维普资讯 http://www.cqvip.com

肾素－血管紧张素系统在心力衰竭、心室重构中的作用及药物干预的研究

儿童医院内科 钱永如 刘晓燕 易岂建

提 要 本文研究肾素血管紧张素系统在小儿心力衰竭发病中的重要作用，并应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)治疗18例，单用传统治疗对照12例，二组间治疗前后对比结果，经治疗后ACEI组的血管紧张素Ⅱ及血管紧张素转换酶水平明显低于对照组(P分别为0.001及0.01)；ACEI组的心胸比率，左室重量指数及射血分数与对照组也有显著差异(P值均<0.05)。结果提示血管紧张素Ⅱ有增加心脏负荷、引起心室重构，致心衰恶化的作用，ACEI可阻断上述病理过程及逆转心肌肥厚，为治疗小儿难治性心衰提供理论依据及有效的治疗措施。

关键词 肾素－血管紧张素系统；充血性心力衰竭；血管紧张素转换酶抑制剂
中图分类号 R541.61

充血性心力衰竭(CHF)是不同病因心脏病发展到一定程度的严重后果，为威胁心脏病患儿生命的重要原因之一。近年研究证实肾素、血管紧张素系统(RAS)在参与心衰的发生发展中起重要作用。本研究针对其作用机理，应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)治疗18例难治性心衰患儿，获得明显疗效，总结如下：

1 对象及方法

1.1 **对象** 为1988～1995年间在本院住院及随访的慢性心衰患儿30例，分为ACEI治疗组(简称ACEI组)及传统治疗组(即对照组)。另在治疗前将CHF组30例患儿和20例年龄相仿健康儿童，分别测定血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)及血管紧张素转换酶(ACE)的血浓度作对照观察。

ACEI组18例，用传统治疗加盐酸苯那普利(Benazepril)，年龄9个月～13岁(平均2.9岁)，男11例，女7例，病程2个月～10年(平均1年)，心功能Ⅱ级8例，Ⅲ级7例，Ⅳ组3例，原发病为心内膜弹力纤维增生症(EFE)8例，扩张型心肌病(DCM)7例，风湿性心脏病(RHD)3例，采用ACEI长效制剂盐酸苯那普利治疗，初始剂量0.1mg/kg·d，1周内逐渐递增至最大耐受量0.3mg/kg·d，疗程2～12周(平均7.38±3.60)周。

对照组(单用传统治疗：利尿剂、强心剂及血管扩张剂)共12例，年龄6个月～12岁(平均2.7岁)，男7例，女5例。病程2周～7年(平均11个月)，心功能Ⅱ级4例，Ⅲ级6例，Ⅳ级2例。原发病为EFE6例，DCM5例，RHD1例。

1.2 **研究方法**

1.2.1 常规收集病史、体检

1.2.2 X线胸片 治疗前后测心胸比率(CTR)作对比观察

1.2.3 彩色多普勒超声心动图 治疗前后测射血分数(EF)，收缩时间间期(STI)，小轴缩短率(FS)及左室重量指数(LVMI)作对比观察。

1.2.4 放射免疫法测定血浆AngⅡ及血清ACE含量，治疗前后对比，药盒由中国同位素公司北方免疫试剂研究所提供。

1.2.5 定期随访 观察临床症状及心功能改善情况，并复查上述指标，每2～4周1次。

1.2.6 统计学处理 资料以均数±标准差($\bar{x}\pm SD$)

维普资讯 http://www.cqvip.com

表示，组间比较用未配对计量t检验。

2 结果

2.1 CHF组与健康儿童组AngⅡ及ACE血浓度比较(表1)

2.2 ACEI组与对照组治疗前后AngⅡ与ACE的血浓度比较(表2)

AngⅡ与ACE在ACEI组与对照组治疗前后差值比较，t分别为4.963与2.950；P值分别为<0.001与<0.01。

2.3 ACEI组与对照组治疗前后EF、STI.FS比较(表3)

ACEI组与对照组治疗前后EF、STI.FS之差值比较，t分别为2.351，0.275及2.217；P值分别为<0.05，<0.05及<0.05

2.4 ACEI组与对照组治疗前后CTR及

表1 CHF组与健康儿童组AngⅡ及ACE浓度测定结果

	AngⅡ(Pg/ml)	ACE(u)
CHF组(n=30)	229.50±95.00	413.73±76.50
健康组(n=20)	96.03±35.54	326.80±37.80
t'	6.954	4.702
P	<0.001	<0.001

CHF组的AngⅡ及ACE明显高于健康儿童组

表2 ACEI组与对照组治疗前后AngⅡ与ACE血浓度测定结果

	AngⅡ(Pg/ml)		ACE(u)	
	ACEI组(n=18)	对照组(n=12)	ACEI组(n=18)	对照组(n=12)
治疗前	240.00±86.3	218.0±107.6	399.4±74.8	437.0±78.2
治疗后	147.5±77.4	286.6±143.1	282.3±70.0	415.8±95.9
t	3.918	3.846	6.304	1.673
P	<0.01	<0.01	<0.001	>0.05

表3 ACEI组与对照组治疗前后EF.STI.FS测定结果

	EF		STI		FS	
	ACEI组(n=18)	对照组(n=12)	ACEI组(n=18)	对照组(n=12)	ACEI组(n=18)	对照组(n=12)
治疗前	0.37±0.11	0.41±0.20	0.43±0.13	0.51±0.19	0.22±0.08	0.22±0.12
治疗后	0.46±0.13	0.44±0.16	0.39±0.10	0.46±0.18	0.26±0.07	0.22±0.10
t	8.534	1.004	2.591	1.325	3.481	0.165
P	<0.001	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	>0.05

维普资讯 http://www.cqvip.com

表4 ACEI组与对照组治疗前后CTR及CVMI测定结果

	CTR		LVMI(g/m²)	
	ACEI组 (n=18)	对照组 (n=12)	ACEI组 (n=18)	对照组 (n=12)
治疗前	0.64±0.05	0.64±0.07	131.0±34.3	130.5±46.1
治疗后	0.59±0.04	0.61±0.07	119.1±35.1	126.1±46.4
t	6.272	2.252	2.478	0.649
P	<0.001	<0.05	<0.05	>0.05

表5 ACEI与对照组治疗前后心功能测定结果

		ACEI组(n=18)		对照组(n=12)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
心功能级数	Ⅰ	0	6	0	2
	Ⅱ	8	7	4	4
	Ⅲ	7	1	6	5
	Ⅳ	3	0	2	1

LVMI比较(表4)

ACEI组与对照组治疗前后CTR及LVMI之差值比较，t分别为2.111及1.245；P值分别为<0.05及<0.05

2.5 ACEI组与对照组治疗前后心功能情况比较(表5)

ACEI组治疗前后心功能Ⅲ和Ⅳ级者18例中有10例(56%)，治疗后降为1例(6%)；对照组治疗前心功能Ⅲ和Ⅳ级者12例中有8例(66.7%)，治疗后为6例(50%)，表明ACEI组心功能改善较明显。

3 讨论

3.1 RAS参与心衰发生发展中的重要性

心脏功能障碍的病理过程中影响因素较多，包括机械因素增加心脏前后负荷及原发性心肌舒缩功能障碍等。近年研究表明神经内分泌失调在CHF发展过程中起重要作用，其中RAS的变化具十分重要的意义。在CHF时由于心排出量下降，引起RAS激活，并致交感肾上腺素过度兴奋，功能亢进，心脏超负荷代偿，使心肌β受体消耗过多，密度下降，并大量消耗能量，最终导致心肌对儿茶酚胺及正性肌力药物的敏感性降低，使心肌收缩力进一步下降；与此同时，RAS激活，ACE活性增强，使Ang Ⅰ转化为Ang Ⅱ增多，后者为强力血管收缩物质，能引起周围血管强力收缩，加重心脏后负荷，而且Ang Ⅱ在心肌肥厚、心室重构中又起主要作用。从本组资料表明CHF组的ACE及Ang Ⅱ明显高于健康儿组(二者P值均<0.001)，且在ACEI治疗后二者比治疗前明显下降(P值分别<0.01和<0.001)，治疗前CTR增大明显，左室心肌重量增加，这些均

维普资讯 http://www.cqvip.com

表明RAS激活加重心衰的恶化及对正性肌力药物的失敏。有研究表明[1,2]，室壁应力增加，可诱导原癌基因激活，使心肌肌原纤维合成增加，导致心肌肥厚，肥厚的心肌收缩蛋白基因表达异常，类似于胎儿表型，这类心肌细胞的寿命缩短，进一步加重心功能障碍，故阻断RAS环节对控制心衰有重要意义。

3.2 ACEI治疗CHF的作用机理 CHF时心排出量减少，肾脏灌注不足，肾素分泌增加，激活RAS，从而使ACE活性增高，AngⅡ生成增多，周围血管阻力增加，加重心脏后负荷；同时交感介质分泌增多，儿茶酚胺浓度增高，使醛固酮释放，引起水、钠潴留，心脏前负荷增加。ACEI不仅可抑制循环中的RAS，也可抑制心脏局部组织中的RAS[3-4]，阻断ACE的作用，使AngⅠ转化成AngⅡ受到抑制，从而减轻心室扩张，阻止心肌重量增加，防止心室构型改变[5]，切断CHF恶性循环，消除AngⅡ在CHF中的危害作用。据此我们应用ACEI治疗某些对洋地黄效差的慢性顽固性心变，可降低病死率，改善预后。从本组资料显示用盐酸苯那普利加传统治疗后，其用药前后与传统治疗对照组比较，AngⅡ及ACE均明显下降，心脏缩小，心肌重量减轻，心功能改善等均有统计学意义，表明ACEI对抗心衰治疗中有很大的实用价值及应用前景。

3.3 ACEI的临床应用 本组病例应用ACEI的第二代产品，长效制剂(苯那普利)，初始剂量为0.1mg/kg·d，一周内逐渐递增至0.3mg/kg·d，疗程2～12周以上，本药副作用小，尚未发现不良反应。ACEI在CHF治疗中发挥其调整部分循环激素的作用，需要一定时间，故以长疗程为宜。成人组报道长于6个月者疗效更显。文献报道[6]卡托普利，依那普利，苯那普利等治疗重度CHF均可产生急性和持久的血流动力学效应及改善生活质量。本研究证实在儿科一些慢性及难治性CHF病儿，如EFE，DCM等经传统抗心衰治疗无效时，加用ACEI后病情明显改善，心衰有逆转，至随访时尚未有死亡者，若对这类病例早期治疗，坚持长疗程，可改善预后，乃至恢复正常。故ACEI是现代抗心衰的一大重要措施，为提高小儿这类疾病的疗效提供了理论依据及有效措施。

参考文献

1.Packer M.Lancet,1992;340(8811):88
2.Katz AM.N Engl J Med,1990;322(2):100
3.Jhonston CI,Fabris B,Yoshida Y.Am Heart J,1993:126(3Pt2):756
4.Greenwald L,BecKer RC.Am Heart J,1994;128(5):997
5.Spinal FG.Circulation,1995;95:562
6.Macfadyen RJ.Cardiology,1993;83:38

(收稿日期 1996－05－24)

(下转第325页)