

# 厄贝沙坦联合螺内酯对原发性高血压患者左室构型的影响

霍刚\*,林燕飞,苏华科,李文军,田嘉欣,赵生家(解放军第253医院心肾内科,呼和浩特 010051)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2628-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.13

**摘要** 目的:观察厄贝沙坦联合螺内酯对原发性高血压患者左室构型的影响。方法:将符合标准的106例原发性高血压患者按随机数字表法分为对照组(50例)和干预组(56例)。对照组患者给予二氢吡啶类钙拮抗药、 $\beta$ 受体阻滞药、噻嗪类利尿药等常规治疗;干预组患者在对照组治疗的基础上给予厄贝沙坦分散片首次剂量75 mg,口服,bid,两周后视病情改善情况剂量增加至150 mg,口服,bid,同时给予螺内酯10 mg,口服,bid。两组患者疗程均为24周。观察两组患者治疗前后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、左室舒张末期腔内径(LVEDD)、舒张末期室间隔厚度(IVSTd)、左室后壁厚度(LVPWTd)、左室质量指数(LVMI)及不良反应发生情况。结果:治疗前两组患者SBP、DBP、LVEDD、IVSTd、LVPWTd、LVMI比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组患者SBP、DBP均显著低于同组治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但两组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后干预组患者LVEDD、IVSTd、LVPWTd、LVMI均显著低于同组治疗前,对照组患者仅LVEDD显著低于同组治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:厄贝沙坦联合螺内酯可有效减轻左室肥厚,逆转原发性高血压所致的左室重构。

**关键词** 厄贝沙坦;螺内酯;左室构型;原发性高血压

## Effect of Irbesartan Combined with Spironolactone on Left Ventricular Configuration in Primary Hypertension Patients

HUO Gang, LIN Yan-fei, SU Hua-ke, LI Wen-jun, TIAN Jia-xin, ZHAO Sheng-jia (Dept. of Cardiology and Nephrology, No. 253 Hospital of PLA, Hohhot 010051, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the effect of irbesartan combined with spironolactone on left ventricular configuration in primary hypertension patients. **METHODS:** 106 patients with primary hypertension were randomly divided into intervention group (58 cases) and control group (50 cases). Control group was given conventional treatment of Fluzafop calcium antagonist,  $\beta$ -receptor blockers and Thiazine diuretic. Intervention group was given Irbesartan dispersible tablet orally with initial dose of 75 mg, twice a day, increasing to 150 mg, twice a day, according to the improvement of disease condition, and spironolactone 10 mg orally. Treatment course of 2 groups lasted for 24 weeks. SBP, DBP, LVEDD, end-diastolic ventricular septal thickness (IVSTd), end-diastolic left ventricular posterior wall thickness (LVPWTd) and ADR were observed in 2 groups before and after treatment. **RESULTS:** SBP, DBP, LVEDD, IVSTd, LVPWTd and LVMI of 2 groups had no statistical significance before treatment ( $P>0.05$ ). SBP and DBP of 2 groups after treatment were significantly lower than before; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). However, those had no statistical significance between 2 groups ( $P>0.05$ ). LVEDD, IVSTd, LVPWTd and LVMI of intervention group after treatment were significantly lower than before; LVEDD of control group was significantly lower than before; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Irbesartan combined with spironolactone can effectively reduce the left ventricular hypertrophy, and reverse left ventricular configuration caused by primary hypertension.

**KEYWORDS** Irbesartan; Spironolactone; Left ventricular configuration; Primary hypertension

左室肥厚(LVH)是原发性高血压(EH)所导致的常见靶器官损害。LVH是EH患者猝死的独立危险因素,也是发生严重心血管并发症(如心力衰竭、猝死)的独立危险因素<sup>[1]</sup>。在未经干预的EH患者中,LVH是持续发生、发展的,在这个发展过程中,起一定作用的是左室后负荷过重。但是,近年的研究认

为,较血液动力学更为重要的是神经内分泌失衡而导致的心脏结构重塑<sup>[2]</sup>。厄贝沙坦为血管紧张素II受体抑制剂,可选择性地阻断血管紧张素II与血管紧张素转化酶1(AT<sub>1</sub>)受体的结合,抑制血管收缩和醛固酮的释放,从而产生降压作用。螺内酯结构与醛固酮结构相似,为醛固酮的竞争性抑制剂。有研

cer, 1999,80(1/2):269.  
[10] 周林,艾中立,刘志苏,等.复方苦参水溶液体外对人结肠癌细胞SW480的影响[J].癌症,2000,17(4):45.

\* 主任医师。研究方向:心血管疾病诊断及治疗、冠心病介入诊治。电话:0471-6506468。E-mail: nmglinyanfei@126.com

[11] 甘戈,孙骏.1956例抗肿瘤药品不良反应/事件报告分析[J].中国药物警戒,2009,6(4):231.

[12] 刘敏,温成泉,李德爱,等.肺癌化疗后病人恶心与呕吐危险因素 Logistic 分析[J].齐鲁医学杂志,2011,26(3):209.  
(收稿日期:2013-12-09 修回日期:2014-03-27)

究认为,血管紧张素 II 受体抑制剂及醛固酮抑制剂对 LVH 均有较好的疗效<sup>[3-4]</sup>。为此,在本研究中,笔者观察了厄贝沙坦联合螺内酯对 EH 患者左室构型的影响,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择我院 2013 年 1 月—2013 年 12 月收治的 EH 患者 108 例,其中男性 72 例,女性 36 例。所有患者均符合 2010 年《中国高血压防治指南》的诊断标准<sup>[5]</sup>:收缩压(SBP)≥140 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP)≥90 mm Hg。纳入标准:①原发性高血压者;②未正规服用过血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(ARB)者。排除标准:①继发性高血压者;②左心室构型正常者;③冠心病者;④瓣膜性心脏病者;⑤心肌病者;⑥肺源性心脏病者;⑦糖尿病患者;⑧肝功能异常者。所有患者均经停用降压药 2 周的洗脱期后,有 2 例患者因刺激性干咳而退出本研究。将符合标准的 106 例患者按随机数字表法分为干预组(56 例)和对照组(50 例)。两组患者性别、年龄、血糖、体质量指数等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表 1。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标                      | 干预组( $n=56$ ) | 对照组( $n=50$ ) |
|-------------------------|---------------|---------------|
| 年龄,岁                    | 55.03±8.20    | 56.01±6.30    |
| 男性/女性,例                 | 35/21         | 36/14         |
| 体质量指数,kg/m <sup>2</sup> | 24.06±2.16    | 22.21±3.59    |
| 空腹血糖,mmol/L             | 4.50±1.00     | 5.00±1.02     |
| 总胆固醇,mmol/L             | 4.46±0.93     | 4.56±1.02     |
| 甘油三酯,mmol/L             | 1.62±0.86     | 1.56±0.90     |
| 低密度脂蛋白胆固醇,mmol/L        | 2.84±0.80     | 3.00±0.85     |
| 高密度脂蛋白胆固醇,mmol/L        | 1.19±0.25     | 1.34±0.31     |

### 1.2 治疗方法

对照组患者给予二氢吡啶类钙拮抗药、β受体阻滞药、噻嗪类利尿药等常规治疗;干预组患者在对照组治疗的基础上给予厄贝沙坦分散片(石家庄以岭药业有限公司,规格:75 mg/片),首次剂量 75 mg,口服,bid,两周后视病情改善情况剂量增加至 150 mg,口服,bid,同时给予螺内酯(江苏正大丰海制药有限公司,规格:20 mg/片)10 mg,口服,bid。两组患者疗程均为 24 周。

### 1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后 SBP、DBP、左室舒张末期内径(LVEDD)、舒张末期室间隔厚度(IVSTd)、左室后壁厚度(LVPWTd)、左室质量指数(LVMI)及不良反应发生情况。采用 HP5500 彩色多普勒超声心动仪(美国惠普公司)检测 LVEDD、IVSTd、LVPWTd。按 Penn-Cube 公式<sup>[6]</sup>计算 LVMI。左心室质量(LVM)=1.04×[(LVEDD+IVSTd+LVPWTd)<sup>3</sup>−LVEDD<sup>3</sup>]−13.6。LVMI=LVM/体表面积。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件对所得数据进行分析。计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对  $t$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后 SBP、DBP 比较

治疗前两组患者 SBP、DBP 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组患者 SBP、DBP 均显著低于同组治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但两组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 SBP、DBP 比较(mm Hg,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of SBP and DBP between 2 groups before and after treatment(mm Hg,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | $n$ | 治疗前    |        | 治疗后    |        |
|-----|-----|--------|--------|--------|--------|
|     |     | SBP    | DBP    | SBP    | DBP    |
| 干预组 | 56  | 161±15 | 96±13* | 129±12 | 80±9*  |
| 对照组 | 50  | 160±12 | 95±10* | 132±11 | 84±10* |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$

vs. before treatment: \* $P<0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后 LVEDD、IVSTd、LVPWTd、LVMI 比较

治疗前两组患者 LVEDD、IVSTd、LVPWTd、LVMI 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后干预组患者 LVEDD、IVSTd、LVPWTd、LVMI 均显著低于同治疗前,对照组患者 LVEDD 显著低于同组治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 LVEDD、IVSTd、LVPWTd、LVMI 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of LVEDD, IVSTd, LVPWTd and LVMI between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标                    | 干预组( $n=56$ ) |              | 对照组( $n=50$ ) |             |
|-----------------------|---------------|--------------|---------------|-------------|
|                       | 治疗前           | 治疗后          | 治疗前           | 治疗后         |
| IVSTd,mm              | 13.21±2.12    | 11.55±1.28** | 12.96±2.03    | 12.12±1.35  |
| LVPWTd,mm             | 13.39±2.09    | 9.69±1.11**  | 13.82±1.63    | 13.16±2.63  |
| LVEDD,mm              | 53.14±4.89    | 46.26±5.26** | 53.80±4.29    | 47.68±5.25* |
| LVMI,g/m <sup>2</sup> | 66.51±15.82   | 57.51±7.39** | 67.56±19.1    | 66.89±7.55  |

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

vs. before treatment: \* $P<0.05$ ; vs. control group after treatment: # $P<0.05$

### 2.3 不良反应比较

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

## 3 讨论

高血压是 LVH 发生、发展的主要因素,30% EH 患者并发 LVH<sup>[7-8]</sup>。高血压所致 LVH 的发病机制可能为:(1) LVH 是心肌及心肌间质细胞对神经内分泌因子的一种应答反应,其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)起着较为关键的作用。在高血压的病理状态下,可导致心肌细胞外间质(ECM)重构,使 ECM 纤维化,心肌顺应性下降,硬度增加,心肌收缩、舒张功能下降,循环及局部 RAAS 的激活起着较为关键的作用<sup>[2,9]</sup>;(2) 血管紧张素 II (Ang II) 可增加冠状动脉的渗透性,允许生长因子渗入间质组织,促进成纤维细胞增殖和胶原沉积;(3) 可通过其细胞毒性作用,引起心肌细胞坏死和纤维化,刺激心脏神经末梢释放去甲肾上腺素及内皮细胞释放内皮素,间接介导心肌细胞肥大和诱导成纤维细胞增殖,合成和分泌细胞外间质蛋白,从而参与心肌重塑<sup>[10-11]</sup>。

RAAS 的激活可增加组织和循环中醛固酮(ALD)的合成与释放,从而引起水、钠潴留,电解质紊乱,心脏负荷加重。

ALD可通过盐皮质激素受体水平调控生长因子活性,使内皮素下降,成纤维细胞增殖,通过调节血管紧张素 I (Ang I)和Ang II相互作用使胶原合成增多,间接引起心肌纤维化<sup>[12]</sup>。另外,ALD还可通过调节各种体液因子及信号传导途径引起心肌肥大,导致心肌重构<sup>[13]</sup>。亦有研究显示,ALD可独立于Ang II引起心肌间质和冠状动脉壁纤维化<sup>[14]</sup>,促进左心室扩张,损害心功能。

厄贝沙坦是Ang II受体抑制剂,主要用于治疗EH。该药能抑制Ang I转化为Ang II,能特异性地拮抗AT<sub>1</sub>受体,通过选择性地阻断Ang II与AT<sub>1</sub>受体的结合,抑制血管收缩和醛固酮的释放,产生降压作用<sup>[15]</sup>。其作用机制为:(1)减轻心脏后负荷,降低室壁张力,降低代偿性扩张和代偿性增加的舒张末期及收缩末期容积,抑制心肌细胞肥厚;(2)通过抑制神经源性儿茶酚胺的释放,降低交感神经活性与血液中儿茶酚胺浓度,从而改善压力感受器敏感性,逐渐恢复交感神经和副交感神经的平衡,减少血管及重要脏器的重构,提高冠状动脉供血量,减少氧自由基生成;(3)抑制细胞蛋白分裂合成,降低心肌内胶原酶活性,减少心内胶原降解,阻止心肌间纤维化,调节心肌细胞I型与III型胶原纤维比例,改善心肌细胞松弛性及相关钙离子代谢;(4)通过抑制ALD生成与释放而抑制肾素生成和释放,从而抑制血管加压素释放<sup>[16]</sup>。有研究显示,高血压引起的LVH可能与心肌细胞内的钙离子内流增加,使心肌细胞蛋白质合成增加,导致心肌细胞体积增大有关<sup>[15]</sup>。此外,厄贝沙坦可抑制AT<sub>2</sub>受体和心肌细胞表面受体的结合来阻断心肌细胞内钙离子内流的增加,从而抑制心室重构<sup>[17]</sup>。

螺内酯为治疗高血压的辅助药物,除可通过降低ALD水平而减弱转录因子的表达,降低氧化应激反应,减轻氧化负荷,抑制炎症因子的表达(如TNF- $\alpha$ )外,还可通过影响钙离子的内流,抑制心肌细胞凋亡,达到改善心肌重构的作用<sup>[4]</sup>。有研究表明,螺内酯在预防及逆转心肌细胞肥厚方面的作用与控制血压,阻断ALD及其相关信号传导有关<sup>[13]</sup>。Pitt B等<sup>[18]</sup>研究结果表明,ALD受体拮抗药可降低高血压并发症发生率及死亡率。

本研究结果显示,治疗前两组患者SBP、DBP、LVEDD、IVStd、LVPWtd、LVMI比较,差异无统计学意义。治疗后两组患者SBP、DBP均显著低于同组治疗前,差异有统计学意义;但两组间比较,差异无统计学意义。治疗后干预组患者LVEDD、IVStd、LVPWtd、LVMI均显著低于同组治疗前,对照组患者仅LVEDD显著低于同组治疗前,差异有统计学意义。与相关文献研究结果一致<sup>[19]</sup>。

综上所述,厄贝沙坦联合螺内酯可有效减轻左室肥厚,逆转原发性高血压所致的左室重构。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论尚有待大样本、多中心研究进一步验证。

## 参考文献

[1] 卢永昕.高血压:从左室肥厚到心力衰竭[J].中华高血压杂志,2007,15(3):189.  
[2] 戴闰柱.心室重塑和神经内分泌拮抗剂[J].中华心血管病杂志,1997,25(4):317.  
[3] 王玉红,刘晖,周敏.伊贝沙坦对高血压左室肥厚患者的

左室结构的影响[J].中华现代内科学杂志,2006,3(11):1238.

[4] 许香梅,任晓敏,刘曙光,等.醛固酮受体拮抗剂对心肌细胞凋亡的影响[J].河北医药,2012,34(14):2085.  
[5] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南2010[J].中国高血压杂志,2011,19(8):701.  
[6] Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(5):293.  
[7] 赵水平,胡大一.心血管病诊疗指南解读[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:157.  
[8] Messerli FH, Ketelhut R. Left ventricular hypertrophy: a pressure-independent cardiovascular risk factor[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993,22:S7.  
[9] Brilla CG. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2000,47(1):1.  
[10] Molkenin JD, Lu JR, Antos CL, et al. A calcineurin dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy[J]. *Cell*, 1998,93(2):215.  
[11] Francis GS, Chu C. Post-infarction myocardial remodeling: why does it happen?[J]. *Eur Heart J*, 1995(16):31.  
[12] 冯惠平,崔炜,单保恩,等.醛固酮对新生大鼠心肌成纤维细胞分泌ET、NO和TGF- $\beta$ 1功能的影响[J].高血压杂志,2004,12(5):432.  
[13] 齐曼,李俊,陈义汉.醛固酮受体拮抗剂与左室重构[J].中国实用内科杂志,2013,33(4):325.  
[14] Brilla CG, Pick R, Tan LB, et al. Remodeling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension[J]. *Cir Res*, 1990,67:1355.  
[15] 谢君尧.厄贝沙坦与依那普利治疗原发性高血压的疗效对比[J].中国医学创新,2013(6):15.  
[16] Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program[J]. *Am Heart J*, 2006,152(1):86.  
[17] 王拥军.血管紧张素受体拮抗剂在改善脑卒中患者预后中的作用[J].中华高血压杂志,2012,20(5):411.  
[18] 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.  
[19] Edelman F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2013,309(8):781.

(收稿日期:2013-12-14 修回日期:2014-05-19)