

· 临床研究 ·

氨氯地平联合替米沙坦或复方阿米洛利对原发性高血压左心室肥厚患者血浆内皮素-1及氨基末端脑钠肽前体浓度的影响

王鑫¹, 鲁敏², 韩克³, 田刚^{3*}

(¹西安市第九医院心血管内科, 西安 710054; ²河南省人民医院心血管内科, 郑州 450003; ³西安交通大学第一附属医院心血管内科, 西安 710061)

【摘要】目的 评价氨氯地平联合替米沙坦(AT)或复方阿米洛利(ACA)对高血压左心室肥厚(LVH)的逆转情况及对血浆内皮素-1(ET-1)、氨基(N)端脑钠肽前体(NT-proBNP)浓度的影响。**方法** 入选2007年12月至2008年12月于西安交通大学第一附属医院心血管内科门诊就诊的原发性高血压LVH患者50例,男27例,女23例,年龄(61.2 ± 7.2)岁,随机分为氨氯地平(2.5mg/d)联合替米沙坦(40mg/d)组(AT组, $n=25$)和氨氯地平(2.5mg/d)联合复方阿米洛利(0.5片/d, 含盐酸阿米洛利1.25mg和氢氯噻嗪12.5mg)组(ACA组, $n=25$)。治疗期1年,分别于治疗前后对两组患者血压、左心室质量指数、血浆ET-1和NT-proBNP浓度等指标进行检测。选择同期在本院体检正常者50例,男27例,女23例,年龄(60.4 ± 5.4)岁,作为正常对照组。**结果** 高血压LVH患者血浆ET-1和NT-proBNP浓度均较正常对照组显著升高($P < 0.01$)。治疗前AT组和ACA组基线临床特征相似。降压治疗1年后,AT组及ACA组患者收缩压、舒张压、左心室质量指数、血浆ET-1和NT-proBNP浓度均较治疗前明显降低($P < 0.01$),其中AT组降低收缩压、舒张压、左心室质量指数及血浆ET-1浓度作用强于ACA组($P < 0.05$)。**结论** 血浆ET-1和NT-proBNP水平与高血压LVH密切相关;AT较ACA更有利于降低血浆ET-1浓度及逆转LVH;以氨氯地平为基础的联合降压治疗可能部分通过降低血压及影响血浆ET-1和NT-proBNP浓度逆转LVH。

【关键词】 高血压; 肥大, 左心室; 内皮素1; 氨基端脑钠肽前体; 氨氯地平

【中图分类号】 R972.4; R541.3

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00036

Effect of amlodipine combined with telmisartan or compound amiloride on plasma levels of endothelin-1 and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy

WANG Xin¹, LU Min², HAN Ke³, TIAN Gang^{3*}

(¹Department of Cardiology, the Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China; ²Department of Cardiology, People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450003, China; ³Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

【Abstract】 Objective To determine the reversal effect of amlodipine combined with telmisartan (AT) or compound amiloride (ACA) on hypertensive left ventricular hypertrophy (LVH), and the effect on plasma concentrations of endothelin-1 (ET-1) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in the patients. **Methods** Fifty hypertensive patients with LVH who were admitted in Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, during December 2007 to December 2008 were prospectively subjected in this study. There were 27 males and 23 females, at age of (61.2 ± 7.2) years, and then randomly assigned to amlodipine (2.5mg/d) plus telmisartan (40mg/d) group (AT group, $n=25$), and amlodipine (2.5mg/d) plus compound amiloride (half a tablet/d, containing amiloride 1.25mg and hydrochlorothiazide 12.5mg) group (ACA group, $n=25$). The blood pressures, left ventricular mass index, plasma concentrations of ET-1 and NT-proBNP in the 2 groups were measured before and in 1 year after treatment. Another 50 healthy individuals, including, 27 males and 23 females with age of (60.4 ± 5.4) years who received physical examination during the same period, were also enrolled as normal controls. **Results** The plasma concentrations of ET-1 and NT-proBNP were significantly higher in hypertensive LVH patients than in normal controls ($P < 0.01$). There was no significant difference in baseline indices between the AT and ACA groups before treatment. After 1 year's antihypertensive treatment, either AT group or ACA group resulted in significant decreases in systolic blood

收稿日期: 2013-08-29; 修回日期: 2013-10-22

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划课题(2006BAI01A03); 国家自然科学基金(30871042)

通信作者: 田刚, E-mail: gangtian36@gmail.com

pressure, diastolic blood pressure, left ventricular mass index (LVMI), and plasma concentrations of ET-1 and NT-proBNP ($P < 0.01$). AT group showed more significant effects on above indices than ACA group ($P < 0.05$). **Conclusion** The plasma concentrations of ET-1 and NT-proBNP are closely related to hypertensive LVH. The effect of AT is superior to the ACA in the reduction of plasma ET-1 concentration and reversal of LVH. The amlodipine-based combined antihypertensive therapy reverses LVH probably through reducing blood pressure and plasma concentrations of ET-1 and NT-proBNP.

【Key words】 hypertension; hypertrophy, left ventricle; endothelin-1; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; amlodipine

This work was supported by the "Eleventh Five-year Plan" of National Key Technology R&D Program of China (2006BAI01A03) and the National Natural Science Foundation of China (30871042).

Corresponding author: TIAN Gang, E-mail: gangtian36@gmail.com

高血压的主要危害在于其对心、脑、肾等重要器官结构和功能的损害。心脏是最常受累的器官之一,主要表现为左心室肥厚 (left ventricle hypertrophy, LVH), 约 1/3 原发性高血压患者合并 LVH。Framingham 心脏研究发现, 左室心肌质量每增加 $50\text{g}/\text{m}^2$, 男性发生心血管事件的危险性将增加 1.49 倍, 因心血管疾病死亡的风险也随之增加 1.73 倍, 女性则分别增加 1.57 倍和 2.12 倍^[1], LVH 已成为全球公认的心血管疾病独立危险因素之一^[2]。因此, 现代高血压的防治策略认为, 高血压的治疗目标不应局限于单纯的降压, 而要在降压同时尽可能逆转 LVH, 维持心脏正常的结构和功能, 从而达到改善预后, 提高患者生活质量的目的。现已证实, 钙离子拮抗剂 (calcium channel blockers, CCB)、血管紧张素受体阻滞剂 (angiotensin receptor blockers, ARB) 和利尿剂均具有逆转 LVH 的作用, 且联合用药疗效优于单一用药。但何种联合降压方案能够更为有效地逆转 LVH, 目前仍存在较大争议。内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 和脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 是心血管系统合成、分泌的重要激素, 与 LVH 的发病密切相关。目前认为, ET-1 是促使 LVH 发生的始动因素, 而 BNP 则是对抗 ET-1 作用的代偿因素, 两者的平衡对维持心脏正常结构和功能具有重要意义, 因此研究两者在 LVH 发病过程中的作用及相互关系对该病的诊断和治疗具有指导意义。但目前关于 BNP 和 ET-1 的研究主要集中在其与心功能及高血压之间关系的探讨上, 对于其与 LVH 的关系, 以及其与以 CCB 为基础的降压治疗之间的关系国内报道甚少。因此, 本研究以高血压 LVH 患者作为研究对象, 旨在评价氨氯地平 (amlodipine) 联合替米沙坦 (telmisartan) 或复方阿米洛利 [阿米洛利 (amiloride) + 氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)] 对高血压 LVH 的逆转情况, 并通过检测血浆 ET-1 和氨基 (N) 端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平初步探讨其与 LVH 的内在联系。NT-proBNP 为 BNP 合成、分泌过程中的中间产物, 与

BNP 同源且等量分泌, 但半衰期较 BNP 更长、更稳定, 因此, 本研究通过检测 NT-proBNP 浓度间接反映血浆 BNP 浓度。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2007 年 12 月至 2008 年 12 月于西安交通大学第一附属医院心血管内科门诊就诊的原发性高血压合并 LVH 患者 50 例作为高血压 LVH 组, 其中男 27 例、女 23 例, 年龄 (61.2 ± 7.2) 岁, 患者均签署知情同意书。入选标准: (1) 符合《2005 年中国高血压防治指南》^[3] 提出的原发性高血压诊断标准。(2) 左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI), 男性 $> 134\text{g}/\text{m}^2$, 女性 $> 110\text{g}/\text{m}^2$ ^[4]。(3) 排除继发性高血压、3 个月内发作的急性心脑血管事件、慢性心力衰竭、不稳定型心绞痛、先天性心脏病及对研究药物有过敏史或禁忌证的患者。选择同期在西安交通大学第一附属医院体检正常者 50 例作为正常对照组, 其中男 27 例、女 23 例, 年龄 (60.4 ± 5.4) 岁。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 所有待入选患者首先进入洗脱期, 停用降压药物 1 周后门诊复查, 如符合纳入标准即可入选并进行随机分组, 随机工作由北京研究总部随机中心执行^[5]。根据随机结果将患者分别分配至氨氯地平联合替米沙坦治疗组 (AT 组, $n = 25$) 和氨氯地平联合复方阿米洛利治疗组 (ACA 组, $n = 25$)。分组后患者首先分别给予氨氯地平 2.5mg + 替米沙坦 40mg 或氨氯地平 2.5mg + 复方阿米洛利 0.5 片/d (含盐酸阿米洛利 1.25mg 和氢氯噻嗪 12.5mg), 随后根据血压情况每 2 周调整 1 次药量, 使血压控制在 $140/90\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$) 以下。所有患者明确自己所服药物, 服药率 95% 以上。研究用药品氨氯地平 (商品名: 安内真)、替米沙坦 (商品名: 安内强)、复方阿米洛利 (商品名: 安利亚) 均为苏州东瑞制药有限公司产品。

1.2.2 随访 所有入选患者起初每 2 周随访 1 次以调

整药量,将血压控制在 <140/90mmHg。血压稳定后每3个月随访1次,测量血压、心率及血脂、血糖、肝肾功能等血液生化指标,随访期限1年。

1.2.3 超声心动图检查 测定室间隔厚度 (interventricular septal thickness, IVST)、左心室后壁厚度 (left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd),检测工作由西安交通大学第一附属医院心动超声科同一名医师完成。根据Devereux校正公式^[6]计算LVMI,以男性 >134g/m²,女性 >110g/m²作为LVH诊断标准。左心室心肌质量 (left ventricular mass, LVM, 单位: g) = 1.04 × [(LVEDd + IVST + LVPWT)³ - LVEDd³] - 13.6; 体表面积 (body surface area, BSA, 单位: m²) = 0.006 × 身高 (cm) + 0.0128 × 体重 (kg) - 0.1529; LVMI = LVM/BSA (单位: g/m²)。

1.2.4 血浆ET-1和NT-proBNP浓度测定 受试者于清晨空腹状态下抽取肘正中静脉血5ml,分离血浆, -70℃保存待测。ET-1及NT-proBNP采用酶联免疫吸附法进行测定,试剂盒由北京科盈美生物技术有限公司提供,检测步骤严格按照试剂盒说明操作。

1.2.5 统计学处理 所有数据采用SPSS16.0统计软件进行分析。根据Shapiro-Wilk正态性检验确定样本分布,正态分布数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,ET-1及NT-proBNP等非正态分布数据取平方根转换为正态分布后采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用独立样本t检验,治疗前后比较采用配对样本t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压LVH组与正常对照组基本临床资料比较

高血压LVH组与正常对照组在性别(男女比均为27/23)、年龄构成比等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。高血压LVH组血浆ET-1和NT-proBNP浓度均显著高于正常对照组($P < 0.01$;表1)。

2.2 AT组和ACA组治疗前基本资料比较

治疗前两组患者在性别(男女比分别为13/12和14/11)、年龄构成比、心动超声指标、LVMI、收缩压、舒张压及血浆ET-1和NT-proBNP浓度等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$;表2)。

2.3 AT组和ACA组治疗前后收缩压与舒张压变化情况

经过1年降压治疗,两组患者收缩压与舒张压均较治疗前显著降低($P < 0.01$)。其中AT组降低收缩压和舒张压作用强于ACA组($P < 0.01$;表3)。

表1 LVH组与正常对照组基本临床资料比较

Table 1 Comparison of basic clinical data between LVH group and control group ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

Clinical data	LVH group	Control group
Age(years)	61.2 ± 7.2	60.4 ± 5.4
ET-1(ng/L)	SQRT 18.9 ± 1.6**	SQRT 16.3 ± 0.8
NT-proBNP(ng/L)	SQRT 6.7 ± 3.1**	SQRT 3.6 ± 1.8

LVH: left ventricular hypertrophy; ET-1: endothelin-1; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SQRT: square root. Compared with control group, ** $P < 0.01$

表2 AT组及ACA组治疗前基本资料比较

Table 2 Comparison of baseline data between AT group and ACA group ($n = 50, \bar{x} \pm s$)

Baseline data	AT group	ACA group
Age(years)	60.4 ± 6.9	61.9 ± 7.6
IVST(mm)	11.2 ± 1.7	11.5 ± 0.9
LVPWT(mm)	10.3 ± 0.7	10.5 ± 1.1
LVEDd(mm)	48.8 ± 2.7	50.5 ± 4.1
LVMI(g/m ²)	139.1 ± 13.7	141.2 ± 14.7
SBP(mmHg)	152.0 ± 9.3	150.0 ± 7.9
DBP(mmHg)	92.2 ± 7.1	90.2 ± 5.8
ET-1(ng/L)	SQRT 18.8 ± 1.4	SQRT 18.9 ± 1.6
NT-proBNP(ng/L)	SQRT 6.7 ± 3.2	SQRT 6.0 ± 3.0

AT group: amlodipine plus telmisartan group; ACA group: amlodipine plus compound amiloride group; IVST: interventricular septal thickness; LVPWT: left ventricular posterior wall thickness; LVEDd: left ventricular end-diastolic diameter; LVMI: left ventricular mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; ET-1: endothelin-1; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SQRT: square root. 1mmHg = 0.133kPa

2.4 AT组和ACA组治疗前后心动超声指标及LVMI变化情况

经过1年降压治疗后复查心动超声提示:两治疗组患者IVST, LVPWT, LVEDd及LVMI均较治疗前显著降低($P < 0.01$),其中AT组降低IVST, LVPWT, LVMI作用强于ACA组($P < 0.05$;表4)。

2.5 AT组和ACA组治疗前后血浆ET-1和NT-proBNP浓度变化情况

经过1年降压治疗,两治疗组患者血浆ET-1和NT-proBNP浓度均较治疗前显著降低($P < 0.01$),其中AT组降低血浆ET-1作用强于ACA组($P < 0.05$),但在降低血浆NT-proBNP浓度方面,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$;表5)。

2.6 不良反应

治疗期间无患者因头痛、颜面潮红、下肢水肿等药物不良反应退出研究。ACA组发生新发糖耐量异常1例。AT组未见不良事件发生。经过1年随访,两组药物对肝功能、血脂、尿酸等指标均无明显影响。AT可使血钾轻度升高,但未达到高钾血症的诊断标准。

表3 AT组及ACA组治疗前后血压变化情况

Table 3 Changes in blood pressure before and after treatment between AT group and ACA group
($n = 50$, mmHg, $\bar{x} \pm s$)

Index	AT group		ACA group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
SBP	152 ± 9.3	125 ± 6.0**	150 ± 7.9	130.3 ± 4.4***
DBP	92.2 ± 7.1	75.5 ± 5.5**	90.2 ± 5.8	79 ± 4.5***

AT group: amlodipine plus telmisartan group; ACA group: amlodipine plus compound amiloride group; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. 1mmHg = 0.133kPa. Compared with before treatment, ** $P < 0.01$; compared with AT group, *** $P < 0.01$

表4 AT组及ACA组治疗前后心动超声指标及LVMI变化情况

Table 4 Changes in echocardiography index and LVMI before and after treatment between AT group and ACA group
($n = 50$, $\bar{x} \pm s$)

Index	AT group		ACA group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IVST(mm)	11.2 ± 1.7	8.5 ± 1.6**	11.5 ± 0.9	9.8 ± 1.8**#
LVPWT(mm)	10.3 ± 0.7	8.5 ± 1.1**	10.5 ± 1.1	9.3 ± 1.5**#
LVEDd(mm)	48.8 ± 2.7	47.4 ± 1.9**	50.5 ± 4.1	49 ± 3.2**
LVMI(g/m ²)	139.1 ± 13.7	92.7 ± 19.5**	141.2 ± 14.7	110.9 ± 28.8***

AT group: amlodipine plus telmisartan group; ACA group: amlodipine plus compound amiloride group; IVST: interventricular septal thickness; LVPWT: left ventricular posterior wall thickness; LVEDd: left ventricular end-diastolic diameter; LVMI: left ventricular mass index. Compared with before treatment, * $P < 0.01$; compared with AT group, # $P < 0.05$

表5 AT组及ACA组治疗前后血浆ET-1和NT-proBNP浓度变化情况

Table 5 Changes in plasma ET-1 and NT-proBNP concentration before and after treatment between AT group and ACA group
($n = 50$, ng/L, $\bar{x} \pm s$)

Index	AT group		ACA group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
ET-1	SQRT 18.8 ± 1.4	SQRT 16.6 ± 1.0**	SQRT 18.9 ± 1.6	SQRT 17.0 ± 1.0***
NT-proBNP	SQRT 6.7 ± 3.3	SQRT 4.6 ± 2.8**	SQRT 6.8 ± 3.0	SQRT 4.7 ± 3.2**

AT group: amlodipine plus telmisartan group; ACA group: amlodipine plus compound amiloride group; ET-1: endothelin-1; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SQRT: square root. Compared with before treatment, ** $P < 0.01$; compared with AT group, # $P < 0.05$

3 讨 论

高血压状态下血管紧张素Ⅱ (angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)、醛固酮、儿茶酚胺的增多以及心脏室壁张力升高等因素都可刺激内皮细胞、血管平滑肌细胞及心肌细胞合成、释放ET-1^[7], 升高的ET-1又能通过提高心肌细胞内钙离子浓度、活化c-jun和c-fos基因表达、增强心肌收缩力、激活交感神经及肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS) 活性等机制促进LVH的进展^[8]。与此同时, 室壁张力升高、交感神经、RAAS激活以及ET-1水平增加又能够刺激心室肌细胞合成、释放BNP^[9], 并通过其强大的降压、利尿、拮抗交感神经及RAAS活性等作用对抗ET-1的促心肌肥厚效应, 从而抑制LVH的进展^[10]。目前认为, ET-1是促使LVH发生的始动因素, 而BNP则是对抗ET-1作用的代偿因素, 二者的平衡对维持心脏的正常结构和功能具有重要意义。本研究高血压LVH组患者血浆ET-1和NT-proBNP水平均明显高于正常对照组的结果也符合上述理论。

本研究发现, 经过1年降压治疗, LVH组患者血压得到有效控制, 血浆ET-1和NT-proBNP水平显著降低, 心肌肥厚获得逆转。进一步对比发现, 本研究两种治疗方案在降压、逆转LVH及降低血浆ET-1方面的疗效有所不同, AT组上述作用均强于ACA组, 考虑两治疗组中作为基础用药的氨氯地平剂量基本一致, 故两组间的疗效差异应为替米沙坦和复方阿米洛利药理作用不同所致。高血压LVH的发生机制主要包括血流动力学因素和神经-体液因素。复方阿米洛利主要通过影响血流动力学因素 (减少水钠潴留、减轻心脏前后负荷) 抑制LVH发生; 而替米沙坦具有抑制交感神经及RAAS活性作用, 主要通过影响神经-体液因素对抗LVH。目前认为, 高血压及LVH的发生与神经-体液因素的联系更为密切, 因此, 是否有效抑制了交感神经及RAAS活性可能是两治疗组间降压、逆转LVH及降低血浆ET-1程度不同的根本原因。

很多研究还证实, 内皮素系统与血管紧张素系统具有协同效应, 因此抑制RAAS活性也能间接起到降低内皮素系统活性的作用。其机制可能为^[11]: (1)

Ang II 能够通过与其内皮细胞 Ang I 型受体结合促进 ET-1 合成与释放, ARB 通过阻断 Ang II 与其受体结合减少 ET-1 生成; (2) ARB 具有扩张肾血管、增加肾血流量作用, 能够促进 ET-1 排泄; (3) ARB 还能降低交感神经活性, 从而减轻其促 ET-1 合成作用。本研究发现, AT 降低血浆 ET-1 作用强于 ACA, 也再次从临床研究层面证实了上述理论。本研究显示, 两治疗组在降低血浆 NT-proBNP 方面差异无统计学意义, 可能提示血流动力学及神经-体液因素均参与体内 NT-proBNP 水平的调控, 且作用程度基本一致, 但也不能排除 NT-proBNP 数据离散度较大, 样本量偏小等因素对研究结果的影响。

总之, 本研究结果显示高血压 LVH 患者血浆 ET-1 和 NT-proBNP 水平均较正常对照组显著升高, 降压治疗后可明显降低, LVH 同时得到逆转, 提示 ET-1 和 NT-proBNP 在高血压 LVH 发生与发展过程中起着重要作用, 而 CCB 联合 ARB 或利尿剂虽然都能影响血浆 ET-1 和 NT-proBNP 水平, 逆转 LVH, 但相对而言, CCB 联合 ARB 在降压、降低血浆 ET-1 水平及逆转 LVH 方面更具优势, 这也为临床医师针对高血压 LVH 患者制定合理、有效的降压方案提供了一定指导。

【参考文献】

- [1] Franklin SS, Khan SA, Wong ND, *et al.* Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 1999, 100(4): 354-360.
- [2] Schillaei G, Pasqualini L, Verdecchia P, *et al.* Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(12): 2005-2011.
- [3] Revision Committee of Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension. 2004 update: Chinese Guideline for Prevention and Treatment of Patients with Hypertension(practical edition)[J]. *Chin J Cardiol*, 2004, 32(12): 1060-1064. [中国高血压防治指南修订委员会. 2004 年中国高血压防治指南(试用本)[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(12): 1060-1064.]
- [4] Ying JQ, Wang XY, Pu RH, *et al.* Research progress in formation and reversal of hypertensive left ventricular hypertrophy[J]. *Med Recapitul*, 2003, 9(12): 738-740. [英俊岐, 王歆月, 濮蓉晖, 等. 高血压左室肥厚形成及其逆转研究进展[J]. *医学综述*, 2003, 9(12): 738-740.]
- [5] Wang W, Ma LY, Liu MB, *et al.* Effects of low dose amlodipine plus telmisartan or amlodipine plus amiroride regimen on blood pressure control in hypertensive patients: preliminary report of Chinese Hypertension Intervention Efficacy (CHIEF) trial: an interim report[J]. *Chin J Cardiol*, 2009, 37(8): 701-707. [王 文, 马丽媛, 刘明波, 等. 初始低剂量氨氯地平加替米沙坦或复方阿米洛利联合治疗对高血压患者血压控制率影响的阶段报告[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(8): 701-707.]
- [6] Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, *et al.* Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension[J]. *JAMA*, 2004, 292(19): 2350-2356.
- [7] Lechin F, van der Dijs B, Lechin AE. Neural sympathetic activity in essential hypertension[J]. *Hypertension*, 2004, 44(2): e3-e4.
- [8] Lu Y, Wang WZ, Yuan WJ. Central cardiovascular effects of endothelin[J]. *Chin J Hypertens*, 2007, 15(8): 630-632. [鲁 彦, 王伟忠, 袁文俊. 内皮素的中枢心血管作用[J]. *中华高血压杂志*, 2007, 15(8): 630-632.]
- [9] Anwar S, Mona Y. The associations between plasma B-type natriuretic peptide and endothelin-1 and its independent predictor on heart failure type in Bali [J]. *J Hypertension*, 2006, 24 (Suppl 6): 375-376.
- [10] Glenn DJ, Rahmutula D, Nishimoto M, *et al.* Atrial natriuretic peptide suppresses endothelin gene expression and proliferation in cardiac fibroblasts through a GATA4-dependent mechanism[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(2): 209-217.
- [11] Li CL, Dai AM. Effects of angiotensin II receptor antagonist on plasma endothelin and atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure[J]. *J Clin Res*, 2008, 25(5): 884. [李翠兰, 戴爱明. 血管紧张素 II 受体拮抗剂对充血性心力衰竭患者血浆内皮素和心钠素水平的影响[J]. *医学临床研究*, 2008, 25(5): 884.]

(编辑: 张青山)