

高血压患者 ACEI 或 ARB 治疗后 醛固酮逃逸的对比研究

郭建淑¹ 陈明²

[摘要] **目的:**观察原发性高血压患者常规血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)治疗后,是否存在醛固酮逃现象及其区别。**方法:**入选 123 例原发性高血压的患者,随机分成缬沙坦组(61 例)和贝那普利组(62 例),用放射免疫法测定治疗前、治疗后 1、3、6 个月时的血压变化和血浆肾素(PRA)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、醛固酮的活性。**结果:**①治疗后两组血压均明显下降,其血压下降的差异无统计学意义($P > 0.05$)。②贝那普利组治疗 1、3、6 个月后血浆 PRA 活性与治疗前比较无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 1 个月后血浆 AngⅡ活性较治疗前明显下降,其差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗 3、6 个月后血浆 AngⅡ升高,逐渐接近治疗前水平,与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);血浆醛固酮治疗 1 个月后显著下降($P < 0.05$),治疗 3 个月后上升,与治疗前比较无差异($P > 0.05$),治疗 6 个月后较治疗前明显升高($P < 0.05$)。该组 62 例患者治疗 3 个月后有 24 例并发醛固酮逃逸,发生率约为 39%。③缬沙坦组血浆 PRA 活性治疗 1、3、6 个月后较治疗前差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 1、3 个月后血浆 AngⅡ活性较治疗前有所上升,但差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 6 个月后较治疗前明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$);血浆醛固酮治疗 1 个月后较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗 3 个月后继续下降,治疗 6 个月后血浆醛固酮有所升高,但仍低于治疗前水平,其差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**长期(3 个月以上)使用 ACEI 治疗的原发性高血压,部分患者出现醛固酮逃逸现象;ARB 在治疗过程中存在一定程度的醛固酮逃逸,但其逃逸的程度比 ACEI 轻,出现逃逸的时间比 ACEI 长。

[关键词] 原发性高血压;缬沙坦;贝那普利;醛固酮逃逸

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.07.017

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

Aldosterone escape in patients with essential hypertension after RAS inhibitors treatment

GUO Jianshu¹ CHEN Ming²

(¹Department of Cardiology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chendu, 610072, China; ²Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

Corresponding author: CHEN Ming, E-mail: chenmingcq@126.com

Abstract Objective: To observe aldosterone escape in the therapy of essential hypertension with different RAS inhibitors. **Method:** One hundred and twenty-three patients with essential hypertension were randomly assigned to receive valsartan(80 mg/d, $n = 61$) or benazepril(10 mg/d, $n = 62$). The blood pressure, plasma PRA, AngⅡ, Ald levels were determined at the following time points: before treatment and first month, third month, sixth month after therapy. **Result:** ①The levels of blood pressure decreased in both groups, and no significant difference was found between them($P > 0.05$). ②In benazepril group, the plasma PRA remained unchanged before and after therapy. After therapy for one month, the AngⅡ level was significantly lower than that before treatment($P < 0.05$). However, after therapy for 3 month and 6 month, the AngⅡ level gradually increased to baseline level, without significant difference comparing with that before therapy($P > 0.05$). The Ald concentration notably decreased($P < 0.01$) after one-month treatment, however it increased after three-months therapy, without difference from that before therapy($P > 0.05$). There was significantly higher Ald level after six-month treatment than baseline level($P < 0.01$). Aldosterone escape was observed in 24 patients and the incidence was 39%. ③In valsartan group, there was also no difference($P > 0.05$) between the PRA of baseline and that of one-month, three-month, six-month therapy. Compare with the baseline level, the concentration of AngⅡ slightly increased after one-month and three-month treatment without statistical significance($P > 0.05$), but the concentration significantly increased after six-month therapy than that of baseline($P < 0.05$). After one-month treatment, the plasma Ald visibly fell compared with the baseline ($P < 0.05$). It continued falling after three-month therapy, however, it

¹四川省医学科学院·四川省人民医院老年医学科(成都,610072)

²重庆医科大学附属第一医院心内科(重庆,400016)

通信作者:陈明, E-mail: chenmingcq@126.com

increased slightly after six-month therapy but still lower than that of baseline ($P < 0.05$). **Conclusion:** Aldosterone escape may be observed in some patients with essential hypertension when the treatment with ACEI last more than three months. To some degree, There is aldosterone escape during ARB treatment, however, the degree of escape is slighter and the time of beginning to escape is later than that during ACEI therapy.

Key words essential hypertension; valsartan; benazepril; aldosterone escape

醛固酮逃逸现象自 1981 年 Staessen 等^[1]提出以后,其发生机制、发生率及其对临床的影响尚不完全清楚。RALES 试验公布后该现象受到更加广泛的重视。本研究旨在探讨 RAS 抑制剂治疗原发性高血压(EH)患者过程中,醛固酮逃逸的发生率,以及血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)与血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)出现醛固酮逃逸的区别。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2011-03—2011-12 重庆医科大学附属第一医院心内科住院或门诊轻、中度 EH 患者 123 例,其中男 56 例,女 67 例,EH 诊断采用 1999 年 WHO/国际高血压协会的标准。入选患者随机分为贝那普利组和缬沙坦组。贝那普利组 62 例,其中男 30 例,女 32 例,年龄(56.5 ± 10.0)岁,病程(3.9 ± 6.1)年;缬沙坦组 61 例,男 28 例,女 33 例,年龄(54.5 ± 12.5)岁,病程(4.6 ± 5.7)年。两者临床资料差异无统计学意义,具有可比性。

排除标准:①正在服用 RAS 抑制剂且根据研究者判断其不能停止服用该类药物 5 个半衰期;②严重的肾功能不全,血肌酐 ≥ 180 μmol/L;③高血钾(> 5.5 mmol/L);④对 RAS 抑制剂不能耐受者,如慢性咳嗽;⑤双侧肾动脉狭窄或单侧肾动脉狭窄伴孤立肾;⑥继发性高血压、糖尿病及其他器质性心脏病。

1.2 方法

所有入选病例首先停用其他降压药物 5 个半衰期以上,开始治疗后两组患者根据病情及血压情况,分别给予贝那普利 5~15 mg,每日 1 次,缬沙坦 80 mg,每日 1 次。于治疗前及治疗后 1、3、6 个月分别观察血压,患者取坐位,使用袖带汞柱式血压计测量右上臂血压,测量 3 次,取其平均值。

标本的采集及检测:患者空腹 12 h 以上,平卧位休息 15 min 后,采集肘正中静脉血 5 ml,离心取血浆 -20℃ 保存,采用放射免疫法按试剂盒说明测定血浆肾素(PRA)、血管紧张素 II(Ang II)、醛固酮的活性,试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。

1.3 统计学处理

统计软件采用 SPSS17.0 进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压的变化

两组治疗后血压均明显下降,其血压下降的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者血压变化情况
Table 1 Changes of blood in two groups

	mmHg, $\bar{x} \pm s$			
	贝那普利组(62 例)		缬沙坦组(61 例)	
	SBP	DBP	SBP	DBP
治疗前	158.6 ± 16.1	95.7 ± 10.8	162.3 ± 20.2	97.1 ± 12.7
治疗后 1 个月	137.4 ± 11.2	86.2 ± 7.8	139.2 ± 8.9	88.3 ± 7.2
治疗后 3 个月	132.1 ± 6.7	85.6 ± 6.1	134.5 ± 7.2	85.9 ± 6.8
治疗后 6 个月	136.8 ± 7.4	82.7 ± 5.9	138.5 ± 9.8	83.4 ± 6.3

2.2 血浆 PRA、Ang II、醛固酮变化

两组治疗前后血浆 PRA、Ang II、醛固酮的活性变化见图 1、2、3。①两组患者血浆 PRA 在治疗前以及治疗后 1、3、6 个月均无明显变化。②贝那普利组治疗 1 个月后血浆 Ang II 较治疗前明显下降,治疗 3、6 个月后血浆 Ang II 升高,逐渐接近治疗前水平;缬沙坦组治疗 1、3 个月后血浆 Ang II 活性较治疗前有所上升,治疗 6 个月后较治疗前显著上升。③贝那普利组血浆醛固酮治疗 1 个月后显著下降,治疗 3 个月有所上升,治疗 6 个月后较治疗前明显升高;缬沙坦组血浆醛固酮治疗 1 个月后较治疗前明显下降,治疗 3 个月后继续下降,治疗 6 个月后血浆醛固酮较治疗 3 个月有所升高,但仍低于治疗前水平。

贝那普利组 62 例患者治疗 3 个月后有 24 例并发醛固酮逃逸,发生率约为 39%,治疗 6 个月后有 31 例并发醛固酮逃逸,发生率约为 50%。

2.3 不良反应

贝那普利组出现咳嗽 10 例(16.1%),踝部水肿 8 例(12.9%)。缬沙坦组踝部水肿 5 例(8.2%),无咳嗽不良反应。以上不良反应均不影响继续服药。两组患者在治疗期间未发现肝肾功能损害及高血钾,治疗前后血脂、血糖及血尿常规均无明显变化。

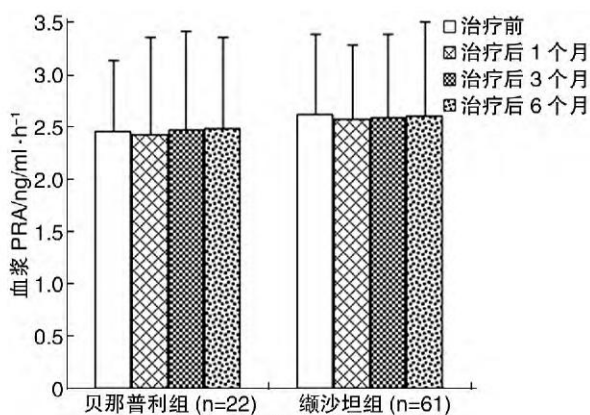


图 1 治疗前后血浆 PRA 的变化

Table 1 PRA before and after treatment

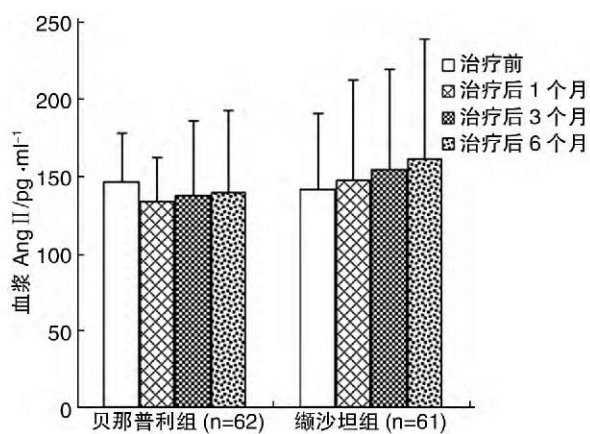


图 2 治疗前后血浆 Ang II 的变化

Table 2 Ang II before and after treatment

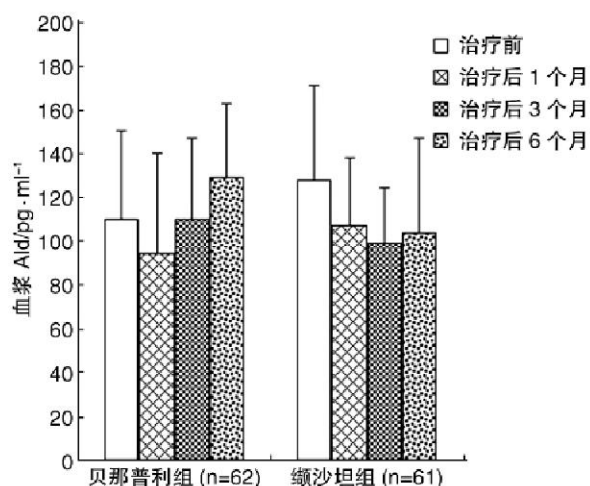


图 3 治疗前后血浆醛固酮的变化

Table 3 Ald before and after treatment

3 讨论

ACEI 治疗 1 个月后醛固酮明显下降, 治疗 3 个月后升高, 接近治疗前水平, 治疗 6 个月后明显高于治疗前水平, 即出现所谓的醛固酮逃逸现象^[2]。本研究中醛固酮逃逸的发生率在治疗 3 个月后约为 39%, 治疗 6 个月后约为 50%。Bomback 等^[2]通过分析 MEDLINE 数据库收集的 8 份有关醛固酮逃逸的实验研究发现, ACEI 的长期治疗过

程中, 确实存在醛固酮的逃逸, 其发生的概率差异较大。本研究中出现逃逸发生率与这 8 份实验研究也不尽相同, 可能与使用的 ACEI 药物种类不同, 观察的时间也不一致有关。在本研究中, ARB 治疗 1、3、6 个月后血浆醛固酮较基线水平均下降, 且差异有统计学意义, 这主要是由于 ARB 从受体水平阻断了传统与非传统途径产生的 Ang II, 从而较大程度地拮抗了醛固酮的合成。但治疗 6 个月后较治疗 3 个月后血浆醛固酮有所上升, 这表明 ARB 在治疗过程中仍然存在一定程度的逃逸, 可能是由于醛固酮逃逸除了与血浆 Ang II 升高有关外, 还有其他非 Ang II 因素。Folkeringa 等^[3]通过研究 Val-HeFT 试验^[4]数据发现, 使用缬沙坦治疗慢性心衰患者 2 年后, 虽然醛固酮水平比治疗前降低, 但治疗 4 个月至 2 年间, 醛固酮水平却持续性升高。本研究虽然观察时间较短, 但观察结果与之一致。

从文中可以看出, ACEI 及 ARB 组血压在治疗 6 个月后均较治疗 3 个月有所升高, 这可能与 RAS 抑制剂长期治疗后出现醛固酮逃逸密切相关。ACEI 组血压升高幅度高于 ARB 组, 这可能与两组患者醛固酮逃逸的程度不同有关。过高的血浆醛固酮水平使水钠潴留; 阻断心肌对儿茶酚胺的摄取, 使细胞外儿茶酚胺增多, 交感神经兴奋性增加; 心肌细胞外基质胶原增生及纤维化、心肌细胞肥大; 血管平滑肌细胞肥大、内皮功能异常。这些均会导致血压升高。

根据本试验结果可以看出, EH 患者长期 (3 个月) 使用 ACEI 后, 部分患者会出现醛固酮逃逸现象, 而 ARB 出现逃逸现象不明显。由于本研究入选病例数有限, 观察时间较短, 且未按 ACEI 及 ARB 制剂的种类及剂量分组试验, 因此研究结果尚待多中心、大样本随机对照临床试验进一步证实。

参考文献

- [1] STAESSEN J, LIJNEN P, FAGARD R, et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression [J]. *Endocrinology*, 1981, 91: 457-465.
- [2] BOMBACK A S, KLEMMER P J. The incidence and implications of aldosterone breakthrough [J]. *Nat Clin Practice Nephrol*, 2007, 3: 486-492.
- [3] FOLKERINGA R J, PINTO Y M, CRIJNS H J. Aldosterone levels after angiotensin receptor blocker treatment [J]. *Circulation*, 2004, 109: e182.
- [4] COHN J N, ANAND I S, LATINI R, et al. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker valsartan in patients with chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial [J]. *Circulation*, 2003, 108: 1306-1309.