

大剂量培哚普利动员内皮祖细胞对心肌梗死后心力衰竭患者心功能的影响

海口市第四人民医院 杨静* 高日扬 黎云 吴多宏,海口 571100

摘要 目的:观察常规剂量(4 mg/d)和大剂量培哚普利(8 mg/d)对心肌梗死(MI)后心力衰竭患者外周血内皮祖细胞(EPCs)的动员作用,以及对患者远期心功能的影响。方法:选取 MI 后心力衰竭患者 228 例。使用随机数字表法将患者分为对照组、培哚普利常规剂量(4 mg/d)组和培哚普利大剂量(8 mg/d)组,每组 76 例。采用流式细胞仪检测外周血 EPCs,比较 3 组心功能改善情况、临床疗效和不良反应。结果:治疗后 3 组血液循环中 EPCs 比例在 7d 达到高峰,以后逐渐降低,且治疗后 3、7、14、28 d 大剂量组外周血液循环中 EPCs 比例高于常规剂量组和对照组,且常规剂量组高于对照组(均 $P < 0.05$)。治疗 6 个月后,大剂量组左室射血分数(LVEF)显著高于常规剂量组和对照组,且常规剂量组显著高于对照组(均 $P < 0.05$);大剂量组左心室舒张末期径(LVEDD)和左心室收缩末期径(LVESD)低于常规剂量组和对照组,且常规剂量组显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。大剂量组临床疗效显著高于常规剂量组和对照组(均 $P < 0.05$)。3 组不良反应发生率无显著性差异($P > 0.05$)。结论:培哚普利可以动员 EPCs,促进 MI 心力衰竭患者心功能的恢复,提高剂量可以显著增加临床疗效。

关键词 培哚普利; 内皮祖细胞; 心肌梗死; 心力衰竭

中图分类号 R542.2+2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjjwzzzz20200113

Effects of perindopril on cardiac function in heart failure after myocardial infarction YANG Jing, GAO Ri-yang, LI Yun, WU Duo-hong. The No. 4 People's Hospital of Haikou, Haikou 571100, China

Abstract Objective: To detect the effect of conventional dose (4 mg/day) and high dose of perindopril (8 mg/day) on endothelial progenitor cells (EPCs) and cardiac function in patients with heart failure after myocardial infarction. Methods: A total of 228 patients with heart failure after myocardial infarction were enrolled in this study, and divided into control group ($n = 76$), conventional dose group (4 mg/day) ($n = 76$) and high dose of perindopril (8 mg/day) group ($n = 76$). EPCs were detected by flow cytometry. The cardiac function, clinical efficacy and adverse reactions rate was compared. Results: After treatment, the ratio of EPCs in the three groups reached the peak at 7th day, and then gradually decreased. There were significant differences in the EPCs ratio among the three groups at 3, 7, 14 and 28 days after treatment ($P < 0.05$). The EPCs ratio in the high dose group was significantly higher than that in the conventional dose group ($P < 0.05$), and the EPCs ratio in the conventional dose group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, the LVEF in high dose group was significantly higher than that in the conventional dose group ($P < 0.05$), and that in the conventional dose group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). LVEDD and LVESD in high dose group were significantly lower than those in conventional dose group ($P < 0.05$), and those in conventional dose group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). The clinical efficacy of the high dose group was 93.4% (71/76), which was significantly higher than that of 81.6% (62/76) in the conventional dose group ($P < 0.05$), and the clinical efficacy of the conventional dose group was significantly higher than that of 71.1% (54/76) in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 6.6% (5/76), 7.9% (6/76) and 9.2% (7/76) in the control group, conventional dose group and large dose group respectively ($P > 0.05$). Conclusion: Perindopril can mobilize EPCs to promote the recovery of cardiac function in patients with heart failure after myocardial infarction. Increasing the dose of perindopril can significantly increase the clinical efficacy.

Key words Perindopril; Endothelial progenitor cells; Myocardial infarction; Heart failure

心肌梗死(myocardial infarction, MI)损伤心功能,会伴发心力衰竭的发生。快速恢复患者冠脉血供,减慢或延缓心室重构,是治疗 MI 后心力衰竭的主要方向^[1]。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)在心肌缺血时会增加动员,参与血管新生及损

伤内皮的修复,有利于改善 MI 心脏功能^[2]。培哚普利是第三代血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)^[3],在动物试验中显示培哚普利可以增加 MI 后 EPCs 的动员,有利于心功能恢复^[4],临床使用常规剂量

* 通信作者:杨静, E-mail:18689551233@163.com

培哚普利常难以获得理想的疗效,大剂量培哚普利(8 mg/d)的临床应用正逐渐引起重视^[5]。本研究观察常规剂量(4 mg/d)和大剂量(8 mg/d)培哚普利对 MI 后心力衰竭患者外周血 EPCs 的动员作用,以及对患者远期心功能的影响,报道如下。

资料与方法

一般资料 选择 2016 年 2 月~2017 年 12 月海口市第四人民医院治疗的 MI 后心力衰竭患者 228 例(男 117,女 111),年龄 52~75 岁,平均(61.41 ± 10.47)岁,美国纽约心功能分级(NYHA) I 级 57 例、II 级 90 例、III 级 81 例。纳入对象:冠脉造影确诊为 MI,心力衰竭符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2014 年)》诊断标准^[6]。排除对象:肝、脑、肺、肾等脏器功能严重障碍者,伴发器质性心脏病者,曾发生过 MI 者,伴发肿瘤者。使用随机数字表法将患者分为常规治疗对照组、培哚普利常规剂量(4 mg/d)组和培哚普利大剂量(8 mg/d)组,每组 76 例。3 组患者在性别、年龄、低密度脂蛋白水平、NYHA 心功能分级方面比较,差异无统计学意义,有可比性(均 $P > 0.05$),见表 1。

方法 对照组给予休息、吸氧、硝酸甘油[初始剂量 5 μg/(kg · min),每 10 min 根据血压调整剂量]缓解病情,利尿(螺内酯 25 mg/d)、强心(西地兰 0.2~0.4 mg/d 缓慢静脉注射)、纠正水电解质酸碱平衡等基础疾病的对症治疗;常规剂量组给予培哚普利[施维雅(天津)制药有限公司,批号 20160123] 4 mg/d,晨起 1 次口服,疗程 6 个月;大剂量组给予培哚普利 4 mg/d,1~2 周,待病情稳定后加量至 8 mg/d,疗程 6 个月。

观察指标 治疗前和治疗 6 个月后复查心功能,美国 HP-5500 型超声诊断仪,探头频率为 2~

4 MHz,检测左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LV-EDSD),并记录治疗期间药物相关不良反应。

EPCs 的流式细胞仪检测 抽取所有患者治疗前、治疗后 3、7、14、28 d 静脉血 5 mL,加入红细胞裂解液,12 000 r/min 离心 10 min,保留沉淀细胞,PBS 洗涤沉淀细胞 2 次,按照抗体试剂盒说明书加入 FITC-CD34、PE-VEGFR-2、APC-CD133 荧光抗体(购自美国 RD 公司),设置同型抗体对照。美国 Beckman-Coulter 公司 EPICS-XL 流式细胞仪完成检测,先以 PE-VEGFR-2 做门排除 PE-VEGFR-2 阴性细胞,再以 FITC-CD34 和 APC-CD133 做门筛选双阳性细胞,FCM 软件分析 CD34+、VEGFR-2+ 和 CD133+ 均阳性的 EPCs。

疗效判断 显效:NYHA 心功能分级增加 ≥ 2 级,有效:NYHA 心功能分级增加 ≥ 1 级;无效:心功能无改善或者病情恶化。总有效率(%) = (显效例数 + 有效例数)/总例数 × 100%。

统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件包,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,多组均数的比较使用方差分析;计数资料以百分数(%)表示,使用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

外周血 EPCs 比例的动态变化 治疗前,3 组外周血循环中 EPCs 比例无显著性差异(均 $P > 0.05$),治疗后,3 组血循环中 EPCs 比例在 7 d 达到高峰,以后逐渐降低,且治疗后 3、7、14、28 d 大剂量组外周血循环中 EPCs 比例高于常规剂量组和对照组,且常规剂量组高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 1 2 组一般临床资料的比较

组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	心功能 NYHA 分级(例)		
		男	女			I 级	II 级	III 级
对照组	76	38	38	61.37 ± 10.42	3.52 ± 0.38	18	30	28
常规剂量组	76	39	37	61.46 ± 10.53	3.46 ± 0.35	20	29	27
大剂量组	76	40	36	61.42 ± 10.48	3.54 ± 0.41	19	31	26

表 2 3 组外周血循环中 EPCs 比例的比较

(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗 3d 后	治疗 7d 后	治疗 14d 后	治疗 28d 后
对照组	76	0.34 ± 0.09	0.43 ± 0.13 ^{*#}	0.51 ± 0.14 ^{*#}	0.44 ± 0.15 ^{*#}	0.36 ± 0.11 ^{*#}
常规剂量组	76	0.32 ± 0.08	0.52 ± 0.16 [*]	0.86 ± 0.27 [*]	0.67 ± 0.21 [*]	0.53 ± 0.17 [*]
大剂量组	76	0.35 ± 0.10	0.64 ± 0.22	1.28 ± 0.36	0.84 ± 0.26	0.65 ± 0.20

注:与大剂量组比较,^{*} $P < 0.05$;与常规剂量组比较,[#] $P < 0.05$

心功能 治疗前 3 组 LVEF、LVEDD、LVESD 比较,差异无显著性(均 $P > 0.05$);治疗 6 个月后,3 组 LVEF 均显著升高,LVEDD、LVESD 均显著减低(均 $P < 0.05$)。治疗后大剂量组 LVEF 显著高于常规剂量组和对照组,且常规剂量组显著高于对照组

(均 $P < 0.05$);大剂量组 LVEDD 和 LVESD 低于常规剂量组和对照组,且常规剂量组显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

疗效 大剂量组疗效显著高于常规剂量组和对照组,且常规剂量组显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 3 3 组 LVEF、LVEDD 和 LVESD 比较

(x ± s)

组别	例	LVEF(%)		LVEDD(mm)		LVESD(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	76	37.63 ± 4.18	52.72 ± 6.36 ^{△*}	64.62 ± 7.23	56.23 ± 6.42 ^{△#}	61.35 ± 7.14	50.32 ± 6.44 ^{△#}
常规剂量组	76	38.12 ± 4.24	61.17 ± 7.51 ^{*△}	64.53 ± 7.18	50.84 ± 6.15 ^{*△}	60.74 ± 7.32	43.83 ± 5.72 ^{*△}
大剂量组	76	37.56 ± 4.15	69.24 ± 8.05 [△]	64.53 ± 7.31	45.63 ± 4.26 [△]	60.83 ± 7.25	38.52 ± 4.15 [△]

注:与大剂量组比较,* $P < 0.05$;与常规剂量组比较,# $P < 0.05$;与同组治疗前比较,[△] $P < 0.05$

表 4 3 组临床疗效比较

组别	例	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	有效率 [例/(%)]
对照组	76	31	23	22	54(71.1) ^{**}
常规剂量组	76	35	27	14	62(81.6) [*]
大剂量组	76	39	32	5	71(93.4) [*]

注:与大剂量组比较,* $P < 0.05$;与常规剂量组比较,# $P < 0.05$

药物不良反应 对照组出现头晕 1 例、头痛 2 例、恶心 2 例,不良反应发生率为 6.6%,常规剂量组出现头痛 3 例、眩晕 2 例、持续性干咳 1 例,不良反应发生率为 7.9%,大剂量组出现头痛 3 例、疲乏 1 例、嗜睡 2 例、恶心 1 例,不良反应发生率为 9.2%,3 组不良反应发生率无显著性差异(均 $P > 0.05$)。头痛和头晕是硝酸甘油以及西地兰药物的常见不良反应,也可见于培哚普利使用者,疲乏、嗜睡是培哚普利常见不良反应,在停药后缓解消失。

讨论

EPCs 由骨髓产生,在外周血中可以分化为血管内皮细胞,参与血管新生及修复损伤的内皮^[7],MI 后缺血、缺氧,大量血管生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)释放出来,与其特异性受体结合后,磷酸化三磷酸肌醇/蛋白激酶,使 EPCs 骨髓动员增加并迁移致外周血^[8],研究指出,调节 EPCs 释放能减轻心室重构,改善心功能,已成为一种治疗心力衰竭的新思路^[9]。本研究中患者在 MI 后 7 d 外周血中 EPCs 动员达到峰值,以后逐渐减低,表明 EPCs 在 MI 患者中会出现短暂的激活释放。

培哚普利作为新一代 ACEI 被临床推荐应用于高血压、MI 和心力衰竭的治疗^[10]。张跃华等^[11]发现培哚普利可以抑制模型家兔的心肌纤维化,减缓心室重构过程,显著改善心功能;郝潇等^[12]发现培哚普利干预后,模型家兔外周血中 EPCs 动员显著

增加,心功能也得到显著改善,并且心脏收缩改善程度与外周血 EPCs 水平有一定相关性,还发现大剂量的培哚普利对 EPCs 的动员作用更强。张明明等^[13]的临床研究也显示高剂量组的培哚普利更有利于促进心功能恢复,建议在病情适时调增培哚普利剂量。本研究发现培哚普利可促进 EPCs 的动员增加,且大剂量组的动员作用显著高于常规剂量组,大剂量组对 LVEF、LVEDD 和 LVESD 的改善作用显著优于常规剂量组,说明大剂量培哚普利更有利于患者后期心功能的重建,临床疗效也高于常规剂量组。培哚普利最常见的不良反应是头痛和咳嗽,刺激性干咳为 ACEI 类药物常见不良反应^[14]。本研究显示提高剂量后,患者的临床不良反应并没有显著增加,患者均可耐受,并在停药后消失,表明提高培哚普利剂量是一种安全的方法。

参考文献

- 1 郑锦滨,黄贤生. RT-3DE 评价急性心肌梗死患者左心室局部功能变化的价值分析[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(3):213-216.
- 2 Luo F, Wu P, Chen J, et al. ANGPTL3 possibly promotes cardiac angiogenesis through improving proangiogenic ability of endothelial progenitor cells after myocardial infarction[J]. Lipids Health Dis,2018,17(1):184-193.
- 3 Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ. Triple combination therapy for global cardiovascular risk: atorvastatin perindopril and amlodipine [J]. Am J Cardiovasc Drugs,2016,16(4):241-53.
- 4 谈红,孟楠,张夏晓,等. 不同剂量培哚普利对兔急性心肌梗死后循环血内皮祖细胞动员作用[J]. 中国循环杂志,2016,31(11):1120-1125.
- 5 龙晓,陈然,程春,等. AMI 后心力衰竭应用不同剂量培哚普利的疗效及对 NT-proBNP 及心肌能量消耗的影响[J]. 中国临床研究,2017,30(6):740-743.
- 6 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.

(下转第 62 页)

表 4 2 组患者 CPIS 评分比较

(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 10 天
观察组	47	7.98 $\pm$ 0.82	6.02 $\pm$ 0.81 *	5.00 $\pm$ 0.84 *	4.11 $\pm$ 0.79 *
对照组	44	7.89 $\pm$ 0.72	7.31 $\pm$ 0.83	6.27 $\pm$ 0.69	5.25 $\pm$ 0.75

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

用抗菌药物、APACHE II 评分高均是重型脑外伤患者发生 VAP 的危险因素。气管切开可以有效解除上呼吸道梗阻,防止气道误吸等,但有创操作使感染机会增加,后期气道梗阻容易出现 VAP。MV 影响呼吸道正常防御功能,咳嗽反射和局部纤毛功能减弱^[4],时间越长越易诱发 VAP 的发生。及时吸引声门下分泌物,可以减少该部位细菌滋生,预防减少 VAP 的发生;气管插管时气囊上声门下积聚一定的分泌物,通过声门下吸引可减少口咽部致病菌逆行吸入的机会^[5],未及时吸引声门下分泌物增加 VAP 发生率。低位置管方式能减少冷凝液倒流次数,从而对减少 VAP 的发生有帮助。早期预防性使用抗菌药物可预防 MV 并发症,严格规范使用可以减少耐药菌的产生和传播,有利于 VAP 治疗^[6]。

本研究显示,观察组重型脑外伤患者 VAP 发生率、MV 时间、ICU 平均住院时间和冷凝液倒流发生率均低于对照组患者(均 $P < 0.05$),2 组患者粗病死率比较无统计学意义。提示通过低位置管方式,可减少冷凝液倒流发生,降低重型脑外伤患者因冷凝液倒流引起 VAP 发生率,减少 MV 时间,尽快恢复呼吸功能^[7]。

APACHE II 评分越高患者病情越严重,VAP 发生率越高^[8]。CPIS 评分包括外周血 WBC 计数、气管分泌物检查、气管吸出物细菌培养等 7 个方面的指标^[9],评分越高治疗越复杂,对预后具有重要意义。本研究显示,观察组第 3、5、10 天 CPIS 评分均明

显低于对照组(均 $P < 0.05$),提示通过低位置管方式,可减轻患者肺部感染程度。采取低位置管方式对减少重型脑外伤患者 VAP 的发生尤为重要^[10]。

参考文献

- 沈萍,翟盼盼,刘畅,等.重症脑卒中患者呼吸机肺炎发生相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(3):340-343.
- Ding C,Zhang Y,Yang Z,et al. Incidence,temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China:a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis,2017,17(1):468.
- 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):255-280.
- Guillamet C V,Kollef M H. Update on ventilator-associated pneumonia[J]. Curr Opin Crit Care,2015,21(5):430-438.
- Esnault P,Nguyen C,Bordes J,et al. Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Incidence,Risk Factors, and Consequences in Cerebral Oxygenation and Outcome[J]. Neurocrit Care,2017,27(2):187-198.
- 周林. ICU 呼吸机相关性肺炎的危险因素及防控措施[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(10):13-15.
- 曹成伟,陈秋玲,蒋守银. 综合 ICU 呼吸机相关性肺炎的病原菌研究与耐药性分析[J]. 临床肺科杂志,2017,22(10):1830-1833.
- 张丽伟,张玲,戴玉芳,等. ICU 患者 VAP 主动监测及风险评估系统的建立与验证[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(20):104-108.
- 区乐,刘毅君. PCT、CRP 和 CPIS 评分对呼吸机相关肺炎的临床诊断价值研究[J]. 临床肺科杂志,2017,22(10):1764-1767.
- 陈玺,魏春林. 降钙素原、白细胞介素-17 和可溶性髓系细胞触发受体 1 水平的检测在机械通气并呼吸机相关性肺炎患者中的意义[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(4):309-312.

(2019-03-20 收稿 2019-08-12 修回)

(上接第 49 页)

- 高雪. 血管内皮祖细胞促进糖尿病小鼠皮肤创面血管化及愈合的研究[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(4):328-331+352.
- Regueiro A,Cuadrado-Godia E,Bueno-Beti C,et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in acute cardiovascular events in the PRO-CELL study: time-course after acute myocardial infarction and stroke[J]. J Mol Cell Cardiol,2015,80(1):146-155.
- 姜蕴珊,谈红,李晓燕,等. 培唑普利对慢性心力衰竭患者血浆 miR-423-5p 的调控及对心功能的影响[J]. 山东大学学报(医学版),2016,54(8):55-59.
- 王喆.《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》解读[J]. 中国临床医生杂志,2016,44(5):14-16.

- 张跃华,李树仁,邓文浩,等. 培唑普利改善心室重构作用与 Gal-3 的相关性[J]. 重庆医学,2018,47(3):346-348+352.
- 郝潇,李树仁,孟田田,等. 不同剂量培唑普利对缺血性心力功能障碍家兔心功能及 ACE2/Ang-(1-9)/Ang-(1-7)轴的影响[J]. 中国病理生理杂志,2016,32(3):554-557+563.
- 张明明. 心肌梗死后心力衰竭患者经不同剂量培唑普利治疗后心肌能量消耗水平的变化[J]. 医学理论与实践,2018,31(2):192-193.
- 董珊珊. 培唑普利联合比索洛尔对慢性心力衰竭患者心功能及生活质量的影响[J]. 慢性病学杂志,2018,19(5):596-598.

(2018-10-11 收稿 2020-02-03 修回)