

## · 专题笔谈 ·

## 血管紧张素受体阻滞剂在心力衰竭治疗中的作用及地位

孙宁玲 喜杨

充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 是各种心脏病终末发展的一种结局,由心肌梗死或其他心血管疾病等多种因素引起,具有很高的致残率及病死率。各个阶段心力衰竭患者的健康和生活质量都受到很大影响,随着病情进展,患者的生存期明显缩短。因此,对心力衰竭的防治已成为近年来临床心脏病学家关注和研究的热点。

### 1 心力衰竭的病理生理异常及血管紧张素受体阻滞剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 的作用机制

人们已逐渐认识到 CHF 是由不同心脏疾病引起的体内自分泌、旁分泌系统过度激活的一种病理生理过程。神经内分泌的激活对心脏及血管具有直接毒性作用,可增加心肌间质纤维化,使心肌细胞凋亡、坏死、促进心脏扩大和心肌重塑,导致心脏功能恶化,再进一步激活神经内分泌系统,形成恶性循环。因此,心脏重塑所致的心脏结构及功能改变是 CHF 发生发展的主要机制,而神经内分泌系统的过度激活对心脏重塑起到了十分重要的作用。

目前普遍承认肾素血管紧张素醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),特别是血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 在心衰的病理生理过程中具有重要作用。近 20 年已确立了血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting-enzyme inhibitor, ACEI) 在慢性收缩性心力衰竭治疗的重要地位。然而,ACEI 的抑制 RAAS 作用仍不完全,因为 ACEI 不能阻断非 ACE 介导的 Ang I 至 Ang II 的转换。ARBs 是一类特异性阻断 Ang II 1 型受体的药物,可阻断经 ACE 和非 ACE 途径产生的 Ang II 和 Ang II 1 受体结合,理论上它对血管紧张素有害作用的抑制比 ACEI 更加完全。ARB 具有潜在的抑制炎症相关性血管损伤的作用<sup>[1]</sup>,并还能刺激 AT2 受体,AT2 受体的激活具有抗增殖,扩血管作用,可以使血

压下降,心脏负荷得以减轻,有利于心力衰竭的治疗。ARB 对缓激肽的代谢无影响,因此不能通过提高血清缓激肽浓度,来发挥可能对心力衰竭有利的作用,然而也很少产生可能与之有关的咳嗽不良反应。

### 2 从实验动物的结果看 ARB 在心力衰竭治疗中的作用

2.1 ARB 在实验性收缩性心力衰竭中的作用 在异丙肾上腺素诱导的大鼠心衰模型中的研究发现,坎地沙坦的治疗维持了心脏的形态,但在降低毛细血管密度 D(cap)或氧化应激方面作用较小。而与硝苯地平合用后增加了 D(cap)并维持了左室心肌的超微结构,提示了这种结合可能是一种有用的治疗心衰的方法<sup>[2]</sup>。另有研究提示, $\beta$ -受体阻滞剂塞利洛尔 (celiprolol) 与坎地沙坦均可缓解心功能障碍,但两者合用的作用更强。

在心梗后心衰大鼠模型中的研究发现,奎那普利或坎地沙坦的治疗改善了心肌血流和冠脉血流储备,缓解了冠脉狭窄诱导的心衰,而且两者的合用也部分通过改善线粒体的呼吸和左室收缩功能而同样改善了心肌灌注<sup>[3]</sup>。长期合用适当剂量的雷米普利和 ARB (TCV116) 可能进一步改善心梗后的心脏重构和心脏功能。另外,群多普利或坎地沙坦均改善衰竭心脏中含量增加的钙蛋白酶 (calpain) 诱导的营养不良素相关蛋白 (DRP) 降解,从而改善血液动力学指标<sup>[4]</sup>。

在快速起搏诱导的狗心衰模型中,同单独使用坎地沙坦及依那普利相比,两者的合用明显降低了快速起搏后增加的左室僵硬度系数及胶原容积分数和胶原 I 和 III mRNA 水平,防止了心肌纤维化,并降低了左室僵硬度<sup>[5]</sup>。

另外, $\beta$ -肾上腺素受体 ( $\beta$ -AR) 脱敏是从代偿性转至失代偿性心衰的一个机制。动物实验结果表明,心梗慢性期间的 ARB 治疗改善了非梗死心肌中的  $\beta$ -AR 偶联,且不影响基础的左室功能,并可能与  $\beta$ -AR 和血管紧张素信号通过  $\beta$ -ARK1 和 PKC-epsilon 的相互作用有关<sup>[6]</sup>。在异丙肾上腺素诱导的急性左

收稿日期:2005-11-10

作者单位:100044 北京市,北京大学人民医院心内科

作者简介:孙宁玲 女,1953 年 11 月,江苏南京人,医学学士,教授,主任医师,高血压科主任,心内科副主任。Tel:010-68314422-5554

室功能障碍的狗模型中,给予奥美沙坦治疗后,发现异丙肾上腺素诱导的急性左心室功能障碍和 $\beta$ -肾上腺素脱敏几乎完全被 ARB 而仅部分被 ACEI 所预防。

**2.2 ARB 在实验性舒张性心力衰竭(diastolic heart failure, DHF)中的作用** Dahl salt-sensitive 大鼠(DS 大鼠)从 7 周龄时开始喂以含 8% NaCl 的饮食,将其作为 DHF 模型。10 周后 DS 大鼠具有明显的向心性左室肥厚和舒张功能障碍,而收缩功能正常。给予贝那普利、缬沙坦的两者联合治疗在改善左室表型变化、增加的左室内皮素 1 生成、胶原聚集、舒张功能障碍和存活等方面,较单药有效。Yoshida 等<sup>[7]</sup>也发现,与单独使用 ACEI 替莫普利相比,加用奥美沙坦显著减少了 I 和 III 型胶原蛋白的合成,较明显地抑制了心室肥厚和纤维化、心肌僵硬、血液动力学恶化,改善了舒张功能。这些益处与较大程度降低的活性氧生成、巨噬细胞浸润、转移生长因子- $\beta(1)$ 和白介素-1 $\beta$  mRNA 表达有关。

### 3 从临床研究结果看 ARB 在心力衰竭治疗中的作用

**3.1 ARB 在收缩性心力衰竭患者中的作用** ELITE (evaluation of losartan in the elderly) 研究中,共入选 722 例年龄 $\geq 65$  岁的缺血性或非缺血性心肌病心力衰竭患者。发现在常规治疗基础上,氯沙坦(剂量递增至 50 mg/d)治疗组比卡托普利(剂量递增至 150 mg/d)治疗组总死亡率低 46%,猝死率低 64%。这是当时惟一证实 ARB 优于 ACEI 的一项临床试验<sup>[8]</sup>。但随着临床实践的进展,该结果受到很大的质疑。随后公布的 ELITE II (evaluation of losartan in the elderly II) 试验中采用与 ELITE I 相同的方法,样本数扩大到了 3152 例,结果未能证实氯沙坦在降低老年心衰患者的病死率、住院率等方面优于卡托普利,但是发现氯沙坦的耐受性明显高于卡托普利组<sup>[9]</sup>。这个结果可能部分与 ACEI 具有增加缓激肽的作用,而 ARB 无此作用的现象有关。

RESOLVD (randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction) 试验的研究对象包括了 768 例 6min 步行距离 $< 500$  m 的 CHF 患者。6 个月结果显示,联合应用两种药物(坎地沙坦与依那普利,目标剂量分别为 4mg、8mg 或 16mg/d 及 10mg, 2 次/d)可有效地降低血中醛固酮的水平,增加左室的射血分数,减小左室体积,阻止左室重构的发生。用药 43 周后,与单药治疗组相比,坎地沙坦联用依那普利具有增加左心室射血分数的趋势,但是不能

减少心血管事件;单用及合用坎地沙坦的治疗减少了 $\beta$ -受体阻滞剂的使用,但是其心血管副作用均略高于单用依那普利组。该研究因而提前终止<sup>[10]</sup>。

Val-HeFT (valsartan heart failure trial) 试验研究了在常规抗心力衰竭治疗的基础上,缬沙坦对心力衰竭是否有益。入选的 5010 例 CHF 患者中,接受 ACEI 治疗者 93%,接受 $\beta$ -受体阻滞剂治疗者 36%,接受利尿剂治疗者 86%。结果表明,在已接受常规抗心力衰竭治疗的心力衰竭患者中,缬沙坦(160mg, 2 次/d)降低所有原因致死和致残事件的联合终点 13.2%,其中,显著减少因心力衰竭住院事件 27.5%。同时数个二级终点均有所改善,包括射血分数、心衰的症状和体征、生活质量,但对总死亡率无显著影响。其中未用 ACEI 者获益尤为显著,缬沙坦应用至 366 例(7%)基线时未接受 ACEI 的病人中,结果降低全因死亡的终点达 33%,降低死亡和发病的复合终点达 44%。该试验结果使缬沙坦成为第一个被 FDA 允许应用于治疗不耐受 ACEI 的心力衰竭患者的 ARB。但在 Val-HeFT 试验的亚组分析发现,在已接受 ACEI 和 $\beta$ -受体阻滞剂联合治疗的患者中,加用缬沙坦治疗后使死亡率增加了 42%,并使死亡率和发病率有增加的趋势<sup>[11]</sup>。

CHARM (candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity) 研究扩展了 Val-HeFT 研究的结果,比较了坎地沙坦(32 mg/d)在三类心衰病人中的作用,其中包括了两组 LVEF $< 40\%$  的病人。CHARM-Added 组中的 2548 名患者使用坎地沙坦或安慰剂,再加用 ACEI; CHARM-Alternative 组中的 2028 名对 ACEI 耐受不良的病人被随机分为接受坎地沙坦或安慰剂治疗。结果显示,在 CHARM-Overall 中,心血管死亡的发生率明显降低,两组低 LVEF 的 CHARM 研究中的全因死亡降低 12%。其中 CHARM-Alternative 中,坎地沙坦减少了 23% 的心血管性死亡和 CHF 住院危险,而 CHARM-Added 中也减少了 15% 的危险。CHARM 研究成功地回答了许多关于 ARB 在心衰使用中的安全性和有效性的问题,显示了坎地沙坦单独或与 ACEI 合用的临床益处<sup>[12]</sup>。该研究结果奠定了 ARB 在心衰治疗中的二线地位。

目前有两项关于心肌梗死后心力衰竭的大型研究。OPTIMAAL (optimal therapy in myocardial infarction with the angiotensin II antagonist losartan) 研究中,共纳入急性心肌梗死后 10d 内有心衰或左室功能不全的患者 5477 例(EF $< 40\%$  或 LVEDD $> 65$  mm),将患者

随机分为卡托普利治疗组(50mg/d)和氯沙坦治疗组(50mg, 3次/d)。结果与 ELITE-II 相似, 氯沙坦对所有原因的死亡、猝死或心脏骤停复苏、非致死性心肌梗死等的作用与卡托普利的作用相当, 氯沙坦的耐受性优于卡托普利。VALIANT echo(valsartan in acute myocardial infarction echo trial)试验中的 610 例近期均出现心肌梗死导致的心衰和(或)左心室收缩功能障碍(LVSD)的病人, 在心梗后 1~10d 期间开始接受缬沙坦(目标剂量 80mg, 2次/d)、卡托普利(目标剂量 50mg, 3次/d)、或缬沙坦加卡托普利治疗。20 个月, 各组间在心脏容量、EF 值、梗死长度等方面无明显差异<sup>[13]</sup>。

**3.2 ARB 在 DHF 患者中的作用** 舒张功能不全性心力衰竭(HF-PSF)约占全部心衰病例的半数, 初步估计的全球患病人数为 1500~2000 万。HF-PSF 患者通常是老年人, 多数为女性, 并多患有高血压伴糖尿病。这类患者通常有左心室肥厚和 RAAS 的激活, 因此理论上使用 ARB 是一种合理的选择。

Kasama 等<sup>[14]</sup>对 50 例非缺血性 CHF 并且 LVEF >40% 的病人给予标准治疗, 其中 25 例病人同时接受坎地沙坦, 其余 25 例同时给予安慰剂。通过 <sup>123</sup>I-MIBG 闪烁照相术的方法评估心脏交感神经活性并进行超声检查, 发现同时接受坎地沙坦治疗病人的相关指标及症状明显改善, 提示在 LVEF 正常的 CHF 病人中增加坎地沙坦的治疗能改善心脏交感神经活性和左室功能。

CHARM-Preserved 研究中, 3025 名心衰伴 LVEF >40% 的患者中, 在使用或不使用 ACEI 的基础上加用坎地沙坦或安慰剂。结果显示加用坎地沙坦可降低 CHF 住院率, 具有降低心血管发病率和死亡率的发展趋势, 但对心血管死亡无影响<sup>[12]</sup>。

目前正在进行的厄贝沙坦治疗 HS-PFS 临床研究(I-PRESERVE 研究), 是国际上首次进行的最大规模的 HF-PSF 治疗研究。该研究共纳入 4500 例老年患者, 主要观察与安慰剂的比较, 厄贝沙坦对 HF-PSF 患者生存率和降低心血管住院率方面的影响, 预计 2006 年完成, 期待这一研究能得出有价值的结果。

**3.3 如何进一步理解不同临床研究中 ARB 作用的差异性** (1)不同的基线资料可能对研究结果具有一定的影响: ① ELITE、RESOLVD、VALIANT echo 等研究的病例数远小于其他研究。② Val-HeFT、VALIANT echo 等研究中的入选年龄为 ≥18 岁的病人; CHARM 研究中各组的平均年龄达到 60 岁以上;

同时, 与 ELITE 研究相比, ELITE II 中还包括了年龄在 60~65 岁之间的病人。③ ELITE 等研究中为收缩性心力衰竭患者, 而 CHARM-Preserved 组中为 DHF 患者。④ Val-HeFT 与 CHARM 是关于慢性心力衰竭的研究, 而 VALIANT 试验研究的是急性心肌梗死后同时伴有 HF 或左心室收缩功能不全的患者。⑤ 尽管入选标准相似, 如 ELITE、ELITE II、RESOLVD、Val-HeFT 研究中均为 NYHA II~IV 级、LVEF <40% 的患者, 但是 Val-HeFT 中患者入选的 LVEF 平均为 26% 左右, 而 VALIANT 中则为 39% 左右。(2)不同的药物可能对研究结果具有一定的影响, ARB 的使用不同: ①种类不同: ELITE、ELITE II、OPTIMAAL 中为氯沙坦, Val-HeFT、VALIANT 中为缬沙坦, 而 RESOLVD、CHARM 中为坎地沙坦。②剂量不同: Val-HeFT 中的缬沙坦目标剂量为 160mg, 2次/d, 而 VALIANT 中为 80mg, 2次/d; RESOLVD 中的坎地沙坦目标剂量为 4mg、8mg、16mg, 而 CHARM 中则达到 32mg; ELITE、ELITE II、OPTIMAAL 中的氯沙坦剂量为 50mg/d, 而目前已启动 HEAAL 研究分析大剂量氯沙坦(150mg)对心力衰竭患者的益处。

ACEI 的使用不同: (1)种类不同: ELITE、ELITE II、OPTIMAAL、VALIANT 中为卡托普利, 而 RESOLVD 中为依那普利。(2)剂量不同: CHARM 和 Val-HeFT 试验中, 卡托普利的基线剂量约为 80 mg, 而 VALIANT 试验中卡托普利的目标剂量为 150 mg/d。(3)合并使用 ACEI 的时间不同: VALIANT 试验中 ARB 和 ACEI 是同时使用的, CHARM 和 Val-HeFT 试验中, 患者在接受 ARB 治疗前, 已接受 ACEI 治疗达数周、数月甚至数年。

#### 4 小 结

心力衰竭时 ARB 能否作为首选治疗药物目前还未确定, 尽管美国 FDA 已批准某种 ARB(缬沙坦)作为心衰适应证的治疗药物, 但从循证医学的数据及结果发现, 目前还不足以支持 ARB 作为慢性心衰常规的一线治疗, 但是“ARB 不良反应少、安全、依从性好”似乎成为共识。结合现有的数个大型临床研究的结果及中国、欧、美的心力衰竭治疗指南中有关 ARB 应用的论述, 认为: ARB 治疗心力衰竭有效, 但未证实优于 ACEI。多个指南建议, 对未应用过 ACEI 和能耐受 ACEI 的患者不宜用 ARB 取代; ARB 可用于不能耐受 ACEI 的心衰患者; ARB 与 ACEI 相同, 亦能引起低血压、高血钾及肾功能损害恶化; 心力衰竭患者对 β-受体阻滞剂有禁忌证时, ARB 与

ACEI 可联合应用。

### 参考文献

- 1 Wu L, Iwai M, Nakagami H, et al. Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation*, 2001, 104: 2716-2721.
- 2 Okuda N, Hayashi T, Mori T, et al. Nifedipine enhances the cardioprotective effect of an angiotensin-II receptor blocker in an experimental animal model of heart failure. *Hypertens Res*, 2005, 28: 431-438.
- 3 Sato H, Yaoita H, Maehara K, et al. Attenuation of heart failure due to coronary stenosis by ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285: H359-H368.
- 4 Takahashi M, Tanonaka K, Yoshida H, et al. Effects of ACE inhibitor and AT1 blocker on dystrophin-related proteins and calpain in failing heart. *Cardiovasc Res*, 2005, 65: 356-365.
- 5 Funabiki K, Onishi K, Dohi K, et al. Combined angiotensin receptor blocker and ACE inhibitor on myocardial fibrosis and left ventricular stiffness in dogs with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287: H2487-H2492.
- 6 Takahashi T, Anzai T, Yoshikawa T, et al. Angiotensin receptor blockade improves myocardial beta-adrenergic receptor signaling in postinfarction left ventricular remodeling: a possible link between beta-adrenergic receptor kinase-1 and protein kinase C epsilon isoform. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 125-132.
- 7 Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, et al. AT1 receptor blocker added to ACE inhibitor provides benefits at advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. *Hypertension*, 2004, 43: 686-691.
- 8 Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation Losartan in the Elderly Study. ELITE). *Lancet*, 1997, 349: 747-752.
- 9 Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 2000, 355: 1582-1587.
- 10 McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation*, 1999, 100: 1056-1064.
- 11 Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1667-1675.
- 12 Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*, 2004, 110: 2618-2626.
- 13 Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation*, 2005, 111: 3411-3419.
- 14 Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Effects of candesartan on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 661-667.

### · 专题笔谈 ·

## 血管紧张素转换酶抑制剂治疗心力衰竭的新观念

卢永昕

2005 年 9 月底, ACC/AHA 推出了最新的慢性心力衰竭治疗指南。新的指南继续沿用 2001 年分期法, 将心力衰竭分为四期: 心脏病易患期(将来发生

心力衰竭的高危人群; A 期); 有器质性心脏病无心力衰竭症状期(B 期); 有症状心力衰竭期(C 期)和顽固性终末期心力衰竭期(D 期)。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)是惟一能在这四期均能使用的药物, 既能在高危人群中预防心脏病, 又能治疗心脏病和心力衰

收稿日期: 2005-11-08

作者单位: 430022 武汉市, 华中科技大学协和医院心血管病研究所

作者简介: 卢永昕, 女, 1956 年 5 月生, 河南潢川人, 医学硕士, 教授, 主任医师, 科副主任。Tel: 027-85726840, E-mail: yongxin\_hu@yahoo.com.cn