

厄贝沙坦治疗肝阳上亢型高血压病合并心房纤颤 39 例临床研究

王 琴

(杭州市第三人民医院,浙江杭州 310009)

摘 要 目的:观察厄贝沙坦片对肝阳上亢型高血压病合并心房纤颤患者的临床疗效。方法:选择高血压病合并心房纤颤患者 74 例,依据中医辨证分为肝阳上亢组 39 例和非肝阳上亢组 35 例。2 组均在高血压病合并心房纤颤常规治疗的基础上加用厄贝沙坦片,随访 8 周。观察 2 组治疗前后 LVEF、FS、BNP、PRA、Ang II、ALD 及血清 CRP 等指标的变化。结果:(1)肝阳上亢组中医证候总有效率 82.05%,明显高于非肝阳上亢组的 54.29%;肝阳上亢组临床总有效率 74.36%,亦明显高于非肝阳上亢组的 45.71%。(2)治疗后,2 组 PRA、Ang II、ALD 及血清 CRP 均比治疗前明显下降,而肝阳上亢组的下降幅度明显大于非肝阳上亢组。结论:厄贝沙坦治疗肝阳上亢型高血压病合并心房纤颤患者疗效显著,并能有效降低其血中 PRA、Ang II、ALD 及血清 CRP 水平。

关键词 高血压病 肝阳上亢 心房纤颤 厄贝沙坦

中图分类号 R544.105

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2014)12-0026-03

有研究表明,肝阳上亢型高血压病患者肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)水平异常升高,厄贝沙坦(安博维)是一种高度选择的 AT1R 拮抗剂,可阻断 RAAS,降低 Ang II 含量^[1-2]。2011 年 6 月至 2013 年 1 月期间,笔者选用厄贝沙坦治疗不同中医辨证类型的高血压病合并心房纤颤(以下简称房颤)患者,进行疗效对比观察,以期从另一角度为中医证候客观化研究提供依据,现总结报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所收集的 74 例高血压病合并心房纤颤患者均来自我院住院及门诊患者,根据中医辨证分为肝阳上亢组和非肝阳上亢组。肝阳上亢组 39 例:男 20 例,女 19 例;平均年龄(63.59±3.19)岁;合

并冠心病者 18 例,糖尿病者 14 例,心力衰竭者 11 例。非肝阳上亢组 35 例:男 17 例,女 18 例;平均年龄(64.01±3.32)岁;合并冠心病者 15 例,糖尿病者 12 例,心力衰竭者 8 例。2 组患者一般资料比较均无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 高血压病诊断符合 WHO 制定的诊断标准^[3]。心房纤颤诊断参照 2006 年《ACC/AHA/ESC 房颤治疗指南》^[4]。中医证候诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中肝阳上亢证候诊断标准。

1.3 排除标准 (1)经检查证实为高血压病合并心绞痛患者或急性心肌梗死、心功能Ⅳ级者,以及瓣膜性心脏病、肺心病、肥厚心肌病伴心房纤颤者。(2)经检查证实为甲亢性房颤或者扩张型心肌病伴房颤的

5 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊疗指南.临床肝胆病杂志,2010,26(3):229
 - [2] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国医药科技出版社,2002:60
 - [3] 黄俊敏,王彦人,康霞.山楂降脂丸联合耳压法治疗酒精性脂肪肝 30 例.中医杂志,2012,53(15):1325
 - [4] 刘国红,李丽,李锦,等.酒精性肝病发病机制的研究进展.现代预防医学,2009,36(22):4355
 - [5] 贡建蔚,裴新明.酒精性肝病研究进展.国际消化病杂志,2012,32(1):44
 - [6] 王宏伟,曹丽丽,樊民强.多烯磷脂酰胆碱联合非诺贝特治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效.世界华人消化杂志,2014,22(33):429
 - [7] 郑琳颖,潘竞璐,杨以琳,等.白芍总苷对非酒精性脂肪性肝病大鼠 Apelin 和 Visfatin 表达的影响.中药新药与临床药理,2013,24(1):51
 - [8] 詹可顺,王华,魏伟.白芍总苷对小鼠化学性肝损伤的保护作用及机制.安徽医科大学学报,2006,41(6):664
 - [9] 刘月丽,吕俊华.白芍总苷的降血脂、抗氧化作用及其对脂肪肝的防治研究.海南医学院学报,2012,18(2):158
- 第一作者:田图磊(1985-),男,医学硕士,医师,研究方向为慢性肝病的临床诊治。tiantulei2010@126.com

收稿日期:2014-08-04

编辑:陈 诚 傅如海

患者。(3)合并重度高血压(血压 $\geq 180/110\text{mmHg}$)、明显血液动力学障碍者。(4)重度心肺功能不全、伴有重度心律失常(阵发性室速、室上速、高度房室传导阻滞、病态窦房结综合征、先天性或获得性长 Q-T 综合征等)者。(5)心脏瓣膜置换或修补术后伴房颤者。(6)合并肝肾功能、造血系统异常等严重原发性疾病及精神病患者。(7)使用血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)有禁忌的患者。(8)年龄 >80 或 <18 岁者。(9)风湿系统疾病、严重感染和恶性肿瘤患者。

2 治疗方法

2 组均在高血压病及心房纤颤常规治疗(钙离子拮抗剂、他汀类药物、BBs 类药物)基础上应用厄贝沙坦片[安博维,赛诺菲(杭州)制药有限公司],150mg,每日 1 次。

2 组均于治疗 8 周后进行疗效观察。

3 疗效观察

3.1 疗效指标 (1)心功能指标:利用 TOSHA350A 型彩色心脏超声仪观察参数,计算机自动计算左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(FS)。(2)实验室指标:2 组患者均于治疗前后分别采取肘静脉血检测血浆脑钠肽(BNP)浓度、血清 C 反应蛋白(CRP)、血浆肾素(PRA)、血管紧张素 II (Ang II)及醛固酮(ALD)指标。(3)安全性评价:包括肝肾功能、凝血功能、电解质、心肌酶、肌钙蛋白、血尿常规、血糖、心电图、动态心电图等。

3.2 疗效评定标准

3.2.1 中医证候疗效评定标准

参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[5]中的有关标准制定。显效:临床症状、体征明

显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $<30\%$ 。

3.2.2 临床疗效评定标准 参照 1979 年全国中西医结合防治冠心病、心绞痛、心律失常研究座谈会修订的《常见心律失常病因、严重程度及疗效判断标准》制定。显效:阵发性房颤完全不发作或偶有发作(≤ 1 次/3 个月, $\leq 1\text{h/次}$);持续性房颤转为并维持窦性心律或变为偶有发作的阵发性房颤。有效:阵发性房颤发作减少 60%以上(时间和次数),持续性房颤转为阵发性房颤。无效:达不到显效或有效标准者。

3.3 统计学方法 应用 SPSS11.0 统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

3.4 研究结果

3.4.1 中医证候疗效比较 肝阳上亢组 39 例中,显

效 10 例,有效 22 例,无效 7 例,总有效率 82.05%;非肝阳上亢组 35 例中,显效 5 例,有效 14 例,无效 16 例,总有效率 54.29%。2 组总有效率比较具有显著性差异($P<0.05$),说明肝阳上亢组中医证候改善情况优于非肝阳上亢组。

3.4.2 临床疗效比较 肝阳上亢组 39 例中,显效 8 例,有效 21 例,无效 10 例,总有效率 74.36%;非肝阳上亢组 35 例中,显效 5 例,有效 11 例,无效 19 例,总有效率 45.71%。2 组总有效率比较具有显著性差异($P<0.05$),说明肝阳上亢组临床疗效亦优于非肝阳上亢组。

3.4.3 心功能指标比较 见表 1。经统计学处理,组间比较未见显著性差异。

表 1 肝阳上亢组与非肝阳上亢组治疗前后心功能指标比较($\bar{x}\pm s$) %

组别	例数	时间	LVEF	FS
肝阳上亢组	39	治疗前	49.25 $\pm$ 3.77	24.11 $\pm$ 1.05
		治疗后	51.36 $\pm$ 4.01	26.53 $\pm$ 1.32
非肝阳上亢组	35	治疗前	48.95 $\pm$ 3.69	23.91 $\pm$ 1.01
		治疗后	50.99 $\pm$ 3.87	25.72 $\pm$ 1.28

3.4.4 实验室指标比较 2 组 PRA、Ang II、ALD 及血清 CRP 均比治疗前明显下降,而肝阳上亢组的下降幅度明显大于非肝阳上亢组,说明肝阳上亢组实验室指标改善优于非肝阳上亢组。详见表 2。

表 2 肝阳上亢组与非肝阳上亢组治疗前后实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	BNP(pg/mL)	Ang II (pg/mL)	ALD(pg/mL)	PRA(pg/mL)	CRP(mg/L)
肝阳上亢组	39	治疗前	451.83 $\pm$ 11.25	221.47 $\pm$ 33.72	352.78 $\pm$ 41.86	0.61 $\pm$ 0.21	4.11 $\pm$ 0.77
		治疗后	385.57 $\pm$ 9.56	73.38 $\pm$ 11.57 [▲]	202.82 $\pm$ 22.69 [▲]	0.38 $\pm$ 0.12 [▲]	1.87 $\pm$ 0.21 [▲]
非肝阳上亢组	35	治疗前	448.62 $\pm$ 10.73	218.81 $\pm$ 32.89	348.57 $\pm$ 40.97	0.59 $\pm$ 0.20	4.05 $\pm$ 0.69
		治疗后	384.29 $\pm$ 9.61	93.64 $\pm$ 14.63 [*]	231.81 $\pm$ 29.77 [*]	0.46 $\pm$ 0.15 [*]	2.21 $\pm$ 0.27 [*]

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$ 。

3.5 安全性评价 研究期间,2 组均未见明显与治疗药物有关的不良反应,治疗依从性及安全性均较好。

4 讨论

房颤是临床上常见的心律失常之一,中医学根据房颤的不同临床表现,将其归属于“心悸”、“怔忡”等疾病范畴。高血压病患者左室舒张功能不全使左房受累,引起左房结构改变及功能减退,从而容易导致房颤发生。近年来,随着高血压病中医证候客观化研究的进展,高血压病合并房颤的患者使用西药亦逐渐朝个体化原则发展。

高血压病体循环动脉压力持续增高可引起左室肥厚,心肌间质纤维增生,早期即可出现左室舒张功能减退,舒张期左室血流充盈不足,进一步导致左房容量负荷增加及压力升高,长期可引起心房组织结构重构。而左房的病理变化必然引起心房心电活动异常,在此基础上可发生房性心律失常,尤其多见于房颤。另外,

近年来研究表明,房颤也与 RAAS 系统关系密切,高血压病患者 RAAS 系统激活,血浆和心房局部 Ang II 升高,加重心房纤维化以及影响心房的电传导性从而使房颤易于发生^[6]。抑制 RAAS 对防止房颤发生或预防复发有显著作用。一份关于 ACE/ARB 预防心力衰竭、高血压、心肌梗死后或房颤电复律后患者发生房颤的资料分析表明,左心室功能障碍或左心室肥厚患者获益最大,很可能是 ACE/ARB 改善血流动力学和减轻心房间室牵张所致^[7]。厄贝沙坦是一种高度选择 AT1R 拮抗剂,可阻断 RAAS,降低 Ang II 含量,抑制心肌细胞肥大、间质细胞增殖及胶原蛋白合成增加,从而防止心室重构,可以治疗和预防房颤。本研究观察到厄贝沙坦治疗后能明显降低 2 组患者血浆 RAAS 水平 ($P<0.05$),且肝阳上亢组的 PRA、Ang II 及 ALD 下降值明显大于非肝阳上亢组 ($P<0.05$),说明厄贝沙坦对肝阳上亢组高血压病房颤的治疗效果优于非肝阳上亢组。

房颤与炎症反应有关,炎症反应在房颤的发生和维持中起着重要作用^[8]。C 反应蛋白(CRP)参与房颤发生、发展的机制尚不十分清楚,可能与以下机制有关:血循环中高 CRP 水平直接参与局部组织的炎症反应,CRP 与心肌细胞膜上的相应配体相结合,激活补体途径,对心肌细胞造成直接损伤及心肌细胞纤维化,从而导致心肌细胞结构和电生理特性改变。在房颤的发生中,细胞凋亡起着重要作用。细胞凋亡增加和间质纤维化是房颤结构重构的重要机制,而在凋亡过程中,CRP 起着调理事物的作用,直接参与凋亡细胞的清除,促使心房肌总的细胞数减少,进而加重间质纤维化和心房结构的重构^[9]。厄贝沙坦可抑制炎症反应,使 CRP 水平下降。血浆 Ang II 水平升高时,心肌局部 CRP 的表达水平也相应升高^[10]。厄贝沙坦通过阻断 Ang II 的作用,减少血管紧张素 II 活化,减轻血管内皮损伤,使心肌局部 CRP 的表达降低,从而抑制其诱导的血管平滑肌细胞迁移与增殖,避免冠状动脉硬化形成,同时预防了由于炎症反应导致的心房电重构和结构重构,对高血压病合并房颤患者心律的转复与维持起到了积极作用。本研究结果显示,2 组患者治疗后 CRP 水平均下降 ($P<0.05$),而肝阳上亢组下降值优于非肝阳上亢组 ($P<0.05$),说明厄贝沙坦系通过降低 CRP 水平,对高血压病合并房颤患者产生积极意义。

RAAS 系统在高血压病房颤发生、发展中具有重要作用。Ang II 使全身微动脉收缩,并促进 ALD 合成与释放。PRA 可激活血管紧张素原,是促进 Ang II 生成的主要因素之一。这 3 个指标的异常升高可能与高血压肝阳上亢证呈正相关^[11-12]。本研究结果显示厄贝沙坦对肝阳上亢型高血压病合并房颤的疗效明

显优于非肝阳上亢组,可能与其更大程度地降低肝阳上亢组的 Ang II 水平有关。

综上所述,临床中如果能根据中医辨证分型来应用西药,即可获得理想的临床疗效。从这一目标出发,临床给药时不仅要参考病人的年龄、病情、有无合并疾病等,亦需要考虑病人的体质、心理及社会因素。而中医辨证分型正是从不同的角度反映病人的病理生理基础,其辨证方法具有可操作性,且无需精密实验室条件。

本研究结果表明,厄贝沙坦片对高血压病合并房颤患者的临床疗效、中医证候疗效以及降低 RAAS 及 CRP 幅度均很好,而且病人耐受性亦较好。尤其是对肝阳上亢型高血压病房颤患者的效果更为明显,提示临床治疗中参照中医辨证分型选用西药具有较高的临床价值。

5 参考文献

- [1] 陈素红,吕圭源,陈宁,等.羚角降压方、天麻钩藤方与高血压肝阳上亢证的方证相应性研究. 中国实验方剂学杂志, 2010,16(11):128
- [2] 余军,徐凤芹.清眩降压汤治疗肝肾阴虚肝阳上亢型高血压病的观察. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010,8(1):1
- [3] 叶任高,陆再英,谢毅,等.内科学.6 版.北京:人民卫生出版社,2004:247
- [4] Writing committee members.ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—Executive Summary.Circulation, 2006,114(7):257
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国医药科技出版社,2002:73
- [6] 李悦,李为民.肾素-血管紧张素系统与心房颤动心房结构重构研究进展. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2005,19(3):232
- [7] Healey JS, Baranchuk A, Crystal, et al.Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers:a meta-analysis. Am J Cardiol, 2005,45:1832
- [8] Turhan H, Aksoy Y, Yetkin E, et al.The impact of inflammation on the development, successful cardioversion, recurrence and/or perpetuation of atrial fibrillation.Int J Cardiol, 2007,118:256
- [9] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al.ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.Circulation, 2006,114(7):700
- [10] Schiffrin EL.Beyond Blood Pressure:The endothelium and atherosclerosis Progression.Am J Hypertension, 2002,15:115

第一作者:王琴(1978-),女,医学硕士,主治医师,中西医结合心血管内科专业。ajin2501@126.com

收稿日期:2014-05-18

编辑:王沁凯 岐 轩