

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2011)19-08-0680-04

血管紧张素转换酶抑制剂及 β -受体阻滞剂对瓣膜置换术后患者神经内分泌激素水平的影响

冯耀光¹, 胡建国², 朱德胜¹, 王元星¹, 贺大璞¹, 韦兵¹, 聂军¹, 龙超众¹

(1. 南华大学附属第一医院心胸外科, 湖南省衡阳市 421001; 2. 中南大学湘雅二医院心胸外科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 血管紧张素转换酶抑制剂; β -受体阻滞剂; 神经内分泌激素; 瓣膜置换术

[摘要] 目的 通过比较术后不同药物治疗组的神经内分泌激素水平的动态变化, 了解血管紧张素转换酶抑制剂及 β -受体阻滞剂对瓣膜置换术后神经内分泌激素水平的影响。方法 60名患者随机分为 A、B、C 三个药物治疗组, 分别于术前及术后不同时间测定患者血浆血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 、心房利钠多肽及醛固酮水平。结果 A 组患者术后各时间段测定的血浆血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 、心房利钠多肽及醛固酮浓度与术前相比均无明显差异。B 组患者及 C 组患者与术前相比, 术后血浆血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 、心房利钠多肽及醛固酮浓度在不同时间段均有下降; C 组与 B 组比较, 两组患者术后血浆血管紧张素 $\text{Ang}(\text{I})$ 、醛固酮浓度的下降程度并无明显差别; 血浆心房利钠多肽浓度的下降程度则有明显差异。结论 瓣膜性心脏病患者行人工机械瓣膜置换术后予以常规强心、利尿治疗之外, 辅以血管紧张素转换酶抑制剂和 / 或 β -受体阻滞剂口服治疗可以更有效的降低患者神经内分泌激素水平。

[中图分类号] R654

[文献标识码] A

Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and β -receptor Blockers on Neuroendocrine Hormones in Patients after Valve Replacement

FENG Yao-Guang¹, HU Jian-Guo², ZHU De-Sheng¹, WANG Yuan-Xing¹, HE Da-Pu¹, WEI Bing¹, NIE Jun¹, and LONG Chao-Zhong¹

(1. Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors β -receptor Blockers Neuroendocrine Hormones Valve Replacement

[ABSTRACT] **Aim** To compare the dynamic changes of neuroendocrine hormone levels on different treatment groups in order to understand the angiotensin converting enzyme inhibitor and β -receptor blockers' effect on neuroendocrine hormone after valve replacement. **Methods** 60 patients were randomly divided into A, B, C groups and were given different drugs after treatment. We took blood samples in the preoperative and different time of postoperation to determine plasma level of angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$, atrial natriuretic polypeptide, aldosterone. **Results** After valve replacement surgery, plasma angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$, atrial natriuretic polypeptide, aldosterone concentrations at all time measured compared with the preoperative levels had no significant differences in A group. But in B group and C group compared with the preoperative and postoperative 1 week, the plasma atrial natriuretic polypeptide concentrations had no significant change; plasma atrial natriuretic polypeptide concentrations measured in postoperative 2 weeks started to decline; plasma aldosterone concentrations started to decline until 4 weeks after operation; until postoperative 16 weeks the plasma angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$ concentrations in B group had a significant decrease, and in C group the plasma angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$ concentrations had significant decrease in 8 weeks after operation. Compared with B group and C group, the decreased level of plasma angiotensin $\text{Ang}(\text{I})$.

[收稿日期] 2011-03-09

[基金项目] 湖南省医药卫生科研计划课题 (B2007102)

[作者简介] 冯耀光, 医学博士, 副教授, 研究方向为胸心外科的临床研究, Email 为 fengyaog@hotmail.com。王元星, 学士, 教授, 研究方向为胸心外科的临床研究, Email 为 wyx4648@yahoo.com.cn。贺大璞, 硕士, 教授, 研究方向为胸心外科的临床研究, Email 为 sinen123@163.com。

aldosterone concentrations after operation had no significant difference, but the decreased level of plasma atrial natriuretic polypeptide concentrations in C group was better than B group. **Conclusion** Patients after mechanical heart valve replacement surgery with routine cardiocinetic, diuretic therapy, and in addition supplemented angiotensin converting enzyme inhibitor and/or β -blocker treatment can effectively reduce the neuroendocrine hormone levels.

瓣膜性心脏病在我国是发病率较高的常见疾病,其中风湿性心脏病约占瓣膜性心脏病的 70%,每年我国约有 10 余万例瓣膜疾病的患者需要置换瓣膜。瓣膜置换术后,虽然在一定程度上可以恢复患者的心功能,但由于部分患者病程较长,术前心功能较差,导致术后恢复是一个较漫长的过程。因此寻找瓣膜置换术后合理的辅助治疗手段就显得尤为重要。本研究通过比较术后不同药物辅助治疗后不同时间段测定的神经内分泌因子水平的动态变化,以分析不同药物治疗组的疗效,寻找心脏瓣膜置换术后更好的药物辅助治疗手段。

1 资料和方法

1.1 病例资料

自 2009 年 4 月~2010 年 10 月,有 60 例符合病例选择标准的患者在南华大学附属第一医院心胸外科行人造机械单瓣或双瓣置换手术。其中男 28 例,女 32 例,年龄 46.25 ± 11.59 岁。术前均经心脏彩超确诊为瓣膜性心脏病,心功能(NYHA 分级)Ⅱ~Ⅳ级,未合并其它严重疾病,均为第 1 次换瓣手术。手术后恢复顺利,无严重并发症。手术均采用浅低温($28^{\circ}\text{C} \sim 32^{\circ}\text{C}$)体外循环,中度血液稀释[红细胞压积(hematocrit HCT) $0.20 \sim 0.25$],心肌保护液用 4:1 含血晶体停跳液。手术切口为胸骨正中和右 4 或 5 肋间前外侧切口,手术具体方式由术中情况而定,可能行二尖瓣置换、主动脉瓣置换及联合瓣膜置换。同期手术包括三尖瓣成形术、左房折叠术及血栓清除术。术后在重症监护室(intensive care unit ICU)监护时间为 2.86 ± 0.87 天(2~7 天)。在手术后 24~48 h 拔除气管插管,并口服强心、利尿等药物治疗。拔除心包、纵膈或胸腔引流管之后开始口服抗凝药物华法令。

1.2 分组

入选患者随机分为 3 组: A 组术后予以利尿药、强心药治疗; B 组术后予以利尿药、强心药、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor ACEI)治疗; C 组术后予以利尿药、强心药、ACEI β -受体阻滞剂治疗。具体用量由患者的体重及用药后情况而定。

1.3 标本采集

分别于术前、术后 1 周、2 周、4 周、8 周、16 周,

在安静状态下采取患者静脉血,将血液注入含有普通抗凝剂的试管中,在 4°C 下静置 1 h。然后, $3\,000\text{ r/min}$ 4°C 下离心 10 min,分离血浆,注入含有依地酸(EDTA)加抑肽酶($50\,000\text{ ku/L}$)的空白管中保存在 -80°C 待测。

1.4 血浆含量水平测定

心房利钠多肽(atrial natriuretic polypeptide ANP)、血管紧张素 Ang^{II} (angiotensin Ang^{II})、醛固酮(aldosterone ALD)含量均采用放射免疫法测定,所需试剂盒均购自北京北方生物技术研究所。

1.5 统计分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据用 SPSS 16.0 统计软件处理,结果采用两个样本均数的 t 检验和多个样本均数间的 Dunnett- t 检验和 SNK- q 检验,检验标准 α 设为 0.05, P 值 < 0.05 时表示有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共收集有效血液标本 350 份。有 5 名患者由于术后出现并发症,故剔除出本研究。共有 55 名患者完成本次研究。

2.2 血管紧张素转换酶抑制剂及 β -受体阻滞剂降低患者血浆心房利钠多肽、血管紧张素 Ang^{II} 和醛固酮水平

行瓣膜置换术后, A 组患者术后各时间段测定的血浆 ANP(表 1)、 Ang^{II} (表 2)和 ALD(表 3)浓度与术前相比均无明显差异($P > 0.05$)。而 B 组患者及 C 组患者与术前相比,术后 1 周患者的血浆 ANP 浓度并无明显改变($P > 0.05$),术后 2 周血浆 ANP 浓度开始下降($P < 0.05$),至术后 4 周血浆 ANP 浓度明显下降($P < 0.01$),于术后 8 周及 16 周测得血浆 ANP 浓度均呈进行性下降($P < 0.01$)(表 1);血浆 ALD 浓度自术后 4 周开始下降($P < 0.05$),且此后呈进行性下降($P < 0.01$)(表 3);而血浆 Ang^{II} 浓度,在 B 组患者直到术后 16 周才开始显著下降($P < 0.01$),在 C 组患者于术后 8 周开始下降($P < 0.01$),并呈进行性下降趋势($P < 0.01$)(表 2)。而 C 组与 B 组比较,两组患者术后血浆 Ang^{II} 、ALD 浓度的下降程度并无明显差别($P > 0.05$)(表 2、3)。而血浆 ANP 浓度的下降程度则有显著差异($P < 0.01$)(表 1)。

表 1 各组患者术前及术后心房利钠肽含量比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 1 The comparison of ANP level before and after operation in three groups

分组	术前	术后 1周	术后 2周	术后 4周	术后 8周	术后 16周
A 组	0.49 \pm 0.14	0.49 \pm 0.14	0.49 \pm 0.13	0.46 \pm 0.12	0.47 \pm 0.11	0.47 \pm 0.13
B 组	0.48 \pm 0.15	0.47 \pm 0.12	0.41 \pm 0.12 ^a	0.35 \pm 0.12 ^b	0.31 \pm 0.10 ^b	0.26 \pm 0.09 ^b
C 组	0.46 \pm 0.13	0.45 \pm 0.15	0.36 \pm 0.09 ^{ac}	0.31 \pm 0.13 ^{bc}	0.25 \pm 0.05 ^{bc}	0.19 \pm 0.04 ^{bc}

a为 $P < 0.05$ 与术前相比较; b为 $P < 0.01$ 与术前相比较; c为 $P < 0.05$ 与 B 组相比较。

表 2 各组患者术前及术后血管紧张素 Ⅱ含量比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 2 The comparison of AngⅡ level before and after operation in three groups

分组	术前	术后 1周	术后 2周	术后 4周	术后 8周	术后 16周
A 组	286.73 \pm 59.50	322.24 \pm 55.48	307.02 \pm 49.72	324.11 \pm 38.58	323.14 \pm 41.08	271.31 \pm 40.60
B 组	351.06 \pm 56.23	385.29 \pm 51.89	311.90 \pm 50.93	289.19 \pm 42.42	279.79 \pm 42.23	136.69 \pm 39.31 ^a
C 组	336.88 \pm 54.08	426.28 \pm 49.06	303.45 \pm 51.15	293.61 \pm 39.32	147.55 \pm 41.32 ^a	84.04 \pm 33.04 ^a

a为 $P < 0.01$ 与术前相比较。

表 3 各组患者术前及术后醛固酮含量比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 3 The comparison of ALD level before and after operation in three groups

分组	术前	术后 1周	术后 2周	术后 4周	术后 8周	术后 16周
A 组	0.41 \pm 0.04	0.40 \pm 0.04	0.40 \pm 0.03	0.40 \pm 0.04	0.40 \pm 0.03	0.40 \pm 0.04
B 组	0.43 \pm 0.05	0.45 \pm 0.05	0.39 \pm 0.05	0.34 \pm 0.04 ^a	0.30 \pm 0.04 ^b	0.25 \pm 0.04 ^b
C 组	0.44 \pm 0.06	0.45 \pm 0.07	0.38 \pm 0.05	0.33 \pm 0.05 ^a	0.29 \pm 0.04 ^b	0.24 \pm 0.03 ^b

a为 $P < 0.05$ 与术前相比较; b为 $P < 0.01$ 与术前相比较。

3 讨 论

目前已明确, 导致心力衰竭发生发展的基本机制就是心肌重构。心肌重构是由于一系列复杂的分子和细胞机制造成心肌结构、功能和表型的变化^[1]。近年来已发现几种神经内分泌途径可导致心力衰竭加重, 并与疾病的严重程度密切相关^[2-3]。心力衰竭时神经内分泌细胞因子系统的激活, 是机体的代偿机制, 同时又是导致心室重构和心衰恶化的重要原因。其长期、慢性的激活促进心肌重构, 加重心肌损伤和心功能恶化, 形成恶性循环。针对神经内分泌过度激活的药物处理, 改进了对心力衰竭的治疗, 并可降低心力衰竭的发病率和改善其预后。目前对心力衰竭患者可用仪器检测神经内分泌因子^[4]。从 20 世纪 90 年代以来, 心衰的药物治疗策略发生了根本转变, 从过去增加心肌收缩力为主的治疗模式, 转变为目的以改善神经激素异常、阻止心肌重塑为主的生物学治疗模式, 即从短期血流动力学与药理学措施转为长期的、修复性的策略。慢性心衰的治疗目标不仅仅是改善症状, 提高生活质量, 更重要的是针对心肌重塑的机制, 防止和延缓其发展, 从而降低心衰的病死率和住院率。

人工心脏瓣膜置换手术已成为治疗心脏瓣膜病的一种重要方法, 它能明显改善患者心功能, 延长患

者的存活期。瓣膜置换术后相关的文献报道非常多, 但其关注的主要为生存率、出血事件发生率、心功能分级等指标, 而对患者体内的神经内分泌改变及是否需要应用药物辅助治疗以缩短患者术后心脏功能恢复的时间方面很少涉及。由于该病的临床特殊性, 迄今为止, 应用神经内分泌拮抗剂, 如 ACE 抑制剂、 β -受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂治疗慢性收缩性心力衰竭的长期临床试验, 均未将瓣膜性心脏病心力衰竭患者纳入研究, 因此没有证据表明, 上述药物治疗可以改善瓣膜性心脏病心力衰竭患者术后的自然恢复病程或提高存活率及生存质量。

临床研究显示, 慢性心衰患者的肾素、血管紧张素、醛固酮明显增高, 并与慢性心衰患者的预后不良显著相关^[5]。在心衰早期, 心房分泌的心房利钠肽可以引起小动脉、小静脉扩张, 排水排钠, 抑制肾素、醛固酮或血管加压素的分泌, 减少交感神经的血管收缩作用, 从而发挥机体的代偿作用, 改善心功能。而在严重心衰时, ANP 的有益作用被血管活性物质的强大血管收缩及钠潴留作用所抵消。ACEI 和 β -受体阻滞剂通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统从而减少慢性心衰患者 AngⅡ及 ALD 的产生, 进而通过负反馈机制使 ANP 的分泌减少。目前, ACEI 是公认的治疗心力衰竭的基石和首选药物^[6-7]。大量研究显示^[8-14], ACEI 对肾素-血管

紧张素-醛固酮系统的持续抑制可继而改善左心室功能,对心力衰竭者可降低肺毛细血管楔压,降低心脏充盈压,增加每搏输出量,增加左室射血分数和心脏指数;ACEI还可延缓血管壁和心室壁肥厚,长期应用可减少心肌胶原,预防心脏肥大,降低住院及死亡风险。而联合应用ACEI和 β 受体阻滞剂治疗心力衰竭的效果更佳,可以更有效的逆转心肌重构,并可以使慢性心衰患者的死亡率进一步降低^[6-15]。Rosenberg等^[16]报道同时予以ACEI及 β 受体阻滞剂治疗可以显著降低慢性心衰患者体内利钠肽的含量。但对于两种药物的用药顺序目前仍没有定论,传统观念认为ACEI治疗慢性心衰不仅在于它可阻止肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活,而且对血动力学有一定的稳定作用。在此基础上应用 β 受体阻滞剂会明显减少后者的负性肌力作用,有利于后者的应用。因此主张先用ACEI后用 β 受体阻滞剂。但是,CIBIS[®]研究结果认为在用ACEI之前首先用卡维地洛能使心功能 $\text{I}^{\circ}\sim\text{IV}^{\circ}$ 级的轻中度心衰获益更大^[14]。以上都是心血管内科循证医学的研究结果,对于外科瓣膜置换术后如何应用药物治疗,以达到更快的逆转心室的重构、更好的恢复术后的心脏功能的目的,目前的研究不多,也没有一个国际公认的术后药物辅助治疗指南。根据本组研究结果认为,在多数情况下ACEI及 β 受体阻滞剂同时合用,效果会更好,不仅可以减少两种药物的副作用,更有益于尽快使两药的药物剂量达到有效靶剂量。

在本研究中,患者术后早期神经内分泌水平较术前无明显好转,可能与术前心功能较差导致术后恢复较慢,手术、体外循环对心脏的损伤,术后早期心脏未适应正常的血流动力学状态以及药物未达到有效血药浓度等有关,至术后2周左右开始心脏逐渐适应正常的血流动力学,以及辅助药物在体内达到有效血药浓度,使机体神经内分泌逐渐改善。

本研究结果表明,瓣膜性心脏病患者行人工机械瓣膜置换术后,除给予强心、利尿常规药物治疗之外,可以予以其他药物(如ACEI及 β 受体阻滞剂等)辅助治疗,可能更有助于降低患者神经内分泌激素水平。提示瓣膜置换术后可以通过药物辅助治疗来改善神经内分泌紊乱进而抑制或逆转心肌重构,缩短瓣膜置换术后患者恢复的时间并可能提高其恢复的程度。

[参考文献]

- [1] Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure [J]. *Am J Cardiol* 1997, 80(11A): 15L-25L.
- [2] Aikawa PB, Rakesh S, Marjolein L, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease [J]. *Circulation* 2002, 106(4): 92-99.
- [3] Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure [J]. *Am J Med* 2001, 110(6): 14S-36S.
- [4] Remme WJ, Swedberg K. Diagnosis and treatment of chronic heart failure [J]. *Eur Heart J* 2001, 22(3): 1527-560.
- [5] Anavekar NS, Solomon SD. Angiotensin II receptor blockade and ventricular remodeling [J]. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005, 6(1): 43-48.
- [6] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J* 2005, 26(11): 1115-140.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2002, 30(1): 7-23.
- [8] Savioli Neto F, Magalhães HM, Batlouni M, et al. ACE inhibitors and plasma B-type natriuretic peptide levels in elderly patients with heart failure [J]. *Arq Bras Cardiol* 2009, 92(5): 320-326, 336-343, 349-356.
- [9] Schofield RS, Kline SE, Schmalz CM, et al. Early outcomes of a care coordination-enhanced telephone care program for elderly veterans with chronic heart failure [J]. *Telemed J E Health* 2005, 11(1): 20-27.
- [10] Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction [J]. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45(3): 391-399.
- [11] Shao Q, Ren B, Saini HK, et al. Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} transport and gene expression in congestive heart failure are modified by in dlapril treatment [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, 288(4): 1674-682.
- [12] Tu K, Mandani M, Kopp A, et al. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of congestive heart failure [J]. *Am J Cardiol* 2005, 95(2): 283-286.
- [13] Huggins CE, Domenighetti AA, Pedrazzini T, et al. Elevated intracardiac angiotensin II leads to cardiac hypertrophy and mechanical dysfunction in normotensive mice [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003, 4(3): 186-190.
- [14] Willenheimer R, Van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS[®]) [J]. *Circulation* 2005, 112(16): 2426-435.
- [15] 戴闻柱. 心力衰竭生物学治疗的现状和展望 [J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(10): 873-874.
- [16] Rosenberg J, Gustafsson F, Remme WJ, et al. Effect of beta-blockade and ACE inhibition on B-type natriuretic peptides in stable patients with systolic heart failure [J]. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008, 22(4): 305-311.

(此文编辑 曾学清)

[1] Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure [J]. *Am J Cardiol* 1997, 80(11A): 15L-25L.

[2] Aikawa PB, Rakesh S, Marjolein L, et al. Neurohormonal activation