文章编号:1000-5404(2006)18-1897-03

论著

福辛普利和美托洛尔对心力衰竭患者心肌重构和血浆神经激素水平的影响

梅 霞[1],郑向清[1],田 颖[2],李振魁[3],罗羽慧[1],王 江[2],祝善俊[2] ([1]重庆市中山医院心血管内科,重庆 400013;[2]第三军医大学新桥医院心血管内科,全军心血管内科中心,重庆 400037;[3]兰州军区总医院心血管内科,兰州 730070)

提 要:目的 探讨单独或联合应用美托洛尔和福辛普利对心力衰竭患者血浆血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、内皮素-1(ET-1)及一氧化氮(NO)含量的影响。**方法** 将80例心力衰竭患者随机分为福辛普利组、美托洛尔组和联合用药组,分别在入院和治疗后12个月时检测心脏超声和外周血AngⅡ、ET-1及NO含量变化。**结果** 治疗12个月后3组LVEF、LVEDD均显著改善($P<0.05$,$P<0.01$);福辛普利组与美托洛尔组之间无明显差异,联合用药组较另外2组改善明显($P<0.05$)。各组血浆AngⅡ、ET-1及NO含量变化显示治疗后福辛普利组与美托洛尔组各项指标间无明显差异,联合用药组AngⅡ和ET-1比福辛普利组明显降低($P<0.05$),但与美托洛尔组比较无明显差异。**结论** 美托洛尔和福辛普利能改善心力衰竭患者心脏功能,逆转左室重构,降低血浆神经激素水平,且二者之间存在协同作用。

关键词: 心力衰竭;福辛普利;美托洛尔;心肌重构;神经激素
中图法分类号: R322.11;R541.605;R972 **文献标识码:** A

Effects of fosinopril and metoprolol on cardiac remodeling and plasma levels of neurohormones in heart failure patients

MEI Xia[1], ZHENG Xiang-qing[1], TIAN Ying[2], LI Zhen-kui[3], LUO Yu-hui[1], WANG Jiang[2], ZHU Shan-jun[2] ([1] Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Chongqing 400013; [2] Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037; [3] Department of Cardiology, General Hospital of Lanzhou Command, Lanzhou 730070, China)

Abstract: Objective To explore the effects of fosinopril and metoprolol on cardiac remodeling and the plasma levels of angiotensin II (AngⅡ), endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO) in patients with congestive heart failure (CHF). **Methods** A total of 80 patients with CHF were divided into 3 groups, fosinopril (20 mg/d), metoprolol (from 6.25 mg, twice a day to 100 mg, twice a day or the highest tolerant dose) and combination groups (as in single use), and all were treated for 12 months. Electrocardiography including ejection fraction (EF) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) was carried out, and plasma levels of the 3 neurohormones were detected with conventional methods at admission and 12 months after the treatment. **Results** Plasma levels of AngⅡ, ET-1 and NO were decreased significantly in all groups. No significant difference was seen between fosinopril and metoprolol groups, but the plasma levels was decreased remarkably ($P<0.01$) compared to fosinopril group but not metoprolol group; LVEF and LVEDD of all groups were improved and especially in combination group. **Conclusion** Fosinopril and metoprolol can improve cardiac function, reverse cardiac remodeling and decrease the plasma levels of AngⅡ, ET-1 and NO. Thus there may exist a synergistic relation between sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system.

Key words: heart failure, fosinopril, metoprolol, cardiac remodeling, neurohormone

血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting eanzyme inhibitor, ACEI)和β肾上腺素能受体阻滞剂(β-adrenoceptor blockers, BB)在治疗心力衰竭上的广泛应用,是心力衰竭药物治疗学上的重大进展。ACEI和BB不仅能改善心力衰竭患者的症状,而且可延迟心力衰竭病程的进展,改善患者的预后。本研究中我们单独或联合应用福辛普利和美托洛尔治疗心力衰竭患者80例,比较两药对心力衰竭心室重构和血浆血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、内皮素-1(ET-1)及一氧化氮(NO)

基金项目: 重庆市医学科研资助项目(03-2-127)
Supported by the Medical Science Research Foundation of Chongqing (03-2-127)
作者简介: 梅 霞(1960-),女,重庆市人,主任医师,主要从事心血管系统疾病诊断与治疗方面的研究,发表论文25篇。电话:(023)63534527
通讯作者: 祝善俊,电话:(023)68755701
收稿日期: 2006-01-12;**修回日期:** 2006-04-13

含量的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2003年8月至2004年4月我院住院及门诊慢性稳定性心力衰竭患者80例，其中男性38例，女性42例；年龄35～72岁，平均(62±14)岁；风湿性心瓣膜病18例，扩张型心肌病30例，冠心病32例，经超声心动图证实左心室射血分数(LVEF)≤45%。随机分为福辛普利组(27例)、美托洛尔组(27例)和联合用药组(26组)。排除恶性肿瘤、明显的肝、肾原发疾病者。

1.2 实验方法

1.2.1 标本采集 心衰患者入院初及12个月后清晨抽取肘静脉血标本，立即注入冰浴的EDTA抗凝管，2 000 r/min离心20 min，分离血浆置入-70 ℃冰箱保存。

1.2.2 试验药物及给药方法 所有患者均接受洋地黄、利尿剂及硝酸盐类药物等常规治疗，其中福辛普利组给予福辛普利(商品名：蒙诺，施贵宝制药有限公司生产)20 mg/d；美托洛尔组给予美托洛尔(商品名：倍他乐克，阿斯利康制药有限公司生产)6.25 mg，每日2次开始，逐步递增剂量；至最大剂量100 mg，每日2次；或最大耐受剂量；联合用药组系上述两药合用，方法同上。所有患者治疗12个月。

1.2.3 检测指标 各组均有患者因不能耐受或失随访而终止治疗(分别为5、4例和7例)，12个月后按随访时间顺序每组选取20例观察下列指标：①治疗前及治疗后分别行心脏彩超检查(由专人监测，仪器型号：HP公司SONOS 5500型，USA)，比较LVEF和左心室舒张末期内径(LVEDD)；②放射免疫分析法(试剂盒由北京北方生物技术研究所提供)测定治疗前后血浆AngⅡ、ET-1；硝酸还原酶法(试剂盒由南京建成生物技术有限公司提供)NO含量。

1.3 统计学处理

数据以$\bar{x}\pm s$表示，采用SPSS 12.0统计软件，组内比较采用t检验，多组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 一般情况

3组治疗前年龄、体质量、病程、血压、心率和心功能无显著性差异($P>0.05$)，见表1。

表1 治疗前患者一般资料($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	体质量(kg)	心率(次/min)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	心功能(Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)
福辛普利组	64±12	9/11	66±9	92±13	122±19	77±10	7/10/3
美托洛尔组	60±10	12/8	64±8	96±15	118±16	75±12	8/10/2
联合用药组	62±11	8/12	65±9	94±16	116±18	78±13	7/11/2

2.2 心脏彩超LVEF、LVEDD结果比较

治疗12个月后3组LVEF、LVEDD均显著改善($P<0.05$，$P<0.01$)；福辛普利组与美托洛尔组之间无明显差异，联合用药组较另外2组改善明显($P<0.05$)，见表2。

表2 各组患者治疗前后LVEF、LVEDD比较($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

指标	福辛普利组		美托洛尔组		联合用药组[c]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LVEF(%)	36.5±5.9	39.9±5.5[a]	35.9±6.1	40.1±5.8[a]	36.3±6.9	46.7±8.5[a]
LVEDD(mm)	66.9±9.8	64.2±7.8[b]	67.1±8.2	65.1±7.8[b]	67.9±9.5	63.4±10.4[b]

a：$P<0.01$，b：$P<0.05$，与治疗前比较；c：$P<0.05$，与福辛普利组及美托洛尔组比较

2.3 各组血浆AngⅡ、ET-1及NO含量变化

治疗前各组各项指标无差异。治疗后福辛普利组与美托洛尔组各项指标间无明显差异，而联合用药组AngⅡ和ET-1比福辛普利组降低更明显(P分别为0.025和0.015)，与美托洛尔组无明显差异(P分别为0.092和0.147)；而NO 3组间均无明显差异($P>0.05$)，见表3。

表3 治疗前后各组血浆AngⅡ、ET-1及NO含量变化($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

血浆指标	福辛普利组		美托洛尔组		联合用药组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
AngⅡ(pg/ml)	95.2±13.7	88.8±13.0	95.0±14.1	86.3±14.0	96.8±12.4	79.2±12.5[a]
ET-1(pg/ml)	94.7±14.6	88.7±16.9	93.7±14.1	83.9±11.5	94.3±14.9	77.1±14.9[a]
NO(μmol/L)	49.8±7.3	45.5±8.4	49.5±7.2	46.8±5.2	50.1±6.2	45.5±6.6

a：$P<0.05$，与福辛普利组治疗后比较

3 讨论

逆转心肌重构可能是评价心力衰竭临床疗效主要的机制之一，ACEI和BB长期治疗心力衰竭后均能使心脏重量减轻，心室形状趋向正常，出现心肌重构的逆转[1,2]。本研究单独或联合应用福辛普利和美托洛尔治疗12个月后，心力衰竭患者LVEDD明显减小，而联合用药组更加明显，表明在慢性心力衰竭治疗中联合使用ACEI和BB不仅可以逆转心肌重构，而且治疗效果优于单纯治疗，提示同时抑制2种神经内分泌系统可产生相加作用，两类药物合用具有协同效应。研究[3,4]表明，在ACEI基础上加用BB可降低心力衰竭患者死亡的危险达34%。

心力衰竭时交感神经的兴奋、肾上腺髓质释放儿

茶酚胺以及 RAS 系统激活造成恶性循环。Ang Ⅱ在心力衰竭时反应性增加,可能是通过局部释放引起细胞增殖和生长而导致心肌重构的重要介质。而 ET 被认为是迄今发现的最强的内源性缩血管肽[5],可促进平滑肌和心肌细胞的增殖,对心肌细胞有直接毒性作用,其水平在心力衰竭时是升高的[6]。ET 长期刺激心肌收缩,增加能量消耗,能够促进心肌细胞发生非适应肥大,引起心室重构,加重心力衰竭。已经证明 ET 拮抗剂对心力衰竭的动物模型和患者是有益的[7,8]。本研究中,应用福辛普利和美托洛尔均能明显降低心力衰竭患者血浆和 ET-1 水平,联合用药后较单独应用福辛普利降低更明显,却并不优于单独应用美托洛尔。可见同时抑制 RAS 和 SNS 系统对于心力衰竭的治疗有更大的益处。联合应用美托洛尔可能由于抑制交感神经系统使心肌局部 Ang Ⅱ释放减少,从而使 Ang Ⅱ和 ET-1 水平进一步降低。因局部 Ang Ⅱ激活也可通过自分泌和旁分泌作用于心肌细胞,促进血管内皮细胞产生 ET[9]。

血管内皮功能障碍在心力衰竭的发病过程中起着十分重要的作用,可能是心力衰竭患者病情恶化的重要因素之一。心力衰竭时氧自由基产生增加,脂质过氧化反应增强,导致血管内皮功能障碍,表现为机体对于内外界刺激引起的 NO 释放上调反应降低,外周血管和冠状血管对内皮依赖的血管扩张剂反应减弱。其结果将导致心功能进一步恶化,形成恶性循环。ET 和 NO 对于血管舒缩作用相反,共同调节血管内皮功能。本研究中,治疗后血浆 NO 水平显著降低,但 3 个治疗组无明显差异。表明同时抑制 RAS 和 SNS 对于血管内皮功能并不直接产生更大的益处,但可以通过减少 Ang Ⅱ释放降低 ET 水平,从而改善内皮功能。

参考文献:

[1] BRISTOW M R. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure[J]. Am J Cardiol, 1997, 80 (11A): 26L-40L.

[2] POOLE-WILSON P A, SWEDBERG K, CLELAND J G, *et al*. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial[J]. Lancet, 2003, 362 (9377): 7-13.

[3] REMME W J, RIEGGER G, HILDEBRANDT P, *et al*. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN)[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2004, 18(1): 57-66.

[4] SAKAI S, MIYAUCHI T, KOBAYASHI M, *et al*. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure[J]. Nature, 1996, 384(6607): 353-355.

[5] MCMURRAY J J, RAY S G, ABDULLAH I, *et al*. Plasma endothelin in chronic heart failure[J]. Circulation, 1992, 85(4): 1374-1379.

[6] KIOWSKI W, SUTSCH G, HUNZIKER P, *et al*. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure[J]. Lancet, 1995, 346 (8977): 732-736.

[7] MOTTE S, VAN-BENEDEN R, MOTTET J, *et al*. Early activation of cardiac and renal endothelin systems in experimental heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285(6): H2482-H2491.

[8] VAN-BENEDEN R, GURNE O, SELVAIS P L, *et al*. Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7-year follow-up study[J]. J Card Fail, 2004, 10(6): 490-495.

[9] 田　颖,祝善俊,王　红,等. BRL37344 对心衰大鼠血液 TNF-α、Ang Ⅱ、ET-1 含量及心肌重构的影响[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(19): 1939-1942.

(编辑　栾　嘉)

参考文献类型及标识

根据 GB 3469 规定,以单字母方式标识以下各种参考文献类型:

参考文献类型	专著	论文集	报纸文章	期刊文章	学位论文	报告	标准	专利
文献类型标识	M	C	N	J	D	R	S	P

对于专著、论文集中的析出文献,其文献类型标识建议采用单字母"A";对于其他未说明的文献类型,建议采用单字母"Z"。

对于数据库(database)、计算机程序(computer program)及电子公告(electronic bulletin board)等电子文献类型的参考文献,建议以下列双字母作为标识:

电子参考文献类型	数据库	计算机程序	电子公告
电子文献类型标识	DB	CP	EB

本刊编辑部