

不同种降压药物对维持性血液透析患者左心室重塑和功能的影响

金领微, 郑育, 陈辉乐, 周志宏*, 陈琰(温州医学院附属第二医院血液净化中心, 浙江 温州 325088)

摘要: 目的 探讨不同种降压药对维持性血液透析患者(MHD)对左心室重塑和功能的影响。方法 选择 MHD 患者 87 例随机分为 4 组, 分别为长效钙离子阻滞剂组(CCB, 苯磺酸氨氯地平)20 例、CCB+ β 受体阻滞剂组(CCB+ β -RB, 倍他乐克)22 例、CCB+血管紧张素阻滞剂组(CCB+ACEI, 洛汀新)23 例、CCB+联合血管紧张素 II 受体阻滞剂组(CCB+ARB, 伊贝沙坦)22 例分别口服 12 个月, 并应用超声心动图测量 0, 6, 12 个月, 左房收缩期内径(LADS)、左心室舒张末内径(LVEDD)、左心室收缩末内径(LVEDS)、室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)、左心室射血分数(EF)、短轴缩短率(FS), 计算左心室心肌重量(LVM)及其指数(LVMI)。结果 12 个月时, CCB+ β -RB 组、CCB+ACEI 组、CCB+ARB 组的 LVM、LVMI 较实验开始时(0 个月)有显著性降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)且 CCB+ACEI 组、CCB+ARB 组的 LVM、LVMI 比 CCB+ β -RB 组有显著性降低($P<0.05$), 并且 CCB+ACEI 组、CCB+ARB 组 6 个月时已经有统计学差异($P<0.01$); CCB+ACEI 组、CCB+ARB 组的 LVEDD、LVDS、IVST、LVPWT 较实验开始时有显著性降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$), EF 和 FS 较实验开始时有升高趋势, 但无统计学意义($P>0.05$)。实验开始时 CCB+ACEI 组、CCB+ARB 组的 LVH 发生率分别为 86.95% 和 86.36%, 12 个月结束时为 56.52% 和 54.54%, 有统计学差异($P<0.05$)。结论 苯磺酸氨氯地平对左心室重塑无效果, 联合 ACEI 或 ARB 比联合 β -RB 更有效的改善 MHD 患者左心室重塑。

关键词: 降压药; 血液透析; 左心室重塑

中图分类号: R972.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)05-0462-04

Effects of Various Kinds of Hypotensors on Left Ventricular Remodeling and Function in Maintenance Hemodialysis Patients

JIN Lingwei, ZHENG Yu, CHEN Huile, ZHOU Zhihong*, CHEN Yan(*The Center of Blood Purification, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325088, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of various kinds of hypotensors on left ventricular remodeling and function in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **METHODS** Eighty-seven MHD patients were randomly divided into four groups: CCB group (amlodipine, $n=20$), CCB combination with β -receptor blocker group (CCB+ β -RB group, $n=22$), CCB combination with angiotensin-converting enzyme inhibitor group (CCB+ACEI group, $n=23$) and CCB combination with angiotensin receptor blockers group (CCB+ARB group, $n=22$). They were treated for 12 months. The left atrial end-systolic diameter (LAD), left ventricular end-diastolic (LVEDD), end-systolic dimensions (LVESD), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT) and ejection fraction (EF) were evaluated, then calculating left ventricular mass index (LVM) and left ventricular mass index(LVMI) with ultrasonic cardiography at 0, 6, 12 month. **RESULTS** At 12 month, compared with the pre-treatment, LVM and LVMI in CCB+ β -RB group, CCB+ACEI group and CCB+ARB group were decreased significantly. Moreover, LVM and LVMI in CCB+ACEI group and CCB+ARB group were less than those in CCB+ β -RB group. Compared with the pre-treatment, LVEDD, LVDS, VST and LVPWT in CCB+ACEI group and CCB+ARB group were decreased significantly. **CONCLUSION** Amlodipine combination with ACEI and ARB was more effective to inhibit left ventricular remodeling than that combination with β -RB in MHD patients.

KEY WORDS: hypotensive drug; hemodialysis; left ventricular remodeling

作者简介: 金领微, 男, 主治医师 Tel: (0577)88086218
(0577)88086218 E-mail: markzhou@wzhealth.com

E-mail: jlw918105@126.com

*通信作者: 周志宏, 男, 主任医师 Tel:

目前维持性血液透析患者(MHD)生存率有明显提高,但仍有50%尿毒症患者死于心血管病并发症,心脏结构损害主要表现为左心室肥厚(LVH)^[1]。LVH已被认为是一项独立的心血管事件的危险因素,国内外采用各种药物来干预,取得一定效果。笔者选择苯磺酸氨氯地平作为基础降压药物,因其具有更好的安全性,使用人群更广,迄今未见药物相互作用报道,是证据最多的长效钙离子阻滞剂(CCB)^[2]。再分别加用 β -受体阻滞剂(β -RB)倍他乐克、血管紧张素阻滞剂(ACEI)洛丁新及血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)伊贝沙坦治疗左心室肥厚观察1年。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院透析中心高血压患者87例,入选标准:①试验前3个月内未用过ACEI、ARB;②近3个月无活动性感染、肿瘤等高分解状况;③无胸闷、憋喘、浮肿及胃肠道症状等表现;④无心肌梗死、严重的心瓣膜病变、心包积液;⑤每次透析平均超滤量小于3 000 mL;⑥维持性血透稳定3个月以上的高血压血透患者,残余肾功能 $\text{Ccr}<5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。入选后操作条件如下:①洗脱期4~6周,由短效的降压药心痛定(浙江万马药业有限公司,批号:070604,规格:10 mg)、盐酸哌唑嗪[上海医药(集团)有限公司信谊制药总厂,批号:090601,规格:1 mg]、盐酸可乐定(江苏云阳集团药业有限公司,批号:20071207,规格:0.075 mg)来降压;②透析患者高血压降压目标值:透析前血压150/90 mmHg(坐位);③降压未达标,基础药物苯磺酸氨氯地平(辉瑞制药有限公司,批号:95805108,规格:5 mg)的剂量一致,观察药物先加倍4周,再未达标再加(其他短效的降压药,如哌唑嗪、可乐定);④透析充分性 $\text{Kt}\cdot\text{V}^{-1}\geq 1.2$;⑤要求低盐饮食($<6\text{ g}$)。按先后时间顺序随机数字表法分为CCB组20例,CCB+ β -RB组22例,CCB+ACEI组23例,CCB+ARB[伊贝沙坦,赛诺菲安万特(杭州),批号:1860,规格:150 mg]组22例,男47例,女40例;其年龄和透析月龄分别为 $(62.660\pm 15.166, 21.900\pm 32.304)$ 、 $(62.091\pm 15.580, 17.000\pm 14.501)$ 、 $(65.296\pm 14.394, 26.000\pm 37.082)$ 、 $(66.827\pm 13.813, 15.136\pm 8.898)$,原发病分别为慢性肾小球肾炎39例、糖尿病肾病27例、高血压肾损害13例、痛风肾4例、多囊肾4例。各组患者性别、年龄、原发病、透析月龄、血红蛋白、 $\text{Kt}\cdot\text{V}^{-1}$ 比较差异均无统计学意义

($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血液透析方法 采用金宝AK95s、AK200人工肾机,碳酸盐透析液,钙离子浓度 $1.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,聚酰胺膜面积 $1.4\sim 1.7\text{ m}^2$,透析液流量 $500\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,血流量 $200\sim 300\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,每周透析3次,每次透析4 h,普通肝素抗凝。

1.2.2 实验室检测方法 空腹静脉和血液透析前后抽血4 mL送常规生化。

1.2.3 超声心动图检查方法 患者超声心动图由专人检查3次(0, 6, 12个月),采用机器型号SONOS5500NP彩色多普勒超声心动仪测定左室流出道(LVFD)、左房收缩末期内径(LADS)、左心室舒张末内径(LVEDD)、左心室收缩末内径(LVDS)、室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)、左心室射血分数(EF)、短轴缩短率(FS)、舒张早期和晚期最大血流速度比($\text{E}\cdot\text{A}^{-1}$)。根据Devereux公式计算左心室心肌重量指数(LVMI), $\text{LVMI}=\text{左心室心肌重量(LVM)}\times\text{体表面积(BSA)}^{-1}$ 。计算公式: $\text{LVM}=1.04\times[(\text{IVST}+\text{LVPWT}+\text{LVEDD})^3-\text{LVEDD}^3]-13.6$, $\text{BSA}=0.0061\times\text{身高}(\text{cm})+0.0128\times\text{体重}(\text{kg})-0.1529$ 。

1.3 左心肥厚诊断依据

①LADS: 20~30 mm, LVEDD: 39~50 mm, IVST: 6~11 mm, LVPWT: 6~11 mm;②以LVMI男性 $>134\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$ 、女性 $>110\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$ 诊断左心室肥厚;③LVEF $<50\%$ 诊断为左心室收缩功能减退;④ $\text{E}\cdot\text{A}^{-1}<1$ 诊断为左心室顺应性下降。

1.4 统计分析

应用SPSS13.0软件进行统计学分析,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示:各项重复测量指标采用重复测量数据的方差分析,组间多重比较采用LSD检验;计数资料采用 χ^2 检验。以上方法均采用双侧检验, $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

超声心动图数据见表1。实验0个月时,4组LVEDD、LVDS、IVST、LVPWT、EF、FS、LVM、LVMI无统计学差异($P>0.05$)。实验6个月时,CCB+ACEI和CCB+ARB LVEDD、LVDS、IVST、LVM、LVMI较实验0个月时有统计学差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。实验12个月时,CCB+ β -RB组、CCB+ACEI组、CCB+ARB组的LVM、LVMI较实验0个月时有统计学差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$)且CCB+ACEI组、CCB+ARB组的LVM、LVMI比

CCB+β-RB组有统计学差异($P<0.05$)；CCB+ACEI组、CCB+ARB组的LVEDD、LVDS、IVST、LVPWT较实验开始0个月时有统计学差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，EF和FS较实验0个月时有升高趋势，但

无统计学意义($P>0.05$)。实验0个月时，CCB+ACEI、CCB+ARB组的LVH发生率分别为86.95%，86.36%，12个月时为56.52%，54.54%，有统计学差异($P<0.05$)。

表1 MHD患者治疗开始及结束时的心动图数据($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparision of data of ultrasonic cardiography in MHD patients($\bar{x} \pm s$)

组别	项目	0 个月	6 个月	12 个月
CCB (n=20)	左室流出道(LVFD/mm)	28.450±3.993	28.950±4.045	28.000±3.195
	左心房内径(LADS/mm)	38.450±6.304	38.300±5.342	38.250±6.648
	左室舒张末内径(LVEDD/mm)	53.050±6.236	52.750±5.812	51.450±5.967
	左室收缩末内径(LVDS/mm)	35.150±5.499	33.350±5.669	31.800±7.194
	室间隔厚度(IVST/mm)	11.600±1.429	11.700±1.809	11.900±1.774
	左室后壁厚度(LVPWT/mm)	10.700±1.129	10.250±0.910 ¹⁾	10.500±1.192
	左心室射血分数(EF/%)	60.400±8.810	60.527±7.751	61.650±10.394
	短轴缩短率(FS/%)	33.726±6.462	36.708±8.143	37.923±12.138
	左心室心肌重量(LVM/g)	280.874±72.401	271.298±65.714	265.952±63.354
	左室心肌重指数(LVMI/g·m ⁻²)	181.474±45.387	175.775±43.487	172.035±42.546
CCB+β-RB (n=22)	左室流出道(LVFD/mm)	27.227±2.810	26.818±2.986	27.227±2.654
	左心房内径(LADS/mm)	38.773±5.237	37.727±4.131	37.591±5.543
	左室舒张末内径(LVEDD/mm)	51.273±4.852	50.364±5.770	49.045±5.876
	左室收缩末内径(LVDS/mm)	33.909±4.407	31.909±4.535	31.727±4.222
	室间隔厚度(IVST/mm)	12.318±1.585	12.000±1.069	12.045±1.495
	左室后壁厚度(LVPWT/mm)	10.909±1.231	10.818±1.140	10.818±0.853
	左心室射血分数(EF/%)	62.818±6.215	63.727±5.006	63.773±6.195
	短轴缩短率(FS/%)	33.949±4.503	36.664±4.731	35.278±4.097
	左心室心肌重量(LVM/g)	281.364±77.586	271.298±65.714	255.225±69.828 ¹⁾
	左室心肌重指数(LVMI/g·m ⁻²)	185.689±44.344	175.708±42.456	168.500±40.989 ¹⁾
CCB+ACEI (n=23)	左室流出道(LVFD/mm)	28.174±3.069	27.696±2.945	27.000±3.060
	左心房内径(LADS/mm)	38.391±4.961	36.957±6.263	36.696±6.241
	左室舒张末内径(LVEDD/mm)	50.261±4.234	48.304±5.620 ^{1) 3)}	46.826±4.960 ^{2) 3)}
	左室收缩末内径(LVDS/mm)	33.087±4.358	32.739±5.136 ¹⁾	30.261±4.223 ²⁾
	室间隔厚度(IVST/mm)	12.522±1.377	12.304±1.259 ³⁾	11.261±1.137 ¹⁾
	左室后壁厚度(LVPWT/mm)	11.348±1.335	10.870±1.099	10.261±0.752 ^{2) 3)}
	左心室射血分数(EF/%)	63.435±6.199	63.400±7.870	64.739±8.357
	短轴缩短率(FS/%)	34.317±5.005	32.328±5.696	35.378±6.210
	左心室心肌重量(LVM/g)	280.047±50.187	178.398±30.013 ²⁾	213.291±41.619 ²⁾
	左室心肌重指数(LVMI/g·m ⁻²)	178.398±30.013	159.949±30.831 ¹⁾	135.969±24.593 ²⁾
CCB+ARB (n=22)	左室流出道(LVFD/mm)	26.273±2.414	25.955±2.886 ³⁾	27.000±2.330
	左心房内径(LADS/mm)	38.955±5.018	38.136±5.249	34.545±5.788 ²⁾
	左室舒张末内径(LVEDD/mm)	50.636±5.095	48.818±4.371 ^{1) 3)}	47.318±4.455 ^{2) 3)}
	左室收缩末内径(LVDS/mm)	32.636±5.187	31.818±4.171	29.955±3.735
	室间隔厚度(IVST/mm)	12.318±1.171	11.795±1.054 ^{2) 3)}	10.955±1.046 ²⁾
	左室后壁厚度(LVPWT/mm)	11.000±1.024	10.682±0.995 ¹⁾	10.000±0.873 ^{2) 3)}
	左心室射血分数(EF/%)	63.318±8.079	63.273±7.554	64.636±6.153
	短轴缩短率(FS/%)	35.743±5.626	34.867±5.568	36.740±4.409
	左心室心肌重量(LVM/g)	274.580±59.062	244.806±52.163 ²⁾	209.899±49.728 ^{2) 3)}
	左室心肌重指数(LVMI/g·m ⁻²)	182.605±34.019	162.916±30.777 ²⁾	139.234±27.460 ^{2) 4)}

注：与同组0个月比较：¹⁾ $P<0.05$ ，²⁾ $P<0.01$ ；不同组与CCB组同一时间比较：³⁾ $P<0.05$ ，⁴⁾ $P<0.01$

Note: Compared with 0 month of the same group: ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with the same time of CCB groups: ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$

3 讨论

MHD 患者心脏的形态与功能改变以 LVH 和左室舒张功能不全最为常见。LVH 是指由于心肌细胞体积增大及(或)间质增生而不是心肌细胞数量增加导致的心脏扩大和左室重量增加。当患者出现 LVH 后,发生猝死、心力衰竭、室性心律失常的危险性均明显增加。尿毒症引起 LVH 的原因有多种,如血压持续升高、贫血、代谢产物、水钠潴留、动静脉内瘘、甲状旁腺素活性升高、内皮素影响、交感系统活性过度升高,尤其是透析患者长时间及持续的压力、容量超负荷是引起 LVH 的主要因素^[3]。而最近Torraca等^[4]报道:标签公开、随机、多中心,治疗组 46 例采用重组人肾红细胞生成素治疗慢性肾衰非透析患者贫血使血红蛋白维持在 $(12.4 \pm 1.1) \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,对照组 49 例慢性肾衰非透析患者血红蛋白降到 $(11.3 \pm 1.3) \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,有统计学差异($P < 0.001$),总实验时间 12 个月,两组性别比、原发病、ACEI 或 ARB 和他汀类药物无统计学差异($P > 0.05$),结果 LVMI 无统计学差异($P > 0.05$),因此血红蛋白维持在靶目标没有益处。

本研究提示 LVH 的发生率为 86.95%,CCB 联合 ACEI 或 ARB 组治疗 12 个月时有统计学差异,与尹良红报道相一致^[5]。

本研究表明 CCB+ β -RB 组在 12 个月时有降低 LVM、LVMI 的作用,与文献相一致^[5], β -RB 通过阻滞心脏、肾脏及中枢 β -受体使血管扩张,血压下降,对心输出量高或血浆肾素活性增高的患者降压效果好。

本研究表明在 6 个月时 CCB+ACEI 组、CCB+ARB 组的 IVST、LVPWT、LVM、LVMI 较治疗前明显下降,EF 和 FS 较治疗前有所上升,这与洛丁新、伊贝沙坦降压同时改善左心室肥大、舒张期功能障碍的文献相一致^[5-10];而苯磺酸氨氯地平组的 LVMI 较治疗前反而有所上升,这与 Shibasaki 等^[9]报道 ACEI 和 ARB 能降低左心肥厚指数,而苯磺酸氨氯地平没有此作用相一致。

本研究表明 CCB+ACEI 组、CCB+ARB 组比 CCB+ β -RB 组更有效的控制 LVM、LVMI,减少左心室结构重塑。ACEI、ARB 与 β -RB 对心肌共同的保护作用是通过降低心脏负荷和改善血流动

力学,从而改善心功能及减轻心肌肥大。不同于 β -RB 的是,ACEI 还可以通过抑制 RAS,使 AT-II 的浓度降低,从而抑制 AT-II 的致心肌细胞增生作用^[5]。ARB 阻断 AngII 与 AT1 受体结合,从而拮抗 AngII 效应,防止了 AngII 的各种有害的作用,因此对左心室结构和功能起到保护作用。国外许多临床研究证明,经 ACEI 治疗半年,LVM 有明显降低,ACEI 是改善心功能、减轻 LVH 的有效药。

由上述可知 MHD 高血压患者使用 CCB 联合 ACEI 和 ARB 能更好的改善左心室结构重塑和功能。

REFERENCES

- [1] TURKMEN F, EMRE A, OZDEMIR A, et al. Relationship between aortic valve sclerosis and left ventricular hypertrophy in chronic hemodialysis patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2008, 40(2): 497-502.
- [2] MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension [J]. *J hypertension*, 2007, 25(6): 1105-1187.
- [3] GAVRILIN V A, STROKOV A G, ERMOLENKO A E, et al. Hyperhydration and the cardiovascular system in patients receiving hemodialysis [J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2006, 14(11): 41-45.
- [4] TORRACA S, PROCACCINI D A, ISOLA E, et al. Italian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease [J]. *J Nephrol*, 2008, 21(6): 861-870.
- [5] YIN L H, MOLZAHN M, FASSBINDER W. Compare the effects of lisinopril and metoprolol on myocardial mass of chronic hemodialysis patients [J]. *Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志)*, 2000, 16(1): 42-45.
- [6] NAGARAKANTI R, EZEKOWITZ M. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation [J/OL]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2008, 22(2): 111-118.
- [7] FLIEGNER D, WESTERMANN D, RIAD A, et al. Up-regulation of PPAR gamma in myocardial infarction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(1): 30-38.
- [8] SCHNEIDER M P, KLINGBEIL A U, DELLES C, et al. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the cardio vascular irbesartan project [J]. *Hypertension*, 2004, 44(1): 61-66.
- [9] BERGER A K, DUVAL S, MANSKE C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease [J]. *Am Heart J*, 2007, 153(6): 1064-1073.
- [10] SHIBASAKI Y, NISHIUE T, MASAKI H, et al. Angiotensin II type 1 antagonist suppress left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in patient with end stage renal disease (ESRD) [J]. *Nippon Rinsho*, 2002, 60(10): 1992-1998.

收稿日期: 2009-09-03