临床研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001193

依普利酮治疗轻度症状收缩性心力衰竭患者的临床观察

曹俊雄，吴丹宁，陈 翔，朱志军
（解放军 117 医院心血管内科，杭州 310013）

【摘 要】目的：评价依普利酮在轻度症状收缩性心力衰竭患者的疗效。**方法**：选取我院 2013 年 2 月至 2015 年 10 月收治的 NYHA分级Ⅱ级的收缩性心力衰竭患者，随机分为对照组(41 例，常规心衰治疗)与观察组(42 例，加依普利酮治疗)。治疗 6 个月后，观察、分析 2 组间患者治疗前后症状、体征、超声指标、脑钠肽(brain natriuretic peptide，BNP)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β 1，TGF-β1)、6 min 步行试验(6 min walking test，6MWT)、生活质量评分变化。**结果**：2 组患者血浆 BNP 与 TGF-β1 水平均较治疗前降低，左室射血分数(left ventricular shoot ejection fraction，LVEF)、左心室收缩末期内径(left ventricular contraction end systolic diameter，LVESD)、室间隔厚度(interventricular septal thickness，IVS)、6MWT、生活质量评分均较治疗前有所改善，差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 2 组间对比，观察组患者血浆 BNP 与 TGF-β1 水平分别为(274.08 ± 175.90) pg/mL 和(114.28 ± 39.50) ng/L，均低于对照组的(452.85 ± 128.52) pg/mL 和(255.08 ± 41.05) ng/L，观察组患者 LVEF(49.02% ± 7.41%)和 6MWT[(710.57 ± 158.25) m]高于对照组，LVESD[(38.54 ± 8.05) mm]和生活质量评分(41.54 ± 10.59)低于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。2 组间不良反应发生率差异无统计学意义。观察组治疗总有效率高于对照组(69.08% vs. 39.02%，$P<0.05$)。**结论**：在常规治疗基础上，依普利酮作为新型高选择性醛固酮受体阻滞剂，能够降低轻度症状收缩性心力衰竭患者血浆 TGF-β1 水平，在逆转心肌重构、改善心功能中发挥重要作用。

【关键词】依普利酮；收缩性心力衰竭；心功能Ⅱ级；转化生长因子-β1
【中图分类号】R541.9 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2016-05-26

Eplerenone in the treatment of patients with mild symptoms systolic heart failure

Cao Junxiong，Wu Danning，Chen Xiang，Zhu Zhijun
(*Department of Cardiovascular Diseases，the 117 Hospital of PLA*)

【Abstract】*Objective*：To evaluate the clinical efficacy of eplerenone in the treatment of patients with mild symptoms systolic heart failure. ***Methods***：A total of 83 patients with systolic heart failure in grade NYHA Ⅱ from February 2013 to December 2015 in our hospital were enrolled in the study，and were divided into 2 group randomly. Patients in the control group(41 cases) were treated with routine anti systolic heart failure，on this basis，the observation group was treated with eplerenone 25 mg/d，if no significant adverse reactions after 1 month，then increased to 50 mg/d. After 6 months of treatment，the symptoms，signs，brain natriuretic peptide(BNP)，plasma transformation growth factor-β1(TGF-β1)，left ventricular shoot ejection fraction(LVEF)，left ventricular contraction end systolic diameter(LVESD)，interventricular septal thickness(IVS)，6 min walking test(6MWT)，quality of life score changes of the two groups before and after treatment were recorded and compared. ***Results***：After receiving different treatments，the plasma levels of BNP and TGF-βin two groups were significantly lower than those before treatment；LVEF，LVESD，IVS，6MWT，quality of life scores were improved compared with those before treatment($P<0.05$). After the treatment，plasma TGF-β(274.08 ± 175.90) pg/mL and BNP level (114.28 ± 39.50) ng/L in observation group was lower than those of control group；the LVEF(49.02 ± 7.41)% and 6MWT [(710.57 ± 158.25) m] were higher，the LVESD[(38.54 ± 8.05) mm] and the quality of life scores(41.54 ± 10.59) were lower in observation group than in those of control group($P<0.05$). The adverse reaction rate between two groups showed no statistic significant. The total effective rate of the observation group was 69.08%，higher than that of the control group($P<0.05$). ***Conclusion***：As a new high selective aldosterone receptor blocking agent，eplerenone can reduce plasma TGF-β1 level of patients with mild symptoms of systolic heart failure and play a role in improving the heart function and reverse myocardial remodeling on the basis of routine treatment.

【Key words】eplerenone；systolic heart failure；New York Heart Association(NYHA) Ⅱ；transforming growth factor(TGF)-β1

作者介绍：曹俊雄，Email：Junyue8978@sina.com，
研究方向：冠心病的介入治疗。
通信作者：吴丹宁，Email：wudn0001@126.com。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170313.1107.040.html
(2017-03-13)

近年来，神经内分泌紊乱在心衰发生发展中的作用正被逐渐重视，大量研究发现，肾素-血管紧张素-醛固酮系统的持续激活，不仅会导致水钠潴留、心功能恶化，还会降低左心室顺应性，致其重构[1]。因此，选择合适的醛固酮受体阻断剂对此类患者显得尤为重要。依普利酮是一种高选择性醛固酮受体阻断剂，关于该药的研究，国内外已广泛开展[2]，但将其应用于收缩性心力衰竭患者治疗的研究，国内却鲜有报道。本研究使用依普利酮治疗轻度症状收缩性心力衰竭患者，以评价其临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2013 年 2 月至 2015 年 10 月收治的美国纽约心脏病学会分级（NYHA 分级）Ⅱ级的收缩性心力衰竭患者共 83 例，病例一般资料见表 1。纳入标准：①所有患者均符合由中华医学会心血管病分会 2007 年所制定《慢性心力衰竭诊断治疗指南》中收缩性心力衰竭诊断标准；②年龄范围 18~80 岁；③NYHA 分级Ⅱ级；④经医院伦理委员会审批，且患者本人知情同意。排除标准：①合并有严重室性心律失常、梗阻型心肌病、完全性房室传导阻滞、严重心脏瓣膜病、心源性休克或缩窄性心包炎、心包填塞、肺栓塞的患者；②合并有重要脏器器质性病变或造血系统疾病者；③妊娠或哺乳期妇女。使用随机数表法将所有患者分为观察组（42 例）与对照组（41 例），2 组患者年龄、病程、性别、原发疾病差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性（表 1）。

1.2 方法

1.2.1 对照组治疗 根据《慢性心力衰竭诊断治疗指南》中治疗标准，给予对照组 41 例患者静卧休息、限盐摄入等一般性支持治疗，同时给予常规血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）、β 受体阻滞剂和利尿剂治疗，对于无法耐受 ACEI 的患者，给予血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（angiotensin Ⅱ recptor antagonist，ARB）治疗。

1.2.2 观察组治疗 观察组患者常规治疗与对照组相同，在此基础上加服依普利酮（Inspra，购自美国辉瑞制药公司）25 mg/d，持续 4 周，若无明显不良反应，则增至 50 mg/d，持续 20 周。

1.3 观察指标

观察并记录 2 组患者的临床症状、体征及心功能 NYHA 分级，4 周/次；脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）水平和转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）水平检测均使用 ELISA 法，试剂分别购自法国 Schening Cis 生物公司和上海西塘生物科技有限公司，治疗前后各 1 次；左室射血分数（left ventricular shoot ejection fraction，LVEF）、左心室收缩末期内径（left ventricular contraction end systolic diameter，LVESD）、室间隔厚度（interventricular septal thickness，IVS）使用 Philips HD7 彩色多普勒超声诊断仪进行测量，探头频率为 3.0 MHz，治疗前后各 1 次；6 min 步行试验（6 min walking test，6MWT）12 周/次；生活质量评分使用明尼苏达生活质量调查表[3]。

1.4 综合疗效评价标准

参照文献[4]制定综合疗效评价标准：患者主要症状与体征完全消失，心功能 NYHA 分级改善，LVESD 改善≥20%为治疗显效；患者主要症状与体征有所减轻，心功能 NYHA 分级改善或无变化，LVESD 改善≥10%为治疗有效；患者主要症状与体征未改善，心功能 NYHA 分级无变化或恶化，LVESD 改善<10%为治疗无效。对于临床体征、心功能和影像学指标不同步的患者，以满足其中 2 项为准。

1.5 统计学分析

数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。计量资料使用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组内比较使用配对 t 检验，组间比较使用独立样本 t 检验。计数资料使用百分比表示，使用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 治疗前后血浆指标比较

治疗前，观察组与对照组患者血浆 BNP 与 TGF-β1 水平差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。接受不同方法治疗后，观察组与对照组患者血浆 BNP 与 TGF-β1 水平均较治疗前降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。组间对比显示，观察组患者血浆 BNP 与 TGF-β1 水平均低于对照组，差异有统

表 1 一般资料比较

Tab.1 Comparison of general data

组别	年龄（岁）	性别		病程（周）	原发疾病			
		男	女		冠心病	高血压性心脏病	冠心病合并高血压性心脏病	扩张型心肌病
观察组（n=42）	54.4 ± 9.8	27	15	2.2 ± 1.6	14	7	10	10
对照组（n=41）	54.7 ± 10.8	25	16	2.1 ± 1.8	17	5	12	8
t/χ^2 值	-0.133	0.097		0.268	1.016			
P 值	0.688	0.755		0.427	0.797			

计学意义（$P<0.05$），详见表 2。

2.2 治疗前后心脏结构与功能比较

治疗前，2 组患者 LVEF、LVESD、IVS、6MWT 以及生活质量评分之间差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。接受不同方法治疗后，观察组与对照组患者以上心脏结构与功能指标均较治疗前有所改善，差异有统计学意义（$P<0.05$）。组间比较显示，观察组患者 LVEF 和 6MWT 高于对照组，LVESD 和生活质量评分低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。而 2 组患者 IVS 比较，差异则无统计学意义（$P>0.05$）。详见表 3。

2.3 2 组患者不良反应及综合疗效比较

接受不同治疗后，对照组患者有 2 例发生干咳（对症治疗后痊愈），不良反应发生率为 4.88%；而观察组患者有 1 例发生腹泻（无特殊处理，自行痊愈），1 例发生蛋白尿，1 例血钾>5.0 mmol/L（调整呋塞米用量后恢复正常，未调整依普利酮用量），1 例男性乳房发育（药物减量后好转），不良反应发生率为 9.52%，2 组相比，差异无统计学意义（$\chi^2=0.772$，$P=0.380$）。观察组 42 例患者中，7 例治疗显效，22 例有效，13 例无效，治疗总有效率为 69.08%，对照组 41 例患者中，3 例显效，13 例有效，25 例无效，治疗总有效率为 39.02%。低于观察组，差异有统计学意义（$\chi^2=7.534$，$P=0.006$）。

3 讨 论

目前临床上治疗不同程度慢性收缩性心力衰竭的主要方法为醛固酮拮抗剂、ACEI、β 受体阻滞剂和洋地黄的联合或单独使用，但有其局限性：有学者研究发现，ACEI 抑制醛固酮的作用较为短暂，可能通过增加缓激肽水平达到治疗心衰的远期疗效[5]；还有大量临床研究证明，ACEI、β 受体阻滞剂在改善左室收缩功能紊乱的同时，并不能有效降低循环醛固酮水平[6]。醛固酮是一种甾体类盐皮质激素，能够通过以下途径导致并加重心力衰竭[7]：①长期醛固酮增加，导致水钠潴留，使心室容量负荷加重，导致心功能恶化；②肾素-血管紧张素-醛固酮系统及其受体能够导致血管壁与心肌重塑，而醛固酮与受体过量结合，是心肌间质纤维化的重要因素，通过促进心脏细胞Ⅰ型、Ⅲ型胶原基因表达实现；③心脏局部发生肾素信使核糖核酸的过量表达，导致血管内皮舒缩功能紊乱，进一步加重心肌重塑。因此，将醛固酮受体阻滞剂应用于心力衰竭患者的

表 2 治疗前后血浆 BNP 与 TGF-β1 水平比较

Tab.2 Comparison of plasma BNP and TGF-β1 levels before and after treatment

组别	BNP（pg/mL）		t 值	P 值	TGF-β1（ng/L）		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组（n=42）	658.45 ± 165.42	274.08 ± 175.90^{ab}	5.034	0.018	330.51 ± 84.25	114.28 ± 39.50^{ab}	7.349	0.008
对照组（n=41）	662.08 ± 149.85	452.85 ± 128.52^{b}	3.352	0.027	327.50 ± 68.20	255.08 ± 41.05^{b}	2.876	0.040
t 值	−0.105	−2.595			0.159	−15.917		
P 值	0.729	0.047			0.668	0.000		

注：a，与对照组相比，$P<0.05$；b：与治疗前相比，$P<0.05$

表 3 治疗前后心脏结构与功能比较

Tab.3 Comparison of cardiac structure and function before and after treatment

组别	LVEF（%）		t 值	P 值	LVESD（mm）		t 值	P 值
	治疗前	第 24 周			治疗前	第 24 周		
观察组（n=42）	38.74 ± 5.88	49.02 ± 7.41^{ab}	−7.010	0.009	55.14 ± 10.58	38.54 ± 8.05^{ab}	8.030	0.001
对照组（n=41）	37.28 ± 6.55	42.08 ± 8.12^{b}	−2.967	0.038	56.12 ± 9.98	43.28 ± 11.01^{b}	5.569	0.016
t 值	1.069	4.069			−0.434	−2.343		
P 值	0.189	0.025			0.398	0.049		

IVS（mm）		t 值	P 值	6MWT（m）		t 值	P 值	生活质量评分（分）		t 值	P 值
治疗前	第 24 周			治疗前	第 24 周			治疗前	第 24 周		
12.10 ± 1.34	11.45 ± 0.83^{b}	2.649	0.047	433.57 ± 154.26	710.57 ± 158.25^{ab}	−8.075	0.000	53.14 ± 10.23	39.54 ± 10.59^{ab}	5.075	0.018
11.90 ± 0.94	11.33 ± 1.10^{b}	2.540	0.048	473.25 ± 131.73	594.83 ± 131.04^{b}	−4.215	0.023	51.26 ± 13.31	45.28 ± 10.59^{b}	3.018	0.036
0.785	0.562			−1.259	3.624			0.723	−2.469		
0.211	0.352			0.101	0.031			0.218	0.048		

注：a，与对照组相比，$P<0.05$；b：与治疗前相比，$P<0.05$

相关研究，始终是该领域研究热点。依普利酮是作为螺内酯衍生物的高选择性醛固酮受体阻滞剂，但国内对其治疗收缩性心力衰竭患者的相关研究报道较少。

螺内酯及其衍生物能够降低慢性心力衰竭患者的总死亡率已被法国 RALES 试验证实[8]，但其作用于轻度症状（NYHA 分级Ⅱ级）收缩性心力衰竭患者的临床疗效尚不清楚，且作用机制也未完全明确。本研究中，观察组患者接受依普利酮治疗后，其 LVEF、LVESD、IVS、6MWT、生活质量评分均优于接受常规治疗的对照组，提示依普利酮能够有效改善轻度症状收缩性心力衰竭患者的心脏结构，可能通过以下途径实现：①由于与醛固酮结构相似，依普利酮能够起到竞争性拮抗作用；②依普利酮能够避免长期使用导致的醛固酮逃逸和胰岛素抵抗[9]；③通过阻断醛固酮受体促进心肌细胞内儿茶酚胺代谢，改善心肌重塑[10]；④促进一氧化氮在内皮细胞中合成，改善心衰患者血管内皮功能，抑制血管对收缩信号的反应性[11]；⑤抑制 RAAS 活性以及氧化应激，减轻心脏负荷，增强患者心脏顺应性，缓解纤维化的发生[12]。同时，依普利酮与传统醛固酮受体阻断剂相比，选择性大大增强。

作为多功能细胞间信号蛋白，TGF-β1 水平增加会加速心肌纤维化，显著增加室颤等严重心血管事件的发生率[13]。还有学者研究认为，TGF-β1 是心源性猝死的独立危险因子，与 LVEF 水平负相关，而与 BNP 水平正相关[14]。本研究中，观察组患者 TGF-β1 水平显著降低，不仅能够减少Ⅰ型、Ⅲ型胶原和纤维连接蛋白的合成，降低心肌细胞外基质含量，还能抑制组织型金属蛋白酶抑制剂的合成，加速心肌细胞外基质降解[15]。通过以上途径，依普利酮治疗轻度症状收缩性心力衰竭患者综合疗效优于传统常规治疗。此外，国外有学者认为依普利酮与传统醛固酮拮抗剂相比，副作用少是其主要优势之一[11]，但在本研究中，2 组患者副作用差异并无统计学意义，可能与样本量有关，有待进一步研究证实。

综上所述，在常规治疗基础上，依普利酮作为新型高选择性醛固酮受体阻滞剂，能够降低轻度症状收缩性心力衰竭患者血浆 TGF-β1 水平，在逆转心肌重构、改善心功能中发挥重要作用。

参 考 文 献

[1] Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure[J]. N Engla J Med, 2015, 373(12): 1095-1105.

[2] Girerd N, Collier T, Pocock S, et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial [J]. Eur Heart J, 2015, 36(34): 2310-2317.

[3] 王贤良，刘洪伟，毛静远，等. 基于中国文化改良明尼苏达心力衰竭生存质量量表的条目筛选[J]. 中医杂志，2016，57(1)：22-24.

[4] Sands SA, Owens RL. Congestive heart failure and central sleep apnea[J]. Crit Care Clin, 2015, 31(3): 473-495.

[5] Damman K, Tang WH, Felker GM, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(9): 853-871.

[6] Eyuboglu M. Device therapy and aldosterone antagonists in the prognosis of heart failure[J]. Int J Cardiol, 2016, 207: 390.

[7] Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms[J]. Drugs, 2013, 73(13): 1451-1462.

[8] Catena C, Colussi G, Nait F, et al. Aldosterone and the heart: still an unresolved issue?[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 5: 168.

[9] Collier TJ, Pocock SJ, McMurray JJ, et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial[J]. Eur Heart J, 2013, 34(36): 2823-2829.

[10] Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study[J]. Eur Heart J, 2014, 35(34): 2295-2302.

[11] Carillo S, Zhang Y, Fay R, et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction-differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: a post hoc substudy of the EPHESUS trial[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2014, 107(3): 149-157.

[12] Lee D, Wilson K, Akehurst R, et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms[J]. Heart, 2014, 100(21): 1681-1687.

[13] Aharinejad S, Krenn K, Paulus P, et al. Differential role of TGF-β1/bFGF and ET-1 in graft fibrosis in heart failure patients[J]. Am J Transplant, 2005, 5(9): 2185-2192.

[14] Song W, Wang X. The role of TGF-β1 and LRG1 in cardiac remodelling and heart failure[J]. Biophys Rev, 2014, 7(1): 91-104.

[15] Ndisang JF, Chibbar R, Lane N. Heme oxygenase suppresses markers of heart failure and ameliorates cardiomyopathy in L-NAME-induced hypertension[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 734(1): 23-34.

（责任编辑：冉明会）