

• 临床研究 •

缬沙坦治疗老年人单纯收缩期高血压的临床研究

李琳倩 方宁远 汪海姪

【摘要】 目的 研究缬沙坦对老年单纯收缩期高血压患者的降压作用及其对心血管系统的影响。方法 49例老年单纯收缩期高血压患者,平均年龄(76.2±6.0)岁。受试对象均给予缬沙坦80~160mg或加用利尿剂氢氯噻嗪12.5mg治疗,疗程为12个月。治疗前后分别作诊室随测血压、24h动态血压监测、心脏超声检查、颈动脉、椎动脉、肾动脉超声和眼动脉超声检查。结果 (1)缬沙坦治疗12个月以后,患者诊室随测收缩压显著下降($P<0.05$);但24h总体血压、白天及夜间血压均无明显变化;(2)左室短轴缩短率显著升高($P<0.001$);(3)颈动脉、椎动脉和肾动脉搏动指数(PD)、阻力指数(RI)显著下降($P<0.05$),肾段间动脉及眼动脉PI及RI无明显变化。结论 缬沙坦可有效控制老年单纯收缩期高血压患者诊室血压,并改善其左室收缩功能和动脉顺应性。

【关键词】 老年人;高血压;超声心动描记术;缬沙坦

Valsartan in treatment of elderly patients with isolated systolic hypertension

LI Linqiao, FANG Ningyuan, WANG Haiya

Department of Geriatrics, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200001, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of valsartan on the target organ damages in elderly patients with isolated systolic hypertension. Methods Fourth-nine patients were enrolled and were given valsartan 80—160mg/day or valsartan plus hidril 12.5mg/d for twelve months. Detailed examination were performed before and after treatment, including sitting blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography, carotid artery ultrasound, vertebral artery ultrasound, renal artery ultrasound and ophthalmic artery ultrasound. Results (1)Blood pressure was effectively controlled after valsartan treatment for 12 months. Sitting systolic blood pressure was significantly decreased($P<0.05$). (2) Left ventricular fractional shortening (FS) significantly increased($P<0.001$) after valsartan treatment. (3)Pulse indexes (PI) and resistant indexes (RI) of carotid arteries, vertebral arteries and renal arteries were significantly decreased($P<0.05$), while no significant change was observed in PI and RI of renal segment arteries and ophthalmic artery. Conclusion Valsartan can effectively control the blood pressure of elderly patients with isolated systolic hypertension. Left ventricular systolic function and the arterial compliance were also improved after treatment.

【Key words】 elderly; hypertension; echocardiography; valsartan

人们对收缩压的认识是一个逐渐重视的过程。美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第七次报告(The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC7)和2003年欧洲高血压指南^[1]都强调,收缩压升高是比舒张压升高更重要的心血管危险因素。单纯收缩期高血压(isolated systolic hypertension, ISH)是老年人高血压的主要类型,也越来越受到人们的关注和重视。血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂(angiotensin receptor block-

ers, ARB)通过选择性的作用于AT1受体亚型发挥降压作用。大量临床试验证明,ARB除了能有效地控制血压外,还能带来额外的心血管益处。笔者主要研究缬沙坦对ISH患者血压控制的情况及其对心血管结构和功能的影响,以观察其对ISH心血管系统的保护作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 观察对象为2004年10~12月来仁济医院就诊的老年患者51例(有效病例49例)。初

收稿日期:2006-07-24

作者单位:200001上海市,上海交通大学医学院附属仁济医院老年病科

作者简介:李琳倩,女,1981年3月生,上海市人,医学硕士,住院医师。E-mail: Linqiao.Lee@gmail.com

通讯作者:方宁远, Tel, 021-53882187, E-mail: fangny@sh163.net

诊患者,按照 1999 年世界卫生组织及国际高血压协会(World Health Organization and the International Society of Hypertension, WHO/ISH)高血压防治指南^[2]的规定,两次测量结果均为收缩压 ≥ 140 mmHg 和舒张压 < 90 mmHg 者入选;已治疗的高血压患者,按照其用药前的血压作为筛选标准。排除继发性高血压、严重感染、急性心脑血管疾病、糖尿病酮症酸中毒、重度肝肾功能不全。

1.2 研究方法 入选患者给予缬沙坦 80mg/d 治疗,不设洗脱期,1 个月后血压控制不佳者将缬沙坦用量加至 160mg/d,治疗期间血压仍未达标者在缬沙坦用药基础上加用氢氯噻嗪 12.5mg/d。目标血压为收缩压 < 140 mmHg;糖尿病患者收缩压 < 130 mmHg、舒张压 < 80 mmHg。疗程为 12 个月。入选对象经由固定医生测血压、身高、体重,诊室随测血压、24 h 动态血压监测(24h-ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)、心脏彩色超声,颈动脉、椎动脉、肾动脉和眼动脉超声。

1.2.1 24 h 动态血压监测 采用德国 I. E. M 公司 MOBIL-O-GRAPH 型动态血压仪。血压测量分为两阶段:白昼血压(6:00~22:00),每 30min 测量一次;夜间血压(22:00~次日 6:00),每 60min 测量一次。

1.2.2 心脏超声检查 采用美国 PHILIPS Agilent SONOS 5500 型超声心动仪, S4 成人心脏探头(频率 2~4 MHz),测得舒张期室间隔厚度(inter-ventricular septal thickness, IVST)、左室舒张末内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDd)、左室收缩末内径(left ventricular end systolic diameter, LVIDs)、舒张期左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),根据 Devereux 公式计算左室重量(left ventricular mass, LVM; g) = $0.8 \times 1.04 \times [(IVST + LVEDd + LVPWT)^3 - LVEDd^3] + 0.6$ 。体表面积(body surface area, BSA)公式:BSA(m^2) = $0.007184 \times$ 体重量 $kg^{0.425} \times$ 身高 $cm^{0.725}$ 。左室重量指数(left ventricular mass index, LVMI; g/ m^2) = LVM/BSA。相对室壁厚度(relative wall thickness, RWT) = (IVST + LVPWT) / LVEDd。左室短轴缩短率(left ventricular

fractional shortening, %) = (LVEDd - LVIDs) / LVEDd $\times 100\%$ 。同样左侧卧位,在心尖四腔切面,测量二尖瓣前向血流速度 E 峰、A 峰,计算得出 E 峰 A 峰比值(E/A)。

1.2.3 血管超声 采用美国 PHILIPS HDI 5000 SONO CT 型彩色多普勒超声仪,探头频率 10MHz。分别测量颈动脉、椎动脉、肾动脉和眼动脉血流动力学参数,包括收缩末期血流速度(peak systolic velocity, PSV)、舒张末期血流速度(dias-tolic velocity, DV)、平均流速(velocity mean, Vm) = (PSV + DV) / 2、搏动指数(pulse index, PI) = (PSV - DV) / Vm、阻力指数(resistant index, RI) = (PSV - DV) / PSV、颈动脉内膜中层厚度。

1.3 数据统计方法 数据统计采用 SPSS 11.5 软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,验证在 $\alpha = 0.05$ 水平符合正态分布,采用自身配对 t 检验分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 缬沙坦治疗前后血压比较 入选为 51 例,其中失访 2 例,一例肾功能不全患者,肌酐升高,其余未见明显毒副作用;另 1 例为用药中自行停用代文,收集有效病例 49 例,其中男性 44 人,女性 5 人,平均年龄(76.2 $\pm$ 6.0)岁。经缬沙坦治疗 12 个月,其中缬沙坦单药控制患者 19 人,单药控制率 38.8%。发现缬沙坦 80/160mg 或加用利尿剂氢氯噻嗪 12.5mg 能有效控制 ISH 患者血压。诊室随测收缩压显著降低($P = 0.027$);ABPM 全天平均血压治疗前后无明显变化,但夜间平均舒张压治疗后有所升高($P = 0.043$;表 1)。

2.2 缬沙坦对老年 ISH 患者心脏结构及功能的影响 缬沙坦治疗 12 个月后,LVMI、RWT 及 E/A 值无明显改变,左室短轴缩短率较前有明显升高($P < 0.01$;表 2)。

2.3 缬沙坦对老年 ISH 患者血流动力学的影响 缬沙坦治疗 12 个月后,患者右侧颈内动脉 PI、RI 显著降低($P < 0.01$),但颈总动脉、颈内动脉其余段 PI、RI 无明显改变;右侧椎内、外段 PI、RI 及左侧椎外段动脉 PI、RI 均有所显著降低($P < 0.05$),左侧

表 1 缬沙坦治疗前后血压变化($\bar{x} \pm s$; mmHg)

项目	诊室随测 收缩压	诊室随测 舒张压	ABPM 全天 平均收缩压	ABPM 全天 平均舒张压	ABPM 白天 平均收缩压	ABPM 白天 平均舒张压	ABPM 夜间 平均收缩压	ABPM 夜间 平均舒张压
治疗前	145.93 $\pm$ 10.93	79.53 $\pm$ 7.85	130.95 $\pm$ 10.52	73.49 $\pm$ 7.29	133.41 $\pm$ 11.47	75.23 $\pm$ 8.04	121.38 $\pm$ 10.42	66.56 $\pm$ 6.92
治疗后	140.00 $\pm$ 12.10*	77.44 $\pm$ 7.67	131.05 $\pm$ 11.18	74.62 $\pm$ 8.84	134.28 $\pm$ 12.85	77.44 $\pm$ 9.96	124.31 $\pm$ 13.66	69.41 $\pm$ 9.49*
t 值	4.379	1.595	-0.056	-1.256	-0.418	-1.917	-1.263	-2.096
P 值	< 0.001	0.118	0.955	0.217	0.678	0.063	0.214	0.043

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,* $P < 0.01$;ABPM,24h 动态血压

椎内段 PI、RI 无明显改变;双侧肾动脉 PI、RI 显著降低($P<0.05$),肾段间动脉 PI、RI 无明显变化;双侧眼动脉 PI、RI 无明显变化(表 3)。治疗前后颈动脉内膜中层厚度无明显改变(数据略)。

3 讨论

3.1 缬沙坦对老年单纯收缩期高血压患者降压效果的评价 对老年 ISH 患者以缬沙坦治疗 12 个月,治疗前后诊室随测收缩压显著降低($P<0.05$),ABPM 除夜间平均舒张压较前有所升高($P<0.05$),总体平均血压及白昼血压均无明显差异。治疗前后动态血压值无明显差异,与本试验未设洗脱期,且多数患者入选试验前血压已基本控制达标有关。本研究还发现单用缬沙坦 80/160mg,可使 38.8% 患者血压达标,与 VALUE 试验基本相符^[3],其降压作用是肯定的。

3.2 缬沙坦对老年单纯收缩期高血压患者心脏结构及功能的影响 通过缬沙坦 12 个月的治疗,患者

左室短轴缩短率较前有明显升高($P<0.05$)。但 LVMI、RWT 及 E/A 无明显变化。左室肥厚是高血压常见的并发症,也是心血管事件的独立危险因素^[4]。大量临床报道,ARB 具有逆转左室肥厚的作用^[5,6],缬沙坦是高选择性的 AT1 受体拮抗剂,在阻断 AT1 受体的同时再结合 AT2 受体的激活,可以导致血管平滑肌细胞、冠状动脉内皮细胞和心肌细胞的生长抑制,减轻或逆转左室肥厚^[5,7,8]。在笔者的研究中,经过缬沙坦治疗后,患者 LVMI 及 RWT 虽有所下降,但差异不显著。原因可能是试验研究对象均为老年 ISH 患者,病程较长,入选之前血压大多得到较为有效的控制,且服用 ACEI、ARB、钙离子拮抗剂等药物,其本身亦具有控制并且逆转左室肥厚的作用,导致试验前后逆转左室肥厚的作用有限。但缬沙坦治疗后患者的 LVMI 较前下降,虽然差异不显著,但说明缬沙坦可能延缓老年 ISH 患者的左室重构的进展,对老年 ISH 患者的长期生存是有利的。E/A 反映心脏的舒张功能,缬

表 2 缬沙坦治疗前后心脏结构和功能比较($\bar{x}\pm s$)

项目	左室重量指数(g/m ²)	相对室壁厚度	E/A	左室 FS (%)	LVEF
治疗前	96.54±19.82	0.43±0.07	0.71±0.16	38.87±6.25	0.62±0.08
治疗后	94.21±16.07	0.42±0.06	0.70±0.14	44.20±7.06*	0.68±0.08
t 值	0.961	1.076	0.347	-4.364	-4.237
P 值	0.341	0.287	0.73	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;E/A:E 峰 A 峰比值,FS:短轴缩短率,LVEF:左室射血分数

表 3 缬沙坦治疗前后血流动力学变化($\bar{x}\pm s$)

项目	颈总动脉 PI	颈总动脉 RI	颈内动脉 PI	颈内动脉 RI	椎内段动脉 PI	椎内段动脉 RI
左						
治疗前	1.22±0.12	0.76±0.05	1.02±0.16	0.67±0.07	1.06±0.17	0.69±0.07
治疗后	1.20±0.14	0.75±0.06	0.99±0.13	0.66±0.06	1.05±0.12	0.69±0.05
t 值	1.11	1.105	1.46	1.395	0.265	0.095
P 值	0.273	0.275	0.003	0.202	0.792	0.925
右						
治疗前	1.24±0.13	0.76±0.50	1.06±0.12	0.69±0.05	1.11±0.16	0.71±0.06
治疗后	1.24±0.11	0.76±0.04	0.99±0.14*	0.66±0.06*	1.06±0.11*	0.69±0.05*
t 值	0.144	0.06	3.11	3.171	2.448	2.304
P 值	0.886	0.953	0	0.003	0.019	0.026
项目	椎外段动脉 PI	椎外段动脉 RI	肾主动脉 PI	肾主动脉 RI	肾段动脉 PI	肾段动脉 RI
左						
治疗前	1.17±0.15	0.73±0.06	1.21±0.13	0.75±0.05	1.09±0.15	0.70±0.06
治疗后	1.11±0.12*	0.71±0.05*	1.16±0.10*	0.73±0.04*	1.11±0.12	0.71±0.05
t 值	2.38	2.266	2.557	2.523	-0.892	-1.01
P 值	0.022	0.029	0.014	0.015	0.377	0.318
右						
治疗前	1.21±0.17	0.75±0.07	1.21±0.14	0.75±0.06	1.10±0.13	0.71±0.06
治疗后	1.13±0.15*	0.72±0.06*	1.17±0.13*	0.73±0.05*	1.10±0.14	0.71±0.06
t 值	2.807	2.558	2.185	2.117	0.03	0.083
P 值	0.007	0.014	0.034	0.04	0.977	0.934

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,* $P<0.01$;PI:搏动指数,RI:阻力指数

沙坦治疗前后 E/A 无明显变化,且均在正常范围,可见对于老年人,缬沙坦同样具有延缓心脏舒张功能减退的作用。此外疗程较短也可能是 LVMI、E/A 无显著改善的又一原因。

Val-HeFT 试验结果显示,缬沙坦与安慰剂相比可以显著提高患者的 LVEF^[9]。左室短轴缩短率和 LVEF 一样,都是反应左心室收缩功能的一个指标。本研究显示缬沙坦治疗 12 个月后患者 FS 及 LVEF 在原有基础上均有显著升高,证明了缬沙坦在老年 ISH 患者原有治疗基础上,仍可以明显改善左室收缩功能,具有心脏保护作用。

3.3 缬沙坦对老年单纯收缩期高血压患者血流动力学的影响 通过缬沙坦 12 个月的治疗,老年 ISH 患者颈内动脉、椎内外段动脉及肾主动脉的 PI 和 RI 显著降低($P<0.05$),但颈总动脉、肾段动脉、眼动脉的 PI 及 RI 以及颈动脉 IMT 无明显变化。PI、RI 是反应动脉粥样硬化的可靠指标^[10]。本研究中,以 PI、RI 为检测指标,发现缬沙坦治疗 12 个月后部分动脉顺应性得到明显改善。

Shargorodsky 等^[11]发现缬沙坦在降压外,可以有效改善高血压患者大动脉及小动脉的顺应性。使用 3 个月后全身血管阻力下降了 15%,经过缬沙坦治疗,大动脉顺应性改善 22%,而小动脉顺应性增加了 35%。Munakata 等^[12]通过研究发现,缬沙坦和拜新同相比显著改善了高血压患者动脉硬化的程度^[12]。本研究结果与文献结果基本相同。抗高血压药主要通过降低血压、松弛血管平滑肌、促进血管平滑肌和心肌细胞生长与重构的长期效应而使血管顺应性得到改善。ARB 在此基础上尚能通过阻断血管紧张素 II 介导的细胞增殖和通过 AT1 受体刺激来增加细胞凋亡而实现的。笔者试验中老年患者部分动脉顺应性改善作用不明显,除了考虑受试对象年龄的因素,还与老年患者一人多病、病程较长有关。

靶器官保护已成为近年来治疗老年高血压的首要任务,通过本试验,笔者可以基本确认缬沙坦对老年 ISH 存在一定的降压以外的心血管保护作用,具有一定临床应用价值。然而因本研究时间较短,样本量不够大,缬沙坦对老年 ISH 的长期疗效还待进一步研究。

参考文献

[1] Cifkova R, Erdine S, Fagard R, et al. Practice guidelines for primary care physicians; 2003 ESH/ESC hypertension

guidelines. *J Hypertens*, 2003, 21: 1779-1786.

- [2] Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Blood Press Suppl*, 1999, 1: 9-43.
- [3] Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, et al. VALUE trial: long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens*, 2003, 16: 544-548.
- [4] Koren MJ, Devereux RB. Mechanism, effects, and reversal of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1993, 2: 87-95.
- [5] Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, et al. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation*, 1998, 98: 2037-2042.
- [6] Yasunari K, Maeda K, Watanabe T, et al. Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 2116-2123.
- [7] Tachikawa H, Kodama M, Hui L, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, prevented cardiac fibrosis in rat cardiomyopathy after autoimmune myocarditis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 41(Suppl 1): S105-S110.
- [8] Stoll M, Steckelings UM, Paul M, et al. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest*, 1995, 95: 651-657.
- [9] Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 970-975.
- [10] Okura T, Watanabe S, Miyoshi K, et al. Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2004, 17: 240-244.
- [11] Shargorodsky M, Leibovitz E, Lubimov L, et al. Prolonged treatment with the AT1 receptor blocker, valsartan, increases small and large artery compliance in uncomplicated essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2002, 15: 1087-1091.
- [12] Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, et al. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 2004, 17: 1050-1055.