

非诺贝特联合贝那普利治疗扩张型心肌病 并发慢性心力衰竭的临床研究

陈红霞¹ 刘如泉¹ 赵丽斌¹

[摘要] 目的:观察非诺贝特联合贝那普利对扩张型心肌病并发慢性心力衰竭的临床疗效。方法:将 62 例患者随机分成对照组和观察组,对照组给予常规心力衰竭治疗(地高辛、利尿剂、 β 受体阻滞剂)及贝那普利,观察组在对照组基础上加服非诺贝特。随访患者 120 d,主要观察指标:NYHA 分级、左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、三酰甘油(TG)及尿酸(BUA)等。结果:治疗后 120 d,两组 NYHA 分级、LVEF、LVEDD 均较治疗前明显改善(均 $P < 0.05$);与对照组相比,观察组 NYHA 分级、LVEF、LVEDD 及 TG、BUA 水平改善更明显(均 $P < 0.05$)。结论:非诺贝特联合贝那普利能够改善扩张型心肌病并发心力衰竭的预后,延缓慢性心力衰竭的发展。

[关键词] 扩张型心肌病;心力衰竭;非诺贝特;贝那普利

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.02.007

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

Effect of combined fenofibrate and benazepril on dilated cardiomyopathy with chronic heart failure

CHEN Hongxia LIU Ruquan ZHAO Libin

(Department of Cardiology, Hankou Hospital of Wuhan, Wuhan, 430012, China)

Corresponding author: CHEN Hongxia, E-mail: 252486826@qq.com

Abstract Objective: To observe the effects of Fenofibrate and Benazepril on DCM (Dilated Cardiomyopathy) with chronic heart failure. **Method:** The 62 patients with DCM and chronic heart failure were divided randomly into A group (control group, $n=31$, only treated with digitoxin, β receptor blocker and Benazepril), and B group (test group, $n=31$, treated with Fenofibrate more than A group). **Result:** After 120 days of treatment, NYHA, LVEF, LVEDD, TG and BUA are improved more significantly in the patients of B group than those of A group. **Conclusion:** Fenofibrate and Benazepril could improve the prognosis of the patients with DCM and chronic heart failure and delay the development of chronic heart failure.

Key words dilated cardiomyopathy; chronic heart failure; fenofibrate; benazepril

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是心肌疾病中最常见的一种类型,其发病机制目前尚未完全阐明,但结局往往出现心力衰竭(心衰)。传统治疗 DCM 并发慢性心衰常采用强心、利尿、对症治疗,然而效果不甚理想。随着近年来研究的不断进展, β 受体阻滞剂已经成为治疗 DCM 并发心衰的基础药物^[1]。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)对改善慢性心衰的预后肯定作用,已经纳入常规治疗药物^[2]。有研究表明,非诺贝特治疗能够改善心衰时的能量代谢,使患者获益^[3]。本研究观察在常规治疗基础上加用非诺贝特治疗 DCM 并发慢性心衰的效果。

1 对象与方法

1.1 对象

选择我院心内科 2008-10-2011-10 收治的典型 DCM 并发慢性心衰的患者 62 例,其中男 32 例,

女 30 例,年龄 28~65 岁,平均年龄 45 岁,均符合 1995 年 WHO/ISFC 标准提出的心肌病分类和定义。将患者随机分为对照组(31 例)和观察组(31 例),两组性别、年龄、心功能分级及基础心脏病构成差异无统计学意义。纳入标准:①心功能 NYHA II~III 级,超声心动图左室射血分数(LVEF) < 45%;②心衰病史 ≥ 2 个月;③年龄不限;④均无使用 β 受体阻滞剂和 ACEI 的禁忌证。排除标准:冠心病、高血压病、糖尿病及瓣膜病所致慢性心衰。

1.2 方法

对照组给予常规抗心衰治疗(地高辛、利尿剂、 β 受体阻滞剂)及贝那普利(洛丁新,北京诺华制药有限公司),观察组在对照组基础上加服非诺贝特(力平之,法国利博福尼制药公司生产)。地高辛 0.125~0.250 mg/d;倍他乐克 12.5~50.0 mg/d;双氢克尿噻 12.5~25.0 mg/d 或速尿 10~20 mg/d,随尿量、体重及症状改变,随时调整给药次数;贝那普利 10~20 mg/d,均从小剂量开始,逐渐加量,

¹ 武汉市汉口医院总院区心内科心功能室(武汉,430012)
通信作者:陈红霞, E-mail: 252486826@qq.com

使收缩压不低于 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。观察组在对照组基础上加用非诺贝特胶囊 200 mg/次,每晚 1 次,待症状明显改善后停用地高辛。随访 120 d。

1.3 观察指标

所有病例从用药开始,均禁止重体力劳动。起初每周观察,1 个月后为每月观察。观察指标包括:临床心功能评估(按 NYHA 分级标准),LVEF、左室舒张末期室内径(LVEDD);三酰甘油(TG)、尿酸(BUA);血常规、肝肾功能、电解质、肌酸激酶等常规检测。

1.4 统计学处理

实验数据使用 SPSS15.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用方差分析;两组间比较用 *t* 检验,心功能变化单项有序资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组均无因不良反应而退出研究的患者,观察期间均能积极配合治疗,治疗前后一般临床资料见表 1。

3 讨论

DCM 是一种以心室扩张和心肌收缩功能损害为特点的心肌疾病,并发慢性心衰患者有多种内源性的神经内分泌和细胞因子长期激活(如交感活性、RAAS 系统、精氨酸加压素、内皮素、生长激素、前列腺素、利钠肽等),促进心脏重构,加重心肌损伤和心功能恶化。因此在治疗心衰中,阻断这些神经内分泌系统过度激活,阻断心肌重构显得非常必要^[4]。

本研究结果显示,在治疗后 120 d,观察组的 NYHA 分级、LVEF、LVEDD 及 TG、BUA 水平,改善程度明显优于对照组。贝那普利是 ACEI 的一种,在慢性心衰的治疗中主要通过以下几种机制发挥作用:①阻断血管紧张素 I 转化成血管紧张素 II(Ang II),使循环和组织中的 Ang II 减少,从而发挥舒张血管、降低外周阻力的作用,减轻心脏后负荷,减少心肌做功;同时减少醛固酮的生成,减轻

水钠潴留和心脏前负荷^[5-6]。②抑制缓激肽的降解,升高循环中缓激肽的水平。缓激肽具有舒张血管的功能,其水平升高可以舒张血管,减轻心脏负荷。

单独使用贝那普利治疗心衰可能还无法取得令人满意的疗效,而在该药的基础上联合使用非诺贝特可明显加强其疗效。非诺贝特改善血脂、UA 水平及心衰症状的机制如下:①改善血脂水平:非诺贝特是一种前体药,在体内转变为具有药理学活性的代谢物非诺贝特酸而发挥效应,不仅能通过增加肝酯酶和脂蛋白酶活性,加速极低密度脂蛋白降解,从而显著降低血清中 TG 水平,而且可通过激活过氧化物酶增殖物激活受体 α (PPAR α)起到调节血脂的作用^[7]。②改善 UA 水平:慢性心衰患者 UA 增多的机制是由于内皮氧化酶活性增加,黄嘌呤氧化酶促进嘌呤转化为 UA 的作用增强^[8]。有研究表明,非诺贝特可以通过促进 UA 排泄来降低 BUA 浓度,其机制可能是非诺贝特衍生物通过肾脏旁途径增加嘌呤及 UA 碎片的清除,从而降低 BUA 的水平^[9]。③改善心衰时的能量代谢:PPAR α 属于核受体超家族,是一种配体依赖的转录因子,在调节心肌能量代谢中发挥重要的作用^[10]。心肌能量底物的变化和代谢途径的改变,可导致心脏结构的变化和心功能的下降,最终可引起心衰^[10]。PPARs 是调节心肌能量代谢的节点,尤其 PPAR α 是许多糖脂代谢酶蛋白的靶基因。心肌 PPAR α 表达下降在心肌底物和能量代谢紊乱中起重要作用。非诺贝特活化 PPAR α 后能上调脂肪酸氧化酶基因表达,增加脂肪酸氧化,降低血清和心肌组织中游离脂肪酸的含量,改善心肌供能,减轻心肌损伤^[10]。Yang 等^[11]研究心肌梗死后心衰动物模型,发现非诺贝特可以激活 PPAR α 基因,介入心肌能量重构的发展,改善线粒体的结构功能和底物利用,参与缺血心肌的脂肪酸氧化和能量代谢,增加心肌线粒体的脂肪酸 β 氧化,抑制缺血后心肌的能量重构,延缓心衰进展。

表 1 对照组与观察组治疗前后临床指标的变化

组别	NYHA 分级/例				LVEF/%	LVEDD/mm	TG/(mmol·L ⁻¹)	BUA/(μ mol·L ⁻¹)
	I	II	III	IV				
对照组(31 例)								
治疗前	0	12	19	0	36.2 \pm 5.5	68.0 \pm 5.6	2.6 \pm 0.4	542.0 \pm 79.1
治疗后 60 d	0	13	16	2 ²⁾	39.5 \pm 6.6	64.0 \pm 4.5	2.7 \pm 0.6	512.0 \pm 63.5
治疗后 120 d	1 ²⁾	18 ²⁾	9 ²⁾	3 ²⁾	43.7 \pm 4.9 ²⁾	61.0 \pm 5.1 ²⁾	2.8 \pm 0.5	467.0 \pm 77.4
观察组(31 例)								
治疗前	0	12	19	0	35.7 \pm 5.8	67.0 \pm 6.2	2.7 \pm 0.5	552.0 \pm 85.2
治疗后 60 d	0	16	15	0	42.5 \pm 6.1 ²⁾	63.0 \pm 5.1 ²⁾	2.0 \pm 0.3 ¹⁾²⁾	402.0 \pm 76.6 ¹⁾²⁾
治疗后 120 d	4 ¹⁾²⁾	20 ²⁾	7 ²⁾	0 ¹⁾²⁾	48.3 \pm 5.6 ¹⁾²⁾	57.0 \pm 5.8 ¹⁾²⁾	1.8 \pm 0.4 ¹⁾²⁾	323.0 \pm 65.8 ¹⁾²⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与同组治疗前比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

白细胞介素-27 在 小鼠病毒性心肌炎中的表达*

黄凯¹ 孔清¹ 潘晓芬¹ 赖文盈¹ 石昌荆¹ 伍伟锋¹

[摘要] 目的:研究小鼠病毒性心肌炎(VMC)模型中白细胞介素(IL)-27 基因和蛋白的表达,探究其在 VMC 发病中的作用及意义。方法:VMC 组用柯萨奇病毒 B3(CVB3)感染 Balb/c 小鼠建立 VMC 模型,注射 100TCID₅₀ 病毒液 0.1 ml;对照组注射等量磷酸盐缓冲液(PBS)。在注射后的第 0、1、2、3、4 和 6 周应用逆转录-聚合酶链反应检测两组小鼠心肌组织中 IL-27 亚基 p28 及 EB13 的 mRNA 表达,酶联免疫双夹心抗体法检测血清中 IL-27 蛋白的表达。结果:与对照组比较,VMC 组小鼠心肌组织中 IL-27 p28 mRNA 水平自第 1 周开始升高,第 2 周时达峰值,并至少维持至第 6 周(均 $P < 0.05$);VMC 组第 1~6 周各时点血清 IL-27 蛋白均明显高于对照组(均 $P < 0.05$);与对照组同时点比较,VMC 组各时点小鼠心肌组织中 IL-27 EB13 mRNA 差异均无统计学意义。结论:IL-27 在 VMC 小鼠中高表达,提示 IL-27 可能参与 VMC 的发病机制。

[关键词] 病毒性心肌炎;白细胞介素-27

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.02.008

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Expressions of IL-27 in the coxsackievirus B3-induced mice viral myocarditis

HUANG Kai KONG Qing PAN Xiaofen LAI Wenyin SHI Changjing WU Weifeng

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Cardiovascular Institute, Nanning, 530021, China)

Corresponding author: WU Weifeng, E-mail: wucna65@163.com

Abstract Objective: To investigate the expression of interleukin-27 (IL-27) in the coxsackievirus B3-induced mice viral myocarditis (VMC). **Method:** BALB/c mice were intraperitoneally infected with CVB 3 for establishing

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81160032)

¹ 广西医科大学第一附属医院心内科 广西心血管病研究所(南宁,530021)

通信作者:伍伟锋, E-mail: wucna65@163.com

一般而言,非诺贝特耐受性良好,大多数不良反应在停药后可逆转,但在其与他汀类药物合用以及在肾脏疾病患者中用药时,应高度重视安全性问题^[12]。

参考文献

[1] HUANG W Y, SUN M. The mechanism of beta-blockade on treating the congest heart failure[J]. J Clin Cardiol (China), 2002, 18: 137-137.

[2] LEUSCHNER F, PANIZZI P, CHICO-CALERO I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction[J]. Circ Res, 2010, 107: 1364-1373.

[3] FINCK B N, CHINETTI G, STAELS B. PPARs/RXR in cardiovascular physiology and disease[J]. PPAR Res, 2008, 2008: 173780. doi:10.1155/2008/173780.

[4] 胡大一, 吴彦. 规范心力衰竭治疗加强患者管理[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(6): 495-497.

[5] LEUSCHNER F, PANIZZI P, CHICO-CALERO I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction[J]. Circ Res, 2010, 107: 1364-1373.

[6] HAEMMERLE G, MOUSTAFA T, WOELKART G, et al. ATGL-mediated fat catabolism regulates

cardiac mitochondrial function via PPAR- α and PGC-1 [J]. Nat Med, 2011, 17: 1076-1085.

[7] STAELS B, DALLONGEVILLE J, AUWERX J, et al. Mechanism of action of fenofibrate on lipid and lipoprotein metabolism[J]. Circulation, 1998, 98: 2088-2088.

[8] LANDMESSER U, SPIEKERMANN S, DIKALOV S, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthineoxidase and extracellular superoxide dismutase[J]. Circulation, 2002, 106: 3073-3081.

[9] FEHER M D, HEPBURN A L, HOGARTH M B, et al. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout [J]. Rheumatology, 2003, 42: 321-351.

[10] YUAN J, WU J, HANG Z G, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor A activation in acute myocardial damage induced by isoproterenol in rats[J]. Chin Med J, 2008, 121: 1569-1573.

[11] YANG Y Y, LB F, WU Q, et al. Effects of fenofibrate on the myocardial energy metabolism during heart failure in the rat model of myocardial infarction [J]. Chin J Hypertens, 2011, 19: 129-133.

[12] 程凯, 徐珽, 唐尧, 等. 非诺贝特致不良反应分析[J]. 华西医学, 2010, 25(8): 1536-1538.

(收稿日期:2013-09-17 修回日期:2013-11-14)