

· 临床研究 ·

缬沙坦对老年心力衰竭患者N端脑钠肽前体及和肽素的影响

陈福生^{1*}, 蒲晓群²

(¹湖南株洲恺德心血管病医院心内科, 株洲 412000; ²中南大学湘雅医院心内科, 长沙 410008)

【摘要】目的 观察老年慢性心力衰竭(简称“心衰”)患者缬沙坦治疗前后血浆N端脑钠肽前体(NT-proBNP)及和肽素的变化, 探讨缬沙坦抑制心室重构的作用机制。**方法** 纳入2011年6月至2012年9月在湖南株洲恺德心血管病医院心内科就诊的老年慢性心衰患者99例, 随机分为治疗组(常规治疗+缬沙坦, $n=50$)和对照组(仅常规治疗, $n=49$), 分别检测两组治疗前、治疗1个月、治疗6个月, 血浆NT-proBNP、和肽素水平及心室结构功能的变化。**结果** 两组患者治疗1个月与治疗前、治疗6个月与1个月比较, 血浆NT-proBNP及和肽素水平均下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 治疗组患者治疗1个月、6个月的血浆NT-proBNP、和肽素水平与同时段对照组相比均下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗1个月, 两组患者左室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)及左心室舒张末期内径(LVEDD)与治疗前比较, 以及两组间比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗6个月, 治疗组LVEF较对照组明显升高($P<0.01$), LVESD及LVEDD较对照组明显减小(均 $P<0.01$)。**结论** 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂缬沙坦能够抑制老年慢性心衰患者血浆NT-proBNP、和肽素的分泌, 抑制神经内分泌因子, 抑制心室重构, 改善心功能。

【关键词】 心力衰竭; 缬沙坦; N端脑钠肽前体; 和肽素; 老年人

【中图分类号】 R541.6; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00178

Effect of valsartan on NT-proBNP and copeptin in elderly patients with chronic heart failure

CHEN Fu-Sheng^{1*}, PU Xiao-Qun²

(¹Department of Cardiology, Kind-cardiovascular-disease Hospital of Zhuzhou, Zhuzhou 412000, China; ²Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

【Abstract】 Objective To determine the effects of valsartan on the plasma levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and copeptin in the elderly patients with chronic heart failure (CHF), and to investigate the possible mechanism of valsartan to prevent ventricular remodeling. **Methods** A total of 99 CHF elderly patients aged from 60~81(68 ± 12) years who were hospitalized in our department from June 2011 to September 2012 were recruited in this study. They were randomly divided into 2 groups: valsartan and conventional treatment group (valsartan group, $n=50$), and conventional treatment (control group, $n=49$). The plasma levels of NT-proBNP and copeptin, and the structural function of left ventricle were measured at the baseline, 1 and 6 months after valsartan treatment. **Results** The levels of NT-proBNP and copeptin were decreased in both groups at 1 month after treatment, and more significantly at 6 months ($P<0.05$ or 0.01). Their levels were significantly lower in the valsartan treatment group than in the control group at 1 and 6 months after treatment respectively ($P<0.05$ or 0.01). No significant difference was found in the left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end systolic diameter (LVESD) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) in the 2 groups at 1 month after treatment, and between the 2 groups before and at 1 month after treatment ($P>0.05$). But at 6 months after treatment, the LVEF was significantly higher ($P<0.01$), while the LVESD and LVEDD were significantly lower in the valsartan treatment group than in the control group ($P<0.01$). **Conclusion** Angiotensin Ⅱ receptor antagonist valsartan could inhibit the secretion of NT-proBNP and copeptin in the plasma of elderly patients with CHF, and then suppresses neuroendocrine factors, prevents ventricular remodeling, and therefore improves the heart function.

【Key words】 heart failure; valsartan; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP); copeptin; elderly

Corresponding author: CHEN Fu-Sheng, E-mail: chenfusheng01@126.com

慢性心力衰竭(简称“心衰”)是一种常见的临床综合征,也是各种心脏疾病的最终结局,神经内分泌因子在心衰的发生和发展中起着重要作用。神经内分泌系统的长期、慢性激活促进心室重构是导致充血性心衰进展的病理生理基础,本文旨在检测缬沙坦使用前后老年心衰的量化指标——N端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、和肽素水平的变化,探讨其对老年慢性心衰患者NT-proBNP、和肽素的影响以及对心室重构的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2011年6月至2012年9月在湖南株洲恺德心血管病医院心内科就诊的老年慢性心衰患者,病例均符合中华医学会心血管病分会推荐的慢性心衰临床评定标准^[1]。同时排除合并以下任一情况的患者:肿瘤,内分泌疾病,肺心病及明显的肺部感染等感染性疾病,3个月内心绞痛或急性心肌梗死,肝脏疾病,糖尿病,慢性肾功能不全(尿素氮超过正常上限1倍者),肝功能明显异常(转氨酶达到正常上限的2倍者),风湿性疾病,2周内服用过非甾体类抗炎药物、糖皮质激素或抗生素类药物者,以及神经系统等疾病。最终纳入患者99例,男55例,女44例;年龄60~81(68 ± 12)岁;其中缺血性心脏病46例,扩张型心肌病9例,高血压心脏病32例,风湿性心脏病(非风湿活动)12例。心功能分级(按NYHA标准):心功能Ⅱ级30例,Ⅲ级44例,Ⅳ级25例。

1.2 分组

入选者随机分为两组。对照组($n=49$)仅给予常规治疗,包括抗凝、抗血小板、硝酸酯类、利尿剂、 β 受体拮抗剂等,根据情况给予洋地黄制剂;治疗组($n=50$)在常规治疗基础上给予缬沙坦(北京诺华制药有限公司生产,商品名“代文”)口服,开始应用40mg/d,用药观察3d后,若无低血压反应,增加为80mg/d,连续用药。治疗组、对照组患者一般临床情况差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 NT-proBNP、和肽素的测定

在治疗前、治疗1个月、治疗6个月,分别于清晨空腹卧位,用EDTA抗凝管收集肘静脉血液4~5ml,立即放入4℃冰箱,并在1h内于4℃、3000r/min、离心10min,留取上层血清,集中统一编号后置于-80℃冰箱冰冻保存待测。酶联免疫吸附法测定血浆中NT-proBNP及和肽素的浓度(试剂盒:Biomedica Medizinprodukte GmbH公司,美国)。

1.4 心脏超声检查及心功能评定

所有患者于治疗前、治疗1个月及治疗6个月,采用Vivid7型心脏彩色多普勒超声仪(GE公司,美国)、辛普森法测定左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)和左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD),超声探头频率为2.5~4.0MHz。

1.5 统计学处理

采用SPSS11.0统计软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血浆NT-proBNP及和肽素水平比较

与治疗前比较,两组患者治疗1个月时血浆NT-proBNP、和肽素水平均下降(对照组:均 $P<0.05$;治疗组:均 $P<0.01$);与治疗1个月时比较,治疗6个月时的血浆NT-proBNP、和肽素水平也进一步下降(均 $P<0.05$);治疗组治疗1个月、6个月的血浆NT-proBNP、和肽素水平均低于同时段的对照组(治疗1个月:均 $P<0.01$;治疗6个月:均 $P<0.05$)。详细结果见表1。

2.2 治疗前后左心室结构及心功能比较

治疗1个月,两组患者LVEF、LVEDD和LVESD与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1个月时,治疗组与对照组比较差异也无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月时,治疗组LVEF较对照组明显升高($P<0.01$),LVESD和LVEDD均明显减小(均 $P<0.01$;表2)。

2.3 两组不良反应情况

对照组未出现明显不良反应,治疗组有2例服用缬沙坦过程中出现低血压、不能耐受而退出试验。

3 讨论

老年慢性心衰是一个复杂的病理生理过程,神经内分泌的激活与过代偿,细胞因子网络的调节紊乱,共同促进心衰进展。2001年ACC/AHA的心衰指南提出根据病史、心功能(NYHA)分级及心脏超声检查将心衰分成A、B、C、D四个阶段^[2]。临床医生急需一种更简易、经济且准确的方法来协助心衰的诊断。2007年欧洲心脏病协会提出的心衰指南第一次将血浆脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)

表1 两组治疗前后血浆NT-proBNP及和肽素水平

Table 1 Plasma levels of NT-pro BNP and copeptin before and after treatment in two groups (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

Time point	NT-proBNP		Copeptin	
	Control group(n = 49)	Valsartan group(n = 50 [*])	Control group(n = 49)	Valsartan group(n = 50 [*])
Before treatment	1186.5 ± 647.5	1189.6 ± 648.8	235.32 ± 46.37	233.78 ± 47.46
1 month after treatment	778.6 ± 566.6 [#]	456.8 ± 426.0 ^{##△△}	178.56 ± 41.36 [#]	90.68 ± 31.72 ^{##△△}
6 months after treatment	574.8 ± 476.8 [#]	325.6 ± 228.6 ^{##△}	99.58 ± 28.58 [#]	52.78 ± 21.38 ^{##△}

Valsartan group: valsartan and conventional treatment group; Control group: conventional treatment group; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. ^{*}Two patients in the treatment group withdrew from the study after receiving treatment. Compared with the same group of former period, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; Compared with the control group, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

表2 两组患者治疗前后左心室结构及心功能测定

Table 2 Structural function of left ventricle and cardiac function before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Time point	LVEF(%)		LVESD(mm)		LVEDD(mm)	
	Control group (n = 49)	Valsartan group (n = 50 [*])	Control group (n = 49)	Valsartan group (n = 50 [*])	Control group (n = 49)	Valsartan group (n = 50 [*])
Before treatment	34.5 ± 5.5	35.5 ± 6.3	42.5 ± 7.5	43.5 ± 8.8	56.5 ± 7.3	56.3 ± 7.2
1 month after treatment	37.5 ± 6.5	40.5 ± 6.5	42.3 ± 7.3	41.6 ± 5.8	55.6 ± 7.2	54.8 ± 7.3
6 month after treatment	40.5 ± 5.5	52.5 ± 7.2 ^{△△}	41.1 ± 6.8	34.8 ± 5.6 ^{△△}	54.3 ± 5.4	46.2 ± 5.5 ^{△△}

Valsartan group: valsartan and conventional treatment group; Control group: conventional treatment group; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVESD: left ventricular end systolic diameter; LVEDD: left ventricular end diastolic diameter. ^{*}Two patients in the treatment group withdrew from the study after receiving treatment. Compared with the control group, ^{△△} $P < 0.01$

水平作为一个心衰诊断的客观指标^[3]。BNP是神经内分泌激活中的一个重要因素, BNP为32个氨基酸的多肽, 要由心室合成, 最初合成的是含134个氨基酸的BNP前体, 它在切去N端26个氨基酸信号序列后, 在血液循环中继续被内肽酶切割为N端含76个线性氨基酸(即NT-proBNP)和C端含32个环状具有生物活性氨基酸(即BNP)。正常时只有少量NT-proBNP/BNP分泌入血循环, 在血循环中可检测到它们的存在。当心脏负荷增加或心室扩大时, 心肌细胞受牵拉而触发NT-proBNP/BNP快速合成并释放入血循环, 具有利尿、排钠、舒张血管、抑制交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的作用^[4]。BNP和NT-proBNP等摩尔释放, 但NT-proBNP的分子量较大, 没有清除受体, 主要通过肾脏排泄, 半衰期较长, 故NT-proBNP血清浓度高于BNP, 可能是反映心功能更加敏感的指标^[5,6]。NT-proBNP是目前被公认与心衰患者心功能指标和预后相关的指标^[3]。

精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)是心衰过程中引起钠水潴留的关键物质。AVP可通过影响去甲肾上腺素和血管紧张素(angiotensin, Ang)Ⅱ而加重心衰。但AVP相对不稳定, 临床测量困难。而和肽素与其同源、等摩尔分泌, 具有稳定、易测量的特点, 因此和肽素作为AVP替代物在临床上有更广泛的应用价值, 正越来越为广大研究者们所关注。Stoiser等^[7]对268例心衰患者进行了15.8个月的随访, 测定了血浆和肽素和BNP的水平, 研究结果

发现: 和肽素对心衰患者的再住院和死亡等预后的判断方面有很好的预测价值。Gegnhuber等^[8]对137例急性加重期心衰患者进行了1年的随访, 以全因死亡率作为研究的终点, 结果显示和肽素在对心衰患者预后的判断方面与BNP有着相似的效果。Neuhold等^[9]对786例心衰患者进行1年的随访发现, 和肽素是NYHA心功能分级Ⅱ~Ⅲ级患者病死率的最强预测因子。对于NYHA Ⅳ级的心衰患者, 虽然血清BNP水平对病死率的预测作用较强, 但和肽素仍旧可以提供较大的预测价值。因此, 在有衰症状的老年患者中, 联合检测和肽素和NT-proBNP水平有助于对老年心衰患者预后的判断^[10]。

血浆NT-proBNP、和肽素水平升高是慢性心衰的病理特征, 可以作为临床反映神经内分泌细胞因子的激活程度的血清学指标, 神经内分泌细胞因子不仅损害心肌细胞, 加重心脏负荷, 影响血流动力学, 而且与心肌重构密切相关, 对心衰的进展起着重要作用。本实验结果显示缬沙坦有可以显著降低老年心衰患者NT-proBNP、和肽素水平, 抑制神经内分泌因子。RAAS的激活在心衰的发生、发展中起着重要作用, 阻断RAAS将对患者产生非常有益的效果^[11]。然而, 心肌内仅有20%的AngⅡ通过转换酶途径产生, 其余约80%是通过胃促胰酶、肽链内切酶等非转换酶产生, 因此, 血管紧张素转换酶抑制剂类药物并不能完全阻断AngⅡ的生物学作用, 易引起醛固酮逃逸^[12]。缬沙坦是一种非肽类AngⅡ受体拮抗剂^[13], 可阻断经转换酶途径和非转换酶途径产生的AngⅡ与AngⅡ-1型受体(angiotensinⅡ type 1

receptor, AT1R) 结合, 能阻断所有 Ang II 与 AT1R 结合, 更具选择性地阻断 RAAS 的末端, 阻断效应更全面、更显著, 有效地抑制 Ang II 的醛固酮现象。AT1R 的抑制使体内肾素和 Ang II 作用于 Ang II -2 型受体, 使其活性增强, 拮抗 AT1R 的作用, 抑制平滑肌细胞迁移与增殖, 对抗心脏和血管重构, 延迟或逆转心肌肥厚, 降低左室质量指数及 LVEDD, 改善心功能及临床症状。本研究结果证实缬沙坦治疗 6 个月后, 治疗组 LVESD 及 LVEDD 明显降低, LVEF 明显升高, 与对照组相比, 差异具有统计学意义, 说明缬沙坦有良好的抗心室重构作用。

本研究发现缬沙坦降低 NT-proBNP、和肽素水平的作用在治疗 1 个月时最明显, 而 LVESD 及 LVEDD 明显降低, LVEF 明显升高, 在治疗 6 个月时最显著, 说明缬沙坦抑制 NT-proBNP 及和肽素分泌, 抑制神经内分泌因子, 更能完全、有效地阻断 Ang II, 抑制心室重构, 明显改善老年心衰患者的预后。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Rutten FH, Hoes AW. B-type natriuretic peptide assays for detecting heart failure in the elderly: same value as those in the younger[J]. Int J Cardiol, 2008, 125(2): 161-165.
- [3] 毛 懿, 杨 宏, 张 炜, 等. 急性失代偿充血性心力衰竭患者氨基端脑钠肽前体水平与血流动力学参数间的相关性分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(1): 46-49.
- [4] 刘 泽, 吴 军, 冯德光, 等. 老年慢性心力衰竭患者血浆脑钠肽、D-二聚体和纤维蛋白原浓度变化[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(4): 363-364.
- [5] Moro C, Berlan M. Cardiovascular and metabolic effects of natriuretic peptides[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2006, 20(1): 41-49.
- [6] Troughton RW, Richards M. B-type natriuretic peptides: applications for heart failure management in 2005[J]. Intern Med J, 2005, 35(7): 377-379.
- [7] Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure[J]. Eur J Clin Invest, 2006, 36(11): 771-778.
- [8] Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional, pro-adrenomedullin, and copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure[J]. J Card Fail, 2007, 13(1): 42-49.
- [9] Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(4): 266-272.
- [10] Alehagen U, Dahlstrom U, Rehfeld JF, et al. Association of copeptin and N-terminal proBNP concentration with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure[J]. JAMA, 2011, 305(20): 2088-2095.
- [11] 张华瑞. 心力衰竭的药物治疗研究进展[J]. 疑难病杂志, 2009, 8(3): 189.
- [12] 曲辅政, 孙书勤, 姜泽强, 等. 缬沙坦对心力衰竭家兔肌质网钙 ATP 酶表达及功能的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(04): 348-352.
- [13] 庄海舟, 沈璐华, 段美丽, 等. 缬沙坦对脓毒症大鼠心肌损伤保护的实验研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2007, 6(5): 342-346.

(编辑: 胡晓晖)