

高血压

# 高血压患者血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性水平与降压效果的关系

陈海荣<sup>1</sup> 潘碧云<sup>1</sup> 李名兰<sup>1</sup> 温达<sup>1</sup> 陆士娟<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨高血压患者血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性水平与降压效果的关系。**方法:**选取2014-12-2016-12我院心内科收治的原发性高血压患者400例,按研究需要分为血浆肾素活性(PRA)升高组与PRA不高组、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)升高组与AngⅡ不高组、醛固酮(ALD)升高组与ALD不高组,分析各对组间的临床参数;并按年龄分为低龄组与高龄组,分析2组间的RAAS水平,比较不同RAAS等级患者药物治疗的情况。**结果:**除年龄外,其他的临床参数均与PRA、AngⅡ、ALD无关( $P>0.05$ );低龄组患者的PRA、AngⅡ和ALD均显著高于高龄组( $P<0.05$ );随着RAAS等级的升高,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、ALD拮抗剂的使用随之增加( $P<0.05$ ),而利尿剂、钙拮抗剂(CCB)的使用随之减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ );出院时,不同等级之间的血压达标率均较理想,无明显差异( $P>0.05$ )。**结论:**低龄高血压患者的RAAS活性相对较高,根据RAAS活性的检测结果选择降压方案,可以获得理想的血压达标率。

**[关键词]** 高血压;肾素-血管紧张素-醛固酮系统;降压效果

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.09.015

**[中图分类号]** R544.1 **[文献标志码]** A

## Relationship between plasma renin-angiotensin-aldosterone system activity and antihypertensive effects in patients with essential hypertension

CHEN Hairong PAN Biyun LI Minglan WEN Da LU Shijuan

(Department of Cardiology, Haikou People's Hospital of Hainan, Haikou, 570208, China)

Corresponding author: LU Shijuan, E-mail: huadu34525@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the relationship between plasma renin-angiotensin-aldosterone system activities and antihypertensive effects in patients with essential hypertension. **Method:** Four hundred patients with essential hypertension admitted from December, 2014 to December, 2016, were divided into several groups according to research need. We compared the clinical parameters between PRA elevated group and PRA not high group, between Ang Ⅱ elevated group and Ang Ⅱ not high, as well as between ALD elevated group and ALD low group. The drug therapies were also compared among different RAAS grades. **Result:** Except for age ( $P<0.05$ ), other clinical parameters were not related to the level of PRA, Ang Ⅱ and ALD ( $P>0.05$ ). PRA, Ang Ⅱ and ALD in the younger age group were significantly higher than those in the older age group ( $P<0.05$ ). The use of ACEI / ARB and aldosterone antagonists were increased with the higher level of RAAS ( $P<0.05$ ), however the use of diuretic and CCB were decreased ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the compliance rate of blood pressure between different grades at discharge ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** The RAAS activities of young patients with hypertension is relatively high and we can choose the anti-hypertension program and get the ideal blood pressure target on the basis of the detected RAAS activities.

**Key words** hypertension; renin-angiotensin-aldosterone system; antihypertensive effect

原发性高血压(primary hypertension, PH)是

一种常见的慢性疾病<sup>[1]</sup>,发病率较高,给个人、家庭和社会都造成了沉重的负担。在高血压的发病机制中,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)起着重要

<sup>1</sup>海口市人民医院心内科(海口,570208)

通信作者:陆士娟,E-mail:huadu34525@163.com

作用<sup>[2]</sup>。临床上常用的以 RAAS 为靶点的抗高血压药物有<sup>[3]</sup>:血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin ii receptor mockers, ARB)、醛固酮(aldosterone, ALD)受体拮抗剂等,这些药物的选择与疗效同患者 RAAS 活性水平有很大关系。研究发现,高血压患者中 RAAS 活性水平存在很大差异<sup>[4]</sup>。根据 RAAS 在高血压发病中的作用,在 RAAS 活性不高的人群中使用抗 RAAS 药物,降压效果可能会不太明显<sup>[5]</sup>。因此,有必要对 RAAS 活性水平及其相关因素进行研究,以便有针对性的对不同水平血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)、血管紧张素 II(angiotension II, Ang II)、ALD 的患者在抗高血压药物的应用上进行相应的调整,以期达到最佳疗效。本文选取 400 例 PH 患者作为研究对象,探讨血浆中 RAAS 活性水平与降压效果的相关性。现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2014-12-2016-12 我院心内科收治的 PH 患者 400 例,其中男 224 例,女 176 例;年龄 32~85 岁,平均(58.5±6.1)岁。根据研究的需要,在分析 PRA 与各临床参数的关系时,分为 PRA 升高组(129 例)与 PRA 不高组(271 例);在分析 Ang II 与各临床参数的关系时,分为 Ang II 升高组(145 例)与 Ang II 不高组(255 例);在分析 ALD 与各临床参数的关系时,分为 ALD 升高组(137 例)与 ALD 不高组(263 例);在分析年龄与 RAAS 水平相关性时,分为低龄(<65 岁)组 153 例与高龄(≥65 岁)组 247 例;所有患者根据 RAAS 活性等级分为 0 级组(207 例)、1 级组(103 例)、2 级组(51 例)、3 级组(39 例)。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合《中国高血压防治指南》<sup>[6]</sup>制定的诊断标准:未服用降压药物,3 次测量血压,收缩压≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压≥90 mmHg;正服用降压药物,即使血压<140/90 mmHg 也可诊断为高血压。

排除标准:①继发性高血压:如肾性高血压、肾动脉狭窄性高血压、原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤等;②肾功能异常;③双侧肾动脉狭窄;④高钾血症;⑤妊娠或哺乳妇女;⑥近 4 周有服用明显影响 RAAS 水平的药物(ACEI、ARB、ALD 受体拮抗剂、利尿剂等);⑦其他明显影响降压治疗的疾病或并发症。

## 1.3 方法

### 1.3.1 收集一般资料

一般资料包括:性别、年龄、体重、高血压病程、既往最高血压、用药情况、疗效、入院血压等;是否有糖尿病、脑血管意外、肾功能不全等。

### 1.3.2 测量并记录血压

所有患者采用袖带式血压计测量血压。血压达标定义为<sup>[7]</sup>:年龄<65 岁,目标血压<140/90 mmHg;年龄≥65 岁,血压目标<150/90 mmHg。统计患者出院时总体血压达标率。

### 1.3.3 PRA、Ang II、ALD 的测定

所有患者入院后第 2 天清晨于空腹状态下采肘静脉血 5 ml,注入含乙二胺四乙酸(EDTA)的试管,低温下保存,使用放射免疫法进行检测。PRA 正常值:0.13~1.94 ng·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>;Ang II 正常值:15.0~97.0 pg·ml<sup>-1</sup>;ALD 正常值:12~150 pg·ml<sup>-1</sup>。

### 1.3.4 其他实验室检测指标

所有患者入院后第 2 天清晨于空腹状态下外周静脉采血,检测血肌酐、尿酸、低密度脂蛋白等实验室检查指标。

### 1.3.5 参考 PRA、Ang II、ALD 的检测结果制定降压方案

PRA、Ang II 和 ALD 的检测结果出来以前,按照 2015 年制定的《高血压合理用药指南》选择使用药物;检测结果出来后,对于血压没有达标但 PRA、Ang II 升高者选用 ACEI、ARB,对血压没有达标但 ALD 升高者优先选用 ALD 受体拮抗剂, PRA、Ang II 不高者优先选用钙拮抗剂(CCB)、利尿剂;记录所有患者的用药情况和用药数量。

## 1.4 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行统计分析;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PRA 升高组与 PRA 不高组临床参数分析

所有患者中, PRA > 1.94 ng·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 者 129 例, PRA ≤ 1.94 ng·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 者 271 例。检测结果显示,除年龄外,其他各临床因素均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 Ang II 升高组与 Ang II 不高组临床参数分析

所有患者中, Ang II > 97.0 pg/ml 者 145 例, Ang II ≤ 97.0 pg/ml 者 255 例。检测结果显示,除年龄外,其他各项均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 PRA 升高组与 PRA 不高组之间各临床参数的比较

Table 1 The comparison of clinical parameters between PRA-elevated group and PRA-no-elevated group

临床因素	PRA 升高组(129 例)	PRA 不高组(271 例)	P
年龄/岁	56.74±5.13	65.08±6.09	0.000
性别			
男	61(47.29)	130(47.97)	0.825
女	68(52.71)	141(52.03)	
高血压分级情况	2.52±0.21	2.49±0.20	0.623
高血压病程/年	10.28±1.05	10.95±1.28	0.217
入院时的收缩压/mmHg	160.85±21.08	162.43±22.19	0.430
入院时的舒张压/mmHg	82.94±10.49	83.16±11.03	0.574
低密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.95±0.21	3.01±0.22	0.363
血尿酸/(μmol·L <sup>-1</sup> )	391.55±35.08	397.58±38.02	0.515
血肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )	95.56±8.14	98.77±8.29	0.292
合并糖尿病	28(20.71)	59(21.77)	0.594

表 2 Ang II 升高组与 Ang II 不高组之间各临床参数的比较

Table 2 The comparison of clinical parameters between Ang II -elevated group and Ang II -no-elevated group

临床因素	Ang II 升高组(145 例)	Ang II 不高组(255 例)	P
年龄/岁	55.38±5.05	64.18±6.11	0.000
性别			
男	69(47.59)	132(51.76)	0.512
女	76(52.41)	123(48.24)	
高血压分级情况	2.49±0.25	2.47±0.26	0.613
高血压病程/年	10.53±1.13	10.64±1.19	0.487
入院时的收缩压/mmHg	158.37±20.54	160.25±22.53	0.326
入院时的舒张压/mmHg	85.17±11.05	84.22±10.84	0.510
低密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.98±0.20	3.02±0.24	0.443
血尿酸/(μmol·L <sup>-1</sup> )	397.13±38.05	399.14±40.13	0.359
血肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )	96.22±7.93	95.21±8.05	0.548
合并糖尿病	31(21.38)	56(21.96)	0.715

### 2.3 ALD 升高组与 ALD 不高组临床参数分析

所有患者中, ALD > 150 pg/ml 者 137 例, ALD ≤ 150 pg/ml 者 263 例。检测结果显示,除年龄外,其他各临床因素均无统计学意义(P > 0.05)。见表 3。

### 2.4 低龄组与高龄组 RAAS 水平分析

低龄组的 PRA、Ang II 和 ALD 均显著高于高龄组(P < 0.05),差异具有统计学意义。见表 4。

### 2.5 不同 RAAS 等级药物治疗情况

RAAS 等级赋值:PRA、Ang II、ALD 均不高为 0,其中 1 项高为 1,2 项高为 2,3 项均高为 3。随着 RAAS 等级的升高,ACEI/ARB、ALD 拮抗剂的使用随之增加,而利尿剂、CCB 的使用随之减少,差异有统计学意义(P < 0.05)。出院时,不同等级之间的血压达标率均较理想,无明显差异(P > 0.05)。见表 5。

## 3 讨论

RAAS 系统 in 高血压的发病机制中有 2 大作用<sup>[8]</sup>:①血管收缩;②水钠潴留,增加容量负荷。具体过程如下:肾脏球旁细胞合成并分泌肾素,作用于血管紧张素原,生成血管紧张素 I (Ang I),Ang I 在肺循环血管内皮细胞表面的血管紧张素转化酶(ACE)的作用下,生成 Ang II 和 Ang III,Ang II 可作用于全身的血管紧张素受体(angiotensin receptor, AT)而产生强烈的缩血管效应,Ang III 则促使 ALD 释放,产生水钠潴留效应。

临床研究发现<sup>[9]</sup>,并非所有的高血压患者均存在 RAAS 高活性。国内研究显示<sup>[10]</sup>,我国的高血压人群总体 RAAS 活性不高;以 PRA 的检测为例,正常 PRA 者比例最高,其次为低 PRA 者,高 PRA 患者比例最低。这可能是由于正常 PRA 和低 PRA 的高血压患者,其致病主要与高盐饮食有关。

表 3 ALD 升高组与 ALD 不高组之间各临床参数的比较

Table 3 The comparison of clinical parameters between ALD-elevated group and ALD-no-elevated group

临床因素	例(%), $\bar{x} \pm s$		P
	ALD 升高组(137 例)	ALD 不高组(263 例)	
年龄/岁	57.33±5.26	64.19±6.51	0.000
性别			
男	65(47.45)	124(47.15)	0.749
女	72(52.55)	139(52.85)	
高血压分级情况	2.54±0.28	2.55±0.27	0.813
高血压病程/年	9.17±0.95	11.04±1.02	0.084
入院时的收缩压/mmHg	162.18±21.52	160.07±19.69	0.519
入院时的舒张压/mmHg	81.75±13.33	82.94±12.08	0.637
低密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.03±0.28	3.01±0.26	0.540
血尿酸/(μmol·L <sup>-1</sup> )	401.22±41.17	398.24±3.85	0.131
血肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )	97.55±8.15	98.20±8.56	0.158
合并糖尿病	30(21.90)	55(20.91)	0.207

表 4 低龄组与高龄组 RAAS 水平分析

Table 4 Analysis of RAAS levels in the younger and older groups

项目	正常值范围	例(%), $\bar{x} \pm s$		t	P
		低龄组(153 例)	高龄组(247 例)		
PRA/(ng·ml <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )	0.13~1.94	2.14±0.21	1.08±0.13	6.175	0.005
Ang II/(pg·ml <sup>-1</sup> )	15.00~97.00	99.31±8.75	45.23±3.61	5.285	0.017
ALD/(pg·ml <sup>-1</sup> )	12.00~150.00	153.05±17.18	84.20±8.04	5.964	0.021

表 5 不同 RAAS 等级患者使用抗高血压药物治疗的情况

Table 5 The data of antihypertensive drugs in patients with different RAAS levels

	例(%)					P
	总例数(400 例)	0 级(207 例)	1 级(103 例)	2 级(51 例)	3 级(39 例)	
β 阻滞剂	87(71.75)	145(70.00)	78(75.73)	37(72.55)	27(69.23)	0.438
ACEI/ARB	188(47.00)	57(27.54)	63(61.17)	36(70.59)	32(82.05)	0.003
ALD 拮抗剂	205(51.25)	78(42.03)	62(60.19)	34(66.67)	31(79.49)	0.008
利尿剂	124(31.00)	71(34.30)	31(30.10)	14(27.45)	8(20.51)	0.035
CCB	320(80.00)	175(84.54)	80(77.67)	37(72.55)	25(64.10)	0.029
血压达标率	388(97.00)	203(98.07)	99(96.12)	49(96.08)	37(94.87)	0.639

本研究发现, PRA 升高组的患者人数少于 PRA 不高组, Ang II 升高组的患者人数少于 Ang II 不高组, ALD 升高组的患者人数少于 ALD 不高组, 与以上报道相似。但本研究中还发现, 各项临床因素中只有年龄与 RAAS 关系最为密切, RAAS 高活性者主要集中在低龄组, 而 RAAS 低活性与正常活性者主要集中在高龄组。有研究表明<sup>[11]</sup>, RAAS 的活性与年龄呈负相关, 这与本文研究结果类似。究其原因, 一方面可能因为高龄患者的交感神经兴奋性下降引起 PRA 分泌减少, 另一方面可能是肾脏球旁细胞自身合成与分泌 PRA 减少。而 PRA 减少后, 随之, Ang II 与 ALD 均减少<sup>[12]</sup>。

RAAS 的活性对于药物的降压效果有重要影响<sup>[13]</sup>。对于已开始治疗但是血压不达标的高血压患者, Sealey 等<sup>[14]</sup>根据其 PRA 重新制定药物方案, 发现后者的降压效果要优于前者。根据 PRA 指导

用药, 可以达到更好的效果。与 Sealey 的试验类似, 国内学者对服用降压药物但血压不达标的患者进行临床试验, 将患者分为 PRA 指导治疗组和标准治疗组, 结果显示, PRA 指导治疗组能在不增加药物类型和剂量的条件下, 获得比标准治疗组更好的降压效果<sup>[15]</sup>。国内流行病学调查发现, 我国门诊高血压患者的总体达标率为 30%~40%<sup>[7]</sup>, 心血管专科住院高血压患者的总体达标率为 70%~80%<sup>[16]</sup>, 合理使用降压药物是提高血压达标率的关键。有报道显示<sup>[17]</sup>, 使用 CCB 类药物是提高血压达标率的独立因素, CCB 总体上降压效应优于 ACEI/ARB, 这可能与我国高血压患者的 RAAS 活性普遍不高有关。本研究中, RAAS 等级升高后, ACEI/ARB 和醛固酮拮抗剂的使用增加, 而利尿剂与 CCB 的使用减少, 出院时, 不同等级的患者均获得了理想的降压效果。

综上所述,低龄高血压患者的RAAS活性相对较高,根据RAAS活性的检测结果选择降压方案,可以获得理想的血压达标率。

#### 参考文献

- [1] BLACHER J, LEVY B I, MOURAD J J, et al. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century [J]. *Lancet*, 2016, 388: 530–532.
- [2] MOON J Y. Recent Update of Renin-angiotensin-aldosterone System in the Pathogenesis of Hypertension [J]. *Electrolyte Blood Press*, 2013, 11: 41–45.
- [3] ZAIN M, AWAN F R. Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS): its biology and drug targets for treating diabetic nephropathy [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2014, 27: 1379–1391.
- [4] 李云, 杨鹏, 武英, 等. 原发性高血压患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性与空腹血糖水平的关系 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(2): 135–137.
- [5] 孙宁玲. 难治性高血压的治疗进展 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2013, 5(6): 1–4.
- [6] 史载祥. 对《中国高血压防治指南 2010》的质疑与建议 [J]. *中医杂志*, 2016, 57(11): 986–987.
- [7] 林凡礼, 战义强, 贾贡献, 等. 中国门诊高血压患者血压达标现状及影响因素分析 [J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(2): 170–174.
- [8] MOON J Y. Recent Update of Renin-angiotensin-aldosterone System in the Pathogenesis of Hypertension [J]. *Electrolyte Blood Press*, 2013, 11: 41–45.
- [9] TE RIET L, VAN ESCH J H, ROKS A J, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations [J]. *Circ Res*, 2015, 116: 960–975.
- [10] 李玉明, 杨宁. 盐敏感性高血压特点及防治 [J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(4): 299–302.
- [11] 文佳, 李莹, 袁洪. 关注夜间高血压影响因素, 选择合理治疗方案 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18(8): 860–864.
- [12] CABANDUGAMA P K, GARDNER M J, SOWERS J R. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome [J]. *Med Clin North Am*, 2017, 101: 129–137.
- [13] BHULLAR K S, LASSALLE-CLAUX G, TOUAIBIA M, et al. Antihypertensive effect of caffeic acid and its analogs through dual renin-angiotensin-aldosterone system inhibition [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 730: 125–132.
- [14] SEALEY J E, ALDERMAN M H, FURBERG C D, et al. Renin-angiotensin system blockers may create more risk than reward for sodium-depleted cardiovascular patients with high plasma renin levels [J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26: 727–738.
- [15] 孙宁玲, 霍勇, 王继光, 等. 难治性高血压诊断治疗中国专家共识 [J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(4): 321–326.
- [16] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2013 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(7): 487–491.
- [17] 张梅, 李玉明. 高血压合理用药指南解读——高血压特殊并发症药物治疗原则 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(2): 6–9.

(收稿日期:2017-02-17 修回日期:2017-05-15)