

## 伊贝沙坦和依那普利对扩张型心肌病患者纤溶功能的影响

## Effects of irbesartan or enalapril on fibrinolytic changes in patients with dilated cardiomyopathy

张 昕,袁晓晨,张振刚

(扬州大学第二临床医院,扬州市第一人民医院心内科,扬州 225001)

**[摘要]** **目的:**探讨扩张型心肌病患者纤溶功能的变化以及伊贝沙坦和依那普利对其的影响。**方法:**扩张型心肌病患者 54 例,按随机单盲平行的原则分为 3 组:20 例服用伊贝沙坦 50~75 mg qd,20 例服用依那普利 5~10 mg qd,14 例服用安慰剂,疗程 4 周。治疗前后检测纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)和组织型纤溶酶原激活物(t-PA)活性,并予超声心动图测定左室收缩末期内径、左室舒张末期内径、射血分数和左室短轴缩短率的指标变化。健康体检者 30 例作为对照。**结果:**扩张型心肌病组 PAI-1 活性明显高于正常对照组[(1.12±0.14) vs (0.56±0.16), $P<0.05$ ],t-PA 活性明显低于正常对照组[(0.22±0.09) vs (0.57±0.11), $P<0.05$ ];伊贝沙坦和依那普利治疗后,PAI-1 降低,t-PA 水平增高( $P<0.05$ ),并且左室收缩末期内径、左室舒张末期内径和射血分数较治疗前有改善( $P<0.05$ )。**结论:**扩张型心肌病患者存在血纤溶功能异常,伊贝沙坦和依那普利可改善扩张型心肌病患者纤溶功能失调,并且改善心功能。

**[关键词]** 伊贝沙坦;依那普利;心肌病,扩张型;纤维蛋白溶解

**[中图分类号]** R 542.2 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2006)05-0556-02

临床研究表明扩张型心肌病(DCM)患者有发生血栓栓塞的倾向,并常常与心力衰竭严重程度有关<sup>[1]</sup>。近年发现,肾素血管紧张素系统与血栓栓塞性疾病有密切关系<sup>[2]</sup>。本研究通过观察 DCM 患者纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)和组织型纤溶酶原激活物(t-PA)活性的变化,探讨伊贝沙坦和依那普利对 DCM 患者纤溶功能的影响。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 扩张型心肌病 54 例,均为 1999 年至 2005 年来我院的住院患者,男 41 例,女 13 例,平均年龄(46.3±8.2)岁,扩张型心肌病诊断符合 WHO 标准。所有患者均经胸片和超声心动图证实心室扩大,并排除其他常见的心脏疾病,其中可疑缺血性心肌病患者均经心肌核素显像或冠状动脉造影排除。正常对照组 30 例,为同期来我院的健康体检者,男 24 例,女 6 例,平均年龄(45.5±9.0)岁,经病史、体格检查、心电图、胸片和常规生化检查无任何心脏病证据。两组性别比及年龄无显著差异。

1.2 给药方法 扩张型心肌病患者除常规治疗外,按随机单盲平行的原则分为 3 组:安慰剂组 14 例;依那普利组 20 例,依那普利 5~10 mg qd;伊贝沙坦组 20 例,伊贝沙坦 50~75 mg qd。疗程为 4 周。安慰剂与治疗药的包装、颜色及剂型均一致。3 组性别、年龄及心功能程度均具可比性。

1.3 检测项目 (1)所有患者均在空腹 12 h 之后清晨取血,抽取受试者静脉血 2.5 ml 置于含 3.8%枸橼酸钠的抗凝管中,混均后以 3 000 r/min 离心 10 min,提取血浆后,存于-20℃冰箱,发色底物法检测 PAI-1 和 t-PA 活性,试剂盒购自福建太阳生物技术公司。(2)彩色多普勒(惠普 HP8500GP 彩色多普勒血流显像仪,探头频率 2.5 MHz)测量左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、射血分数(EF)和左室短轴缩短率(FS)。(3)X 线心脏相测心胸比率。

1.4 统计学处理 数据用  $\bar{x}\pm s$  表示,用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理,两样本间比较用  $t$  检验,治疗前后比较用配对  $t$  检验,不同组间各项指标的变化采用单因素方差分析。

## 2 结果

2.1 扩张型心肌病组与正常对照组的纤溶功能 与正常对照组比较,药物治疗前扩张型心肌病组 PAI-1 活性明显高于对照组[(1.12±0.14) vs (0.56±0.16), $P<0.05$ ],t-PA 活性明显低于对照组[(0.22±0.09) vs (0.57±0.11), $P<0.05$ ]。

2.2 扩张型心肌病患者治疗前后纤溶功能的比较 伊贝沙坦和依那普利治疗后,纤溶指标 PAI-1 降低,t-PA 水平增高( $P<0.05$ ),但两组间比较无统计学差异(表 1)。

2.3 扩张型心肌病患者治疗前后心功能的比较 伊贝沙坦和依那普利治疗后,LVESD、LVEDD 和 EF 值较治疗前有改善( $P<0.05$ );心胸比和 FS 值治疗前后比较无统计学差异。两组间各数值比较均无统计学差异(表 2)。

## 3 讨论

纤溶系统是阻止血栓形成的主要保护途径,PAI-1 和 t-PA 是纤溶系统活性重要的功能调节成分,两者的平衡失调,易引起出血或血栓形成。t-PA 血液含量及活性能直接反映纤溶系统功能,可预测血栓形成的危险程度<sup>[3]</sup>;而血浆 PAI-1 浓度增高,能诱发血栓形成,促进冠状动脉粥样硬化发展,是冠心病独立危险因素之一<sup>[4]</sup>。本研究结果表明扩张型心肌病(心功能 II~III 级)患者,血浆 t-PA 活性降低,PAI-1 活性显著升高,提示血管损伤,纤溶功能减退,易发生血栓栓塞性并发症。扩张型心肌病患者纤溶功能减退的可能机制是:(1)扩张型心肌病心力衰竭存在内皮损伤和内皮功能失调,

导致 t-PA 和 PAI-1 合成增多,释放入血增加<sup>[5]</sup>; (2) 肾素-血管紧张素系统激活,研究表明,Ang II 刺激培养的内皮和平滑肌细胞表达 PAI-1,健康志愿者体内注入 Ang II 可使血浆 PAI-1 水平增高,ACEI 可抑制球囊损伤的大鼠新生内膜对

PAI-1 的表达,Ang II 可能是 PAI-1 活性表达最重要的调节因素;缓激肽是 t-PA 释放的强刺激因子,因此,激活局部和循环的肾素-血管紧张素系统导致 t-PA 与 PAI-1 的比值下降,血栓形成<sup>[6]</sup>。

表 1 扩张型心肌病组患者治疗前后纤溶参数的比较

( $\bar{x} \pm s, z_B / IU \cdot ml^{-1}$ )

组别	n	PAI-1		t-PA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
依那普利组	20	1.08 ± 0.19	0.86 ± 0.15 * △	0.20 ± 0.07	0.41 ± 0.09 * △
伊贝沙坦组	20	1.12 ± 0.11	0.88 ± 0.16 * △	0.23 ± 0.10	0.40 ± 1.03 * △
安慰剂组	14	1.09 ± 0.17	1.20 ± 0.25	0.25 ± 0.18	0.24 ± 0.16

\* P < 0.05 与治疗前比较; △ P < 0.05 安慰剂组比较

表 2 扩张型心肌病组患者治疗前后心功能参数的比较

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

组别	n	心胸比(%)		LVESD(d/mm)		LVEDD(d/mm)		EF(%)		FS(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
依那普利组	20	0.59 ± 0.01	0.55 ± 0.02	51.19 ± 8.94	41.31 ± 4.78 * △	68.06 ± 12.46	52.9 ± 14.77 * △	31.77 ± 7.88	42.25 ± 10.84 * △	23.10 ± 5.53	24.73 ± 6.85
		0.60 ± 0.03	0.57 ± 0.03	53.03 ± 10.04	41.87 ± 7.81 * △	66.27 ± 10.75	53.6 ± 12.58 * △	32.32 ± 7.75	42.85 ± 12.07 * △	20.07 ± 6.44	22.21 ± 5.47
伊贝沙坦组	20	0.58 ± 0.08	0.56 ± 0.06	52.39 ± 10.22	51.65 ± 8.55	67.58 ± 11.66	68.6 ± 12.83	36.48 ± 8.75	32.85 ± 10.56	24.33 ± 8.04	23.68 ± 5.91
		0.58 ± 0.08	0.56 ± 0.06	52.39 ± 10.22	51.65 ± 8.55	67.58 ± 11.66	68.6 ± 12.83	36.48 ± 8.75	32.85 ± 10.56	24.33 ± 8.04	23.68 ± 5.91

\* P < 0.05 与治疗前比较; △ P < 0.05 与安慰剂组比较

扩张型心肌病患者是否常规给予抗凝治疗临床上一直存在争议。故而,目前人们在选择扩张型心肌病治疗药物方面,还应兼顾纤溶活性的改善,这对减少血栓形成至关重要。一些心衰以及心梗后的大规模试验研究表明,ACEI 和 ARB 可能通过缓激肽、Ang II 改善患者纤溶异常,使得血栓事件的发生减少并且降低再梗死的发生<sup>[7]</sup>。Witherow 等<sup>[8]</sup>发现,ACEI 在缺血性心脏病心衰中,能增强缓激肽的扩血管作用以及增加局部 t-PA 的释放,并且降低 Ang II 介导的 PAI-1 释放。本组研究发现,扩张型心肌病患者服用伊贝沙坦或依那普利后,纤溶活性改善;PAI-1 水平显著下降,t-PA 水平增高,与 Goodfield 等<sup>[9]</sup>报道的 ACEI 和 ARB 能改善慢性充血性心力衰竭的纤溶活性相似。Jafri 等<sup>[1]</sup>报道,心衰患者心功能不全的程度与凝血—纤溶系统功能失调相关,我们研究发现,伊贝沙坦或依那普利治疗后,心功能好转,可能也是这两组患者纤溶活性改善的原因之一。

[参考文献]

[1] Jafri SM. Hypercoagulability in heart failure[J]. Semin Thromb Hemost, 1997, 23: 543-545.  
 [2] Vaughan DE. Angiotensin and vascular fibrinolytic balance[J]. Am J Hypertens, 2002, 15(1 Pt 2): 3S-8S.  
 [3] Niessner A, Graf S, Nikfardjam M, et al. Circulating t-PA antigen predicts major adverse coronary events in patients with stable coronary artery disease—a 13-year follow-up[J]. Thromb Haemost, 2003, 90: 344-350.

[4] Malmberg K, Bavenholm P, Hamsten A. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a young age[J]. J Am Coll Cardiol, 1994, 24: 592-599.  
 [5] Wellner M, Dechend R, Park JK, et al. Cardiac gene expression profile in rats with terminal heart failure and cachexia[J]. Physiol Genomics, 2005, 20: 256-267.  
 [6] Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, et al. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition[J]. Hypertension, 2004, 44: 913-918.  
 [7] Spargias KS, Ball SG. Clinical implications for the acute infarction ramipril efficacy extension (AIREX) study[J]. Int J Clin Pract Suppl, 1998, 94: 32-36.  
 [8] Witherow FN, Dawson P, Ludlam CA, et al. Marked bradykinin-induced tissue plasminogen activator release in patients with heart failure maintained on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40: 961-966.  
 [9] Goodfield NE, Newby DE, Ludlam CA, et al. Effects of acute angiotensin II type 1 receptor antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on plasma fibrinolytic parameters in patients with heart failure [J]. Circulation, 1999, 99: 2983-2985.

[收稿日期] 2006-01-03 [修回日期] 2006-04-05  
 [本文编辑] 孙 岩