

高血壓心臟疾病 (Hypertensive heart disease, HHD) 新解

(義大醫院心臟內科) 潘亞峯醫師 整理

長期高血壓會引起廣泛的併發症，包括心臟衰竭、心律不整、動脈硬化、慢性腎臟疾病、甚至於猝死。長期以來，左心室肥厚 - 被視為心肌細胞為了血壓負荷過大 - 經由機械及神經內分泌刺激所引起的主要心臟調適，成為高血壓主要的心臟病變，但是實際上高血壓引起的心臟結構改變，不僅僅是發生在左心室，連左心房、右心室也都可見，都是長期高血壓的心臟重塑 (remodeling) 表徵。本文即針對 HHD 的致病機轉新知，作一摘要整理。

心肌細胞的增厚生長 (hypertrophic growth)

心肌細胞的增厚生長，實際包括基因的表現和蛋白質的改變 (合成穩定度的改變) 等等作用，導致收縮基本單元肌節的數量及體積增加，其中牽涉諸多基因群體的協調 - 例如 Natriuretic peptides，交感神經系統、細胞骨蛋白 (cytoskeleton)、interleukin-6 譜系、低分子量 GTPases (Ras, RhoA, and Rac)、蛋白激酶C、及微小 RNAs 等等，以促進心臟面對較大壓力時的收縮耗能效率。但是愈來愈多證據顯示：當部分與增厚相關的基因表

現降低後，並不至於引起心臟衰竭，甚至有新證據顯示伴隨著心肌增厚的這些基因表現增加，往往是造成細胞能量代謝、激化收縮效能、胞膜穩定性、自主分泌等等途徑失調的推手，更為日後心室舒張或收縮異常，或是心律不整理下根基。

心肌的結構改變

心臟重塑過去專指心肌梗塞後的解剖結構改變，現在泛指心臟受到種種傷害，例如心肌梗塞、壓力過大或體液過多、感染病變或毒性傷害之後，包括心肌及間質的種種結構、大小、組成的綜合變化。高血壓性心臟重塑最為常見的微細徵象，就是細胞凋亡增加，間質及血管周遭的纖維化，以及微細循環的改變，這些現象不限於左右心室，心室中隔及心房都有，可見不能完全用壓力因子解釋一切；再者經由降血壓藥物的治療，可以扭轉或減少這類微妙變化，也並不和降壓藥物的效價呈正性相關。近年來的研究證據，支持下列特殊因子會深遠影響重塑作用或反重塑作用的平衡：例如特別遺傳因素 AT1 基因、局部發炎現象如血管周遭的巨噬細胞堆積、物理化學因素如活性氧基的過多、以及

環境因素如鹽份攝取過量等等。心臟重塑足以引起心臟結構與功能改變，影響心肌灌注，和電活性的穩定度。

高血壓心臟疾病的臨床治療，關鍵就是心臟肥厚的早期偵測、及早治療，以期事半功倍的療效與預防。

早期偵測高血壓心臟疾病的方法

過去研究早已確定醫院測量血壓與左心室質量（LVM）相關性並不強（相關係數 < 0.5），而 24 小時血壓監測比較能夠找出易於心臟肥厚的高危險族群，例如清晨血壓竄高者，或夜間血壓不降者，這些病患往往可以用特定降壓藥物來防止心臟肥厚而受益良多。過去研究顯示 ACE 基因多型性，尤其是 D 基因座（D allele）可以用來作為尚未治療高血壓的左心室肥厚標誌，若是再加上 AT1 受器基因的 A1166C 多型性的 C allele 合併存在時，會特別容易造成高血壓性舒張異常或衰竭。

另外高血壓病患血液中的 cardiotrophin（CT-1）- 屬於 Interleukin 6 家族的一種細胞素，可以引起心臟肥厚 - 往往也會升高，即使是超音波證實心臟尚未肥厚者，CT-1 濃度也超過正常，表示 CT-1 不只在高血壓性動脈病變中相當重要，也許可用來早期辨識容易心肌肥厚的病患；有些生化標誌也與心肌纖維化有關：例如第一型纖維蛋白原的 c 末端肽段，或是心肌凋亡蛋白（annexin A5），都可以在血液中測出用以評估高血壓病患的心

臟重塑。

非侵入性偵測心臟重塑

3D 的影像包括超音波或核磁共振（MRI）、組織杜卜勒（Tissue Doppler Speckle tracking），都可以用來偵測心臟重塑，尤其是 MRI 最具潛力，而且進展應用快速；亦有其他分子影像學，可以應用在細胞凋亡或纖維化的偵測。

減少肥厚逆轉重塑的治療

從 80 個高血壓的臨床研究，經過 Meta-analysis 分析，發現不同種類降壓藥物的確會對 LVM 有不同的影響，降低 LVM 的能力由強至弱排列：分別是 AT1 受器阻斷劑 > 鈣離子阻斷劑 > ACEI > 利尿劑 > 乙型阻斷劑，當然仍然有更多疑問等待進一步來解答。

從動物實驗及臨床研究，顯示鈉鹽攝取過量，的確會增加長期高血壓的標的器官受害，而 AT1 受器阻斷劑的給予，即使不足以完全對抗鹽分過量引起的血壓過高，但是對於實驗動物的 LVM、心肌纖維化及心室舒張異常，都有明顯助益，臨床研究也顯示能改善病患左心室舒張能力。比較以 ACEI 或利尿劑來治療高血壓，儘管降壓效果相當，但是長期 ACEI 治療可以減少心肌纖維化，改善舒張能力；另外也有研究證實 ACEI 可以減少血管周遭纖維化，明顯改善冠狀血流灌注潛能。當然還有許多針對心肌重塑途徑的特殊療法正在實驗中：例如抑制纖維母細胞

增生反應－抑制 micro-RNA 29），或是降低有害的過度生化反應－例如抑制心肌細胞內腎素的產生、醛質酮的活化，NADPH 氧化

酶導致超氧陰離子的過度生成，Rho 激酶的過度刺激等等，仍然正在發展當中。

內容摘錄自—

Javier Díez, Edward D. Frohlich *Hypertension*. 2010;55:1-8.

診間測量血壓的陷阱與解決方法

(義大醫院心臟內科) 潘亞峯醫師 整理

很多研究都指出病患在回診時，醫護人員以水銀式血壓計所測量血壓（office BP, OBP），往往要比居家時所測量值為高（Home BP, HBP），也比隨身血壓計多次測量（ambulatory BP, ABP）清醒時血壓的平均值為高，而且差距可能達到 5 mmHg 甚至多至 10/5mmHg 以上，所以病患若是診間血壓為 140/90 時，估計還原至真實居家或隨身血壓測量值約為 135/85，這是相當廣泛常見的白袍恐懼症現象之一。

如何找出甚至克服這種因白袍恐懼症而導致失真的血壓數據，帶給病患恰如其分的血壓控制與評估呢？除了鼓勵病患積極的在家測量監控血壓之外，有許多對應或解決的辦法，例如適時應用隨身連續測量血壓計（ABPM）外，尚有診間自動化多次測量血壓計（AOBP）可以作為參考借鏡。病患先至診間以外的檢查室，單獨靜坐並接受 AOBP 的多次測量，間隔一分鐘測量一次，可以設定三至五次，根據研究只要醫護人員離開之後，並且沒有交談的影響，病患血壓就會降低，75% 的下降是在兩分鐘之內即行發生，連續

多次測量將其平均，可以減少人為干擾或人員觀察性誤差，又能減少病患焦慮程度。目前已有許多經過認證的 AOBP 儀器問世，例如 Omron HEM 907（日本製）以及 MicroLife WatchBP Office（臺灣製）等等，美國目前正在進行中的營養健康普查，已有部分採用這般儀器作為測量血壓基礎。加拿大展開涵蓋 6000 人的高血壓研究也是選擇類似儀器完成的，廣泛使用之後，發現即使在心律不整病患時，AOBP 的測量值是與手動式量法結果也相當接近。

未來甚至可以依據 AOBP 的測量數據，作為判讀高血壓的依據，例如 CHEP（Canadian Hypertension Education Program）更新版已經考慮納入，依照美國心臟學會的日間連續血壓數據作為分類基礎，AOBP 值低於 130/80 為適當血壓，高於 140/90 為高血壓，介於 130-139/80-89 邊緣值者，可以 ABPM 或七日居家血壓數據作為進一步確認的依據，這樣的流程日後是否被準則所採納仍然值得觀望期待。

內容摘錄自—

Martin G. Myers, Marshall Godwin, Martin Dawes, Alexander Kiss, Sheldon W. Tobe, Janusz Kaczorowski *Hypertension*. 2010;55:195-200.

中老年人體重過重或肥胖者以減重降低動脈硬化

(義大醫院心臟內科) 潘亞峯醫師 整理

本研究主要目的在測試以低卡路里飲食減重，是否可以降低中老年的動脈硬化，36位受試者分為減重組 25 位（平均年齡 61.2 ± 0.8 歲 BMI $30.0 \pm 0.6 \text{ kg/m}^2$ ），對照組 11 位（平均年齡 66.1 ± 1.9 歲 BMI $31.8 \pm 1.4 \text{ kg/m}^2$ ）。動脈硬化測量方式是以頸動脈超音波合併 Applanation tonometry 儀器測量頸動脈-股動脈脈衝傳導速度，分別在一開始及第十二週時各檢查一次，開始時這兩組在體重、體脂肪、腹部脂肪、血壓、動脈硬化指數及脈衝傳導速度都相當接近（所有 $p > 0.05$ ）。經過十二週低卡路里飲食（約 1200-1500 大卡）加上規則運動，減重組體重減少、體脂肪及腹部脂肪均降低，而維持既有飲食運動習慣的對照組則在這些方面（體重體脂肪及腹部

脂肪）都沒有明顯改變，上臂動脈的收縮壓及舒張壓兩項都下降僅發生於減重組，中心動脈收縮壓及脈壓差兩組均無明顯變化，減重組 β -硬化係數及頸動脈-股動脈脈衝傳導速度均呈下降，而對照組則否（兩組改變分別是 -1.24 ± 0.22 vs. 0.52 ± 0.37 U； $-187 \pm 29 \text{ cm/s}$ vs. $15 \pm 42 \text{ cm/s}$ ），而且頸動脈-股動脈脈衝傳導速度的降低與所有脂肪和腹部脂肪減少呈正性相關（ $r = 0.357-0.602$ ，所有 $p < 0.05$ ）。

結論：這項研究顯示體重過重或肥胖的中老年人可以經由減重來降低動脈硬化，而且這些降幅與所有脂肪及腹部脂肪的減少有關。

內容摘錄自—

A. Laura Dengo, Elizabeth A. Dennis, Jeb S. Orr, Elaina L. Marinik, Elizabeth Ehrlich, Brenda M. Davy, Kevin P. Davy *Hypertension*. 2010;55:855-861.

高危險糖尿病病患加強控制血壓的效果 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study

(義大醫院心臟內科) 潘亞峯醫師 整理

前言

在任何的收縮壓時，即使是高血壓前期，糖尿病都有可能再增加 2 到 3 倍的心血管疾病風險，有鑒於此，JNC 7 建議針對糖尿病患者，當血壓收縮壓高於 130 毫米汞柱時，就應該給予降壓藥物治療，把收縮壓降至 130 以下。但是當本研究於 2001 年先期進行時（當時 JNC-7 仍未公布）及 2003 年後續進行時，臨床上仍然缺乏大規模的實證結果足以支持這些建議。

ACCORD 是由美國心肺血研究院支持贊助的大型研究，主要在美國及加拿大進行，總共有 10,251 位糖尿病合併高危險心血管病患者登錄，所有參與者都隨機分配到糖尿病加強控制組或標準控制組；其中的 5518 位另外進行脂肪控制分支調查；而有 4733 位糖尿病病患參與血壓控制研究，隨機分配為加強治療組 2362 位：血壓控制目標是將收縮壓降至 120 毫米汞柱以下；而一般治療組（對照組）有 2371 位，血壓控制目標則是收縮壓低於 140 毫米汞柱。主要複合結果包括非致命性心肌梗塞、非致命性中風、或是心血管病

因致死，平均追蹤達到 4.7 年。

結果

研究達一年後，加強組的平均收縮壓為 119.3 毫米汞柱，而一般組則是 133.5 毫米汞柱，主要事件的年發生率分別是 1.87%（加強組）2.09%（一般組），（加強組的危險比值 0.88，95% 的信賴區間是 0.73 至 1.06，p 值等於 0.20）。至研究結束後進一步統計分析，任何原因引起的年死亡率分別是 1.28% 及 1.19%（加強組的危險比值 1.07，95% 的信賴區間是 0.85 至 1.35，p 值等於 0.55）。中風的年發生率分別是 0.32% 及 0.53%（加強組的危險比值 0.59，95% 的信賴區間是 0.39 至 0.89，p 值等於 0.01）。因為降血壓藥物治療引起的嚴重不良反應分別是 3.3%（加強組有 77 件）與 1.3%（一般組有 30 件），p 值小於 0.001。不良反應事件中以腎功能的差異亦達統計上的意義，加強組的巨蛋白尿發生率雖然較少（6.6% 相對於一般組的 8.7%）p 值等於 0.009，但是在血清肌酸酐上昇（男性大於 1.5、女性高於 1.3）的比率，或是 GFR 估計值小於 30 ml/min 的比率（4.2%

相對於一般組 2.2%)，都是加強組明顯較多，並且 p 值都小於 0.001，然而就末期腎衰竭或必需血液透析的發生率兩組則無明顯差別異(分別是 2.5% 及 2.4%，p 值等於 0.93。)

結論

針對高危險的糖尿病病患，加強控制血壓收縮壓到 120 毫米汞柱以下，與降至 140 毫米汞柱以下的一般組互相比較，並不能降低致命或非致命性等主要心血管事件的複合發生率。

內容摘錄自—

March 14, 2010, NEJM.

附記

ACCORD 研究的納入標準，簡言之，凡第二型糖尿病患糖化血色素高於 7.5%，如果具有心血管病且大於 40 歲，或是年齡大於 55 歲且具備足夠動脈硬化、蛋白尿或左心室肥厚的證據，或心血管主要危險因子（高血壓、血脂異常、吸煙、肥胖）達兩項以上者。

排除標準：身體質量指數超過 45，血清肌酸酐值大於等於 1.5mg/dL，或其他嚴重疾病。