

· 临床研究 ·

缬沙坦和卡托普利干预高血压左室心肌肥厚
与血中某些活性因子的比较研究

潘海燕 朱健华 顾勇 钮红音 吴伟民

【摘要】 目的 比较缬沙坦对心肌肥厚和纤维化的干预作用是否优于卡托普利,两者联用是否更为有益,并对作用机理进行分析探讨。**方法** 79 例伴有左室肥厚的轻、中度高血压病患者,随机分为 3 组:缬沙坦组,缬沙坦 80~160mg qd;卡托普利组,卡托普利 25~50mg bid;卡托普利+缬沙坦组,卡托普利 12.5~25mg bid+缬沙坦 40~80mg qd。治疗期为 8 个月。另设正常对照组。观测室间隔厚度、左室重量指数、左室相关壁厚度、左室射血分数、二尖瓣口舒张早期和晚期血流速度比(V_E/V_A)、血浆血管紧张素 II(Ang II)、醛固酮(Ald)、血清 I 型前胶原羧基端肽(P I CP)和 III 型前胶原氨基端肽(P III NP)等指标,进行治疗前后及组间比较。另对各治疗组每组 6 例患者,观察上述指标的动态变化。**结果** 各组治疗后反映心肌肥厚和纤维化以及左室舒张功能的各项指标均显著改善($P < 0.05$, $P < 0.01$),但未达正常。组间比较差异不显著。动态观察卡托普利组 Ang II 及 Ald 先下降,后出现“逃逸”现象,但此后血清 P I CP、P III NP 及超声心动图改变仍继续好转。**结论** ① 缬沙坦和卡托普利单用或联用均能抑制和逆转高血压心肌肥厚与纤维化,改善舒张功能;② 缬沙坦组短期治疗的益处未见明显优于卡托普利,两者联用未见明显优势;③ 卡托普利持续治疗后出现 Ang II 及 Ald“逃逸”现象,但心肌重塑却继续好转。其作用机制与降低 Ang II 的确切关系还有待深入研究。

【关键词】 高血压;肥厚,左心室;胶原;肾素-血管紧张素系统;缬沙坦;卡托普利

Valsartan and captopril in interfering left ventricular
hypertrophy and some blood active factors in essential
hypertensive patients: a comparative research

PAN Haiyan, ZHU Jianhua, GU Yong, NIU Hongyin, WU Weimin

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Nantong Medical College, Nantong 226001, China

【Abstract】 Objective To compare the interfering effects of valsartan, captopril or a combination of the two drugs on left ventricular hypertrophy and fibrosis and to investigate the interfering mechanisms. **Methods** Seventy-nine patients with mild to moderate hypertension accompanied left ventricular hypertrophy were randomized into three groups: group valsartan: valsartan 80-160mg qd, group captopril: captopril 25-50mg bid and group captopril + valsartan: captopril 12.5-25mg bid + valsartan 40-80mg qd. The treatment lasted 8 months. Twenty age-matched healthy subjects served as a normal control group. The left ventricular size and function were evaluated with Doppler echocardiography before and after the therapy. The patients' venous blood was obtained to examine angiotensin II (Ang II), aldosterone (Ald) and serum carboxyterminal peptide of type-I procollagen (P I CP) and aminoterminal peptide of type-III procollagen (P III NP). In addition, in 6 patients of each treated group the dynamic changes of indexes mentioned above were observed. **Results** The three therapeutic regimens were equally effective in improving ventricular remodeling and diastolic function, but all did not restore them to normal. Patients in group captopril showed continuous echocardiographic improvement and decrease in serum P I CP and P III NP even after the Ang II and Ald had reincreased. **Conclusions** ① Valsartan, captopril or a combination of the two drugs all could prevent and reverse myocardial hypertrophy and fibrosis and improve diastolic function in essential hypertension. ② Valsartan or a combination of the two drugs had no significant superiority to captopril in interfering myocardial remodeling with short-term treatment. ③ In group captopril the ventricular remodeling continued to improve even after the escape of plasma Ang II and Ald appeared. Further studies are required to ascertain the exact mechanisms of captopril in interfering myocardial remodeling.

【Key words】 hypertension; left ventricular hypertrophies; collagen; renin-angiotensin system; valsartan; captopril

作者单位: 226001 南通, 南通医学院附属医院心内科

作者简介: 潘海燕, 女, 医学硕士, 住院医师

通讯作者: 朱健华, 电话: 0513-5119293, 传真: 0513-5519820, E-mail: zhujianhua3310@sina.com

心脏是高血压的主要靶器官之一,长期压力超负荷将导致心肌重塑,主要表现为左心室肥厚和纤维化。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting-enzyme inhibitor, ACEI)对高血压心肌重塑的干预作用,已基本得到公认,但血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)的作用如何?两者联用是否更为有益?目前尚无定论。作者对 ARB 缬沙坦(valsartan, 商品名:代文)和 ACEI 卡托普利(captopril, 商品名:开博通)单用及联用于干预高血压左室心肌肥厚和反映心肌纤维化的血清活性因子进行比较研究,并根据血浆血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)和醛固酮(aldosterone, Ald)水平的改变对干预作用的机理进行分析探讨。

1 资料与方法

1.1 对象 病例选自南通医学院附属医院心血管病专科门诊,均为轻中度高血压病患者,符合 1999 年 WHO/ISH 高血压治疗指南的诊断和分级标准,且经 SEQUOIA 512 型彩色多普勒超声心动图(日本产)检查室间隔厚度(interventricular septum thickness, IVST) $> 12\text{mm}$ 或左室重量指数(left ventricular mass index, LVMI)男 $> 111\text{g}/\text{m}^2$, 女 $> 106\text{g}/\text{m}^2$ 或左室相关壁厚度(relative wall thickness, RWT) $> 0.44^{[1]}$ 。并排除继发性高血压、显性冠心病和其他各种心脏病;排除肝、肾疾病、结缔组织病及未经控制的糖尿病等代谢性疾病。

1.2 方法 入选病例按性别、年龄段(≤ 44 岁, $45 \sim 59$ 岁, ≥ 60 岁)分层,依就诊顺序进入随机表,分为 3 组:缬沙坦组,缬沙坦(诺华公司产) $80 \sim 160\text{mg}$ qd;卡托普利组,卡托普利(施贵宝公司产) $25 \sim 50\text{mg}$ bid;卡托普利+缬沙坦组:卡托普利 $12.5 \sim 25\text{mg}$ bid+缬沙坦 $40 \sim 80\text{mg}$ qd。剂量依降压效果而定,在治疗开始后 4 周内调整。目标血压 $< 140/90\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$)。入院前已服降压药者停药 > 2 周(不少于 5 个半衰期)作为清洗期,治疗随访期为 8 个月。全部病例于治疗始末测量身高、体重,计算体表面积。抽血检测血浆 AngⅡ、Ald(平衡放射免疫法,试剂盒由北京生物技术研究所提供)、血清Ⅰ型前胶原羧基端肽(PⅠCP,平衡放射免疫法,试剂盒由芬兰 Orion 公司提供)和Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP,酶联免疫法,试剂盒由上海茂元科技有限公司提供)。对 3 个治疗组中每组 6 例同意每月抽血 1 次复查的患者,观察这些指标的动态变化。并对卡托普利组 6 例患者在 AngⅡ及 Ald 回升后,穿插复查超声心动图 1 次。随访治疗结

束时全部病例复查彩色超声心动图,探测室间隔厚度、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、短轴缩短率(FS%)、二尖瓣口舒张早期和晚期血流速度比(V_E/V_A),按 Devereux 公式计算 LVMI, $RWT = 2 \times \text{左室后壁厚度} / \text{左室舒张末期内径}$ 。随访期间,凡未正规服药、服药种类自行变换或加服其他降压药者,用上述最大剂量血压仍不能降至 $< 140/90\text{mmHg}$ 者,以及失访者,均予以剔除。88 例入选病例经淘汰最终完成随访治疗且资料完整者共 79 例,缬沙坦组 26 例,男 16 例,女 10 例,年龄(54 ± 13)岁,卡托普利组 28 例,男 16 例,女 12 例,年龄(51 ± 12)岁,卡托普利+缬沙坦组 25 例,男 14 例,女 11 例,年龄(52 ± 10)岁。另选择无高血压及其他疾病的健康体检者 20 例作为正常对照组,男 12 例,女 8 例,年龄(52 ± 12)岁。各治疗组间性别、年龄、血压、心率等各项基础资料均无统计学差异。

1.3 统计学处理 用 SAS 软件包进行统计分析。全部数据系计量资料,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数间比较分别采用方差分析、最小显著差法、新复极差法、 t 检验和 q 检验。

2 结果

2.1 药物的平均剂量、降压作用及对心率的影响 药物的平均剂量:缬沙坦组,缬沙坦(111 ± 40)mg qd;卡托普利组,卡托普利(33 ± 12)mg bid;卡托普利+缬沙坦组,卡托普利(17 ± 6)mg bid+缬沙坦(58 ± 20)mg qd。表 1 结果表明,各组药物降压作用相似($P > 0.05$),均可显著降低收缩压和舒张压($P < 0.01$),但对心率无显著影响($P > 0.05$)。

2.2 各组超声心动图指标比较 表 2 结果表明,各高血压组治疗前 LVMI、IVST、RWT 及 V_E/V_A 均高于或低于正常组($P < 0.05$, $P < 0.01$),组间比较无显著差异。治疗后均显著改善($P < 0.05$),但未达正常($P < 0.05$)。各组改善幅度相似。

2.3 各组血清Ⅰ型前胶原羧基端肽和Ⅲ型前胶原氨基端肽水平比较 由表 3 可见,各高血压组血清 PⅠCP 型和 PⅢNP 水平治疗前相似,均显著高于正常对照组($P < 0.01$)。治疗后显著降低($P < 0.01$),其中 PⅠCP 趋向正常($P > 0.05$),而 PⅢNP 仍高于正常对照组($P < 0.05$)。各治疗组下降幅度无显著差异。

2.4 各组血浆血管紧张素Ⅱ和醛固酮水平比较 表 4 结果表明,治疗前各高血压组血浆 Ang Ⅱ 和 Ald 水平相似($P > 0.05$),均显著高于正常对照组($P < 0.05$)。治疗后 Ang Ⅱ 在缬沙坦组和卡托普利+缬

沙坦组明显升高($P < 0.01$),在卡托普利组未显著降低($P > 0.05$)。Ald 在缬沙坦组和卡托普利+缬沙坦组显著降低($P < 0.01$),接近正常对照组($P > 0.05$),而在卡托普利组降低不明显($P > 0.05$)。

2.5 各治疗组每组 6 例患者血浆血管紧张素 II、醛固酮和血清 I 型前胶原羧基端肽及 III 型前胶原氨基端肽水平的动态变化 缬沙坦组 Ang II 水平随治疗时间延长而递增,而 Ald 水平则递减;卡托普利组 Ang II 水平最初逐渐下降,至第 4 个月开始回升,6 个月后接近治疗前水平。Ald 的变化与 Ang II 基本一致,回升时间稍迟;卡托普利+缬沙坦组 Ang II 的变化起初与卡托普利组相似,第 3 个月开始回升,7 个月后高于治疗前水平。Ald 水平变化与缬沙坦组相似,随治疗时间延长而递减。各治疗组血清 P I CP 和 P III NP 均随治疗时间延长而逐渐下降,治疗 3 个月后即显著低于治疗前水平。

2.6 卡托普利治疗组 6 例患者超声心动图指标的变化 在 Ang II 已回升的第 6 个月反映左室心肌肥厚和舒张功能的各项指标均较治疗前改善,治疗结束时,这些指标进一步好转。

3 讨论

左室心肌肥厚和纤维化是心肌重塑的重要表现。I、III 型胶原是心肌胶原支架网络的主要成分。当由成纤维细胞合成的前胶原被分泌至细胞外后, P I CP 和 P III NP 被前胶原酶切除,释放入血。P I CP 和 P III NP 被认为是反映体内 I、III 型胶原合成的间接指标,可作为评估体内组织器官纤维化的非侵入性检测方法^[2,3]。在本研究中,各组治疗后血清 P I CP 和 P III NP 均显著降低($P < 0.01$),其中 P I CP 降低尤为明显,说明治疗后 I、III 型胶原合成均显著减少,前者的减少较后者更为显著。当然,

表 1 各组药物的降压作用及对心率的影响($\bar{x} \pm s$)

指 标	缬沙坦组($n=26$)		卡托普利组($n=28$)		卡托普利+缬沙坦组($n=25$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
收缩压(mmHg)	162 $\pm$ 11	132 $\pm$ 9**	166 $\pm$ 10	134 $\pm$ 9**	165 $\pm$ 10	131 $\pm$ 10**
舒张压(mmHg)	99 $\pm$ 10	78 $\pm$ 9**	97 $\pm$ 11	79 $\pm$ 10**	98 $\pm$ 10	77 $\pm$ 9**
心率(次/min)	78 $\pm$ 9	75 $\pm$ 8	80 $\pm$ 10	73 $\pm$ 9	77 $\pm$ 8	73 $\pm$ 10

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$

表 2 各组超声心动图指标比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	正常对照组 ($n=20$)	缬沙坦组($n=26$)		卡托普利组($n=28$)		卡托普利+缬沙坦组($n=25$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LVM(g/m^2)	89 $\pm$ 11	119 $\pm$ 14**	100 $\pm$ 13**	120 $\pm$ 12**	104 $\pm$ 12**	120 $\pm$ 13**	101 $\pm$ 12**
IVST(mm)	9.2 $\pm$ 1.4	11.9 $\pm$ 1.5*	10.9 $\pm$ 1.7**	12.1 $\pm$ 2.2*	11.1 $\pm$ 1.7**	12.0 $\pm$ 2.0*	11.0 $\pm$ 1.6**
RWT	0.37 $\pm$ 0.05	0.45 $\pm$ 0.06*	0.42 $\pm$ 0.05**	0.44 $\pm$ 0.05*	0.41 $\pm$ 0.05**	0.45 $\pm$ 0.06*	0.41 $\pm$ 0.06**
LVEF(%)	65 $\pm$ 9	66 $\pm$ 10	66 $\pm$ 9	68 $\pm$ 11	66 $\pm$ 10	65 $\pm$ 9	63 $\pm$ 9
V_E/V_A	1.49 $\pm$ 0.21	0.94 $\pm$ 0.12**	1.20 $\pm$ 0.18**	0.95 $\pm$ 0.14**	1.18 $\pm$ 0.15**	0.97 $\pm$ 0.14**	1.23 $\pm$ 0.17**
FS%	35 $\pm$ 6	36 $\pm$ 5	34 $\pm$ 5	36 $\pm$ 6	35 $\pm$ 5	35 $\pm$ 4	35 $\pm$ 5

注:与正常组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与治疗前相比,# $P < 0.05$

表 3 各组血清 P I CP 和 P III NP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	正常对照组 ($n=20$)	缬沙坦组($n=26$)		卡托普利组($n=28$)		卡托普利+缬沙坦组($n=25$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
P I CP($\mu g/L$)	117 $\pm$ 22	155 $\pm$ 30**	127 $\pm$ 28**	151 $\pm$ 30**	125 $\pm$ 27**	154 $\pm$ 35**	127 $\pm$ 25**
P III NP($\mu g/L$)	4.4 $\pm$ 1.0	7.0 $\pm$ 1.1**	5.8 $\pm$ 1.1**	6.9 $\pm$ 1.1**	5.7 $\pm$ 1.0**	7.0 $\pm$ 1.1**	5.6 $\pm$ 1.1**

注:与正常组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与治疗前相比,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

表 4 各组血浆 Ang II 和 Ald 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	正常对照组 ($n=20$)	缬沙坦组($n=26$)		卡托普利组($n=28$)		卡托普利+缬沙坦组($n=25$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Ang II($\mu g/L$)	83 $\pm$ 18	121 $\pm$ 21*	252 $\pm$ 37**	126 $\pm$ 21*	113 $\pm$ 18*	123 $\pm$ 22*	158 $\pm$ 33** $\Delta\Delta$
Ald($\mu g/L$)	211 $\pm$ 30	257 $\pm$ 26*	223 $\pm$ 29**	250 $\pm$ 31*	239 $\pm$ 25*	254 $\pm$ 27*	215 $\pm$ 30**

注:与正常组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与治疗前相比,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$;治疗前后变化幅度与缬沙坦单用组比, $\Delta\Delta P < 0.01$

PⅢNP 的降低幅度小于 P I CP 的原因也可能与Ⅲ型胶原形成时少量未被切除的 PⅢNP 在Ⅲ型胶原降解时释放入血^[3]有一定关系。本研究在收集病例时排除了可能影响血清 P I CP 或 PⅢNP 水平的其他疾病,因此其显著降低可以反映心肌Ⅰ、Ⅲ型胶原合成减少。心肌纤维化的减轻,特别是弹性小、张力高的Ⅰ型胶原合成显著减少使Ⅰ/Ⅲ型胶原比值下降,对舒张功能的改善具有重要意义。

在高血压心肌重塑的发生中肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)持续激活起关键作用。AngⅡ是 RAS 的主要生物活性成分,经血管紧张素Ⅰ型受体(AT₁)介导对心肌重塑的发生和发展产生不良的调控作用。心肌组织中 AngⅡ水平及 AT₁/AT₂ 比值是决定心肌重塑的核心。ACEI 和 ARB 可在循环或组织 RAS 的不同水平削弱或阻断 AngⅡ的有害作用。ACEI 通过抑制 ACE 而抑制 AngⅡ的生成。但在本研究中,卡托普利组患者治疗后血浆 AngⅡ和 Ald 并未显著降低。对其中 6 例患者的动态观察表明,在使用卡托普利后 AngⅡ和 Ald 先下降,后回升,第 6 个月基本回升到治疗前水平,出现“逃逸”现象。但此后血清 P I CP 及 PⅢNP 仍继续下降,超声心动图检查 LVMI, IVST, RWT 及 V_E/V_A 比值也继续改善。卡托普利干预心肌重塑的作用并未因出现 AngⅡ和 Ald 的“逃逸”而显著减弱或逆转。AngⅡ发生“逃逸”的原因可能与持续使用 ACEI 后 ACE、肾素和 AngⅠ代偿上调、经胰凝乳酶(chymase)等 ACE 外各种途径生成 AngⅡ的作用代偿性增强等因素有关。AngⅡ并未降低(“逃逸”)而心肌重塑却显著好转的原因,可能有以下几点:①心肌肥厚时心肌组织中 AT₂ 受体密度上调^[4], ACEI 可降低 AT₁ 受体密度,使 AngⅡ经 AT₂ 受体发挥的作用增强,而 AT₂ 受体具有抑制细胞增殖和纤维化以及调节细胞凋亡的作用;② ACE 位于细胞膜,接近 AT₁ 受体,而胰凝乳酶存在于肥大心肌细胞的细胞液及细胞外基质中,离 AT₁ 受体较远,因此经胰凝乳酶途径产生的 AngⅡ与 AT₁ 受体结合的效率较差^[5];③ ACEI 可抑制缓激肽降解,使心肌组织中 BK 浓度升高,作用于环氧化酶使 PGI₂ 生成增多,后者可显著抑制胶原的合成。BK 也有抑制心肌细胞增殖的作用;④使用 ACEI 后,AngⅠ代偿性升高,部分 AngⅠ可经旁路转变为 Ang-(1-7),ACEI 还可抑制 Ang-(1-7)的降解,而 Ang-(1-7)有抑制细胞增殖的作用^[6]。从上述情况可见,ACEI 干预心肌重塑的机理比较复杂,与降低 AngⅡ的确切关系还有待进一步探索。

有关 ARB 与 ACEI 干预高血压心肌重塑的比较研究甚少,结果也不一致。由 F ARB 能在受体水平竞争性地抑制经任何途径生成的 AngⅡ与 AT₁ 受体结合,全面阻断 AngⅡ的有害作用,并可使 AT₂ 受体密度上调,代偿性增高的 AngⅡ经 AT₂ 受体介导发挥的有益作用显著增强;此外,ARB 还可持续抑制 Ald 的合成,不发生 Ald“逃逸”;也可通过 AT₂ 受体刺激组织分泌 BK 或增强 BK 的效应^[7],因此有推测 ARB 对心肌重塑的干预作用可能优于 ACEI。本研究结果表明,缬沙坦和卡托普利单用或联用均能抑制和逆转高血压心肌肥厚及纤维化。缬沙坦组和合用组对各项指标的改善幅度均大于卡托普利组,但未达统计学差异。提示缬沙坦单用或与卡托普利合用可能较单用卡托普利更为有益。由于各治疗组均能改善心肌重塑,要拉开组间差距也许需要更长的治疗时间。

参考文献

- 1 Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19: 1550-1558.
- 2 Diez J, Laviades C, Monreal L, et al. Toward the biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive patients. *Am J Cardiol*, 1995, 76: 14D-17D.
- 3 Klappacher G, Franzen P, Haab D, et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol*, 1995, 75: 913-918.
- 4 Lopez JJ, Lorell BH, Ingelfinger JR, et al. Distribution and function of cardiac angiotensin AT₁- and AT₂-receptor subtypes in hypertrophied rat hearts. *Am J Physiol*, 1994, 267 (2pt2): H844-H852.
- 5 van Kats JP, Duncker DJ, Haitsma DB, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type I receptor blockade prevent cardiac remodeling in pigs after myocardial infarction: role of tissue angiotensin II. *Circulation*, 2000, 102: 1556-1563.
- 6 Freeman EJ, Chisolm GM, Ferrario CM, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension*, 1996, 28: 104-108.
- 7 Liu YH, Yang XP, Sharov VG, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type I receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest*, 1997, 99: 1926-1935.

(收稿日期: 2003-01-02)

(本文编辑 周宇红)