DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.03.027

培哚普利治疗充血性心衰的临床研究

陈光辉* 祝善俊 袁玉权 (第三军医大学附属新桥医院心血管内科) 重庆, 630037

提 要 目的: 了解培哚普利对充血性心衰(CHF)的治疗作用和可能的机理。方法: 将40例 CHF患者随机分为对照组(n = 17),用利尿剂和洋地黄治疗。培哚普利治疗组(n = 23),在前者基础上加服培哚普利(2 mg/d~ 4 mg/d),治疗约一个月。观察治疗前后症状、NYHA心功能和心脏结构,心钠素(ANF)、内皮素(ET)及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)各成分的改变情况。结果: 与常规治疗组相比培哚普利可以明显改善患者心功能,血流动力学状况,抑制心肌重构发生发展,血液 RAAS受到抑制,ANF合成和 ET释放减少。结论: 认为培哚普利可以改善心衰患者的心功能,减轻心脏负荷,阻断重构的发生。其治疗机理复杂,除抑制 RAAS之外,可能与 ANF合成和 ET分泌减少有关。

关键词 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS);血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI);心肌重构;培哚普利
中图法分类号 R541.61

充血性心衰(CHF)是各种病因引起的心血管疾病的终末阶段和主要死亡原因,目前粗略估计全世界 CHF患者约有1500万人[1]。CHF时既有血流动力学的异常,也有神经体液的过度激活。心肌重构在 CHF发生发展中具有重要的病理生理意义。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),不仅可改善血流动力学,而且可提高生活质量,延长寿命,但其机理并未完全明了。本研究应用第三代 ACEI培哚普利治疗各种病因引起的 CHF,旨在探讨 ACEI治疗 CHF的机理,为临床应用 ACEI提供依据。

1 病人与方法

1.1 研究对象

选取1995年10月至1996年1月临床确诊为 CHF的病人40例,男18例,女22例,年龄21~ 77岁,平均年龄61.47岁。风心病10例,扩张性心肌病14例,冠心病10例,高血压性心脏病6例。以上所有疾病均符合 Framinghan诊断标准,NYHA分级: II级16例,III级19例,IV级5例。

1.2 病人分组

病人随机分为治疗组(n = 23)和对照组(n = 17)。两组病人年龄性别无显著性差异,基础病相同。所有患者常规给予利尿和强心治疗,研究前1周停止血管扩张剂治疗。消除心衰病因后培哚普利治疗组给予雅司达(培哚普利的商品名,法国施维雅药厂生产)2 mg/d,监测血压,控制收缩压不低于13.1 kPa,血压稳定后缓慢增加剂量至4 mg/d。平均治疗天数为8周(21 d~ 68 d),对照组除未用培哚普利以外,其余处理方法均同治疗组。

1.3 疗效判断

1.3.1 根据 NYHA分级判断 心功能改善 I级为有效,改善 II级为显效,无改善为无效。

1.3.2 心衰积分值判断[2] 评分方法如下: 呼吸困难记1~ 3分,端坐呼吸记0~ 1分,咳嗽或阵发性夜间呼吸困难记0~ 3分,昼间活动量记0~ 2分,奔马律记0~ 1分,肺淤血记0~ 2分,下肢水肿记0~ 3分。

1.4 标本采集

晨7:00空腹仰卧位,根据各项指标的要求采集肘静脉血标本,离心,去细胞成分,根据要求取血清或血浆,放入-20℃冰箱中保存待测。所有患者治疗前和出院前1 d各抽血一次作前后对比。

1.5 心脏超声检查

患者入院后第2天上午仰卧位静息10 min,行心脏彩色多普勒检查。超声技师不知本研究目的和分组情况,仅根据研究者要求测定相应指标值: 心率(HR)、射血分数(EF)、左室缩短分数(FS)、室间隔厚(VST)、舒张末期左室内径(LVID)、右室舒张末期横径及前后径、左室后壁厚(LVPWT)、心输出量(CO)、心脏指数(CI)、每搏量(SV)及左室质量(LVmass)。所有患者治疗前和出院前1 d重复以上指标测定,作治疗前后对照。

1.6 生化指标测定

放射免疫法测定血管紧张素转换酶(ACE)活性、血管肾素活性(PRA)、血管紧张素II(AngII)含量、醛固酮(Ald)含量、心钠素(ANF)含量、内皮素(ET)含量(ACE药盒购自海军总医院生化室,PRA药盒购自北京北方生物技术研究所,AngII、Ald药盒购自北京北方试剂研究所,ANF、ET药盒购自解放军

* 陈光辉,男,33岁,主治医师,博士研究生

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

总医院免疫技术所),计数仪为 FMJ-1847闪烁计数仪,操作严格按药盒说明书进行。

1.7 统计方法

数据资料以$\bar{x}\pm s$表示,用 PDA-2程序进行单因素方差分析。

2 结果

2.1 NYHA及心衰积分值治疗前后的变化见表1

本实验结果显示对照组分值由6.0降致5.5($P=0.05$),培哚普利治疗组分值由7.5降致4.5($P<0.05$)。CHF经治疗后显效者5例(对照组2例,治疗组3例),有效者26例(对照组9例,治疗组17例),无效者9例(对照组6例,治疗组3例)。

2.2 血流动力学治疗前后的变化见表2

对照组治疗后与治疗前相比仅 SV、CO有明显改善($P<0.05$),而培哚普利治疗后与治疗前比 SV、CO、EF、FS均有明显改善($P<0.05$),尤以 SV、CO更显著($P<0.01$)。

表1 NYHA及心衰积分值治疗前后变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Change of NYHA class and CHF score before and after treatment in CHF patients($\bar{x}\pm s$)

	Control group($n=17$)		Treatment group($n=23$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NYHA	3.02±0.21	2.80±0.30	3.20±0.43	2.31±0.45*
CHF score	6.00±0.87	5.50±0.56	7.52±1.10	4.50±0.96**

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* before treatment

表2 CHF患者心功能治疗前后的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of heart function before and after treatment in CHF patients($\bar{x}\pm s$)

	Control group($n=17$)		Treatment group($n=23$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
SV(ml)	40.20±10.20	50.80±16.4*	40.10±13.61	58.52±1.73**
CO(L/min)	4.67±1.20	5.72±2.14*	4.74±1.15	5.81±1.38**
EF(%)	33.50±3.17	43.90±4.20*	35.21±3.76	46.12±4.06**
FS(%)	19.87±1.10	21.45±3.80	23.56±4.51	27.43±5.87*
CI(L/min·m²)	3.71±0.52	4.09±0.77*	3.63±0.43	4.58±0.58*

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* before treatment

2.3 心室结构治疗前后的变化见表3

对照组治疗前后心脏大体结构无明显变化,但培哚普利治疗组治疗后 LVID、VST、LVmass均明显小于治疗前($P<0.05$),说明心脏缩小、重量减轻,但右心室治疗前后上述指标相比无明显改变。

表3 CHF患者治疗后心脏结构变化 $\bar{x}\pm s$

Tab 3 Change of cardiac architecture before and after treatment in CHF patients ($\bar{x}\pm s$)

	Control group($n=17$)		Treatment group($n=23$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
LVPWT(mm)	10.76±1.11	10.0±2.00	11.17±1.52	9.99±2.30*
LVID(mm)	60.56±8.88	58.60±9.79	59.22±9.80	53.19±8.46*
TDRV[a](mm)	25.36±2.45	26.17±6.14	26.55±5.89	24.31±6.06
ADRV[b](mm)	40.17±7.80	39.61±5.89	40.56±5.97	38.80±6.65
VST(mm)	11.80±1.56	10.67±1.97	11.97±2.21	9.87±1.90*
LVmass(g)	263.9±37.4	253.4±35.5	259.7±36.4	201.3±57.70*

*: $P<0.05$ *vs* before treatment; a transverse diameter of right ventride; b anteroposterior diameter of right ventride

2.4 治疗前后血浆 RAAS及 ANF、ET的改变见表4

对照组治疗前后血浆 AngⅡ、ET、ANF、Ald、ACE及 PRA均无显著变化($P>0.05$),而培哚普利治疗组治疗前相比 PRA上升显著($P<0.05$),AngⅡ、ET、ANF、Ald、ACE均下降非常显著($P<0.01$)。

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

表 4　CHF患者治疗前后血浆内血管活性肽及其他生化物质变化 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 4　Change of plasma vasoactive peptide and other biochemical substances level before and after treatment in CHF patients ($\bar{x}\pm s$)

	Control group (n = 17)		Treatment group (n = 23)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
AngⅡ (ng/L)	159.80± 16.51	150.60± 21.30	163.6± 48.47	89.70± 31.68**
ET (ng/L)	103.60± 22.93	92.70± 19.57	122.4± 56.82	91.50± 33.32**
ANF (ng/L)	385.7± 86.78	375.3± 78.97	305.3± 98.90	197.3± 68.54**
Ald (ng/L)	203.6± 78.40	193.9± 85.21	228.7± 52.89	125.6± 44.80**
ACE (u)	298.6± 102.3	258.2± 131.7	280.1± 78.38	147.3± 79.67**
PRA (μg/h)	7.37± 2.89	7.26± 2.50	8.56± 3.54	10.23± 3.02*

*: P < 0.05, **: P < 0.01 *vs* before treatment

3　讨论

虽然 ACEI家族已为数众多,仍有许多理由说明发展新的 ACEI制剂是正确的[3]。培哚普利是一种强效、长效的 ACEI前体药物,其活性成分为培哚普利脱脂后的代谢产物 Perindoprilat[4]。初步研究揭示了培哚普利的临床效益,但多数为对高血压治疗效果的报道[5,6]。有关培哚普利治疗 CHF的报道较少。

本研究发现常规治疗可以改善 CHF患者的 NYHA分级、减低心衰分值,但对症状及血流动力学改善程度不如培哚普利治疗组的疗效明显(P < 0.01),说明在常规治疗的基础上加用 ACEI有利于更好的改善 CHF患者的临床症状和血流动力学状态。RAAS过度激活在 CHF的发生发展中具有重要的地位,ACEI的主要作用机理是抑制 ACE的活性减少 AngⅡ和 Ald的生成,不仅减轻了后负荷,同时也减轻了前负荷,达到治疗心衰的目的。本研究结果也发现培哚普利治疗组 ACE活性治疗后与治疗前相比明显受到抑制,Ald含量明显降低(P < 0.01)。

本研究结果还发现培哚普利与常规治疗组相比可以显著的抑制左室后壁、室间隔的肥厚和左室重量的增加(P < 0.05),左室舒张末期横径治疗前后也明显减小(P < 0.05),但右室壁的厚度和腔径的大小并未受到影响(P > 0.05),这提示培哚普利的治疗意义可能还在于抑制心室重构的形成,延迟和逆转了重构向心衰演变的过程,作用部位主要在左室,对右室重构的影响较弱。Asmar等[7]研究发现口服培哚普利 4mg/d治疗一月可明显降低高血压患者左室重量,室间隔厚度和左室后壁的厚度。Michel等[8]也报道培垛普利(2mg/d)治疗冠脉结扎后大鼠两月可使左室肥厚减轻,胶原减少。以上报道与本研究结果十分相近。

ANF是由心脏产生和分泌的一种激素,具有强大的利钠和降压的作用,近来也发现 ANF在心衰的发展过程中具有重要的作用。心衰时血浆水平升高,受心房压力的调节。不仅右房左房也能分泌心钠素。ANF对 RAAS中的肾素一血管紧张素轴也存在抑制作用。心衰时 ANF的释放和降解都可导致心肌细胞 ANF贮存耗竭,血浆 ANF水平下降,对 RAAS的抑制作用减弱,心脏负荷增加,发生 CHF。本实验证明培哚普利明显降低血浆 ANF的水平(P < 0.01),常规治疗组虽也可使 ANP水平下降,但治疗前后相比无明显差异(P > 0.05)。

ET是由内皮细胞分泌的一种强烈的缩血管物质,与 AngⅡ协同作用使血管阻抗上升,恶化心脏泵血功能,在 CHF的病理生理中扮演重要的角色。本研究发现培哚普利治疗组可以使 ET明显下降(P < 0.01),而常规治疗组使 ET下降不明显。

总之,培哚普利可以改善 CHF患者的临床症状、血流动力学状态和心功能,达到治疗 CHF的目的。培哚普利治疗 CHF的机理较复杂,与抑制 RAAS激活、抑制 ET合成和减少 ANF的分泌有关。培哚普利抑制重构的形成对防治 CHF有重要的意义。培哚普利是有效的治疗 CHF的药物。

参考文献

1 顾复生.充血性心力衰竭治疗进展.中华心血管病杂志;1993;6(21):355~357

2 Bounhoure J P, Bottineau G, Lechat P *et al*. Value of perindopril in the treatment of chronic congestive heart failure. Clin Exp Hypertens (A), 1989; A11(Suppl 2): 575

3 Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE Inhibitor: A guide to selection medical. Medical Progress, 1996; 1(6): 23

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

4 Opie L H. Angiotensin converting enzyme inhibitors: Scientific basis for clinical use. Author's Publishing. House New York, 1992: 169
5 Sihm I, Schroeder A P, Aalkjoare *et al*. Normalization of media to lumen ratio of human subcutaneous arteries during antihypertensive treatment with a perindopril based regimen. Eur Heart J, 1993; 14(Suppl): 63
6 Levy B I, Michel J B, Salzmann J L *et al*. Arterial effects of ACE inhibitor in renovascular and spontaneously hypertensive rats. J Hypertens, 1988; 6(Suppl 3): S23
7 Asmar R G, Journo H J, Laiolley P J *et al*. Treatment for one year with perindopril effect on cardial mass and arterial compliance in essential hypertension. J Hypertens, 1988; 6(Suppl 3): S33
8 Michel J B, Cattion A L, Sulzmann J L *et al*. Hormonal and cardial effects of converting enzyme inhibition in rat myocardial infarction. Cire Res, 1988; 62(4): 641

(收稿: 1996-05-07;修回: 1997-01-06)
(编辑 王 红、沈锡庚)

Therapeutic effects of perindopril on congestive heart failure

Chen Guanghui, Zhu Shanjun, Yuan Yuquan (Department of Cardiology, Xinqiao Hosptial, Third Military Medical University, Chongqing, 630037)

Abstract Objective: To investigate the therapeutic effects of perindopril on congestive heart failure (CHF) and its possible mechanism. Methods: 40 patients (20 males, 20 females) with the age ranging from 21 to 77 years old (mean= 51.47) were randomized into the control group (n = 17) treated with digitalis and diuretics and the treatment group (n = 23) treated with perindopril, digitalis and diuretics. Then the changes of the following indices were observed 1) NYHA class; 2) hemodynamics and cardiac performance such as FS, EF, CI, CO and SV; 3) VST, LVID, LVPWT and LV mass; 4) plasma ANF, ANGII, Ald, ET, ACE and PRA. Results: In the treatment group, it was found that: 1) NYHA class was ameliorated; 2) the cardiac performance and hemodynamics were improved; 3) the blood RAAS was inhibited; 4) the synthesis of ANF and discharge of ET were significantly decreased. Conclusion: Perindopril is an effective agent in the treatment of CHF. Its mechanism might be to decrease the synthesis of ANF and discharge of ET besides inhibiting RAAS

Key words perindopril; congestive heart failure (CHF); renin-angiotensin-asdsterone system (RAAS)

培养黑素细胞生物学鉴定方法及选择

The method and choice of identification on biological cultivated melanocytes

钟白玉 邓 军 叶庆俏 (第三军医大学附属西南医院皮肤科) 重庆, 630038

皮肤色素障碍性疾病主要与皮肤黑素系统中的黑素细胞(MC)有关。应用细胞培养技术[1]建立 MC的体外纯培养,是研究皮肤色素障碍性疾病的重要手段。有较多方法可对体外培养的 MC进行生物学鉴定,现介绍常用的几种。

1 方法介绍

1.1 Masson-Fontana氨银法

培养 MC用 10% 甲醛固定后蒸馏水洗;室温下置入氨银液中浸染 12 h~ 18 h,蒸馏水洗;用 0.2% 氯化金水溶液增色 10 min,蒸馏水洗;用 5% 硫代硫酸钠水溶液固定 2 min,蒸馏水洗。细胞内黑素颗粒呈黑色。

1.2 DOPA染色法

将培养的 MC转种于 96孔塑料培养板内,待细胞贴壁后用 5% 甲醛固定细胞 30 min,双蒸水漂洗 3次;加入适量 0.1% 左旋多巴, 37℃孵育 4 h~ 5 h,双蒸水洗;再用 10% 甲醛固定 10 min~ 20 min后,双蒸水洗。DOPA阳性者呈黑色。照相。

1.3 免疫组化法

培养 MC经 40% 多聚甲醛固定后,一抗选用 S-100蛋白或抗 HMSA-5单抗按 SP法或 ABC法操作步骤进行染色。

(下转 26页)

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