

依那普利联合卡维地洛对慢性心力衰竭患者心功能、神经内分泌功能及血管内皮功能的影响研究

赵世明

【摘要】 目的 探讨依那普利联合卡维地洛对慢性心力衰竭 (CHF) 患者心功能、神经内分泌功能及血管内皮功能的影响。**方法** 选取 2012 年 3 月—2013 年 3 月平顶山市第二人民医院收治的 CHF 患者 94 例, 随机分为治疗组和对照组, 各 47 例。对照组患者在常规治疗基础上采用依那普利治疗, 治疗组患者在常规治疗基础上给予依那普利联合卡维地洛治疗, 3 个月为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。比较两组患者临床疗效, 治疗前后心功能、神经内分泌功能及血管内皮功能指标, 观察两组患者治疗期间药物不良反应发生情况。**结果** 治疗组患者临床疗效优于对照组 ($u = 2.546$, $P < 0.05$)。治疗前两组患者左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径、左心房内径、左心室射血分数及左心室短轴缩短率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组患者左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径及左心房内径小于对照组, 左心室射血分数和左心室短轴缩短率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者血浆肾素活性、血管紧张素 II 及醛固酮水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组患者血浆肾素活性、血管紧张素 II 及醛固酮水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者充血后肱动脉内径、含服硝酸甘油后肱动脉内径、反应性充血后肱动脉内径变化率及含服硝酸甘油后肱动脉内径变化率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组患者充血后肱动脉内径、含服硝酸甘油后肱动脉内径、反应性充血后肱动脉内径变化率及含服硝酸甘油后肱动脉内径变化率大于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间对照组患者不良反应发生率为 6.4%, 与治疗组的 8.5% 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 依那普利联合卡维地洛能有效改善 CHF 患者心功能、神经内分泌功能及血管内皮功能, 从而提高临床疗效, 且安全性较高。

【关键词】 心力衰竭; 卡维地洛; 依那普利; 神经内分泌系统; 内皮, 血管

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.03.006

赵世明. 依那普利联合卡维地洛对慢性心力衰竭患者心功能、神经内分泌功能及血管内皮功能的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (3): 19-22. [www.syxnf.net]

Zhao SM. Impact of enalapril combined with carvedilol on cardiac function, neuroendocrine function and vascular endothelial function of patients with chronic heart failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (3): 19-22.

Impact of Enalapril Combined With Carvedilol on Cardiac Function, Neuroendocrine Function and Vascular Endothelial Function of Patients With Chronic Heart Failure ZHAO Shi-ming. The Fourth Ward of Cardiology Department, the Second People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan 467000, China

【Abstract】 Objective To investigate the impact of enalapril combined with carvedilol on cardiac function, neuroendocrine function and vascular endothelial function of patients with chronic heart failure. **Methods** A total of 94 patients with chronic heart failure were selected in the Second People's Hospital of Pingdingshan from March 2012 to March 2013, and they were randomly divided into control group and treatment group, each of 47 cases. Patients of both groups received conventional treatment after admission, and patients of control group were given extra enalapril, while patients of treatment group were given enalapril combined with carvedilol; both groups treated for 2 courses (3 months as a course). Clinical effect, index of cardiac function, neuroendocrine function and vascular endothelial function before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions during treatment was observed. **Results** The clinical effect of treatment group was statistically significantly better than that of control group ($u = 2.546$, $P < 0.05$). No statistically significant differences of LVEDD, LVESD, LAD, LVEF or LVFS was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, LVEDD, LVESD, LAD of treatment group were statistically significantly smaller than those of control group, while LVEF and LVFS of treatment group were statistically significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). No statistically significant

differences of renin activity, Angiotensin II or aldosterone was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while renin activity, Angiotensin II and aldosterone of treatment group were statistically significantly lower than those of control group after treatment ($P < 0.05$). No statistically significant differences of brachial artery diameter after congestion or taking nitroglycerin, the change rate of brachial artery diameter after reactive congestion or taking nitroglycerin was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while brachial artery diameter after congestion and taking nitroglycerin, the change rate of brachial artery diameter after reactive congestion and taking nitroglycerin of treatment group were statistically significantly higher than those of control group after treatment ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions of control group was 6.4%, that of treatment group was 8.5%, the difference was not statistically significantly different ($P > 0.05$). **Conclusion** Enalapril combined with carvedilol can effectively improve the cardiac function, neuroendocrine function and vascular endothelial function of patients with chronic heart failure, eventually result in improvement of clinical effect, and is safe.

【Key words】 Heart failure; Carvedilol; Enalapril; Neurosecretory systems; Endothelium, vascular

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是心内科的常见病及多发病, 是大多数器质性心脏病的终末阶段^[1]。近年来, 随着我国人口老龄化进程的不断加剧、人们饮食结构及生活习惯的大幅度改变, CHF 患病人数及死亡人数进一步增加, 严重威胁患者的身心健康及生活质量, 且给社会带来沉重的经济负担^[2]。目前临床上治疗 CHF 仍以药物治疗为主, 且近年来治疗 CHF 的新型药物不断出现, 因此探寻有效治疗 CHF 的用药方案仍是临床研究热点^[3]。有研究显示, 依那普利联合卡维地洛治疗 CHF 的临床疗效较好。本研究采用依那普利联合卡维地洛治疗 CHF, 旨在探讨其对患者心功能、神经内分泌功能及血管内皮功能的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 3 月—2013 年 3 月平顶山市第二人民医院收治的 CHF 患者 94 例, 均符合 CHF 的诊断标准^[4]。排除标准: 近期有急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、严重慢性阻塞性呼吸系统疾病患者, 合并严重感染、糖尿病、恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍患者, 对本研究所用药物过敏或存在禁忌证患者。采用随机数字表法将所有患者分为治疗组和对照组, 各 47 例, 两组患者性别、年龄、病程及美国纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1), 具有可比性。患者均自愿参加本研究, 并签署知情同意书; 且本研究经平顶山市第二人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 两组患者均给予强心、利尿、扩血管、抗感染及对症支持等常规治疗。对照组患者在常规治疗基础上采用依那普利治疗: 马来酸依那普利片 (商品名: 依苏; 生产厂家: 扬子江药业集团江苏制药股份有限公司; 规格: 5 mg; 国药准字 H32026568) 初始剂量为 5 mg/次, 1 次/d, 之后每 2 周增加 1 倍剂量, 最大剂量为 20 mg/次, 3 个月为 1 个疗程。治疗组患者在常规治疗基础上给予依那普利联合卡维地洛治疗: 依那普利

用法同对照组, 卡维地洛片 (商品名: 枢衡; 生产厂家: 宁波天衡药业股份有限公司; 规格: 6.25 mg; 国药准字 H20052428) 初始剂量为 3.125 mg/次, 2 次/d, 之后每 2 周增加 1 倍剂量, 最大剂量为 25 mg/次, 3 个月为 1 个疗程。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	NYHA 心功能分级(例)		
					II级	III级	IV级
对照组	47	25/22	62.3 ± 8.6	5.2 ± 1.3	8	29	10
治疗组	47	27/20	62.3 ± 8.6	5.1 ± 1.3	9	27	11
$t(\chi^2)$ 值		0.17 ^a	0.02	0.04	0.07 ^a		
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		

注: ^a 为 χ^2 值; NYHA = 美国纽约心脏病协会

1.3 观察指标 两个疗程后比较两组患者临床疗效, 治疗前后心功能、神经内分泌功能及血管内皮功能指标, 观察两组患者治疗期间药物不良反应发生情况。

1.3.1 临床疗效判定标准^[5] 显效: 治疗后患者心功能改善 2 级以上或心功能达到 I 级标准, 患者临床症状基本消失; 有效: 治疗后患者心功能改善 1 级, 但心功能未达到 I 级标准, 临床症状有所改善; 无效: 治疗后患者心功能改善不明显, 临床症状无变化。

1.3.2 心功能检测方法 采用美国 GE 公司生产的 LOGIQ P3 彩色多普勒超声诊断仪检测患者心功能, 包括左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径、左心房内径、左心室射血分数及左心室短轴缩短率。

1.3.3 神经内分泌功能检测方法 采用化学发光免疫法检测血浆肾素活性、血管紧张素 II 及醛固酮水平, 仪器为郑州安图生物科技有限公司生产的 A2000 全自动化学发光测定仪。

1.3.4 血管内皮功能检测方法 采用高分辨率超声检

测充血后肱动脉内径、含服硝酸甘油后肱动脉内径、反应性充血后肱动脉内径变化率及含服硝酸甘油后肱动脉内径变化率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用两独立样本 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗组患者临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($u = 2.546, P < 0.05$, 见表 2)。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	47	19(40.4)	15(31.9)	13(27.7)
治疗组	47	28(59.6)	17(36.2)	2(4.2)

2.2 心功能指标 治疗前两组患者左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径、左心房内径、左心室射血分数及左心室短轴缩短率比较, 差异无统计学意义 ($P >$

0.05); 治疗后治疗组患者左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径及左心房内径小于对照组, 左心室射血分数和左心室短轴缩短率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.3 神经内分泌功能 治疗前两组患者血浆肾素活性、血管紧张素 II 及醛固酮水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组患者血浆肾素活性、血管紧张素 II 及醛固酮水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.4 血管内皮功能 治疗前两组患者充血后肱动脉内径、含服硝酸甘油后肱动脉内径、反应性充血后肱动脉内径变化率及含服硝酸甘油后肱动脉内径变化率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组患者充血后肱动脉内径、含服硝酸甘油后肱动脉内径、反应性充血后肱动脉内径变化率及含服硝酸甘油后肱动脉内径变化率大于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 5)。

2.5 不良反应 治疗期间对照组患者出现干咳 2 例、头晕 1 例, 不良反应发生率为 6.4%; 治疗组患者出现

表 3 两组患者治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of cardiac function index between the two groups before and after treatment

组别	例数	左心室舒张末期内径(mm)		左心室收缩末期内径(mm)		左心房内径(mm)		左心室射血分数(%)		左心室短轴缩短率(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	67.80 ± 13.16	60.97 ± 11.52	56.51 ± 12.32	48.85 ± 12.64	49.61 ± 10.43	38.45 ± 9.76	35.44 ± 10.65	44.25 ± 11.38	16.30 ± 9.57	21.04 ± 10.13
治疗组	47	67.83 ± 13.14	53.20 ± 8.03	56.49 ± 12.35	41.16 ± 9.22	49.63 ± 10.42	32.37 ± 8.15	35.42 ± 10.67	53.86 ± 12.70	16.32 ± 9.54	29.95 ± 11.62
t 值		0.01	3.79	0.01	3.37	0.01	3.28	0.01	3.86	0.01	3.96
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 4 两组患者治疗前后神经内分泌功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of neuroendocrine function index between the two groups before and after treatment

组别	例数	肾素活性($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)		血管紧张素 II (ng/L)		醛固酮(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	2.79 ± 0.30	1.86 ± 0.23	96.60 ± 21.39	76.35 ± 11.92	135.14 ± 16.77	133.16 ± 15.78
治疗组	47	2.76 ± 0.32	1.04 ± 0.21	96.55 ± 21.42	60.21 ± 9.54	135.19 ± 20.75	95.40 ± 16.63
t 值		0.47	18.05	0.01	7.25	0.01	11.29
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 5 两组患者治疗前后血管内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of vascular endothelial function index between the two groups before and after treatment

组别	例数	充血后肱动脉内径(mm)		含服硝酸甘油后肱动脉内径(mm)		反应性充血后肱动脉内径变化率(%)		含服硝酸甘油后肱动脉内径变化率(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	3.60 ± 0.52	3.62 ± 0.50	3.54 ± 0.42	3.57 ± 0.45	5.18 ± 3.37	7.34 ± 5.15	4.52 ± 4.16	6.27 ± 4.75
治疗组	47	3.61 ± 0.53	4.39 ± 0.78	3.52 ± 0.40	4.28 ± 0.66	5.20 ± 3.36	21.89 ± 6.74	4.53 ± 4.13	19.65 ± 5.39
t 值		0.09	5.70	0.24	6.09	0.03	11.76	0.01	12.77
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

干咳 2 例、血脂异常 2 例，不良反应发生率为 8.5%。两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.154, P > 0.05$)。以上不良反应患者均能耐受，无需用药可自行缓解。

3 讨论

CHF 是机体在静脉血回流正常情况下，由于各种致病因素导致心肌收缩和/或舒张功能障碍而使心排血量绝对或相对低于全身机体各部分组织代谢需要，具体表现为肺循环和/或体循环淤血的临床综合征^[6]，其主要病理基础是交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活及心室重塑^[7]。临床研究显示，CHF 发生及发展的基本机制是心室重塑，而抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统激活能有效逆转心室重塑，从而延缓心力衰竭进展、改善心功能^[8]。

近年来，随着医学界对心脏疾病及 CHF 发病机制的深入研究^[9]，CHF 的治疗策略已从以往改善血流动力学障碍向以阻断神经内分泌激活、改善心室重塑为主的神经内分泌调控模式转变^[10]。依那普利为血管紧张素转换酶抑制剂，能有效逆转心室肥厚，延缓心力衰竭，从而降低 CHF 患者的病死率^[11]。卡维地洛为 β 受体阻滞剂，能有效抑制机体交感神经的过度激活，降低心肌耗氧量，从而改善心功能^[12]。且卡维地洛与依那普利在治疗 CHF 时具有协同作用，不但能减轻患者临床症状，且对心室重塑具有较好的逆转作用，有利于提高患者的生存率。

本研究采用依那普利联合卡维地洛治疗 CHF，结果显示治疗组患者临床疗效优于对照组，提示依那普利联合卡维地洛治疗 CHF 的临床疗效优于单纯使用依那普利治疗。本研究进一步观察依那普利联合卡维地洛对患者心功能、神经内分泌功能及血管内皮功能的影响发现，治疗后治疗组患者左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径及左心房内径小于对照组，左心室射血分数和左心室短轴缩短率高于对照组，血浆肾素活性、血管紧张素 II 及醛固酮水平低于对照组，充血后肱动脉内径、含服硝酸甘油后肱动脉内径、反应性充血后肱动脉内径变化率及含服硝酸甘油后肱动脉内径变化率大于对照组，提示依那普利联合卡维地洛能有效改善患者心功能、神经内分泌功能及血管内皮功能。分析该机制可能为依那普利联合卡维地洛通过有效阻断神经内分泌激活、逆转心室重塑而达到改善心功能的目的，但具体机制仍需今后的研究进一步证实。

综上所述，依那普利联合卡维地洛能有效改善 CHF 患者心功能、神经内分泌功能及血管内皮功能，从而提高临床疗效，且安全性较高。

本文无利益冲突。

【延伸阅读】

高分辨率超声检测血管内皮功能步骤：患者至少休息 10 min 后测量安静时肱动脉内径，然后用袖套式充气带在肘关节以下加压至 300 mm Hg，持续 4~5 min 后突然放气，测量放气后 15 s 时血流介导的肱动脉内径；患者再休息至少 15 min，待血管完全恢复正常后于舌下含服硝酸甘油 400 μ g，3~4 min 后再次测量含服硝酸甘油后肱动脉内径。
反应性充血后肱动脉内径变化率 = (血流介导的肱动脉内径 - 安静时肱动脉内径) / 安静时肱动脉内径 $\times 100\%$ ；含服硝酸甘油后肱动脉内径变化率 = (含服硝酸甘油后肱动脉内径 - 安静时肱动脉内径) / 安静时肱动脉内径 $\times 100\%$ 。

参考文献

- [1] 吕钰, 李健华, 高希春. 当代心脏病学 [M]. 北京: 华文出版社, 2001: 13-34.
- [2] 刘丹, 谭志胜, 杨宇. 依那普利联合卡维地洛治疗老年慢性心衰的临床观察 [J]. 西南国防医药, 2011, 21 (5): 493-495.
- [3] 付文辉. 依那普利联合卡维地洛治疗 80 例老年慢性心衰的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6 (18): 80-81.
- [4] 王吉耀. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 181-182.
- [5] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (12): 1076-1095.
- [6] 陈伟泉. 厄贝沙坦联合卡维地洛治疗慢性心衰的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8 (10): 16-18.
- [7] 黄炜, 吴建东. 卡维地洛与依那普利联合治疗老年慢性心衰的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31 (24): 4890-4891.
- [8] 张海燕, 张红, 王自强. 卡托普利联合卡维地洛治疗慢性心衰疗效分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11 (12): 2816-2817.
- [9] 胡兵. 卡维地洛对慢性心衰左心功能的影响及临床疗效 [J]. 中国伤残医学, 2014, 22 (8): 116-117.
- [10] 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) III [J]. Circulation, 2005, 112 (16): 2426-2435.
- [11] 倪生, 张育英, 赵生家, 等. 依那普利联合卡维地洛治疗老年慢性心衰的临床观察 [J]. 内蒙古医学杂志, 2011, 43 (1): 48-49.
- [12] Bozkurt B, Bolos M, Deswal A, et al. New insights into mechanisms of action of carvedilol treatment in chronic heart failure patients—a matter of time for contractility [J]. J Card Fail, 2012, 18 (3): 183-193.

(收稿日期: 2015-11-16; 修回日期: 2016-03-12)

(本文编辑: 谢武英)