

托伐普坦治疗心肌梗死后左心室功能不全的疗效观察

李文峰¹ 张丹丹² 刘佳³ 夏纪田¹ 林玉璧¹ 李自成¹

[摘要] 目的:研究托伐普坦对心肌梗死后左心室功能不全的疗效,初步探讨其作用机制。方法:随机选取心肌梗死后 10 周的患者共 120 例,和健康体检人员 30 例,分别为心梗组和健康对照组,将心梗组随机分为 4 个亚组,即安慰剂组、呋塞米治疗组、托伐普坦治疗组和呋塞米+托伐普坦治疗组。所有参与者均行体格检查及超声心动图检查,并抽取静脉血以测定相关生化指标。结果:给药 4 周后,与安慰剂组相比,托伐普坦治疗组和托伐普坦+呋塞米治疗组的血利钠肽(BNP)均显著降低($P<0.05$),左室舒张末期内径和收缩末期内径均显著降低($P<0.05$),左室射血分数明显改善($P<0.05$)。与安慰剂组相比,对照组的心室重量/体重比值均明显降低($P<0.05$),托伐普坦组和托伐普坦+呋塞米治疗组亦显著降低($P<0.05$)。但与安慰剂组相比,呋塞米治疗组的上述指标无明显统计学差异($P>0.05$)。结论:托伐普坦可改善心肌梗死后左心功能不全,并有抑制心肌重构的作用。

[关键词] 托伐普坦;左心室功能不全;心肌梗死;心肌重构

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.07.013

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Effect of tolvaptan on left ventricular dysfunction after myocardial infarction

LI Wenfeng¹ ZHANG Dandan² LIU Jia³ XIA Jitian¹ LIN Yubi¹ LI Zicheng¹

(¹Department of Cardiology, the First Hospital of Jīnan University, Guangzhou, 510630, China; ²Anatomy and Embryology Staff Room, Medical College, Jīnan University; ³Department of Respiration, the Second People's Hospital in Guangdong Province)

Corresponding author: LI Zicheng, E-mail: 1099293158@qq.com

Abstract Objective: To study the effects of tolvaptan on left ventricular dysfunction after myocardial infarction and explore the potential mechanisms. **Method:** There are 120 patients 10 weeks after myocardial infarction and 30 healthy subjects were included in this study. Patients with MI were divided into four subgroups, including placebo group, furosemide group, tolvaptan group, furosemide and tolvaptan group. All the participants underwent physical and echocardiographic examinations. Meanwhile, fasting blood was collected to determine the biochemical parameters. **Result:** Four weeks after medication, compared with placebo group, the levels of BNP in plasma were significantly reduced in tolvaptan group ($P<0.05$) and furosemide and tolvaptan group ($P<0.05$). Similarly, LVEDd and LVESd were significantly reduced in tolvaptan group ($P<0.05$) and furosemide and tolvaptan group ($P<0.05$), while LVEF was significantly increased and LVM/WT was significantly reduced in tolvaptan group ($P<0.05$) and furosemide and tolvaptan group ($P<0.05$). However, compared with the placebo group, there is no significant change of all the above parameters. **Conclusion:** Tolvaptan may improve left ventricular dysfunction and myocardial remodeling after myocardial infarction.

Key words tolvaptan; left ventricular dysfunction; myocardial infarction; myocardial remodeling

据报道,晚期慢性心力衰竭(心衰)的患者中,与心功能受损指标相比,肾功能受损指标(肾小球滤过率)能更强地预测死亡,且后者与 N-末端心房利钠肽(NTproBNP)水平的升高有相关性^[1-3]。因此,选用保肾利尿剂治疗慢性心衰似乎效果更佳。

精氨酸加压素(Argipressine, AVP)是由垂体

后叶分泌的 9 个氨基酸的多肽,血浆渗透压升高和血压降低可诱导其释放。已知,AVP 在肾脏的水代谢调节中发挥重要作用,它通过 V2 受体(V2 receptor, V2R)诱导肾集合管对水的重吸收。AVP 也通过作用于血管上的 V1a 受体(V1aR)参与调节血压平衡^[4]。近年研究表明,心衰或左心室功能障碍患者的血浆 AVP 水平明显升高,从而导致容量负荷增加^[5]。

托伐普坦是一种 9 肽 AVP V2R 拮抗剂,是一种新型利尿剂^[6]。该药通过阻断肾集合管的 V2R

¹暨南大学附属第一医院心内科(广州,510630)

²暨南大学医学院人解与组胚教研室

³广东省第二人民医院呼吸科

通信作者:李自成, E-mail: 1099293158@qq.com

发挥利尿作用,从而抑制水的重吸收。虽然 V2R 拮抗剂可以通过利尿而改善心衰症状,但其缺乏利钠作用,所以,该类药物的心血管作用仍不十分明确。

本研究探讨托伐普坦对心肌梗死(MI)后左室功能不全的作用,并与呋塞米(速尿)作对比,观察其疗效。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为单中心、随机、双盲研究。随机选取 2012-08-01—2013-08-01 就诊于我院的急性 MI 后 10 周的患者,共 120 例,入选标准(需符合以下所有条件):①前壁 MI(V2~V4 导联 ST 段抬高 ≥ 1 mm 或 Q 波形成)后 10 周;②慢性左心室功能不全,左室射血分数(LVEF) $< 50\%$;③血压($\leq 140/90$ mmHg(1 mmHg=0.133 KPa),其中高血压病患者的血压值为用降压药后的测量值,均正常规律服用降压药)。

排除标准(符合以下任一标准即可排除):慢性心功能不全的发生先于 MI;本次 MI 以外原因引起的慢性心功能不全;育龄期女性;心脏手术后 60 d 内;MI 30 d 内有持续室性心动过速或心室颤动;静息状态心绞痛;原发性心瓣膜病;肥厚型心肌病;近 6 个月内中风;显著肝、肾或血液功能障碍;收缩期动脉血压低于 110 mmHg;随机化分组后 7 d 内使用已知的细胞色素 P3A4 酶抑制药物;正在使用非甾体抗炎药,或阿司匹林服用剂量超过 700 mg/d;滥用其他药物或酒精;未控制的糖尿病;尿路梗阻性疾病;病理性肥胖;患有恶性肿瘤或其他疾病晚期^[7]。

分组:①MI 组,将 120 例 MI 患者随机分配到 4 个亚组:1 组(安慰剂组,30 例);2 组(呋塞米 20 mg/d,30 例);3 组(托伐普坦 15 mg/d,30 例);4 组(呋塞米 20 mg/d+托伐普坦 15 mg/d,30 例)。②对照组:健康体检人员 30 例,男 18 例,女 12 例,年龄 38~71 岁,平均(60.01 \pm 7.24)岁,均无心血管病史,实验室检查、心电图和超声心动图检查均正常。所有入组对象均完成试验过程,期间无患者因不适等原因退组。

1.2 方法

对所有参与者进行体格检查,测量体质量,治疗前及治疗 4 周后分别测量血压、心率及超声心动图检查。所有参与者均经隔夜禁食 12~14 h,次日清晨采集空腹肘静脉血,测定尿素氮(BUN)、钠离子(Na⁺)、钾离子(K⁺)、氯离子(Cl⁻)及 B 型尿钠肽水平(B-type natriuretic peptide,BNP)。

采用 GE vivid 7 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为(1~3) MHz。受检者取左侧卧位,平静呼吸,同步连接 II 导联心电图。应用经胸 M 型超声、

二维超声测量左心室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVESd)、左室室间隔(IVST)及后壁厚度(LVPWT);据 Devereux 公式^[8]计算左室质量(LVM);以 M 型超声测量 LVEF;应用脉冲多普勒测量二尖瓣血流频谱左室舒张早期(E)与舒张晚期的峰值流速(A)及比值(E/A)。

1.3 统计学处理

连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量用百分比表示,采用 SPSS 19.0 进行数据的统计学处理,组间参数比较采用方差分析,分类变量间比较采用 Student-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MI 患者的基线特征

MI 后 10 周的平均收缩压为(118.47 \pm 7.68) mmHg,平均舒张压为(74.54 \pm 53.69) mmHg,平均心率为(74.47 \pm 10.63)次/min。MI 组患者的一般基线特征显示,各亚组间在性别、年龄、血压、心率、既往史、用药等方面均无明显统计学差异($P > 0.05$)。尤其在用药方面,已知 ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂及醛固酮拮抗剂具有改善心肌重构的作用,这些药物的使用可能会影响后续试验的观察结果,本研究中基线统计结果显示 4 个亚组间的患者用药无明显统计学差异($P > 0.05$)。

2.2 各组治疗 4 周后代谢参数和血液分析比较

治疗 4 周后各组的代谢参数和血液分析比较见表 1。与 2 组比较,3 组和 4 组的摄水量、尿量增加,BNP 减少($P < 0.05$)。3 组和 4 组各指标无统计学差异。表明托伐普坦比呋塞米有较强的利尿效果。血浆 BNP 可反映左室收缩功能障碍,托伐普坦有改善心室收缩功能的作用,且这一作用较呋塞米更为显著。

2.3 各组治疗 4 周后超声心动图参数比较

治疗 4 周后各组的超声心动图参数比较见表 2。与 2 组比较,3 组和 4 组左室重量/体重、LVEDd 和 LVESd 减少($P < 0.05$)。3 组和 4 组各指标差异无统计学意义。因此,MI 后的心室重量/体重比值的增加可能被托伐普坦所抑制。托伐普坦有改善心室收缩功能的作用,并可显著改善心脏内径,降低心内压。托伐普坦可能对舒张功能无明显影响。

3 讨论

既往研究,如 EVEREST 和 ECLIPSE 等表明,托伐普坦可使患者尿量增加,且该作用有剂量依赖性^[9-12]。与安慰剂组相比,托伐普坦治疗组的死亡率显著降低,由心功能恶化所导致的住院率显著下降,且经过 1 年的治疗,托伐普坦组 LVEF 比安慰剂组的明显改善^[9]。但这些研究的患者大多是联合用药,因此,并不能明确托伐普坦是否可独立改善慢性心衰患者的 LVEF。

表 1 各组治疗 4 周后代谢参数和血液分析比较
Table 1 Metabolic parameters and blood electrolyte analysis

指标	正常对照组 (30 例)	MI 组			
		1 组 (30 例)	2 组 (30 例)	3 组 (30 例)	4 组 (30 例)
摄水量/(ml/d)	3410.90±457.97 ¹⁾	1859.30±295.24	1564.83±834.71	2927.01±280.23 ¹⁾²⁾	2928.43±262.42 ¹⁾²⁾
尿量/(ml/d)	1287.00±276.99 ¹⁾	881.21±138.47	951.72±501.04 ¹⁾	2863.90±536.23 ¹⁾²⁾	2988.93±355.39 ¹⁾²⁾
收缩压/mmHg	115.37±4.12	119.60±9.12	118.50±7.61	121.53±5.80	115.47±7.21
舒张压/mmHg	72.30±6.10	71.04±8.33	69.93±8.86	73.43±7.29	69.86±8.32
心率/(次·min ⁻¹)	70.67±5.18	73.39±13.41	78.10±10.21	75.46±8.59	75.03±8.21
体重/kg	64.78±4.45	65.76±4.81	64.36±5.06	66.34±4.83	69.76±8.54
BUN/(mmol·L ⁻¹)	6.63±0.54 ¹⁾	7.28±0.76	6.98±0.94	6.87±0.82	6.96±0.89
钠/(mmol·L ⁻¹)	136.27±5.08	135.11±3.34	136.50±3.67	136.35±3.06	134.61±2.57
钾/(mmol·L ⁻¹)	4.09±0.55	4.03±0.32	4.00±0.41	3.94±0.56	4.05±0.24
氯/(mmol·L ⁻¹)	103.21±3.13	102.51±3.17	102.80±2.98	96.23±29.14	100.86±3.23
BNP/(pg·ml ⁻¹)	178.73±81.85 ¹⁾	659.36±123.64	521.37±99.53 ¹⁾	444.60±52.48 ¹⁾²⁾	445.28±92.67 ¹⁾²⁾

与 1 组比较,¹⁾P<0.05;与 2 组比较,²⁾P<0.05。

表 2 各组治疗 4 周后超声心动图参数比较
Table 2 Echocardiogram parameters

参数	正常对照组 (30 例)	MI 组			
		1 组 (30 例)	2 组 (30 例)	3 组 (30 例)	4 组 (30 例)
左室重量/体重/(g/kg)	2.41±0.61 ¹⁾	3.12±0.58	3.07±0.67	2.66±0.47 ¹⁾²⁾	2.79±0.45 ¹⁾²⁾
LVEF/%	65.39±6.54 ¹⁾	39.78±5.93	42.36±4.72 ¹⁾	43.28±3.94 ¹⁾	42.76±5.28 ¹⁾
LVEDd/mm	48.34±4.72 ¹⁾	57.22±5.43	54.37±6.52	49.54±5.32 ¹⁾²⁾	50.38±4.31 ¹⁾²⁾
LVESd/mm	28.93±3.86 ¹⁾	47.38±6.49	46.95±7.34	42.57±5.34 ¹⁾²⁾	42.32±6.49 ¹⁾²⁾
E 峰/(cm·s ⁻¹)	71.90±7.44 ¹⁾	85.79±9.32	85.40±10.64	87.24±8.69	86.49±9.73
A 峰/(cm·s ⁻¹)	66.47±5.37	67.54±6.32	66.30±3.97	67.32±7.32	65.99±4.03
E/A 比值	1.08±0.07	1.25±0.18	1.29±0.18	1.21±0.32	1.25±0.17

与 1 组比较,¹⁾P<0.05,与 2 组比较,²⁾P<0.05。

本研究中,为了尽量缩窄次级终点对治疗效果的影响,我们入选了 MI 面积类似的患者,且入选者的血压均控制在 140/90 mmHg 以下,入选者间的心率、血压、体重、既往史及用药无显著性差异,在这些指标控制的基础上,可以较为清楚地评估托伐普坦单用对 MI 后左心功能的影响。我们发现,经过 4 周的治疗,托伐普坦组和托伐普坦+呋塞米组的摄水量和尿量较安慰剂组显著增多,由于本研究并未干预医生对患者的心衰教育治疗,所以,分析认为呋塞米组和安慰剂组的摄水量之所以减少,可能主要与医生的心衰教育有关,而临床医生也常会根据患者的尿量来控制住院患者的入量。我们发现托伐普坦组和托伐普坦+呋塞米组的血 BNP 较非治疗组明显降低,亦低于呋塞米治疗组。已知,BNP 是心衰定量标志物,可反映左室功能障碍、瓣膜功能障碍和右室功能障碍情况,血 BNP 的水平与心衰严重程度呈正相关。此外,我们发现,托伐普坦治疗组的 LVEF 显著高于安慰剂组,且优于呋塞米组。托伐普坦组和托伐普坦+呋塞米组的左室舒张期末径、收缩期末径和心室重量均明显低于安慰剂组,而呋塞米组则与安慰剂组无明显差异。这些

结果表明托伐普坦有改善左心收缩功能的作用,且在一定程度上有改善心肌重构的作用。

已知,托伐普坦是 V2R 拮抗剂,目前为止并未发现 V2R 在心肌组织有表达,所以,难以单纯地用托伐普坦对心肌的直接作用来解释上述现象。既往研究表明,存在于心脏或血管平滑肌细胞的 V1aR 可介导心肌肥大、血管收缩和心脏重构^[13-14]。最近的研究还表明,托伐普坦有防止 Dahl 盐敏感大鼠左室功能不全的进展和抑制心肌 V1aR 激活的作用^[15]。托伐普坦是否通过抑制 MI 后的心脏 V1aR 基因表达来抑制心肌的重构,这一问题有待进一步研究。由于是单中心研究,样本量较小,且控制了入选患者的血压、MI 面积等因素,因此本结果亦有一定的局限性。

参考文献

[1] GRING C N, FRANCIS G S. A hard look at angiotensin receptor blockers in heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44:1841-1846.
[2] MA T K, KAM K K, YAN B P, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status[J]. Br J Pharmacol,

- 2010, 160:1273-1292.
- [3] HILLEGE H L, GIRBES A R, DE KAM P J, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2000, 102:203-210.
- [4] COSTELLO-BOERRIGTER L C, BOERRIGTER G, CATALIOTTI A, et al. Renal and anti-aldosterone actions of vasopressin-2 receptor antagonism and B-type natriuretic peptide in experimental heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3:412-419.
- [5] GOLDSMITH S R, GHEORGHIAD E M. Vasopressin antagonism in heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46:1785-1791.
- [6] COSTELLO-BOERRIGTER L C, BOERRIGTER G, BURNETT J C Jr. Pharmacology of vasopressin antagonists[J]. *Heart Fail Rev*, 2009, 14:75-82.
- [7] GHEORGHIAD E M, GATTIS W A, BARBAGELATA A, et al. Rationale and study design for a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of tolvaptan on the acute and chronic outcomes of patients hospitalized with worsening congestive heart failure[J]. *Am Heart J*, 2003, 145:S51-S54.
- [8] DEVEREUX R B, PICKERING T G, ALDERMAN M H, et al. Left ventricular hypertrophy in hypertension. Prevalence and relationship to pathophysiologic variables[J]. *Hypertension*, 1987, 9(2 Pt 2):II53-60.
- [9] UDELSON J E, MCGREW F A, FLORES E, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49:2151-2159.
- [10] GHEORGHIAD E M, KONSTAM M A, BURNETT J C Jr, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials[J]. *JAMA*, 2007, 297:1332-1343.
- [11] PANG P S, KONSTAM M A, KRASA H B, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of tolvaptan on dyspnoea relief from the EVEREST trials[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30:2233-2240.
- [12] UDELSON J E, ORLANDI C, OUYANG J, et al. Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: an international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52:1540-1545.
- [13] LI X, CHAN T O, MYERS V, et al. Controlled and cardiac-restricted overexpression of the arginine vasopressin V1A receptor causes reversible left ventricular dysfunction through Gαq-mediated cell signaling[J]. *Circulation*, 2011, 124:572-581.
- [14] WALKER B R, CHILDS M E, ADAMS E M. Direct cardiac effects of vasopressin: role of V1- and V2-vasopressinergic receptors[J]. *Am J Physiol*, 1988, 255(2 Pt 2):H261-H265.
- [15] MOROOKA H, IWANAGA Y, TAMAKI Y, et al. Chronic administration of oral vasopressin type 2 receptor antagonist tolvaptan exerts both myocardial and renal protective effects in rats with hypertensive heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5:484-492.

(收稿日期:2014-01-13)

作者署名的原则

作者署名的原则:研究工作的设计者、主要完成者和论文的撰写者。在科研中应当是谁设计了该项研究课题并进行或组织完成了该项研究工作,则由谁来撰写论文。谁写的论文就应署上谁的姓名,不能把只参加过部分具体工作而不了解该课题全部内容和意义的人都署上姓名。作者应能掌握论文的全部内容及意义,能对论文提出的质疑进行答辩,并能对论文中材料的真实性、方法的可靠性、结论的正确性、分析推理的逻辑性及对理论和实际意义评价的合理性承担责任。新英格兰医学杂志主编阿尔诺·雷尔曼博士把科学论文工作分成3个部分:学术论文的设计、数据的收集和对结果的分析 and 解释,他认为一位科学家署名至少应对该项学术研究的2个方面有所贡献。