DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.04.017

苯那普利对心力衰竭的疗效及其神经-体液机理

倪廷枢* 魏林树 王敏中 何国祥 (第三军医大学附属西南医院心血管内科) 重庆, 630038

提 要 目的: 探讨苯那普利(Benazepril, BNZ)对心衰的疗效及其神经-体液机理。方法: 对32例心衰病人(心功能II级19, III级10, IV级3),停用β受体阻滞剂和钙拮抗剂,在继续使用标准抗心衰治疗基础上,给予BNZ 10 mg口服, 1/d,共20~30 d。给药前、后测定血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素II(ATII)、去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、内皮素(ET)和心钠肽(ANP),以及UCG左室功能和心机械图检查。结果: 全组的心衰症状明显改善,运动耐量增加($P<0.01$),左心功能(SV、CO、EF和PEP/LVET)显著改善($P<0.05$~0.01),其中高心病组($n=11$)的血压平均由22.7/13.8 kPa下降至18.8/11.2 kPa。治疗后全组的PRA水平升高($P<0.05$),ATII、NE、E、ET及ANP水平显著降低($P<0.01$)。结论: 肯定了BNZ对心衰的疗效,并对心衰时交感系统、肾素血管紧张素系统和内皮系统激活起抑制作用。

关键词 苯那普利; ACE抑制剂; 心力衰竭; 肾素; 血管紧张素II; 内皮素; 儿茶酚胺; 心钠肽
中图法分类号 R541.6

苯那普利(Benazepril, BNZ)是新一代的血管紧张素转化酶(Angiotensin-converting enzyme, ACE)抑制剂,具有较强的ACE抑制作用,其对心衰时神经-体液机理的影响国内尚未见报道。本文旨在探讨BNZ对心力衰竭的疗效及其神经-体液机理。

1 对象及方法

1.1 病例选择

确诊的32例充血性心力衰竭患者(男17例、女15例),年龄23岁~78岁,其中风心病15例(二尖瓣双病变7例、联合瓣膜病8例),高心病11例,冠心病4例,扩张型心肌病2例。心功能: II级19例、III级10例、IV级3例。心衰病程4.6±2.1(2~10)年。

1.2 检查步骤及方法

患者入院后停用β受体阻滞剂和钙拮抗剂,继续使用地高辛和利尿剂。在普食、卧位下采取空腹外周静脉血,测定血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素II(ATII)、去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、内皮素(ET)和心钠肽(ANP)浓度。做超声心动图左室功能检查和心机械图。给予Ciba-Geigy公司生产的盐酸苯那普利10 mg每日1次口服,疗程20~30 d(20日1例、25日11例、28日18例、30日2例),然后重复上述检查。

1.2.1 超声左室功能检查 使用日立EUB-450型超声心动图机,探头频率3.5 MHz,取平卧位按常规测左室Dd和Ds,由仪器按Teichholz公式测算心脏每搏量(SV)、心排出量(CO)及左室射血分数(EF)。

1.2.2 心机械图检查 用光电RMC-1100八导心脏记录仪,以100 mm/s的速度同步记录II导联心电图、CPT、PCG,测算PEP/LVET。

1.2.3 运动耐量检查 采用1GM-2型心脏功量机,行卧位踏车亚极量运动试验,转速40 r/min,运动负荷量为25 W,运动终点为出现严重乏力、胸闷或呼吸困难即终止,计算运动耐受时间。

1.2.4 PRA、ATII、NE、E及ANP测定 采用中国原子能科学院的^{125}I标记放免药盒,按每种说明书要求取血测定。

1.2.5 ET测定 采用解放军总医院东亚免疫研究所的^{125}I标记放免药盒,按说明书要求取血测定。

1.2.6 统计分析 对使用BNZ前后的各项指标变化,用配对t检验处理。

2 结果

2.1 BNZ的疗效及对心功能的影响

BNZ治疗后,心率减慢,心衰症状好转。全组的血压仅轻度下降,差异不显著;其中高心病组则下降明显,由平均22.7/13.8 kPa下降至18.8/11.2 kPa,($P<0.05$)。运动耐量增加。25例肺部有湿罗音者,18例消失、3例减少、4例无变化。用药后SV、CO和EF显著增加,PEP/LVET显著减低,见表1。

表1 用BNZ前后临床表现及心功能变化($n=32, \bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of clinical manifestation and cardiac function, before and after BNZ treatment ($n=32, \bar{x}\pm s$)

	Before treatment	After treatment	P
Heart rate (b/min)	102±12	85±8	<0.01
BP (kPa)	19±4/10±2	18±3/9±1	>0.5
Exercise time (min)	5.9±1.6	7.4±1.8	<0.01
Moist rales in lungs (case)	25	7	<0.05
SV (ml)	67.8±11	74.4±7	<0.01
CO (L/min)	5.1±0.5	5.8±0.6	<0.01
EF (%)	47.0±5.3	52.0±5.7	<0.05
PEP/LVET (%)	54.0±7.4	45.0±4.4	<0.01

* 倪廷枢, 男, 66岁, 教授, 主治医师

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2 BNZ对 PRA及 ATⅡ的影响

用 BNZ后 PRA较用药前升高,ATⅡ水平显著减低,见表2

表2 BNZ对 PRA和 ATⅡ的影响(n= 32, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Effect of BNZ treatmet on PRA and ATⅡ, (n= 32, $\bar{x}\pm s$)

	Before treatment	After treatment	P
PRA (ng/ml)	0.57± 0.59	1.2± 1.1	< 0.05
ATⅡ (ng/ml)	39.2± 25.6	18.3± 10.6	< 0.01

2.3 BNZ对循环儿茶酚胺的影响

用 BNZ后血浆 NE E较用药前明显下降,见表3

表3 BNZ对血浆 NE E的影响(n= 32, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Effect of BNZ treatment on plasma NE and E levels, (n= 32, $\bar{x}\pm s$)

	Before treatment	After treatment	P
NE(ng/ml)	12.7± 4.1	7.3± 3.8	< 0.01
E (ng/ml)	10.3± 2.4	6.2± 3.2	< 0.01

2.4 BNZ对循环 ET ANP的影响

用 BNZ后血浆 ET ANP较用药前均明显减低,见表4

表4 BNZ对血浆 ET ANP的影响(n= 32, $\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Effect of BNZ treatment on plasma ET and ANP levels, (n= 32, $\bar{x}\pm s$)

ET (ng/L)	55.6± 5.3	44.3± 6.4	< 0.01
ANP(ng/L)	194.0± 65.0	135.0± 82.0	< 0.01

3 讨论

3.1 BNZ对心衰的疗效

BNZ是新一代非硫氢基长效 ACE抑制剂,口服后在体内水解为苯那普利拉特而发挥作用[1]。本文结果表明,BNZ辅助心衰治疗具有增强心功能和保护心肌的有益作用,对轻至重度心衰均有疗效,每日服药(10 mg)1次即可。用 BNZ 3d后症状开始缓解,心率减慢,运动耐量增加。无创性心功能检查表明左心功能明显改善,SV、CO和 EF增加,PEP/LVET减低。这与 Taylor等对重度心衰(EF≤ 35%)113例使用 BNZ辅助治疗取得良好效果相一致[1]。BNZ很安全,病人能很好耐受,仅 1例于早期有轻度头晕,另 1例有短时恶心。

BNZ对全组病人的血压下降不明显,而对高心病组有明显降压作用,这与本药对血压正常者很少有影响,而对高血压者有明显降压作用相符合。这对高血压心衰患者有"一举两得"之效。

3.2 BNZ对神经-体液机理的影响

3.2.1 BNZ对肾素-血管紧张素系统(RAS)的影响 ACE活性是 RAS的关键。心衰时循环及组织(包括心脏)的 RAS被 ACE激活,使 ATⅡ产生增多,导致心肌收缩增加和全身血管收缩,激活交感末稍受体,增加交感活性和周围血管阻力,促进钠水潴留,加重心脏前、后负荷,促进心脏重构,是心衰恶化的重要因素。本组作用 BNZ后,通过抑制 ACE活性,使血浆 ATⅡ显著下降,PRA升高,伴随临床疗效的出现。BNZ对组织中的 ACE有较强的抑制作用,较卡托普利、依那普利、拉米普利和培哚普利更强[2]。每日给 BNZ 10 mg, 24 h抑制血浆 ACE活性> 90%。

3.2.2 BNZ对循环儿茶酚胺的影响 心衰时交感神经系统(SNS)激活,循环中 NE和 E显著增加,加重心肌负荷,是心衰恶化的基本因素。本组病人经 BNZ治疗后,血浆 NE和 E水平明显下降,因而对心衰纠正产生有益影响。这可能是由于 BNZ使心衰时循环和心肌因 RAS激活致使 ATⅡ增加受阻,减轻其对交感受体刺激,抑制儿茶酚胺释放有关。此外,BNZ由于抑制 ACE使组织的缓激肽增加和降低交感神经活性也与之有关。

3.2.3 BNZ对内皮功能的影响 心衰时还发生内皮功能紊乱,使 ET分泌增加。ET分泌增加,是由于心衰时,RAS激活使 ATⅡ增加、血管加压素分泌增加及心肌和组织缺氧等,刺激血管内皮细胞、平滑肌细胞等分泌 ET[3,4]。这导致血管进一步收缩,周围血管阻力进一步增加,对衰竭心肌更加不利。本组经 BNZ治疗后,血浆 ET水平明显下降,这将有益于纠正心衰。其机理可能与 BNZ治疗后显著抑制 ACE,使 ATⅡ水平明显减低有关[4,5]。

3.2.4 BNZ对 ANP的影响 心衰时由心房分泌 ANP增加,它具有较强的利钠、利尿和拮抗 NE及 ATⅡ的血管收缩作用,但这不足以抵销 SNS和 RAS激活的不利影响[4,5]。本组在 BNZ治疗后血浆 ANP水平有所下降,这可能与心衰改善,心房压降低,从而刺激 ANP分泌减少所致。

参考文献

1 Blafour J A, Goa K L. Benazepril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

efficacy in hypertension and congestive heart failure. Drugs, 1991, 42(3): 511
2 Johnstone C I, Fabris B, Yamada H *et al*. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors. J Hyperten, 1989, 7(suppl 5): S11
3 Tamirisa P, Frishman W H, Kumar A. Endothelin and endothelin antagonism: Role in cardiovascular health and disease. Am Heart J, 1995, (3, Part 1): 601
4 Dzau V J. Autocrine and paracrine mechanisms in the pathophysiology of heart failure. Am J Cardiol, 1992, 70(10): 4C
5 戴闰柱.心力衰竭病理生理概念的治疗学意义.中华心血管病杂志, 1995, 23(1): 147

(收稿: 1996-07-01;修回: 1997-01-13)
(编辑　冯崇英)

Effects of benazepril on congestive heart failure and its neuro-humoral mechanism

Ni Tingshu, Wei Linshu, Wang Minzhong, He Guoxiang (Department of Cardiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630038)

Abstract Objective: To investigate the effects of benazepril (BNZ) on congestive heart failure (CHF) and its neuro-humoral mechanism. Methods: Anti-CHF trratment (digoxin+ diuretic) was given to 32 cases of CHF (NYHA class: Ⅱ, n = 19; Ⅲ, n = 10; Ⅳ, n = 3), but the β-adrenergic blooking agents and calcium antagonist were withdrawn. Benazepril (BNZ) 10mg/d for 20~ 30 d were added. Plasma renin activity (PRA), the coutents of angiotensinⅡ (ATⅡ), ventricular functions (SV, CO, EF, and PEP/LVET) were determined. Results: In all patients, the symptom of CHF was considerably alleviated and exercise time significantly increased (P < 0.01). Consequently, the left ventricular function was markedly improved. The mean blood pressure in patients of the hypertensive heart disease group(n = 11) were decreased from 22.7/13.8 kPa to 18.8/11.2 kPa. After the treatment with BNZ, PRA was significantly increased (P < 0.05) and the contents of ATⅡ, NE, E, ET and ANP significantly decreased (P < 0.01). Conclusion: BNZ definitely exerts therapeutic effects on CHF through inhibiting the activation of sympathetic system, renin-angiotensin system and endothelial system.

Key Words benazepril; ACE inhibitor; heart failure; renin-angiotensin; endothelin; atrio-natriuretic peptide

---

(上接 335页)

显表达及变化; Bcl-xL在 P1-P14d表达上升,在成年一直维持较高表达。生后 ICE和 bcl-2家族基因表达变化与 PCD发生密切相关,提示这些基因参与调节生后 PCD的发生。本实验进一步证明了 PCD的发生是多种基因表达的综合结果。③对脑缺血再灌流过程中细胞 PCD研究发现,轻度脑缺血(10 min)和重度缺血(30 min)再灌流中均可见 PCD细胞, PCD细胞出现高峰时间在 48~ 72 h,重度缺血 PCD细胞较轻度缺血多;轻度缺血时坏死细胞很少,仍可见到明显 PCD细胞;大脑皮层、海马 CA1缺血敏感区 PCD细胞相对较多。提示脑缺血能诱导神经细胞 PCD,加重缺血程度可能促进 PCD发生,细胞 PCD可能为轻度缺血和迟发性神经细胞损害的主要形式。给予大量牛磺酸可降低细胞 PCD发生,反映牛磺酸对脑缺血的保护作用可能部分由于降低细胞 PCD的发生。④脑缺血再灌流中 bcl-2基因未见明显表达变化, bcl-xL表达下降, ICE和 Bax表达增加,这些变化参与细胞 PCD的调节。在分布上, Bcl-xL和 Bax表达在缺血损伤的敏感区如大脑皮层及海马 CA1区变化更为明显。

关键词　脑;发育;脑缺血; bcl-2; ICE;牛磺酸
中图法分类号　R743.31
(收稿: 1997-06-27;修回: 1997-07-10)
(编辑　张大春)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net