

充血性心衰 ACEI 治疗中醛固酮逃逸现象 与心率变异的研究

高修仁, 彭龙云, 曾群英, 黄顺伟, 马虹, 罗斌, 谢耀群, 段大跃
(中山大学附属第一医院心内科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨充血性心衰常规血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)治疗后, 血浆肾素、血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)、醛固酮(Ald)活性变化, 及醛固酮逃逸程度与预后因素密切相关的心率变异各能谱范围之间的关系。【方法】采用放射免疫法测定 106 例充血性心衰 ACEI 治疗前、治疗 1 个月、3 个月后血浆肾素(PRA)Ang Ⅱ、Ald 的活性, 把血浆醛固酮升高超过基线水平 20% (组 1, $n=46$) 和超过基线水平但达不到 20% (组 2, $n=60$) 分为 2 组, 比较两组间心率变异各能谱范围及其昼夜规律的变化。【结果】①全部心衰患者 ACEI 治疗 1 个月、3 个月后 PRA 差别无显著性。②与基线水平相比较 ACEI 治疗后 1 个月血浆 Ang Ⅱ 活性明显降低 ($P < 0.05$); 治疗 3 个月后 Ang Ⅱ 有所回升。③ ACEI 治疗后 1 个月血浆 Ald 明显下降 ($P < 0.01$); 继续治疗到 3 个月时明显升高, 高于基线水平 ($P < 0.01$)。④组 1 与组 2 比较心率变异总能谱(TF)、极低能谱(VLF)、低能谱(LF)明显下降; 高能谱(HF)及 HF/LF 两组差别无显著性; 醛固酮逃逸严重组(组 1)心率变异各能谱 24h 昼夜规律消失, 各能谱呈低平曲线。【结论】①充血性心衰患者 ACEI 治疗后, 确实可观察到醛固酮逃逸现象, 且这一现象在治疗 3 个月时表现已很突出; ②醛固酮逃逸明显的病人, 与预后因素密切相关的心率变异各能谱 TF、VLF、LF 明显下降, 且昼夜规律消失。提示醛固酮逃逸程度可能与预后密切相关。

关键词: 醛固酮; 心力衰竭; 充血性; 心率; 昼夜规律; 血管紧张素转化酶抑制剂

中图分类号: R540

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2003)03-0277-04

Aldosterone Escape and Heart Rate Variability in Patients with Congestive Heart Failure After ACEI Treatment

GAO Xiu-ren, PENG Long-yun, ZEN Qun-ying, HUANG Shun-wei, MA Hong, LUO Bin,
XIE Yao-qun, DUAN Da-yue

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To explore the changes of plasma rennin, angiotensin Ⅱ and aldosterone activity in patients with congestive heart failure after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) and to analyze the relationship between the degree of aldosterone escape and the power spectral components of heart rate variability (HRV) in the patients. 【Methods】The activities of plasma rennin, angiotensin Ⅱ and aldosterone were determined by radioimmunoassay in 106 consecutive patients with congestive heart failure before and after 1 month and 3 months of ACEI treatment. According to the plasma aldosterone concentration, the patients were divided into two groups: group 1, the concentration of aldosterone increased $\geq 20\%$ over baseline level, and group 2, aldosterone increased $< 20\%$ above baseline level. The power spectral components of HRV were compared and its circadian rhythm was observed in the two groups. 【Results】① The plasma activity of rennin declined mildly after 1 month and 3 months treatment but the difference were not significant. ② The activity of angiotensin Ⅱ was significantly lower after 1 month treatment with ACEI than that of the baseline level ($P < 0.05$), but it gradually increased after 3 months treatment. ③ The concentration of aldosterone was declined significantly after 1 month treatment with ACEI ($P < 0.01$). It was dramatically elevated after 3 months treatment and higher than the

收稿日期: 2003-02-14

基金项目: 中山大学基金资助项目(2002)

作者简介: 高修仁(1956-), 男, 广东潮阳人, 硕士, 副教授; 段大跃, 美国内华达大学医学院药理系副教授。

baseline level ($P < 0.01$). ④ The group one had significantly low total frequency power spectral component (TF), very lower frequency power spectral component (VLF), and lower frequency spectral component (LF). There were no significant differences in high power spectral component (HF) and HF/LF between two groups. Patients with apparent aldosterone escape in group 1 showed fading in circadian rhythm of all those power spectral components over 24 hours and the curves of TF, VLF and LF appeared to be flat. 【Conclusions】 ① Aldosterone escape does appear after ACEI treatment especially after 3 months treatment in patients with congestive heart failure. ② Patients with obvious aldosterone escape in group 1 have significantly low TF, VLF and LF which present fading in circadian rhythm in terms of TF, VLF and LF. The results suggest that severe adosterone escape may predict poor prognosis in patients with congestive heart disease after ACEI treatment.

Key words: aldosterone; heart failure, congestive; heart rate; circadian rhythm; angiotensin converting enzyme inhibitor

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2003,24(3):277 ~ 280]

醛固酮逃逸现象是指在血管紧张素 II 转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 应用过程中, 血浆醛固酮水平在短期内下降, 长期治疗后仍可增高的现象^[1]。这一现象来源于传统醛固酮生成途径以外的器官组织, 如心脏、血管等醛固酮的自分泌与旁分泌。近年心血管界主要着重于研究醛固酮自分泌及旁分泌的局部蛋白表达^[2]。然而, 在心衰的治疗过程中, 哪些体液因素主导着这一逃逸过程, 其逃逸的程度与预后的关系为何, 尚未有文献报道。本研究比较醛固酮逃逸程度与心血管事件密切相关的心率变异性分析, 寻找它们之间的相关性。

1 对象与方法

1.1 病人选择与分组

1997 年 9 月至 2002 年 12 月, 本院心内科病房

收治的慢性充血性心力衰竭连续病例 106 例, 病人纳入标准: ①病人来源于缺血性心肌病型冠心病 (coronary artery disease, CAD), 扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM)、高血压性心脏病 (hypertension heart disease, HHD), 酒精等化学物质性心肌病 (alcohol abuse cardiomyopathy, AACM); ②符合 Framingham 诊断标准, 病史 6 个月以上, 入选前未用过 ACEI 及螺内脂; ③心功能 NYHA 分级 II ~ IV 级; ④左室射血分数 LVEF $< 45\%$ 。排除标准: ①严重肝肾功能不全, 血肌酐 $\geq 221 \mu\text{mol/L}$, 血钾 $\geq 5.5 \text{ mmol/L}$; ②不稳定型心绞痛、急性心肌梗死 3 个月内; ③目前正在应用胰岛素, 非甾体类抗炎药、类固醇激素等。病人分组: ACEI 治疗 3 个月后, 血浆醛固酮超过基线水平 20% 为组 1, 否则为组 2, 两组一般情况、心功能、基础疾病、药物治疗等具有可比性 (见表 1)。

表 1 两组病人的一般情况、心功能、基础疾病的比较

Table 1 The comparison of general items, heart function, underline diseases in the two groups

Item	n(male/female)	Age (year)	NYHA			Mean LVEF	Underline diseases			
			II	III	IV		CAD	DCM	HHD	AACM
Group 1	46(38/8)	55 ± 12	35	9	2	0.43 ± 0.05	28	14	3	1
Group 2	60(48/12)	56 ± 11	44	13	3	0.45 ± 0.04	35	18	5	2

CAD: coronary artery disease; DCM: dilated cardiomyopathy; HHD: hypertension heart disease; AACM: alcohol abuse cardiomyopathy

1.2 标本采集及检测

入院时, ACEI 治疗后约 1 个月即病人出院前 [平均住院 (26 ± 6) d]、治疗 3 个月后复查时, 分别抽血 3 次。空腹 12 h, 清晨 7:00 ~ 8:00, 平卧 15 min 后采头臂静脉或贵要静脉血 2 mL, 送本校同位素室测 plasma rennin activity (PRA)、angiotensin II

(Ang II)、aldosterone (Ald) 等活性, 采用放射免疫法测定。

1.3 心率变异性分析

入院时及 3 个月复诊时, 分别采用 Holter 24 h 全信息心电图记录, 建立 QRS 波型模板, 计算机自动剔除早搏与逸搏信号, 模数转换, 再经数学上的快速傅

利叶转换(fast fourier transform, FFT),对转换后各谐波进行分门别类,计算并显示各能谱范围。上述数据的处理由 Marquette 8000 心率变异软件完成。

1.4 ACEI 治疗

入院后完成采血等检查后,根据患者血压等情况,给予口服雷米普利 2.5~7.5 mg/d,依病情部分病人增加到 10 mg。组 1 平均 4.99 mg,组 2 平均 5.12 mg。两组病人均给安体舒通 20 mg/d;利尿剂主要采用髓祥利尿剂,病程中间断应用;组 1 共 42 例应用地高辛,平均 0.1975 mg/d,组 2 共 52 例应用地高辛平均 0.1925 mg/d;病情稳定、心功能改善后开始给美多心安 6.25 mg/d,组 1 共 30 例应用美多心安,组 2 共 46 例应用美多心安,两组用药量差别无显著性。

1.5 统计方法

组间比较经方差检验后有统计学意义者再进一步作各均数间的两两比较;统计学软件用 SPSS 10.0 for windows,配对资料用 *t* 检验。

2 结果

2.1 ACEI 治疗前后血浆 PRA、Ang II、Ald 活性比较

与治疗前比较,ACEI 治疗 1 个月、3 个月后血浆 PRA 有轻微下降但无统计学意义;与治疗前比较,Ang II 在治疗 1 个月后活性明显下降;治疗 3 个月后 Ang II 有所回升;与治疗前比较 ACEI 治疗 1 个月后血浆 Ald 明显下降,但继续治疗到 3 个月时明显增高,高于治疗前(表 2)。

2.2 醛固酮逃逸与心率变异各能谱范围比较

与组 2 相比较,组 1 心率变异总能谱(TF)、极低能谱(VLF)、低能谱(VF)均明显下降,高能谱(HF)及 LF/HF 两组差别无显著性,见表 3。组 1 与组 2 心率变异各能谱昼夜规律比较提示醛固酮逃逸严重的组 1,24 小时昼夜规律基本消失,各能谱呈低平曲线(图 1)。

表 2 充血性心衰病人 ACEI 治疗前后的肾素、血管紧张素 II、醛固酮的比较

Table 2 The comparison of PRA, Ang II, Ald before and after ACEI treatment in patients with congestive heart failure

	L(PRA)/(ng · L · h ⁻¹)	ρ(Ang II)/(ng · L ⁻¹)	ρ(Ald)/(ng · L ⁻¹)
Before treatment	0.92 ± 0.40	158 ± 58	146 ± 63
After 1 month treatment	0.88 ± 0.43	143 ± 59 ²⁾	120 ± 68 ¹⁾
After 3 months treatment	0.89 ± 0.42	156 ± 56 ⁴⁾	199 ± 72 ^{1),3)}

1) compare with before treatment, *P* < 0.01; 2) compare with before treatment, *P* < 0.05; 3) compare with 1 month treatment, *P* < 0.01; 4) compare with 1 month treatment, *P* < 0.05

表 3 两组治疗 3 个月后不同血浆醛固酮浓度病人的 TF、VLF、LF、HF、LF/HF

Table 3 The comparison of TF, VLF, LF, HF, LF/HF in patients with different levels of plasma aldosterone after 3 month ACEI treatment

	TF	VLF	LF	HF	LF/HF
Group 1 (n = 46)	5.86 ± 1.22	2.01 ± 0.76	4.40 ± 1.20	3.77 ± 1.12	1.20 ± 0.30
Group 2 (n = 60)	6.13 ± 1.10	2.30 ± 0.53	5.02 ± 1.32	3.78 ± 1.13	1.22 ± 0.31
<i>P</i>	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05

3 讨论

3.1 ACEI 治疗后血浆 Ang II 活性的变化规律

充血性心力衰竭者 ACEI 治疗 1 个月,血浆血管紧张素 II(Ang II)活性有所下降,这与开始治疗阶段 ACEI 主要阻断传统途径 Ang II 生成有关。继续治疗 3 个月后 Ang II 有所回升,接近治疗前水平,这可能与非传统途径的 Ang II 产生有关。研究提示传统途径以外的器官组织,包括心脏、大血管

均有自身完整的肾素-血管紧张素 II-醛固酮系统。除 ACE 以外,组织中还存在另一种高度特异的血管紧张素转换酶 chymase 作用于 Ang I 的羧末端 His-Leu,使之转化成 Ang II^[3]。此外,组织蛋白酶 G,组织纤溶酶原激活剂等也可通过所谓非肾素途径跃过 Ang I 直接分解血管紧张素原而形成 Ang II。现有的 ACEI 不能抑制 chymase 及非肾素途径的 Ang II^[4]。这种传统途径以外的 Ang II 升高的规律性有待进一步探索。

3.2 ACEI 治疗后血浆醛固酮的变化规律

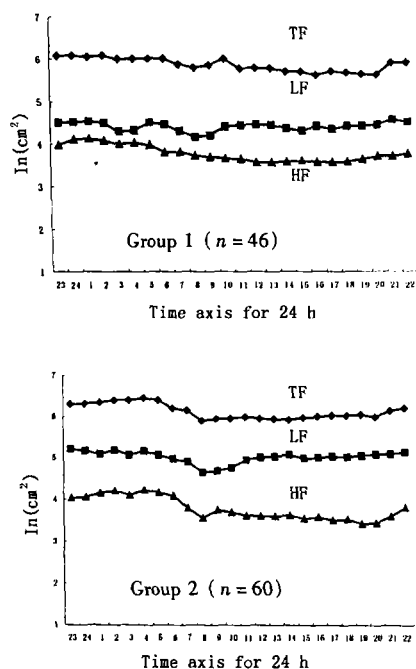


图1 两组的心率变异各能谱昼夜规律
Fig. 1 Circadian rhythm of two groups

充血性心力衰竭患者 ACEI 治疗 1 个月后, 血浆醛固酮明显下降, 这一阶段的降低与 Ang II 似乎一致。ACEI 继续治疗 3 个月后, 血浆醛固酮呈戏剧性升高。心衰时 ACEI 治疗后血浆醛固酮先下降, 后升高甚至明显超过基成水平的现象称为醛固酮逃逸现象, 在 60 年代已有报道。然而, 直到 RALES^[5] 试验公布后才广泛被重视。醛固酮逃逸现象的可能原因有: 其一、其醛固酮的分泌主要来源于心脏, 血管等传统肾素系统以外的器官组织的自分泌与旁分泌, 受局部组织 Ang II 浓度与活性的支配, 并不直接受控于血浆中 Ang II 的活性。其二、心衰时由于肝淤血导致了对醛固酮的廓清率下降。一直以来, 这一过程被多数学者所忽视, 研究证明, 由于充血性心衰, 心搏出量减少, 肝血流灌注减少, 肝脏对醛固酮的降解下降到正常人的 25~50%, 甚至可使血醛固酮浓度增高了 3~4 倍^[6]。

3.3 醛固酮逃逸程度与心率变异各能谱关系

本研究所把 ACEI 治疗 3 个月后血浆醛固酮升高超过基线水平 20% 以上, 及低于基线水平以上 20% 分为二组, 分别与目前认为唯一能作为植物神经功能定量指标的心率变异性能谱分析比较, 结果发现, 血浆醛固酮升高程度与 TF、VLF、LF 直接相关, 提示醛固酮逃逸严重组可能预后不良。Huikari 等^[7] 的研究提示, 心率变异性分析与急性心肌梗死后伴有左心功能不全者的死亡率直接相关。Diprez

等^[8] 的研究提示慢性充血性心衰患者 ACEI 长期治疗后血浆醛固酮逃逸现象与主动脉的顺应性直接相关。我们新近的研究提示一旦心衰发生, HF 已明显下降, 与病人情绪有关^[9,10]。此后随着心衰程度加重并未发现 HF 继续下降现象, 这一点可解释为何本研究组 1 与组 2 HF 差别无显著性。从本文图 1 可见, 醛固酮逃逸严重组, 心率变异各能谱范围的 24 h 昼夜规律曲线呈低平状态, 缺乏正常人夜间高, 白天低, 清晨突然下降的基本节律性^[9]。然而醛固酮逃逸相对不严重组, 其 24 h 昼夜规律似乎仍部分保存。

参考文献:

- [1] Weber K T. Aldosterone in congestive heart failure[J]. *New Engl J Med*, 2001, 345 (23): 1689.
- [2] 李淑梅, 吴平生, 郭志刚, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂和 Ang II 受体 T 拮抗剂对组织醛固酮逃逸现象的实验研究 [J]. *中华心血管病学杂志*, 2001, 29(9): 549.
- [3] Urata H, Hoffmann S, Ganten D, *et al.* Tissue angiotensin II System in the human heart [J]. *Eur Heart J*, 1994, 15(1): 68.
- [4] Urata H, Strobel F, Ganten D, *et al.* Widespread tissue distribution of heart chymase [J]. *J Hypertens*, 1994, 12 (Suppl): S17.
- [5] Pitt B, Zannad F, Remme W J, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure [J]. *New Engl J Med*, 1999, 341 (10): 709.
- [6] Werber K T. Aldosterone and spironolactone in heart failure [J]. *New Engl J Med*, 1999, 341(10): 753.
- [7] Huikuri H V, Makikallio T H, Peng C K, *et al.* Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2000, 4(11): 47.
- [8] Diprez D A, DeBuyzere M L, Rietzeschel E R, *et al.* Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients [J]. *Eur Heart J*, 1998, 19(9): 1371.
- [9] 高修仁, 曾群英, 罗斌, 等. 心力衰竭心率变异能谱及其昼夜规律变化 [J]. *中山医科大学学报*, 2002, 23 (6): 449.
- [10] Hughes J M, Stoney C M. Depressed mood is related to high-frequency heart rate variability during stressors [J]. *American Psychosomatic Society*, 2000, 62(3): 796.

(编辑 刘清海)