotensin system involvement in pressure - overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol*, 1990,259(2):H324 - H332

8 Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II ——induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res*, 1993,73(3):413 - 423

9 Funder JW. Aldosterone, salt and cardiac fibrosis. *Clin Exp Hypertens*, 1997,19(5 - 6):885 - 899

10 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, *et al.* Effects of an angiotensin - converting - enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high - risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000,342(3):145 - 153

11 Yusuf S, Teo KK, Pogue J, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008,358(15):1547 - 1559

12 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999,341(10):709 - 717

(收稿:2009 - 10 - 26)

(修回:2009 - 12 - 03)