

基础研究

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2013.02.003

RAS 阻断剂治疗原发性高血压过程中醛固酮逃逸与左室肥厚关系研究

张后民, 张冬梅

(重庆三峡医药高等专科学校附属医院内科, 万州 404000)

【摘要】目的:探讨伴有左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)的原发性高血压(essential hypertension, EH)患者使用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor inhibitor, ARB)治疗后有无醛固酮(alдостерone, Ald)逃逸现象及其与 LVH 的关系并探讨其机制。**方法:**将 95 例伴有 LVH EH 患者随机分为依那普利组(48 例)和厄贝沙坦组(47 例),用放射免疫法测定治疗前、治疗后 1、3、6 个月时血浆 Ang II、Ald 的活性,并用超声心动图测定室间隔厚度、左心室后壁厚度、左心室舒张末横径变化情况及检测血尿常规、血糖、血脂、肝肾功能检查,记录药物不良反应。**结果:**(1)治疗后 2 组血压均明显下降,比较两组的血压下降,差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)依那普利组治疗 1、3、6 个月后血 Ang II 较治疗前明显下降差异有统计学意义,治疗 3、6 个月后与 1 个月比较 Ang II 轻度升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);而 Ald 治疗 1 个月后下降较治疗前差异有统计学意义($P<0.05$),治疗 3、6 个月后则升高,接近治疗前水平,与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。厄贝沙坦组血 Ang II 治疗后 1 个月与治疗前比较上升,但差异无统计学意义,治疗 3、6 个月时较治疗前上升,差异有统计学意义;血 Ald 治疗后 1、3、6 个月浓度明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。(3)依那普利组、厄贝沙坦组均能逆转 LVH。左心室重量、左心室重量指数下降(组内治疗前后比较 $P<0.05$,组间 $P>0.05$)。2 组部分患者血浆 Ald 水平在初期下降,在治疗 3 个月以后,血浆中 Ald 水平再度升高且高于治疗前水平即 Ald 逃逸,治疗 6 个月后依那普利组有 19 例,厄贝沙坦组 2 例。有逃逸现象的患者 LVH 逆转差,差异有统计学意义。**结论:**应用 ACEI 或 ARB 治疗 EH 患者过程中存在 Ald 逃逸现象,且该部分患者 LVH 逆转差,临床工作中应尽早发现并积极对症治疗。

【关键词】依那普利;厄贝沙坦;醛固酮逃逸;左心室肥厚

【中国图书分类法分类号】R544.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-02-17

Relationship between aldosterone escape phenomena and left ventricular hypertrophy in essential hypertension treated by RAS blocker

ZHANG Houmin, ZHANG Dongmei

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital, Chongqing Three Gorges Medical College)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between aldosterone escape phenomena and left ventricular hypertrophy (LVH) in essential hypertension (EH) treated by angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) and angiotensin II receptor inhibitor blocker (ARB). **Methods:** Totally 95 cases of EH complicated with LVH were randomly divided into enalapril group ($n=48$) and irbesartan group ($n=47$). Angiotensin II (Ang II), aldosterone (Ald), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular posterior wall thickness (PWT) and left ventricular end diastolic diameter (LVDD) levels were examined before therapy and at 1, 3, 6 months after therapy. **Results:** (1) Levels of blood pressure were decreased in both groups and there was no significant difference between two groups ($P>0.05$). (2) In enalapril group, Ang II levels were all decreased significantly ($P<0.05$) at 1, 3, 6 months after therapy. Ang II levels were slightly increased at 3, 6 months after therapy compared with those at 1 month after therapy, but without statistical differences ($P>0.05$). Ald levels were decreased significantly at 1 month after therapy compared with those before therapy ($P<0.05$) but they were increased at 3, 6 months after therapy, reaching the levels before therapy ($P>0.05$). In irbesartan group, Ang II levels were increased at 1 month after therapy compared with those before therapy, without statistical differences but they were increased at 3, 6 months after therapy compared with those before therapy, with statistical differences ($P<0.05$). Levels of Ald were all decreased significantly at 1, 3, 6 months after therapy compared with those before therapy ($P<0.05$). (3) IVST, PWT, LVDD levels were decreased in both groups

作者介绍: 张后民, Email: zh6459@126.com,

研究方向: 心血管内科。

基金项目: 重庆市卫生系统科研资助项目 (编号: 2010-2-459)。

after therapy compared with those before therapy ($P<0.05$) but there was no significance between two groups. Ald levels of some patients (19 patients in enalapril group and 2 patients in irbesar-

tan group) were initially decreased but were increased after 3 months' therapy compared with those before therapy, which was called Ald escape. LVH ameliorations of these patients were quiet. **Conclusions:** Ald escape may occur in EH treated by ACEI and ARB. LVH ameliorations in these patients with Ald escape phenomena are quiet.

【Key words】enalapril; irbesartan; aldosterone escape; left ventricular hypertrophy

原发性高血压激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAS), 导致心肌和血管平滑肌局部血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、醛固酮(aldosterone, Ald)合成增加。Ang II 可直接或间接引起心肌肥厚, 心肌细胞蛋白质合成增加和细胞肥大, 通过增加交感神经对心脏、血管收缩和促进 Ald 合成与释放。而 Ang II、Ald 不同程度地参与高血压靶器官损害^[1]。RAS 阻断剂[包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor inhibitor, ARB)]显著降低了原发性高血压(essential hypertension, EH)导致的脑血管意外及心力衰竭等严重并发症发生率, 但是与正常人群比较, EH 的心脑血管疾病的发生率仍数倍增高, 有研究认为这可能与 ACEI 治疗伴发的 Ald 逃逸有密切关系^[2]。本研究的目的在于探讨伴有左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)的 EH 患者使用 ACEI 和 ARB 治疗后有无 Ald 逃逸现象及其与 LVH 的关系并探讨其机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 2 月至 2011 年 4 月住院或门诊的轻、中度 EH 并 LVH 患者, 排除失访、未按时随访及未坚持服药者, 最终纳入研究 95 例, 按 1999 年世界卫生组织/国际高血压联盟高血压处理指南标准明确 EH 诊断, 经超声明确有 LVH 者, 其中男性 52 例, 女性 43 例。入选患者随机分入依那普利组和厄贝沙坦组, 依那普利组 48 例, 男性 26 例, 女性 22 例, 平均年龄(54.2 ± 9.4)岁, 厄贝沙坦组 47 例, 其中男性 26 例,

女性 21 例, 平均年龄(53.7 ± 10.2)岁, 两者的临床资料差异无统计学意义, 具有可比性(表 1)。入选病例无使用 RAS 阻断剂的禁忌证且均能耐受, 并排除继发性高血压、肝肾疾病、糖尿病和其他器质性心脏病。

1.2 用药方法

入选前 2 周停用其他降压药, 治疗开始后 2 组分别给予依那普利(国药准字: H32026567 扬子江药业集团)5 mg, 每日 2 次口服; 厄贝沙坦(国药准字: H20100164 扬子江药业集团)75 mg, 每日 1 次口服, 血压 2 周后未达标者(目标值: 收缩压<140 mmHg, 舒张压<90 mmHg)剂量倍增, 共 6 月。

1.3 观察指标

(1) 血压: 测定坐位右臂血压, 取 3 次平均值。(2) LVH 标准: 使用彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率为 3.5 MHz, 于胸骨旁左心室长轴二维图像指导下, 获得左心室短轴的 M 型图像。参照美国超声协会推荐的测量方法, 取连续 3~5 个连续心跳间分别测定治疗前和治疗后 6 月舒张末室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)、舒张末左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, PWT)、舒张末左心室横径(left ventricular end diastolic diameter, LVDD), 根据 Devereux 等^[3]公式计算左心室重量(left ventricular mass, LVM)= $1.04 \times [(IVST + PWT + LVDD)^3 - LVDD^3] - 13.6$ g, 取平均值计算左心室重量指数(left ventricular mass index, LVMI), $LVMI = LVM / \text{体表面积}(\text{m}^2)$, 若男性 $LVMI > 125 \text{ g/m}^2$, 女性 $> 110 \text{ g/m}^2$, 则认为合并 LVH。(3) 治疗前及治疗后 1、3、6 月分别采集空腹 12 h 以上, 清晨 7~8 时平卧 15 min 后肘静脉血 5 ml, 离心取血浆-20℃保存待测 Ang II、Ald, 采用放射免疫法测定, 试剂盒由北方生物技术研究所提供。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。同组治疗前后变化的比较采用配对 *t* 检验; 不同治疗组间测量结果比较采用两样本 *t* 检验; 不同时间点测量结果比较采用重复测量设计的方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 2 组 EH 患者的一般情况 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 General information of two groups of EH patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	女/男	年龄(岁)	血糖(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	LVMI(g/m ²)
依那普利组	48	22/26	55.1±9.3	5.32±1.23	2.78±0.76	163.1±12.4	101.6±11.2	130.7±12.8
厄贝沙坦组	47	21/26	54.7±9.8	5.17±1.42	2.65±0.82	159.5±11.3	103.6±10.2	132.6±11.7
<i>t</i> 值			0.20	0.55	0.80	1.48	0.91	0.75
<i>P</i> 值			0.83	0.58	0.42	0.14	0.36	0.45

注: 两者的临床资料差异无统计学意义, $P > 0.05$

表 2 2 组 EH 患者血压变化情况 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)Tab.2 Blood pressure changes of two groups of EH patients ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	例数 (n)	血压	治疗前	治疗后 1 月	治疗后 3 月	治疗后 6 月
依那普利组	48	收缩压	163.1 ± 12.4	147.0 ± 9.2 ^a	139.0 ± 9.1 ^a	140.3 ± 9.0 ^a
		舒张压	101.6 ± 11.2	87.2 ± 7.3 ^a	88.4 ± 8.2 ^a	83.5 ± 6.2 ^a
厄贝沙坦组	47	收缩压	159.5 ± 11.3	143.0 ± 8.4 ^{ab}	136.0 ± 8.3 ^{ab}	137.0 ± 8.2 ^{ab}
		舒张压	103.6 ± 10.2	85.4 ± 7.6 ^{ab}	85.6 ± 7.4 ^{ab}	84.7 ± 7.2 ^{ab}

注: a, 与治疗前比较, $P < 0.05$; b, 与依那普利组收缩压舒张压比较, $P > 0.05$; 通过重复测量设计的方差分析: 不同诱导时相之间收缩压存在差异, $F = 316.687$, $P < 0.001$; 不同诱导时相之间舒张压存在差异, $F = 44.958$, $P < 0.000 1$ 。依那普利组治疗后收缩压与治疗前比较通过配对 t 检验, 结果如下: 配对 t 检验, 1 月 $t = 8.26$, $P < 0.000 1$; 3 月 $t = 12.21$, $P < 0.000 1$; 6 月 $t = 11.32$, $P < 0.000 1$; 厄贝沙坦组治疗后收缩压与治疗前比较配对 t 检验, 1 月 $t = 19.03$, $P < 0.000 1$; 3 月 $t = 14.93$, $P < 0.000 1$; 6 月 $t = 15.67$, $P < 0.000 1$; 舒张压与治疗前比较 (重复测量方差分析): 不同诱导时相之间收缩压存在差异, $F = 316.687$, $P < 0.001$; 不同诱导时相之间舒张压存在差异, $F = 459.95$, $P < 0.000 1$ 。依那普利组治疗后舒张压与治疗前比较通过配对 t 检验, 结果如下: 配对 t 检验, 1 月 $t = 16.28$, $P < 0.000 1$; 3 月 $t = 12.97$, $P < 0.000 1$; 6 月 $t = 18.19$, $P < 0.000 1$; 厄贝沙坦组治疗后舒张压与治疗前比较配对 t 检验, 1 月 $t = 24.02$, $P < 0.000 1$; 3 月 $t = 24.51$, $P < 0.000 1$; 6 月 $t = 21.66$, $P < 0.000 1$ 。通过重复测量设计的方差分析: 不同诱导方法之间收缩压, $F = 0.331$, $P = 0.422$; 不同诱导方法之间舒张压, $F = 0.339$, $P = 0.562$ 。组间收缩压比较两样本 t 检验: 1 月校正 $t = 3.19$, $P = 0.002$, 3 月 $t = 1.74$, $P = 0.09$, 6 月 $t = 2.01$, $P = 0.05$; 组间舒张压比较两样本 t 检验: 1 月 $t = 2.134$, $P = 0.035$, 3 月 $t = 3.36$, $P = 0.01$, 6 月 $t = 1.137$, $P = 0.258$

表 3 2 组内 EH 患者治疗前后逃逸组与无逃逸组血压变化情况 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)Tab.3 Blood pressure changes of EH patients between escape group and non escape group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	例数 (n)	Ald	治疗前收缩压	治疗前舒张压	治疗后 6 月收缩压	治疗后 6 月舒张压
依那普利组	19	逃逸	162.7 ± 10.9	102.5 ± 11.7	138.3 ± 9.2	84.2 ± 7.8
	29	无逃逸	163.6 ± 12.7 ^a	101.2 ± 12.1 ^a	139.4 ± 8.6 ^a	83.1 ± 8.3 ^a
厄贝沙坦组	2	逃逸	160.7 ± 12.3	103.2 ± 11.4	138.2 ± 9.5	84.2 ± 8.6
	45	无逃逸	159.2 ± 11.8 ^a	101.8 ± 10.9 ^a	137.5 ± 8.4 ^a	83.1 ± 8.6 ^a

注: a, 与逃逸组治疗前比较, $P > 0.05$

2 结果

2.1 血压变化情况

2 组治疗前后收缩压与舒张压测量结果经统计分析下降差异有统计学意义, 比较 2 组间的血压 (收缩压、舒张压) 下降差异无统计学意义。其中依那普利组患者用药 2 周后有 12 例剂量倍增后血压达目标值, 厄贝沙坦组用药 2 周后有 14 例剂量倍增后达目标值。上述剂量持续至实验结束。所有患者治疗期间监测肾功能、电解质, 未发现肾功能损害及高血钾, 见表 2。

2 组内逃逸组与无逃逸组治疗前后血压变化水平组间差异无统计学意义 (依那普利组治疗前收缩压组间比较 $P = 0.50$, 6 月 $P = 0.73$; 治疗前舒张压组间比较 $P = 0.90$, 6 月 $P = 0.79$; 厄贝沙坦组治疗前收缩压组间比较 $P = 0.87$, 6 月 $P = 0.59$; 治疗前舒张压组间比较 $P = 0.86$, 6 月 $P = 1.00$), 见表 3。

2.2 LVMI 变化情况

治疗前后 2 组 LVMI 均下降, 2 组内前后比较差异有统计学意义 (配对 t 检验, 依那普利组 $t = 9.89$, $P < 0.000 1$; 厄贝沙坦组 $t = 10.66$, $P < 0.000 1$), 治疗后 2 组间比较差异无统计学意义 (两样本 t 检验, $t = 1.57$, $P = 0.12$)。表明 2 种药物均能逆转 LVH, 见表 4。

2.3 治疗前、后 Ang II、Ald 的变化

依那普利组治疗 1、3、6 个月后血 Ang II 较治疗前下降

明显, 差异有统计学意义 (通过重复测量方差分析: 不同诱导时相之间血 Ang II 存在差异, $F = 132.37$, $P < 0.001$; 配对 t 检验, 1 月 $t = 15.52$, $P < 0.000 1$; 3 月 $t = 12.20$, $P < 0.000 1$; 6 月 $t = 16.05$, $P < 0.000 1$); 治疗 3、6 个月与 1 个月比较 Ang II 轻度升高, 差异有统计学意义 (配对 t 检验, 3 月 $t = -4.47$, $P < 0.000 1$; 6 月 $t = -1.69$, $P = 0.10$); 而 Ald 治疗后较治疗前差异有统计学意义 (通过重复测量方差分析: 不同诱导时相之间 Ald 存在差异, $F = 367.11$, $P < 0.000 1$; 配对 t 检验, 1 月 $t = 42.86$, $P < 0.000 1$; 3 月 $t = 7.63$, $P < 0.000 1$; 6 月 $t = 4.97$, $P < 0.000 1$)。厄贝沙坦组血 Ang II 治疗后 1 个月与治疗前比较上升, 但差异无统计学意义 ($t = -0.682$, $P = 0.682$), 治疗 3、6 个月时较治疗前上升, 差异有统计学意义 (配对 t 检验, 3 月 $t = -5.28$, $P < 0.000 1$; 6 月 $t = -8.12$, $P < 0.000 1$); 血 Ald 治疗后 1、3、6 个月浓度明显下降, 与治疗前比较差异有统计学意义 (配对 t 检验, 1 月 $t = 14$, $P < 0.000 1$; 3 月 $t = 12.58$, $P < 0.000 1$; 6 月 $t = 13.42$, $P < 0.000 1$), 见表 5。

表 4 2 组 LVMI 变化情况 ($\bar{x} \pm s$, g/m²)Tab.4 LVMI changes between two groups ($\bar{x} \pm s$, g/m²)

组别	例数 (n)	治疗前	治疗后 6 月
依那普利组	48	130.7 ± 12.8	121.2 ± 7.3 ^a
厄贝沙坦组	47	132.6 ± 11.7	119.4 ± 8.7 ^{ab}

注: a, 与治疗前比较, $P < 0.05$; b, 治疗后与依那普利组比较, $P > 0.05$

表 5 2 组 Ang II、Ald 治疗前后变化情况 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)Tab.5 Ang II and Ald changes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数 (n)	项目	治疗前	治疗 1 月后	治疗 3 月后	治疗 6 月后
依那普利组	48	Ang II	67.2 ± 13.9	51.2 ± 10.3 ^a	54.7 ± 10.2 ^a	52.7 ± 9.6 ^a
		Ald	145.8 ± 16.7	115.4 ± 12.4 ^a	137.4 ± 15.2 ^b	140.5 ± 19.4 ^b
厄贝沙坦组	47	Ang II	65.8 ± 15.2	66.2 ± 13.1 ^b	71.2 ± 11.3 ^a	74.5 ± 11.3 ^a
		Ald	143.2 ± 17.1	129.3 ± 12.6 ^a	130.2 ± 12.6 ^a	129.1 ± 12.7 ^a

注:a,与治疗前比较, $P < 0.05$;b,与治疗前比较, $P > 0.05$

2.4 治疗 6 月后 Ald 与 LVMI 变化情况

2 组部分患者血浆 Ald 水平在初期下降,在治疗 3 个月以后,血浆中 Ald 水平再度升高,且高于治疗前水平即 Ald 逃逸,治疗 6 月后依那普利组有逃逸 19 例,无逃逸 29 例,有逃逸现象的患者 LVH 逆转差,无逃逸现象 LVH 逆转差异有统计学意义(逃逸组前后比较 $P=0.65$,无逃逸组前后比较 $P=0.04$);厄贝沙坦组有逃逸 2 例,无逃逸 45 例,有逃逸现象的患者 LVH 逆转差,无逃逸现象 LVH 逆转差异有统计学意义(逃逸组前后比较 $P=0.97$,无逃逸组前后比较 $P=0.03$),见表 6。

表 6 Ald 逃逸患者治疗前后 LVMI 比较 ($\bar{x} \pm s$, g/m²)Tab.6 Comparison on LVMI before and after treatment among patients with Ald escape ($\bar{x} \pm s$, g/m²)

组别	例数 (n)	Ald	比例 (%)	LVMI	
				治疗前	治疗后
依那普利组	19	逃逸	39.6	130.1 ± 11.8	128.4 ± 11.5 ^b
	29	无逃逸	60.4	131.5 ± 10.6	120.6 ± 7.2 ^a
厄贝沙坦组	2	逃逸	4.3	131.4 ± 10.3	129.1 ± 10.7 ^b
	45	无逃逸	95.7	130.8 ± 11.8	118.6 ± 8.6 ^a

注:a,与治疗前比较, $P < 0.05$;b,与治疗前比较, $P > 0.05$

2.5 不良反应

依那普利组干咳 4 例(发生率为 8.3%),踝关节轻度水肿 2 例(发生率 4.2%),均不影响继续服药。厄贝沙坦无咳嗽等不良反应。98 例患者血常规、肝肾功能、血糖、血脂治疗前后无差异。

3 讨 论

EH 伴 LVH 表现为室壁、室间隔厚度及 LVM 增加,它不仅与心肌细胞的长度、直径增大有关,也与血管、细胞间质的改变有关。RAS 在 EH 发生发展过程中起重要作用,几十年来临床医师一直把控制 RAS 作为血压降低的重要目标,临床对高血压的干预集中在使用 ACEI 或 ARB 上,很少直接用药物抑制 Ald 或在发生 Ald 逃逸现象时及时使用 Ald 抑制剂。近年来大量循证医学证据表明 RAS 阻断剂 ACEI 和 ARB 能有效降低高血压患者心脑血管意外及心力衰竭等严重并发症,但与健康人群相比高血

压发生率、致残率和病死率仍然相对较高。Fritch 与 Schiffrin^[2]认为这可能与 Ald 逃逸密切相关。Staessen 等^[4]在用 ACEI 卡托普利治疗高血压患者过程中发现血浆 Ald 水平在治疗初期有所下降,而后又上升,第 1 次提出了“Ald 逃逸”概念,即在使用 ACEI 治疗过程中血浆 Ald 水平最初下降,在治疗 3 个月以后,其水平再度升高且高于治疗前水平。多年来大量研究证实 ACEI 治疗过程中确实有 Ald 逃逸现象发生,但其发生率差异较大,可能与样本量偏小,不同研究应用的 ACEI 药物不同,研究观察时间长短不一致有关^[5]。本研究依那普利组治疗 1 个月后 Ald 水平下降,3、6 个月后水平升高,接近治疗前水平,与治疗前比较差异无统计学意义,其中发生 Ald 逃逸现象 19 例(39.6%),与多数文献一致。依那普利治疗 1 月后之所以会出现血浆 Ang II、Ald 水平的下降,可能与初期治疗阶段 ACEI 主要阻断传统途径的 Ang II、Ald 的生成有关,继续治疗 3 月后出现水平升高,可能还有其他因素的参与:①长期使用 ACEI 后,通过非传统途径直接分解血管紧张素原形成 Ang II,如组织蛋白酶 G、组织纤溶酶原激活剂通过糜酶蛋白作用于 Ang I 的羧基末端转化为 Ang II,进而合成 Ald。②非 Ang II 依赖的 Ald 刺激因子如抗利尿激素、糖皮质激素、促肾上腺皮质激素、内皮素、血管升压素、儿茶酚胺、高钾、高脂血症和血浆高密度脂蛋白降低等因素促进 Ald 分泌而不被 ACEI 抑制。③部分组织器官存在独立于传统 RAS 之外的外周 Ald 形成系统^[6]。

部分学者研究认为 ARB 从受体水平选择性地阻断了 ACE 及非 ACE 途径生成的 Ang II 的作用,并不存在逃逸现象^[7-8]。与本研究厄贝沙坦治疗 6 月后出现 2 例 Ald 水平升高结果不一致。然而 Mckelvie 等^[9]用 ARB 治疗心力衰竭患者 43 周后出现 Ald 逃逸现象。Folkeringa 等^[10]通过研究 Val-HeFT 实验数据发现 4 个月至 2 年期间 Ald 水平在持续性的上升,这表明 ARB 在治疗过程中仍然存在一定程

度的逃逸现象与本研究结果一致。只是 ARB 在治疗过程中 Ald 逃逸程度比 ACEI 轻,出现时间比 ACEI 长,如果试验的时间病例数不够充分,可能不容易观察到 Ald 此现象的发生。

目前认识到 Ald 对心血管的作用比以前更广泛、更复杂,其可独立于 Ang II 导致心血管损伤。Ald 调节的损伤不是由激素对血压的作用引起,独立于血压升高,血浆 Ald 水平过高对心血管系统有较多不利影响,机制可能为其对心脏盐皮质激素受体的激活或通过调节因子的间接作用,例如,内皮素、纤溶酶原激活物抑制剂,可导致如水钠潴留;也可阻断心肌细胞对儿茶酚胺类物质的摄取,使心肌细胞外儿茶酚胺浓度增高致心肌纤维化血管重塑;也可诱发恶性心律失常^[11-12]。本研究 95 例 EH 合并 LVH 患者治疗后 2 组 LVMI 均下降,2 组内前后比较差异有统计学意义,2 组间比较差异无统计学意义。表明 2 种药物均能逆转 LVH,组间比较差异无统计学意义。压力负荷及神经内分泌、体液因素参与高血压左心室重构,ACEI 减少 Ang II 产生和缓激肽灭活,ARB 完全阻断 Ang II 与 AT1 受体结合效应,增强 AT2 受体结合后效应,二者均在降压的同时逐步逆转心血管肥厚。2 组中依那普利组 19 例,有 Ald 逃逸的患者 LVH 逆转差,差异有统计学意义。本研究与国外相关报道一致^[13],血浆 Ald 增高能引起 LVH,原因在于其能作用于盐皮质激素受体,使心肌细胞及成纤维细胞增生,胶原纤维沉积导致心室重构。Ald 逃逸是 LVH 重要危险因素且这种效应独立于血压水平^[1],说明 Ald 在左心室重构中有重要意义。

有研究将 ACEI 及 ARB 联用试图全面阻滞 RAS 系统,但仍未解决 Ald 逃逸现象的发生。长期应用 RAS 阻断剂的高血压患者,应警惕 Ald 对靶器官损害,可考虑使用 Ald 拮抗剂如螺内酯、依普利酮可抑制这种现象发生。Pitt 等^[14]证实了在 RAS 阻断剂治疗同时加用 Ald 拮抗剂可降低心衰及心梗病人总死亡率等,为传统的 RAS 阻断剂联用 Ald 拮抗提供了循证依据。RAS 阻断剂治疗高血压后发生 Ald 逃逸现象目前还缺乏大规模长期对比研究的资料。临床上如何及时发现 Ald 逃逸现象,正确应用 Ald 拮抗剂,值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Matsumura K, Fujii K, Oniki H, et al. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19(1): 13-18.
- [2] Fritsch N M, Schiffrin E L. Aldosterone: a risk factor for vascular disease[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2003, 5(1): 59-65.
- [3] Devereux R B, Alonso D R, Lutas E M, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings[J]. *Am J Cardiol*, 1986, 57(6): 450-458.
- [4] Staessen J, Lijnen P, Fagard R, et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression[J]. *Endocrinology*, 1981, 91(3): 457-465.
- [5] Bombardier A S, Klemmer P J. The incidence and implications of aldosterone breakthrough[J]. *Nat Clin Practice Nephrol*, 2007, 3(9): 486-492.
- [6] 付红莉, 房振英. 醛固酮逃逸与心血管疾病[J]. *心血管病学进展*, 2004, 25(6): 461-463.
- [7] Fu H L, Fang Z Y. Aldosterone escape phenomena and Cardiovascular disease[J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2004, 25(6): 461-463.
- [8] Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy[J]. *J Int Med Res*, 2001, 29(1): 13-21.
- [9] 李淑梅, 吴平生, 郭志刚, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂对组织醛固酮逃逸现象的实验研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(9): 549-552.
- [10] Li S M, Wu P S, Guo Z G, et al. Aldosterone escape in spontaneously hypertensive rat vessels and hearts treated chronically with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor 1 antagonists[J]. *Chin J Cardiol*, 2001, 29(9): 549-552.
- [11] McKelvie R S, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study; the RESOLVD pilot study investigators[J]. *Circulation*, 1999, 100(10): 1056-1064.
- [12] Folkeringa R J, Pinto Y M, Crijns H J. Aldosterone levels after angiotensin receptor blocker treatment[J]. *Circulation*, 2004, 109(14): e182.
- [13] Doering C W, Jalil J E, Janicki J S, et al. Collagen network remodeling and diastolic stiffness of the rat left ventricle with pressure overload hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 1988, 22(10): 686-695.
- [14] Weber K T, Brilla C G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium, fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system[J]. *Circulation*, 1991, 83(6): 1849-1865.
- [15] Nakahara T, Takata Y, Hirayama Y, et al. Left ventricular hypertrophy and geometry in untreated hypertension is associated with blood levels of aldosterone and procollagen type III amino-terminal peptide[J]. *Circulation*, 2007, 115(5): 716-721.
- [16] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(14): 1309-1321.

(责任编辑: 冉明会)