文章编号:1000-5404(2011)06-0633-04

论著

培哚普利与坎地沙坦对慢性心力衰竭患者ET-1、IL-6、MMP-9及左心室重塑的影响

李 莹[1],宋耀明[1],黄 岚[1],耿召华[1],任 可[1],赵友光[2],李 佳[3] (400037 重庆,第三军医大学新桥医院:心血管内科,全军心血管病研究所[1],急诊科[3];610083 成都,成都军区总医院泌尿外科[2])

【摘要】 目的 探讨慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)患者应用培哚普利和(或)坎地沙坦治疗对血浆内皮素-1(ET-1)、白介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)干预以及改善心室重构作用。**方法** 90例CHF患者在常规治疗基础上采取双盲随机分为3组,每组30例。A组:培哚普利组4 mg/d;B组:坎地沙坦4~8 mg/d;C组:培哚普利4 mg+坎地沙坦4~8 mg/d。疗程均为8周。26例健康体检者为正常对照组。分别测定治疗前、后患者血清ET-1、IL-6、MMP-9的浓度。采用心脏彩色多普勒测定左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末内径(LVEDd)。**结果** CHF患者ET-1、IL-6、MMP-9显著高于正常对照组($P<0.01$);CHF患者ET-1、IL-6、MMP-9与LVEDd呈正相关($r=0.436$, $P<0.01$),与LVEF呈负相关($r=-0.481$, $P<0.01$)。经过8周治疗后,3组血清ET-1、IL-6、MMP-9及LVEDd均较治疗前明显减小,LVEF均较治疗前升高($P<0.05$)。C组经治疗后血清ET-1、IL-6、MMP-9水平及LVEDd与A、B组比较明显减小,LVEF明显增高($P<0.05$);而A、B组差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** CHF患者血清ET-1、IL-6、MMP-9、LVEDd水平显著升高,LVEF显著降低,且与心衰严重程度相关。培哚普利与坎地沙坦均能降低ET-1、IL-6、MMP-9水平,且疗效两者联合治疗明显优于单用培哚普利或坎地沙坦治疗。

【关键词】 培哚普利;坎地沙坦;心力衰竭;内皮素-1;基质金属蛋白酶-9;左心室重塑
【中图法分类号】 R541.6;R972.2;R972.4 **【文献标志码】** A

Effects of perindopril and candesartan on left ventricular remodeling and serum ET-1, IL-6 and MMP-9 levels in patients with chronic heart failure

Li Ying[1], Song Yaoming[1], Huang Lan[1], Geng Zhaohua[1], Ren Ke[1], Zhao Youguang[2], Li Jia[3] ([1]Department of Cardiovascular Diseases, [3]Department of Emergency, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037; [2]Department of Urology, General Hospital of Chengdu Military Command, Chengdu, Sichuan Province, 610083, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effects of perindopril and/or candesartan on the levels of endothelin-1 (ET-1), interleukin-6 (IL-6) and matrix metal proteinase-9 (MMP-9) in serum and the left ventricular remodeling in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** Serum concentrations of ET-1, IL-6 and MMP-9 in normal controls ($n=26$) and patients with CHF ($n=90$), who were randomized into perindopril group (4 mg/d of perindopril), candesartan group (4 to 8 mg/d of candesartan) and combined group (4 mg/d of perindopril and 4 to 8 mg/d of candesartan) were measured before and after 8-week treatment. Left ventricular end-diastolic dimension (LVEDd) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured by color Doppler echocardiography before and after the treatment. **Results** Before treatment, serum ET-1, IL-6 and MMP-9 levels in patients were significantly higher than those in normal subjects (110.31 ± 18.83 *vs* 48.16 ± 8.21, $P<0.01$; 116.39 ± 16.52 *vs* 62.47 ± 10.78, $P<0.01$; 248.31 ± 65.42 *vs* 74.63 ± 9.87, $P<0.01$; respectively). Serum ET-1, IL-6 and MMP-9 levels were positively correlated with LVEDd ($r=0.436$, $P<0.01$), and negatively correlated with LVEF ($r=-0.481$, $P<0.01$). After treatment, serum ET-1, IL-6 and MMP-9 levels and LVEDd in the combined group were significantly lower than those in the perindopril group and the candesartan group (63.52 ± 17.17 ng/ml *vs* 79.24 ± 12.81 ng/ml *vs* 75.47 ± 16.23 ng/ml, $P<0.05$; 82.58 ± 9.47 ng/L *vs* 94.16 ± 11.43 ng/L *vs* 91.46 ± 10.27 ng/L, $P<0.05$; 183.52 ± 30.66 pg/ml *vs* 208.16 ± 36.62 pg/ml *vs* 205.91 ± 32.28 pg/ml, $P<0.05$; 50.51 ± 6.38 *vs* 55.73 ± 7.85 *vs* 55.16 ± 8.19, $P<0.05$; respectively). On the contrary, LVEF in the combined group was significantly higher than that in the perindopril group and the candesartan group (49.21 ± 8.59 *vs* 44.87 ± 4.73 *vs* 46.17 ± 6.36, $P<0.05$).

【通信作者】 宋耀明,电话:(023) 68755314,E-mail:sym553142002@ yahoo.com.cn

However, no such difference was noted between the perindopril group and the candesartan group ($P>0.05$). **Conclusion** Perindopril combined with candesartan is remarkably superior to perindopril or candesartan alone in treating patients with CHF. The combined therapy can effectively decrease serum ET-1, IL-6 and MMP-9 levels and LVEDd while increasing LVEF.

[Key words] candesartan; perindopril; chronic heart failure; endothelin-1; interleukin-6; MMP-9; left ventricular remodeling

Corresponding author: Song Yaoming, Tel 86-23-68755314, E-mail: sym553142002@yahoo.com.cn

慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)是各种心脏疾病的终末阶段,也是各种心血管疾病主要的死亡原因[1]。神经内分泌系统激活和心室重构是CHF发病的主要机制。本研究通过对心衰患者血浆内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、基质金属蛋白酶-9(matrix metal proteinase-9, MMP-9)的变化及培哚普利与坎地沙坦的干预进行观察,探讨CHF的发病机制,旨在为其临床防治提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

正常对照组26例来自新桥医院门诊正常体检人群,男性16例,女性10例,年龄30~68(48.3±17.5)岁。90例CHF患者均为2009年1月至2010年4月在新桥医院心内科住院患者,其中男性48例,女性42例,年龄32~75(57.6±18.8)岁,心功能按纽约NYHA分级,Ⅱ级36例,Ⅲ级32例,Ⅳ级22例。基础病:冠状动脉粥样硬化性心脏病(急性心肌梗死除外)28例,原发性高血压22例,风湿性心脏病(非风湿活动)20例,扩张型心肌病20例。入选标准:符合2005年美国心脏病学会(ACC)美国心脏协会(AHA)《成人慢性充血性心力衰竭诊断和治疗指南》的诊断标准。排除标准:①严重感染性疾病;②糖尿病;③肝肾疾病;④急性脑血管;⑤肿瘤;⑥近3个月内心肌梗死;⑦试验前1个月内未接受过血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ1型受体拮抗剂(ARB)治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 90例CHF患者均给予强心剂、利尿剂、硝酸酯类等常规抗心衰治疗,在常规治疗基础上采取双盲随机分为3组,每组30例(患者已签署知情同意书)。A组每日给予培哚普利(商品名:雅施达,法国施维雅公司产品),4 mg口服,每日1次;B组每日予以坎地沙坦(商品名:奥必欣,昆明源瑞制药有限公司),8 mg口服,每日1次;C组给予培哚普利+坎地沙坦,剂量分别与A、B组相同。疗程均为8周。分别测定各组患者的心电图、动态心电图、心脏超声心动图。

1.2.2 检测方法 正常对照组及CHF组(分别于给药前和给药后8周)清晨空腹静卧20 min后采肘静脉血4 ml,室温下分离血清,均置于-70 ℃冰箱内保存至同批测定。血清ET-1测定采用放射免疫法,血清IL-6、MMP-9测定采用双抗体夹心ELISA法。ET-1放射免疫试剂盒购自南京成建生物技术公司,IL-6和MMP-9试剂盒由北京晶美生物工程有限公司提供。

1.2.3 心脏彩色多普勒超声诊断仪测定左心室舒张期末内径(LVEDd)、左心室射血分数(LVEF) 采用彩色多普勒超声成像仪和频率为2.0~2.5 MHz的探头,由1名有经验的超声医师测定并排除心房颤动的情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间及组内比较行 t 检验和直线相关分析。

2 结果

2.1 正常对照组、CHF患者不同心功能分级病例血清ET-1、IL-6、MMP-9水平比较

CHF患者血清ET-1、IL-6、MMP-9水平显著高于正常对照组($P<0.01$);按纽约NYHA心功能分级比较不同心功能分级的患者血清ET-1、IL-6、MMP-9水平,随心衰程度加重,心功能分级增高,其水平增高($P<0.05$)。见表1。

表1 正常对照组及心衰组治疗前ET-1、IL-6、MMP-9检测水平($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ET-1 (ng/ml)	IL-6 (ng/L)	MMP-9 (pg/ml)
正常对照组	26	48.16±8.21	62.47±10.78	74.63±9.87
CHF组	90	110.31±18.83[a]	116.39±16.52[a]	248.31±65.42[a]
NYHA分级				
Ⅱ	36	90.24±10.12[a]	98.69±17.47[a]	203.52±57.61[a]
Ⅲ	32	109.52±13.73[ab]	128.54±16.68[ab]	258.69±61.77[ab]
Ⅳ	22	136.08±17.54[ac]	151.61±17.92[ac]	351.18±73.63[ac]

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与Ⅱ级比较,c:$P<0.05$,与Ⅲ级比较

2.2 ET-1、IL-6、MMP-9水平与LVEDd、LVEF相关性分析

CHF患者血清ET-1、IL-6、MMP-9水平与LVEDd、LVEF相关性分析结果显示,ET-1、IL-6、MMP-9水平与LVEDd呈正相关($r=0.436$, $P<0.01$),与LVEF呈负相关($r=-0.481$, $P<0.01$)。

2.3 治疗后各组血清ET-1、IL-6、MMP-9及LVEDd、LVEF的变化

治疗8周后,3组患者血清ET-1、IL-6、MMP-9及LVEDd均较治疗前明显减小,LVEF均较治疗前升高($P<0.05$);C组经治疗后血清ET-1、IL-6、MMP-9水平及LVEDd与A、B组比较明显减小,LVEF明显增高($P<0.05$)。见表2。

表 2 各组治疗前后血浆检测指标及 LVEF、LVEDd 比较
($n=30$, $\bar{x}\pm s$)

组别	ET-1(ng/ml)	IL-6(ng/L)	MMP-9(pg/ml)	LVEF(%)	LVEDd(mm)
A 组					
治疗前	113.73±15.41	122.31±13.2	242.73±41.51	40.35±7.46	59.72±9.21
治疗后	79.24±12.81[a]	94.16±11.43[a]	208.16±36.62[a]	44.87±4.73[a]	55.73±7.85[a]
B 组					
治疗前	118.56±15.37	126.59±15.31	246.91±44.27	41.29±6.56	60.15±10.78
治疗后	75.47±16.23[a]	91.46±10.27[a]	205.91±32.28[a]	46.17±6.36[a]	55.16±8.19[a]
C 组					
治疗前	124.86±17.19	130.67±16.78	253.39±48.43	38.17±7.02	63.64±9.82
治疗后	63.52±17.17[ab]	82.58±9.47[ab]	183.52±30.66[ab]	49.21±8.59[ab]	50.51±6.38[ab]

a：$P<0.05$，与同组治疗前比较；b：$P<0.05$，与 A、B 组比较

3 讨论

CHF 是各种疾病的终末阶段，神经内分泌系统激活和心室重构是 CHF 发病的主要机制[1]。神经内分泌系统的激活加重心肌损伤，促进心肌重构，加速了心衰的发生、发展。心衰的进展与细胞因子水平密切相关。CHF 时细胞因子网络平衡紊乱，使促炎症细胞因子水平增高，抗炎症细胞因子水平分泌相对不足，导致心室重构。MMPs 是一个 Zn^{2+} 依赖性蛋白酶家族，它能特异性地降解细胞外基质成分，而 MMP-9 是在细胞外基质中具有重要作用[2]。细胞外基质合成与降解失衡与心室重构、心脏扩大、心衰的进展有密切关系。ET 是由内皮细胞分泌的强烈缩血管物质，CHF 时肺循环功能障碍及肾脏灌注不足使对 ET 的清除能力下降[3]。ET 升高可使心肌细胞肥大，影响成纤维细胞的胶原合成代谢，导致心肌间质纤维化，从而导致心室重构及心衰的发生。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活在心衰的病理生理发展中有重要作用。血液中的血管紧张素Ⅰ主要通过血管紧张素转化酶(ACE)转化为血管紧张素Ⅱ，且血管紧张素Ⅱ与内皮细胞的血管紧张素Ⅱ1 型受体(AT1)结合可以促进内皮细胞释放 ET。ACEI 主要通过抑制血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ，使其作用的 AT1 受体减少，从而减轻心肌缺血损伤，减慢心肌纤维细胞增殖，抑制心肌纤维化，进而逆转心肌肥厚及心室重塑。因而 ACEI 被认为是治疗 CHF 的治疗基石。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。由于组织中非 ACE 途径的存在，血管紧张素Ⅱ的持续通路继续存在，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，产生血管紧张素Ⅱ逃逸现象，使部分 CHF 继续加重[4]。ARB 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，使 ACE 途径和非 ACE 途径产生的血管紧张素Ⅱ经 AT1 受体介导的有害的生物学效应均被阻断，从而发挥逆转心肌肥厚以及改善心功能的作用；且 ARB、ACEI 均可以较好扩张肾血管、增加肾血流量，使肾血管阻力降低，促进 ET 的排泄。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[5]。

本研究表明 CHF 患者血清 ET-1、IL-6、MMP-9 及 LVEDd 显著增高，LVEF 显著降低，且随着心功能恶化程度而加重，含量明显高于正常对照组($P<0.01$)。根据 CHF 患者血浆检测指标与 LVEF 的相关性分析结果提示：血清 ET-1、IL-6、MMP-9 与 LVEDd 呈正相关($r=0.436$, $P<0.05$)，与 LVEF 呈负相关($r=-0.481$, $P<0.05$)。说明 ET-1、IL-6、MMP-9 参与心室重构，对心衰的发生、发展有积极促进作用。本研究结果还显示，CHF 患者在常规治疗基础上加用培哚普利联合坎地沙坦治疗组，患者血清 ET-1、IL-6、MMP-9、LVEDd 均明显降低及 LVEF 升高，且比单用培哚普利或坎地沙坦组更为显著。

培哚普利作为 ACEI 的代表药物，除了能舒张动脉和静脉、降低全身血管阻力、降低血压外，还能减少醛固酮的释放，从而减少水钠潴留和心容量，从而减轻心脏负荷[6]。另外，培哚普利还可以通过减少血管动脉粥样硬化以及增加血管顺应性来减轻甚至逆转心血管重塑[7]。坎地沙坦是血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，它是一类对 ATⅡ受体亚型 AT1 受体有高亲和力的药物，能特异性拮抗 ATⅡ的生物活性，对受体有高度选择性，作用持久，无激动剂活性。因此培哚普利联合坎地沙坦治疗 CHF 患者血清时 ET-1、IL-6、MMP-9、LVEDd 均明显降低及 LVEF 升高，且比单用培哚普利或坎地沙坦组更为显著，可在不同水平上对 RAAS 系统的阻断更充分、更彻底，能够更好的改善心功能，抑制心室重塑，而且能明显改善内皮功能，可以获得较好的临床疗效。随着对心衰发病、进程以及恶化病理生理过程与机制的进一步了解，新的治疗靶点不断被发现，心肌重塑[8]、氧化应激[9]、细胞凋亡[10]、炎性因子[11]及贫血机制的干预与调节[12]，这些疾病发展途径上的靶点成为了新的治疗策略。而本研究只从 RAAS 系统着手讨论 ARB、ACEI 对心肌重塑及其在改善心功能方面的作用，这在心衰的治疗中仅仅是靶点之一，但能为 CHF 的治疗提供一定的参考。

参考文献：

[1] Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Yusung S A, *et al*. Interferon-gamma protects against chronic viral myocarditis by reducing mast cell degranulation, fibrosis, and the profibrotic cytokines transforming growth

factor-beta 1, interleukin-1 beta, and interleukin-4 in the heart[J]. Am J Pathol, 2004, 165(6):1883-1894.
[2] Ernens I, Rouy D, Velot E, *et al*. Adenosine inhibits matrix metalloproteinase-9 secretion by neutrophils: implication of A2a receptor and cAMP/PKA/Ca^{2+} pathway[J]. Circ Res, 2006, 99(6):590-597.
[3] Giannessi D, Del R Y, Vital R L. The roles of endothelins and their factors in heart failure[J]. Pharmacol Res, 2001, 43(2):111-126.
[4] 刘超,宋耀明,黄岚,等. 缬沙坦与培哚普利对扩心病心力衰竭患者细胞因子和心肌纤维化的影响[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(12):1189-1192.
[5] 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.
[6] Gullestad L, Oie E, Ueland T, *et al*. The role of statins in heart failure[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2007, 21(Suppl 2):35-40.
[7] Oudit G Y, Penninger J M. Cardiac regulation by phosphoinositide 3 kinases and PTEN[J]. Cardiovasc Res, 2009, 82(2):250-260.
[8] MacDonnell S M, Weisser-Thomas J, Kubo H, *et al*. CaMKII negatively regulates calcineurin-NFAT signaling in cardiac myocytes[J]. Circ Res, 2009, 105(4):316-325.
[9] Smeets P J, de-Vogel-van-den-Bosch H M, Willemsen P H, *et al*. Transcriptomic analysis of PPARalpha-dependent alterations during cardiac hypertrophy[J]. Physiol Genomics, 2008, 36(1):15-23.
[10] Das M. Apoptosis as a therapeutic target in heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(3):H1322-H1323.
[11] Heymans S, Hirsch E, Anker S D, *et al*. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(2):119-129.
[12] Tang Y D, Katz S D. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options[J]. Circulation, 2006, 113(20):2454-2461.

(收稿:2010-11-26 修回:2010-12-08)
(编辑 王 红)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2011)06-0636-01

乙状结肠脂肪瘤伴肠套叠1例

张春来,王 毅,张伟国 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所放射科)

【关键词】 乙状结肠;脂肪瘤;肠套叠;多层螺旋CT;曲面重组
【中图法分类号】 R816.5 【文献标志码】 B

1 临床资料

患者女性,63岁。因"肛门不明肿块反复脱出1年,不能还纳伴疼痛3 d"入院。患者于1年前开始肛门脱出一肿块伴疼痛,曾到当地医院予以肿块还纳并对症治疗,症状缓解。1年来上诉症状反复发作,患者自行还纳并口服消炎药后缓解。3 d前肿块再次脱出,剧烈疼痛,且不能还纳,遂来我院就诊。16年前因肠梗阻行"右侧结肠部分切除术",术后恢复良好。查体:腹软,无压痛、反跳痛及肌紧张,未触及包块,腹部叩诊鼓音,无移动性浊音,肠鸣音增强(6~8/min),未闻及明显气过水声及金属高调音。肛门部见一大小约5 cm×6 cm×5 cm包块脱出,色暗红,表面黏附少许淡红色黏液,肛门周围明显红肿。包块活动欠佳,质中,触痛,肛门括约肌略紧,直肠内空间狭小、黏膜光滑,指套退出见淡红色黏液。入院当日行腹部平片及多层螺旋CT(MSCT)检查。腹部平片见左中下腹肠管扩张,并可见液气平面(图1)。MSCT表现:左下腹部分肠管、肠系膜及其血管经乙状结肠中段套入,并沿乙状结肠和直肠达肛管区域,顶端可见一脂性肿块,大小约5.34 cm×4.98 cm×5.91 cm,CT值约-57 Hu,增强扫描肿块无强化,乙状结肠壁明显强化,套入的系膜血管显影,套叠近端肠管扩张,下腹部及盆腔肠系膜充血水肿,并可见少许渗出性积液(图2)。入院第2晚病情加重,腹痛加剧,有恶心感。查体:焦虑病容,腹部膨隆,左下腹明显压痛、反跳痛及局限性肌紧张,腹部叩诊鼓音,无移动性浊音,肠鸣音增强,左下腹闻及金属高调音。肛门指检:肠黏膜部分脱出,明显充血、水肿,色暗黑,肛缘未完全闭合,见大量红色黏液流出。直肠内空间狭小,未扪及脱出包块根部,无直肠黏膜缺损,指套退出见红色黏液。于当晚行剖腹探查、乙状结肠套叠复位、乙状结肠肿块切除及近端乙状结肠造口术。术中所见:腹腔内见约70 ml淡黄色渗出液,乙状结肠冗长,距腹膜返折线以上约15 cm处可见乙状结肠套叠,远端增粗、水肿。行肠套叠手法复位后,乙状结肠可见一直径约5 cm肿块,质软、光滑,位于腹膜返折线以上约10 cm处,起源于黏膜下层。术后病理证实为脂肪瘤。



左中下腹见乙状结肠充气扩张(↑),下端可见液气平面(⬆)
图1 乙状结肠脂肪瘤伴肠套叠患者腹部立位X线片表现

【通信作者】 王 毅,E-mail:ywhxl@yahoo.com.cn

(下转640页)