

缬沙坦联合培哚普利对慢性心力衰竭患者心功能及血浆 BNP、CRP、IL-6 的影响

万荣文¹ 邓湘辉¹ 管燕¹ 唐建军² 邓阳春³

(1 长沙市中心医院重症医学科 湖南 长沙 410004 2 中南大学湘雅二医院重症医学科 湖南 长沙 410011 ;

3 湖南永州市职业技术学院附属医院内科 湖南 永州 425000)

摘要 目的:观察缬沙坦联合培哚普利对慢性心力衰竭(CHF)的治疗效果,以及对患者心功能、血浆脑利钠肽(BNP)、C 反应蛋白(CRP)和 IL-6 的影响。方法:95 例 CHF 患者随机分为缬沙坦治疗组(30 例)、培哚普利治疗组(30 例)和联合治疗组(35 例),患者均予以常规西医治疗,缬沙坦治疗组或培哚普利治疗组在常规治疗基础上加用缬沙坦或培哚普利,联合治疗组则同时加用缬沙坦和培哚普利。观察治疗效果及患者心功能变化,检测治疗前后血浆 BNP、CRP、IL-6 的浓度。结果:联合治疗组总有效率达到 91.43%,高于缬沙坦治疗组 73.33%和培哚普利 53.33%的总有效率($P < 0.05$);与缬沙坦治疗组和培哚普利治疗组相比,缬沙坦联合培哚普利可有效改善患者心功能指标,降低血浆 BNP、CRP、IL-6 含量。结论:缬沙坦联合培哚普利能有效改善心功能,调节细胞因子表达,优于单用缬沙坦或培哚普利治疗。

关键词:慢性心力衰竭;缬沙坦;培哚普利;心功能;血浆脑利钠肽;C 反应蛋白;IL-6

中图分类号:R541.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-6273(2011)17-3325-04

The effect of valsartan combined with perindopril on ventricular function and plasma BNP, IL-6 and CRP in patients with CHF

WAN Rong-wen¹, DENG Xiang-hui¹, GUAN Yan¹, TANG Jian-jun², DENG Yang-chun³

(1 Department of grave, Changsha central Hospital, Changsha 410004, China;

2 Department of grave of the second Xiangya Hospita; Central South University; Changsha 410011, China;

3 The affiliated hospital of Yongzhou vocational technical college, Yongzhou Hunan province, 425000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the therapeutic effect of combination of valsartan and perindopril in patients with CHF, as well as ventricular function and plasma BNP, IL-6 and CRP. **Methods:** 95 cases with CHF were randomly divided in to valsartan-treated group (30 cases), perindopril-treated group (30 cases) and combined treatment group (35 cases). The valsartan or perindopril was added to valsartan-treated group or perindopril-treated group on the basis of Western medicine, and valsartan combined with perindopril in combined treatment group. The therapeutic effect, ventricular function and plasma BNP, IL-6 and CRP were evaluated before and after treatment. **Results:** In the combined treatment group, the total effective rate was 91.43%, significantly higher than 73.33% in valsartan-treated group and 53.33% in perindopril-treated group ($P < 0.05$). Compared with the other two groups, valsartan combined with perindopril effectively improved ventricular function and reduced the levels of BNP, IL-6 and CRP. **Conclusion:** The combination of valsartan and perindopril could improve ventricular function, regulated expression of cytokines, which is superior to valsartan or perindopril alone in treating patients with CHF.

Key words: chronic heart failure; valsartan; perindopril; ventricular function; BNP; CRP; IL-6

Chinese Library Classification: R541.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)17-3325-04

前言

长期严重的心血管疾病可造成心脏收缩和 / 或舒张功能障碍甚至心室肌重构,导致心室射血或充盈功能降低,并最终发展为慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF),表现为因心输出量减少,外周组织灌注不足而引发的患者乏力、呼吸困难、水肿及肺淤血等一系列临床综合征,具有较高的发病率和病死率^[1,2]。CHF 为进行性病变,其主要病理机制为不断发展的心肌重构,因此目前 CHF 的治疗研究重点已从改善血流动力学转

为心脏的生物学功能改善^[3]。随着心衰治疗方向的转变,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)拮抗剂已成为治疗 CHF 的重要药物并广泛应用于临床。在此基础上,本研究联合应用缬沙坦与培哚普利进行心衰治疗,观察其对 CHF 患者心功能和细胞因子的影响,现报告如下。

1 临床资料与方法

1.1 临床资料

收集 2008 年 5 月 -2010 年 12 月于我院心内科入住治疗的慢性心力衰竭患者 65 例,均符合《中药新药临床研究指导原则》中慢性心力衰竭诊断标准。心功能分级参照美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级标准。病例排除标准:心率 < 55 次

作者简介:万荣文,主治医师,研究方向:心血管疾病临床与基础研究。手机:13707484941 E-mail:wanrw999@163.com

(收稿日期:2011-04-03 接受日期:2011-04-28)

/min ,伴 II 度以上房室传导阻滞 ,急性心肌梗死者 ,急性心力衰竭者 ,急性心肌炎者 ,合并严重肝肾功能障碍者 ,合并支气管哮喘、各种感染、内分泌系统严重原发性疾病及周围血管疾病者 ,妊娠和哺乳期妇女。95 例患者随机分为缬沙坦治疗组、培哚普利治疗组和缬沙坦 + 培哚普利联合治疗组 ,其中对照组 30 例 ,男性 15 例 ,女性 15 例 ,年龄 41~87 岁(平均 62.5± 3.7 岁) ,病程 1~9 年(平均 4.9± 2.1 年) ,心功能 II 级 8 例 ,III 级 13 例 ,IV 级 9 例 ,病因包括冠心病 10 例 ,肺源性心脏病 5 例 ,高血压性心脏病 7 例 ,风湿性心脏病 4 例 ,扩张型心肌病 4 例 ,美托洛尔治疗组 30 例 ,男性 17 例 ,女性 13 例 ,年龄 48~83 岁(平均 65.3± 7.1 岁) ,病程 3 个月~8 年(平均 5.2± 2.8 年) ,心功能 II 级 6 例 ,III 级 15 例 ,IV 级 9 例 ,病因包括冠心病 11 例 ,肺源性心脏病 3 例 ,高血压性心脏病 8 例 ,风湿性心脏病 2 例 ,扩张型心肌病 6 例 ,联合治疗组 35 例 ,男性 20 例 ,女性 15 例 ,年龄 46~87 岁(平均 60.4± 5.9 岁) ,病程 6 个月~7 年(平均 6.0± 2.4 年) ,心功能 II 级 8 例 ,III 级 17 例 ,IV 级 10 例 ,病因包括冠心病 13 例 ,肺源性心脏病 3 例 ,高血压性心脏病 10 例 ,风湿性心脏病 4 例 ,扩张型心肌病 5 例 ;三组患者在年龄、性别、基础疾病、病程、心功能分级及病因等方面比较差异无统计学意义 (P>0.05) ,具有可比性。

1.2 治疗方法

患者入院后给予强心、利尿、扩血管、纠正电解质紊乱等治疗 ,并酌情给予抗感染、抗心律失常、降压及吸氧等对症处理 ;缬沙坦组每日给予缬沙坦 80 mg 口服 ,每日 1 次 ;培哚普利组每日给予培哚普利 4 mg 口服 ,每日 1 次 ;联合治疗组给予缬沙

坦 + 培哚普利 ,剂量和前两组相同。疗程均为 8W。

1.3 观察指标

分别于治疗前、治疗后 8W 采用彩色多谱勒超声心动图测定患者每搏量 (SV)、每分心排量 (CO)、左室射血分数 (LVEF)、左室舒张早期血流峰值速度 / 舒张末期血流峰值速度比值(E/A)和左心室舒张期末内径(LVEDd) ;同时患者空腹采肘静脉血 3ml ,分离血浆 ,采用荧光免疫干式快速法定量分析血浆 BNP 浓度 ,采用免疫透射比浊法测定血浆 CRP 浓度 ,采用双抗体夹心 ELISA 法检测血浆 IL-6 浓度。

1.4 疗效判定标准

显效 :治疗后心衰主要临床症状及体征消失 ,心功能改善 2 级以上 ;有效 :心衰主要临床症状及体征好转 ,心功能改善 1 级以上 ;无效 :心衰主要临床症状及体征无明显变化或恶化、死亡。

1.5 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件处理数据 ,其中计量资料采用 t 检验 ,计数资料采用卡方检验 ,BNP、CRP、IL-6 间相关性检验采用 Pearson 相关分析 ,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间疗效比较

经过治疗 ,大多数患者心衰临床症状及体征出现不同程度的缓解 ,联合治疗组、缬沙坦治疗组与培哚普利治疗组间显效率比较差异无显著性 (P>0.05) ,但联合治疗组总体治疗效果要优于缬沙坦治疗组与培哚普利治疗组 (P<0.01 或 0.05)(表 1)。

表 1 临床治疗效果比较
Table 1 Comparison of clinical effect between groups

Group	Total number	Cure	Effective	Ineffective	Total effective
Valsartan-treated group	30	8 (26.67%)	8 (26.67%)	14 (46.67%)	16 (53.33%)*
Perindopril-treated group	30	10 (33.33%)	12 (40.00%)	8 (26.67%)	22 (73.33%)*
Combined treatment group	35	13 (37.14%)	19 (54.29%)	3 (8.57%)	32 (91.43%)

Note: compared with combined treatment group *P<0.05

2.2 组间治疗前后心功能指标比较

治疗前 ,各组间心功能指标比较差异均无统计学意义 (P>0.05) ,经过治疗 ,患者心功能逐渐好转 ,表现为 SV、CO、CI、

LVEF、E/A 心功能指标的上升与 LVEDd 值的下降 (P<0.05) ,其中以联合治疗组患者心功能情况改善最为显著 (P<0.05)(表 2)。

表 2 治疗前后心功能指标比较
Table 2 Comparison of cardiac indexes between groups before and after treatment

Group	Valsartan-treated group	Perindopril-treated group	Combined treatment group
SV (ml)			
Pre-treated	45.21± 2.83	43.04± 2.57	43.82± 2.50
Post-treated	53.64± 3.37*▲	55.22± 4.15*▲	58.59± 3.71*
CO (L/min)			
Pre-treated	3.08± 0.29	3.13± 0.32	3.11± 0.29
Post-treated	3.62± 0.36*▲	3.88± 0.39*▲	4.43± 0.41*
CI (L/min/m ²)			
Pre-treated	1.83± 0.17	1.94± 0.25	2.01± 0.27

Post-treated	2.26± 0.48*▲	2.51± 0.38*▲	2.75± 0.41*
LVEF (%)			
Pre-treated	35.59± 4.75	34.72± 4.53	36.12± 4.84
Post-treated	41.27± 6.36*▲	45.06± 3.98*▲	48.91± 5.75*
E/A (%)			
Pre-treated	0.75± 0.11	0.78± 0.13	0.73± 0.09
Post-treated	1.02± 0.18*	1.10± 0.16*	1.25± 0.14*
LVEDd (mm)			
Pre-treated	67.12± 5.67	68.59± 6.12	68.17± 5.93
Post-treated	62.46± 5.22*▲	60.31± 5.19*	57.29± 4.82*

Note: compared with pre-treated group *P<0.05; compared with combined treatment group ▲P<0.05.

2.3 组间治疗前后血浆指标比较

相较于治疗前,患者血浆 BNP、CRP 和 IL-6 含量明显下降 (P<0.05), 且三者间呈正相关, 相关系数分别为 rBNP=0.739、rCRP=0.684 和 rIL-6=0.391。联合治疗组中各指标降低程度大

于缬沙坦治疗组与培哚普利治疗组, 其中联合治疗组血浆 BNP、CRP 浓度与缬沙坦治疗组、培哚普利治疗组比较差异有显著性(P<0.05)(表 3)。

表 3 治疗前后血浆指标比较
Table 3 Comparison of plasma indexes between groups before and after treatment

Group	Valsartan-treated group	Perindopril-treated group	Combined treatment group
BNP (ng/L)			
Pre-treated	486.79± 56.43	466.78± 49.65	476.52± 50.33
Post-treated	410.24± 51.18*▲	338.58± 45.29*▲	236.93± 57.77*
CRP (mg/L)			
Pre-treated	15.24± 3.49	16.13± 3.28	15.71± 3.11
Post-treated	10.47± 2.38*▲	11.08± 2.25*▲	8.27± 1.76*
IL-6 (ng/L)			
Pre-treated	126.93± 14.49	132.06± 15.46	129.18± 11.63
Post-treated	93.91± 8.57*▲	84.26± 11.06*▲	79.53± 9.55*

Note: compared with pre-treated group ; *P<0.05 compared with combined treatment group ▲P<0.05

3 讨论

CHF 病理生理过程十分复杂, 主要机制为神经内分泌的过度兴奋与细胞因子网络的调节紊乱, 各种神经体液因子在心衰的发生发展和转归中扮演着十分重要的角色。交感神经的过度激活使得去甲肾上腺素大量释放, 特异性结合于血管平滑肌上 α 型受体, 使得血管收缩, 动脉血压升高, 心脏后负荷加大, 心输出量减少, 引起心室肥厚与重构, 而作为代偿机制的大量儿茶酚胺产生可加快心率、增强心肌收缩力、增加心肌代谢与耗氧量, 下调心肌 β 受体, 进一步加重心肌损害, 形成恶性循环^[4-6]。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的激活在 CHF 的病理生理发展中有重要作用。ACEI 主要通过抑制血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II, 从而减轻心肌缺血损伤, 减慢心肌纤维细胞增殖进而逆转心肌肥厚及心室重塑。但组织中的血管

紧张素 I 转化为血管紧张素 II 还有非 ACE 途径的存在。因此短期 ACEI 的使用使血管紧张素 II 水平下降, 但长期应用则会使体内的血管紧张素 II 水平逐步升高, 从而产生血管紧张素 II 逃逸现象, 使部分 CHF 继续加重^[7-9]。血管紧张素 II 1 型受体(AT1)拮抗剂(ARB)则阻断了血管紧张素 II 与受体结合, 能全面阻断血管紧张素 II 的作用, 从机制上说 ARB 抑制 RAAS 系统比 ACEI 更具有特异性和有效性, 能更好地发挥治疗 CHF 的作用; 因此 ARB 联合 ACEI 对抗血管紧张素 II 的作用可能比单独用药抑制 RAAS 系统更有效、更彻底^[10,11]。本研究联合应用 ARB 类药物缬沙坦及 ACEI 类药物培哚普利, 观察其对 CHF 患者心功能和细胞因子的影响。结果提示 缬沙坦加用培哚普利, 临床总有效率可达到 73.33%, 高于对照组 53.33% 的总有效率。

血浆脑利钠肽(BNP)主要由心室肌细胞合成, 血容量和压力负荷增加可反馈性引起 BNP 表达上调, 发挥利尿、扩血管、

调节血容量的作用。研究发现, BNP 水平随着左室舒张末压的增加而升高, 随着左室舒张末压的减少而下降, 能够特异性地反应心功能受损与心衰严重程度, 为目前 CHF 重要的实验室辅助诊断指标, 用于 CHF 诊断、疗效判断和指导治疗^[12,13]。在本研究中, 缬沙坦加用培哌普利能明显减轻患者心脏压力负荷, 改善心室扩张, 更有效的抑制 BNP 分泌, 使得 BNP 下降程度明显大于缬沙坦或培哌普利单独使用。

CRP 为机体处于应激状态时, 肝脏在 IL-6、TNF- α 等细胞因子作用下合成的一种炎症和组织损伤标志物^[14]。慢性心力衰竭患者由于心脏功能障碍, 外周器官和组织处于缺血缺氧的应激状态, 细胞因子与 CRP 水平上调, 参与心肌进一步受损与重构^[15]。本研究中, 经过治疗, 患者心功能逐渐好转, 外周血供得以保障, 改善了机体应激状态, 因此血浆 CRP、IL-6 含量均明显下降, 其中以联合治疗组变化最为显著, 与患者血浆 BNP 浓度变化相一致。血浆检测指标统计分析结果表明, BNP、CRP、IL-6 呈正相关, 提示三指标联合检测利于心肌受损严重程度的评估、病情了解与预后评判。

综上所述, 缬沙坦加用培哌普利治疗慢性充血性心力衰竭的效果确切, 能改善患者心功能, 调节异常细胞因子表达, 逆转心室重塑, 具有明显的心脏保护作用, 值得进一步推广使用。

参考文献(References)

- [1] Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH, et al. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8 (1):13-28
- [2] Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(2):265-272
- [3] Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(17):1780-1787
- [4] De Souza AI, Cardin S, Wait R, et al. Proteomic and metabolomic analysis of atrial profibrillatory remodelling in congestive heart failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(5):851-863
- [5] Mendes-Ribeiro AC, Mann GE, de Meirelles LR, et al. The role of exercise on L-arginine nitric oxide pathway in chronic heart failure [J].

Open Biochem J, 2009, 3:55-65

- [6] Dhalla NS, Saini-Chohan HK, Rodriguez-Leyva D, et al. Subcellular remodelling may induce cardiac dysfunction in congestive heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(3):429-438
- [7] Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Effects of candesartan on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure and preserved left ventricular ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45 (5): 661- 667
- [8] Ahmet I, Morrell C, Lakatta EG, et al. Therapeutic efficacy of a combination of a beta1-adrenoreceptor (AR) blocker and beta2-AR agonist in a rat model of postmyocardial infarction dilated heart failure exceeds that of a beta1-AR blocker plus angiotensin-converting enzyme inhibitor [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(1):178-185
- [9] Oudit GY, Penninger JM. Cardiac regulation by phosphoinositide 3 kinases and PTEN [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(2): 250 - 260
- [10] MacDonnell SM, Weisser-Thomas J, Kubo H, et al. CaMK II negatively regulates calcineurin-NFAT signaling in cardiac myocytes [J]. *Circ Res*, 2009, 105(4): 316- 325
- [11] Smeets PJ, de-Vogel-van-den-Bosch HM, Willemsen PH, et al. Transcriptomic analysis of PPARalpha dependent alterations during cardiac hypertrophy [J]. *Physiol Genomics*, 2008, 36 (1): 15 - 23
- [12] Kinkade E, Frazier SK. BNP assays: predicting the future of CHF patients [J]. *Nurse Pract*, 2006, 31(12):36-41
- [13] 吕先光, 刘朝中. B-型利尿钠肽在冠心病所致慢性充血性心力衰竭的诊断、治疗和愈后评估中的作用[J]. *现代生物医学进展*, 2007, 7 (7):930-933
- [14] Lv Xian-guang, Liu Chao-zhong. The role of B-type Natriuretic Peptide in the diagnosis, treatment and prognostic evaluation of chronic congestive heart failure caused by coronary atherosclerosis heart disease [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2007, 7(7):930-933
- [15] Nagai T, Anzai T, Kaneko H, et al. C-reactive protein overexpression exacerbates pressure overload-induced cardiac remodeling through enhanced inflammatory response [J]. *Hypertension*, 2011, 57 (2): 208-215
- [15] Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, et al. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33(10):1305-1312