

·临床研究·

老年高血压病患者凝血纤溶指标变化及药物干预的评价

陈亚锋 刘昌慧 韩其蔚

【摘要】 目的 研究老年高血压病患者凝血纤溶功能的变化及血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)与血管紧张素Ⅱ受体1(AT1)拮抗剂对高血压病患者凝血纤溶功能的影响。方法 测定40例老年高血压病患者及20例与高血压病患者年龄性别相匹配的正常对照组血浆纤维蛋白原(Fbg)、假性血友病因子(vWF)、P-选择素、凝血酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)。随后40例老年高血压病患者随机分成2组,依那普利组20例,10~20mg,每日口服;氯沙坦组20例,50~100mg,每日口服,治疗8周,治疗后测Fbg、vWF、P-选择素、PAI-1。结果 老年高血压病组治疗前Fbg($P<0.01$)、vWF($P<0.001$)、P-选择素($P<0.05$)、PAI-1($P<0.05$)显著高于对照组,药物治疗后依那普利组、氯沙坦组较用药前Fbg、vWF、P-选择素、PAI-1均降低,有显著性差异($P<0.05$),而两组间凝血纤溶指标降低无显著性差异。结论 老年高血压病患者存在高凝状态,依那普利与氯沙坦抗高血压治疗时可改善其高凝状态。

【关键词】 高血压;老年人;血液凝固;依那普利;氯沙坦

Changes in blood coagulation fibrinolysis indexes and drug interference in elderly hypertensive patients

CHEN Yafeng, LIU Changhui, HAN Qiwei

Department of Gerontology, Ren Min Hospital of

Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes in the hemostatic markers in elderly hypertensive patients, and to determine whether angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor and angiotensin II type-1 receptor (AT1) antagonist have the similar effects on hemostatic markers. Methods Fbg, vWF, P-selectin, PAI-1 were examined in 40 elderly hypertensive patients and 20 sex-and age-matched healthy controls. Forty untreated elderly hypertensive patients were randomly divided into two groups: 20 patients were treated with enalapril (10-20mg qd) and 20 patients with losartan (50-100mg qd) for 8 weeks. After the treatment, Fbg, vWF, P-selectin and PAI-1 were examined again. Results Hemostatic markers (Fbg, vWF, P-selectin, PAI-1) were significantly higher in elderly hypertensive patients as compared with the controls. Following 8 weeks of treatment with enalapril or losartan, there were significant reduction in blood pressure and levels of Fbg, vWF, sP-selectin and PAI-1. Conclusions Hypercoagulable state is present in elderly hypertensive patients and can be significantly altered by antihypertensive treatment with enalapril or losartan. There is no statistically significant difference between these two drugs.

【Key words】 hypertension; aged; blood coagulation; enalapril; losartan

高血压是当前最常见的心血管疾病之一,尽管高血压病患者动脉处于高压之下,但血栓栓塞性并发症(如心肌梗死、血栓栓塞性脑卒中)却显著多于出血性并发症,因此推测高血压病患者存在高凝状态,高凝状态可通过检测其分子标志物来识别。高血压高凝状态与高血压靶器官损害及远期预后密

切相关。在控制高血压的同时若能改善凝血纤溶功能的紊乱,则可能大幅度地降低其并发症的发生。老年高血压病患者更易致严重的血栓栓塞性并发症。本研究探讨了老年高血压病患者高凝状态分子标志物的改变及抗高血压药物依那普利和氯沙坦对高凝状态的影响。

1 对象与方法

1.1 病例选择

1.1.1 高血压组 选择老年高血压病患者40例,符合原发性高血压诊断标准(1999 WHO/ISH 指南),

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学人民医院老年病科

作者简介: 陈亚锋, 男, 医学硕士, 住院医师

通讯作者: 陈亚锋, 电话: 027-88041919 ~ 2907, E-mail: chenyl

7201@yahoo.com.cn

常规检测排除继发性高血压、糖尿病、肝功能正常者, >12 周未经抗高血压药物治疗, 年龄 60~74 岁, 平均(65±5)岁。高血压组按随机单盲平行的法则分为 2 组: 依那普利组 20 例, 依那普利(enalapril) 10~20mg qd, 治疗 8 周; 氯沙坦组 20 例, 氯沙坦(losartan) 50~100mg qd, 治疗 8 周, 降压目标达 <140/90mmHg(1mmHg=0.1333kPa)。两组在身高、体重、年龄、性别、血压方面无统计学差异。

1.1.2 对照组 选取与高血压组年龄、性别相匹配的经常规检查证实无高血压、糖尿病、肝肾疾病的正常健康人, 年龄 60~76 岁, 平均(66±5)岁。

高血压组与对照组均除外服用非甾体类消炎药、华法林及激素替代治疗者, 急慢性感染及结缔组织疾病等影响凝血纤溶指标者。

2 方法

2.1 标本收集 所有受检者均于采血前 12h 禁食、烟、酒等, 于当日上午 9:00 以前测血压后在右肘正中静脉抽血 4.7ml, 其中 2.7ml 缓慢注入备有 3.8% 枸橼酸钠 0.3ml 的抗凝试管中, 小心混匀, 测纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)、假性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)、纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1), 将剩余的 2ml 注入 EDTA-Na 抗凝试管中, 小心混匀, 测 P-选择素。于采血后 60min 内离心(2 100×g)分别分离上层血浆, 将枸橼酸钠抗凝试管中部分血浆即刻测纤维蛋白原含量, 将其余血浆放入 -70℃ 冰箱保存, 待标本收集完时进行批量检测。

2.2 检测方法 vWF、PAI-1、P-选择素均采用酶联免疫吸附法(ELISA), Fbg 采用 Clauss 凝固法, 试剂盒购自上海太阳生物技术公司, 严格按照试剂盒说明操作。

2.3 统计方法 数据均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两样本间比较用 *t* 检验, 治疗前后比较用配对 *t*

检验, 以 $P < 0.05$, 为差异具有显著性。

3 结果

3.1 老年高血压组与正常对照组凝血纤溶功能比较

由表 1 可见, 与正常对照组比较, 老年高血压组 Fbg ($P < 0.01$)、vWF ($P < 0.001$)、P-选择素 ($P < 0.05$)、PAI-1 ($P < 0.05$) 均显著性增高。

3.2 老年高血压病患者 2 个治疗组治疗前后凝血纤溶功能的比较 表 2 结果表明, 依那普利组和氯沙坦组凝血纤溶指标 Fbg、vWF、P-选择素、PAI-1 均降低($P < 0.05$), 但两组间治疗前后改变值相比无显著性差异($P > 0.05$)。

表 1 老年高血压病患者组与正常对照组凝血纤溶指标($\bar{x} \pm s$)

项 目	正常对照组	高血压病组
SBP(mmHg)	121.5±11.2	162.4±16.0**
DBP(mmHg)	78.3±8.6	99.2±13.7**
Fbg(g/L)	2.96±0.28	3.20±0.34**
vWF(Ag%)	130.72±15.16	146.36±20.52**
P-sele(ng/L)	14.67±1.67	15.72±1.84*
PAI-1(μg/L)	17.72±2.83	19.68±2.72*

注: SBP: 收缩压, DBP: 舒张压, Fbg: 纤维蛋白原, vWF: 假性血友病因子, P-sele: P-选择素, PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制物。高血压病组与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4 讨论

血管损伤、血流变化和血液成分改变是血栓形成的三要素, 高血压病患者存在高凝状态^[1,2], 即是这三要素: 血管壁功能紊乱(内皮损伤)、血液成分改变(血小板活化、凝血纤溶指标改变)和血流(血流变、湍流)共同作用的结果。

血浆纤维蛋白原是血浆中最大的链状蛋白, 可增加血浆和全血粘度, 是决定血流变、凝血和血栓形成的重要因素。流行病学资料提示, 纤维蛋白原增高是心血管疾病的独立危险因素^[3]。vWF 是血管内皮损伤的标志物, 并且可与血小板膜表面的糖蛋

表 2 老年高血压病患者 2 组治疗前后凝血纤溶指标比较及变化值比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	依那普利组			氯沙坦		
	治疗前	治疗后	变化值	治疗前	治疗后	变化值
SBP(mmHg)	163.9±18.5	151.6±16.7**	10.8±13.4	159.8±17.7	148.3±17.1**	11.3±14.2
DBP(mmHg)	98.2±14.9	91.2±13.6**	7.9±9.3	99.6±15.4	91.8±10.6**	8.1±9.8
Fbg(g/L)	3.15±0.25	2.94±0.26*	0.20±0.32	3.28±0.24	2.99±0.22*	0.29±0.50
vWF(Ag%)	143.92±21.18	136.55±20.25*	6.88±11.35	147.20±20.72	139.88±21.67*	7.21±13.61
P-sele(ng/L)	16.02±2.02	15.13±1.91*	0.88±1.68	15.44±2.11	14.71±1.83*	0.74±1.55
PAI-1(μg/L)	19.89±3.23	18.17±3.55*	1.78±2.98	19.55±3.41	18.03±3.46*	1.59±2.77

注: SBP: 收缩压, DBP: 舒张压, Fbg: 纤维蛋白原, vWF: 假性血友病因子, P-sele: P-选择素, PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制物。治疗后与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

白结合,促进血小板粘附聚集。临床研究显示,vWF 升高是高血压患者靶器官受损的显著性危险因素。P-选择素是一种跨膜糖蛋白,属粘附分子中选择素家族,存在于血小板颗粒及内皮细胞的 Weibel-Palade 体中,血浆 P-选择素升高可反映内皮受损和血小板激活,是动脉粥样硬化独立的预测因子。纤溶系统功能的正常是机体防止血栓形成,保持血流通畅的重要条件。血管内皮产生的组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)和 PAI-1 是纤溶系统活性重要的功能调节成分,两者功能平衡是防止血栓形成的重要条件。由于血管内皮结构和功能受损,t-PA 和 PAI-1 合成与释放异常,是影响纤溶功能受损,易于发生血栓栓塞性并发症的重要因素。老年高血压患者更易出现血栓栓塞性并发症,因此有着更普遍的高凝状态。本研究结果显示,老年高血压患者血浆 Fbg、vWF、P-选择素、PAI-1 水平均显著增高,表明老年高血压患者存在内皮受损、凝血纤溶功能的改变,同国外报道一致^[4,5]。高血压病患者发生凝血纤溶功能改变可能与以下几方面因素有关:① 血压及湍流对内皮细胞的损害;② 高血压时存在 RAS 活性增强,血管紧张素Ⅱ可增强肾上腺素的促血小板聚集作用,引起 PAI-1 增高;③ 高血压时交感神经亢进,儿茶酚胺释放增加,儿茶酚胺可促进血小板聚集,增加血栓形成。

高血压病患者高凝状态与靶器官损害、血栓栓塞性并发症及远期预后密切相关,并且经治疗后高凝状态可得到改善。现已认识到非药物干预和某些药物治疗高血压虽可满意控制血压,但并未显著减少心脏事件和卒中的发生率,可能与高血压病患者高凝状态未得到纠正有一定的关系,因此,抗高血压药物若能同时改善高凝状态,则可减少高血压并发症的发生和改善其预后。有研究报道,未经治疗的低危险性的高血压病患者,依那普利或氯沙坦对凝血指标均无显著性改善^[6],然而大多数的研究表明,对心血管危险性较高的高血压病患者,多种药物包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、钙拮抗剂等药物可显著降低血粘度等凝血指标^[7,8],这些结果的差异可能同病例选择及治疗时间的长短有关。既往研究表明 ACEI 和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)均可改善高血压病患者高凝状态^[2,9]。本组研究也得到相同的结果,即 ACEI 和 ARB 均可显著降低老年高血压病患者血栓前状态分子标志物 Fbg、vWF、P-选择素、PAI-1 水平,但两药之间改善的程度无显著性差异,而 Goodfield 等^[9]报道在改善纤溶参数方面,氯沙坦优于依那普利,因

此两药在改善凝血纤溶方面有待进一步探讨。ACEI 和 AT1 在抗高血压时也可减轻高血压靶器官的损害,如逆转左室心肌肥厚和微量蛋白尿,这可能同血栓前状态的改善有一定的关系。

高血压是老年患者动脉粥样硬化性心脑血管病的主要原因,尽管老年人群更易患心血管疾病,老年高血压患者易致更严重的并发症,但老年人群的临床研究却较少,随着年龄的增加,高血压病患者内皮损害,凝血纤溶功能改变可能会更严重。同年轻高血压病患者相比,老年患者抗高血压药物治疗可能会得到更大的益处,尚有待进一步的临床观察。

参考文献

- 1 Lip GY, Blann AD. Does hypertension confer a prothrombotic state? Virchow's triad revisited. *Circulation*, 2000, 101:218-220.
- 2 Lee AJ. The role of rheological and haemostatic factors in hypertension. *J Hum Hypertens*, 1997, 11:767-776.
- 3 Lip GY. Fibrinogen and cardiovascular disorders. *Q J Med*, 1995, 88:155-165.
- 4 Lip GY, Blann AD, Jones AF, et al. Relation of endothelium, thrombogenesis, and haemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*, 1997, 80:1566-1571.
- 5 Lip GY, Blann AD, Beevers DG. Prothrombotic factors, endothelial function and left ventricular hypertrophy in isolated systolic hypertension compared with systolic-diastolic hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17:1203-1207.
- 6 Li Saw Hee FL, Beevers DG, Lip GY. Effect of antihypertensive therapy using enalapril or losartan on haemostatic markers in essential hypertension: a pilot prospective randomised double-blind parallel group trial. *Int J Cardiol*, 2001, 78:241-246.
- 7 Muravyov AV, Zaitsev LG, Muravyov AA, et al. Effects of ramipril and isradipin on hemorheological profiles in patients with arterial hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*, 1998, 18:185-190.
- 8 Spencer CGC, Gurney D, Blann AD, et al. Von Willebrand factor, soluble P-selectin, and target organ damage in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial(ASCOT). *Hypertension*, 2002, 40: 61-66.
- 9 Goodfield NE, Newby DE, Ludlam CA, et al. Effects of acute angiotensinⅡ type 1 receptor antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on plasma fibrinolytic parameters in patients with heart failure. *Circulation*, 1999, 99:2983-2985.

(收稿日期:2002-12-26)

(本文编辑 李棉生)