

# 替米沙坦联合贝那普利对永久性心脏起搏器植入患者血浆脑利钠肽水平的影响

高明军\*(潍坊市人民医院心内科,山东潍坊 261041)

中图分类号 R614 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4973-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.26

**摘要** 目的:探讨替米沙坦联合贝那普利对永久性心脏起搏器植入患者血浆脑利钠肽(BNP)水平的影响。方法:96例植入永久性心脏起搏器的患者按随机数字表法分为A、B、C组,每组32例。在常规治疗的基础上,术后即给予A组患者替米沙坦80 mg/d、B组患者贝那普利10 mg/d、C组患者替米沙坦40 mg/d+贝那普利10 mg/d。均每日1次,连服6个月。比较3组患者的左室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)、肾素活性(Ren)以及血浆BNP、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、醛固酮(Ald)的水平。结果:给药6个月后,3组患者的BNP水平均较给药前升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但C组较A、B组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );C组患者的LVEF、CI与给药前比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但A、B组均下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且C组的LVEF、CI水平均较A、B组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );3组患者的Ren、AngⅡ、Ald水平均较给药前有所下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且C组较A、B组更低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:替米沙坦联合贝那普利对永久性心脏起搏器植入患者的心室重塑和心脏功能有改善作用,能降低血浆BNP水平。

**关键词** 替米沙坦;贝那普利;联合用药;永久性心脏起搏器;脑利钠肽

## Effect of Telmisartan Combined with Benazepril on Plasma Brain Natriuretic Peptide of Patients Underwent Permanent Cardiac Pacemaker Implantation

GAO Ming-jun(Dept. of Cardiology, Weifang Municipal People's Hospital, Shandong Weifang 261041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the effect of telmisartan combine with benazepril on plasma brain natriuretic peptide (BNP) of patients underwent permanent cardiac pacemaker implantation. METHODS: 96 patients underwent permanent cardiac pacemaker implantation were randomly divided into group A, B and C with 32 cases in each group. Based on routine treatment, group A was given telmisartan 80 mg/d immediately after operation, qd, group B given benazepril 10 mg/d, qd, group C given telmisartan 40 mg/d+ benazepril 10 mg/d, qd. All of them was given medicine for 6 months. LVEF, CI, Ren, BNP, AngⅡ and Ald were compared among 3 groups. RESULTS: After 6 months, BNP levels of 3 groups were higher than before, with statistical significance ( $P<0.05$ ). LVEF and CI of group C had no statistical significance before and after treatment ( $P>0.05$ ); those of group A and B were decreased, with statistical significance ( $P<0.05$ ); those of group C were higher than those of group A and B, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The levels of Ren, AngⅡ and Ald in 3 groups were decreased after treatment, with statistical significance ( $P<0.05$ ); those of group C were lower than those of group A and B, with statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Telmisartan combined with benazepril can improve ventricular remodeling and heart function, and reduce plasma BNP levels in patients underwent permanent cardiac pacemaker implantation.

**KEYWORDS** Telmisartan; Benazepril; Drug combination; Permanent cardiac pacemaker; Brain natriuretic peptide

## 参考文献

- [1] 朱冬林,席云,吴雪琼.抗结核药物性肝损伤易感因素研究进展[J].中国人兽共患病学报,2012,28(2):172.
- [2] 陈世耀,蒋晓渠,刘天舒,等.药物性肝病的病因和临床表现[J].中华肝脏病杂志,2000,8(4):244.
- [3] Li LJ, Yang Q, Huang JR, et al. Effect of artificial liver support system on patients with severe viral hepatitis: a study of four hundred cases[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(20):2984.
- [4] 中华医学会儿科学分会及肝病学会.肝衰竭诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2006,14(9):643.
- [5] 王凡,刘宾,李莉,等.急性药物性肝损伤的临床分析和治疗探讨[J].中国医院用药评价与分析,2007,7(3):193.
- [6] Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(5):287.
- [7] 王剑,刘殿武,詹思延.药物性肝病发生的机制与易感性[J].现代预防医学杂志,2010,37(8):1600.
- [8] 安慧茹,吴雪琼.抗结核药物性肝损伤研究进展[J].中国抗生素杂志,2010,35(10):727.
- [9] 郭建社,林蓉,苏聚通.血浆置换不同替代液、不同补充时机对祛除高胆红素效果的影响[J].中国输血杂志,2010,23(增刊):87.
- [10] Garc a-Corts M, Lucena MI, Pachkoria K, et al. Evaluation of naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(9):780.

\* 主任医师。研究方向:心脏起搏与心电生理。电话:0536-8192599。  
E-mail: Xn2kgmj@163.com

(收稿日期:2015-03-04 修回日期:2015-08-07)  
(编辑:胡晓霖)

目前,对于完全房室传导阻滞、病态窦房结综合征等缓慢型心律失常,临床上主要给予植入人工心脏起搏器治疗<sup>[1]</sup>。但是,植入心脏起搏器作为一种创伤性的治疗方式,也带给患者一些不良反应,其中心力衰竭是常见并发症之一,这与心脏分泌较多的B型脑利钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)密切相关<sup>[2]</sup>。有报道指出,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)以及血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB)在抑制肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活以延缓心力衰竭进展中有重要作用<sup>[3]</sup>。因此,本研究对心脏起搏器植入患者单用替米沙坦、贝那普利或是联合应用两药,以探讨其对BNP水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2012年1月—2014年1月于我院植入永久性心脏起搏器的患者96例,其中男性60例,女性36例;年龄51~76岁,平均年龄(62.5±5.8)岁;植入单腔起搏器[抑制型心室按需起搏(VVI)模式]者56例,双腔起搏器[双腔按需起搏(DDD)模式]者40例。按照随机数字表法将其分为A、B、C组,各32例。3组患者年龄、性别以及起搏方式等一般情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有入选患者了解研究意义并签署知情同意书。

### 1.2 入选与排除标准<sup>[4-5]</sup>

入选标准:(1)所有患者具有《ESC/EHRA 心脏起搏与心脏再同步化治疗指南-2007》I类适应证;(2)进行植入术前停用ACEI及ARB药物>1周;(3)近1年内无心肌梗死或心脏手术史;(4)无严重肝、肾功能异常;(5)对替米沙坦或贝那普利无过敏、血管性水肿或低血压等明显不良反应。

排除标准:(1)有严重肝、肾功能不全的患者;(2)对血管紧张素类药物过敏者;(3)近期出现心肌梗死或者行外科手术的患者;(4)妊娠期或哺乳期妇女。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 植入起搏器<sup>[6]</sup> 所有患者均按照常规植入起搏器方法,在X线透视下经腋静脉穿刺置入起搏电极,单腔起搏器的电极在右心室尖部作固定,双腔起搏器则在右心耳和右心室尖部作固定。

1.3.2 给药<sup>[7]</sup> 术后在常规治疗基础上,A组患者口服替米沙坦片(天津怀仁制药有限公司,批准文号:国药准字H20041938,规格:40 mg)80 mg/d,qd;B组患者口服盐酸贝那普利片(北京诺华制药有限公司,批准文号:国药准字H20030514,规格:10 mg)10 mg/d,qd;C组患者口服替米沙坦片40 mg/d+盐酸贝那普利片10 mg/d,qd。3组患者均连用6个月。

### 1.4 观察指标

所有患者在给药前及给药6个月时,分别抽取清晨空腹前臂静脉血5 ml,离心后分离血浆置于-20℃冰箱中保存备检<sup>[8]</sup>。使用Triage试剂盒及其干式快速定量心肌梗死/心力衰竭诊断仪(美国Biosite公司)检测血浆BNP水平;采用超声心动图测定和估算左室射血分数(LVEF)和心脏指数(CI)<sup>[9]</sup>;采用免疫放射法测定肾素活性(Ren)、血管紧张素Ⅱ(Ang)和醛固酮(Ald)<sup>[10]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 15.0软件对数据进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验比较;对3组之间的LVEF、CI和BNP

水平做方差分析,对有统计学意义者采用 $t$ 检验做两两比较;计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组患者血浆BNP水平的比较

给药前,3组患者的血浆BNP水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );给药6个月后,3组患者的血浆BNP水平均有所升高,与给药前比较差异均有统计学意义(A组: $t=16.182, P=0.000$ ;B组: $t=21.917, P=0.000$ ;C组: $t=6.093, P=0.000$ ),且组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。采用独立样本 $t$ 检验进一步做两两比较,可得C组血浆BNP水平较A、B组低,差异有统计学意义(与A组: $t=10.535, P=0.000$ ;与B组: $t=12.427, P=0.000$ ),而A、B组之间比较差异无统计学意义( $t=1.289, P=0.202$ )。3组患者血浆BNP水平的比较见表1。

表1 3组患者血浆BNP水平的比较( $\text{ng/L}, \bar{x}\pm s, n=32$ )

Tab 1 Comparison of the levels of BNP among 3 groups ( $\text{ng/L}, \bar{x}\pm s, n=32$ )

组别	给药前	给药6个月后
A组	62.17±5.15	107.32±14.92
B组	59.28±7.28	103.38±8.75
C组	60.27±6.01	73.32±10.52
F	2.09	18.73
P	0.84	0.001

### 2.2 3组患者LVEF和CI水平的比较

给药前,3组患者的LVEF、CI水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与给药前比较,给药6个月后C组患者的LVEF、CI水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );A组患者水平有所下降,差异有统计学意义(LVEF: $t=5.821, P=0.000$ ;CI: $t=9.163, P=0.000$ );B组患者也有所下降,差异有统计学意义(LVEF: $t=9.051, P=0.000$ ;CI: $t=7.969, P=0.000$ )。组间比较,3组患者给药6个月后的LVEF、CI水平差异有统计学意义( $P<0.05$ )。进一步分析可得,C组患者给药6个月后的LVEF水平较A、B组高,差异有统计学意义(与A组: $t=5.600, P=0.000$ ;与B组: $t=7.068, P=0.000$ ),CI水平也较A、B组高,差异有统计学意义(与A组: $t=8.444, P=0.000$ ;与B组: $t=8.149, P=0.000$ )。A、B组之间比较差异无统计学意义( $t=0.083, P=0.380$ ;  $t=0.453, P=0.652$ )。3组患者LVEF和CI水平的比较见表2。

表2 3组患者LVEF和CI水平的比较( $\bar{x}\pm s, n=32$ )

Tab 2 Comparison of the LVEF and CI among 3 groups ( $\bar{x}\pm s, n=32$ )

组别	时期	LVEF, %	CI, L/(min·m <sup>2</sup> )
A组	给药前	56±3	3.61±0.28
	给药6个月后	50±5	2.98±0.27
B组	给药前	57±3	3.58±0.31
	给药6个月后	49±4	3.01±0.26
C组	给药前	58±4	3.59±0.32
	给药6个月后	57±5	3.55±0.27

### 2.3 3组患者Ren、AngⅡ、Ald水平的比较

给药前,3组患者的Ren、AngⅡ、Ald水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。给药6个月后,3组患者的Ren、AngⅡ、Ald水平均有所下降,与给药前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且组间比较差异也有统计学意义( $P<0.05$ )。进一步分析可得,C组患者的Ren水平较A、B组低,差异有统计学意义

(与A组: $t=2.667, P=0.010$ ;与B组: $t=2.085, P=0.041$ ), Ang II水平较A、B组低,差异有统计学意义(与A组: $t=2.028, P=0.047$ ;与B组: $t=2.099, P=0.040$ ), Ald水平也较A、B组低,差异有统计学意义(与A组: $t=3.433, P=0.001$ ;与B组: $t=2.261, P=0.027$ )。A、B组之间比较差异无统计学意义( $t=0.635, P=0.527$ ;  $t=0.086, P=0.931$ ;  $t=0.552, P=0.584$ )。3组患者Ren、Ang II、Ald水平的比较见表3。

表3 3组患者Ren、Ang II、Ald水平的比较( $\bar{x} \pm s, n=32$ )

Tab 3 Comparison of the levels of Ren, Ang II and Ald among 3 groups( $\bar{x} \pm s, n=32$ )

组别	时期	Ren, $\mu\text{g/L}$	Ang II, ng/L	Ald, ng/L
A组	给药前	3.3 ± 1.2	44 ± 11.4	190.6 ± 33.4
	给药6个月后	2.9 ± 1.4*	38 ± 9.8*	170.4 ± 17.4*
B组	给药前	3.8 ± 0.9	42 ± 10.3	194 ± 21.5
	给药6个月后	3.1 ± 1.1*	37.8 ± 8.7*	167 ± 30.2*
C组	给药前	3.6 ± 1.4	43.8 ± 12.4	191.6 ± 26.4
	给药6个月后	2.5 ± 1.2*	33.9 ± 5.9*	150.7 ± 27.4*

注:与给药前比较, \* $P<0.05$

Note; vs. before treatment, \* $P<0.05$

### 3 讨论

BNP在本质上是一种心脏神经激素,当人体心房、心室的压力超负荷或是容量负荷过重时,会刺激心脏分泌BNP,其具有利尿、扩血管、抑制肾素以及醛固酮分泌等作用<sup>[1]</sup>。据报道,BNP水平在心肌梗死或是充血性心力衰竭等疾病患者的血浆中明显升高,因此对这些疾病的预后有良好的预测作用,在临床也较广泛应用于永久性心脏起搏器植入患者中进行监测<sup>[2]</sup>。凭借BNP对血流动力学变化的敏感性,对该类患者的常见并发症——心力衰竭进行预测和筛选,有助于早期发现和诊治<sup>[3]</sup>。心力衰竭的发生和进展与RAS的过度激活密切相关,而ACEI和ARB能抑制RAS的激活,抑制心肌肥厚和重塑,也就具有延缓心脏衰竭进展的作用<sup>[3]</sup>。

本研究中,给药6个月后,3组患者的BNP水平均有所升高,而C组较A、B组低,A、B组之间比较差异无统计学意义;与给药前比较,给药6个月后C组患者的LVEF、CI水平无明显差异,而A、B组均有所下降,且C组水平较A、B组高;给药6个月后,3组患者的Ren、Ang II、Ald水平均有所下降,且C组较A、B组下降得更明显。该结果与以往研究<sup>[4]</sup>相符,提示BNP在心脏功能的评价和预后方面有一定的相关性。替米沙坦作为一种ARB,具有RAS的作用,能降低血压、舒张血管、减轻心脏前负荷,并且可抑制心肌细胞增生、纤维化或凋亡,以及抑制心肌细胞钙离子的内流,有助于抑制心肌的肥厚和扩大,对于心脏功能的衰退和心力衰竭的进展有良好的延缓作用<sup>[5]</sup>。贝那普利是一种ACEI,研究表明,ACEI和ARB在血流动力学和防治心力衰竭中有相似的作用,均能降低心脏前负荷并增加心排出量<sup>[3]</sup>。从本研究结果可以看出,给药6个月后C组患者Ren、Ang II、Ald水平较A、B组下降得更明显,且LVEF、CI水平较A、B组更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明使用替米沙坦40 mg/d+贝那普利10 mg/d的C组患者有效延缓了心脏功能减退,同时RAS活性的抑制效果更好。考虑是因为ACEI和ARB虽作用相似且均能抑制RAS活性,但两者的作用环节并不相同,ACEI通过抑制血浆与组织中的血管紧张素转换酶以减少Ang II的生成,从而减轻Ang II的心肌肥厚作用<sup>[8,11]</sup>,但其对于通过非血管紧张素转换酶途径生成的Ang II并无抑制作用;而ARB与Ang II受体1型(AT1受体)结合后能

阻断Ang II的作用,并且能减轻AT1受体刺激分泌BNP的作用<sup>[15]</sup>。同时,两者还具有抑制心肌肥大和心肌间质纤维化的功效,能改善心室重塑和心脏功能。

综上所述,替米沙坦联合贝那普利对永久性心脏起搏器植入患者的心室重塑和心脏功能有改善作用,能降低血浆BNP水平,其效果优于单独使用替米沙坦或贝那普利。然而本研究样本量偏小,研究结论还有待大样本、多中心试验进一步确证。

### 参考文献

- [1] 赵月香,单兆亮,郭红阳,等.心脏永久性起搏器植入患者门诊随访依从性分析[J]. 中国循环杂志,2014,29(10):784.
- [2] 李文安. 重组人脑利钠肽和硝酸异山梨酯治疗急性失代偿性心力衰竭的有效性和安全性比较[D].长沙:中南大学,2010.
- [3] 王峰. 老年冠心病患者血清脑利钠肽和超敏C反应蛋白水平及意义[J]. 中国老年学杂志,2012,32(9):1959.
- [4] Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, et al. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease[J]. *J Hypertens*, 2000, 18(1):89.
- [5] 陈红霞,刘如泉,赵丽斌. 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[J]. 临床心血管病杂志,2014,30(2):108.
- [6] 时鹏才. 肾素-血管紧张素系统抑制剂与心脏手术预后的相关性临床研究[D].济南:山东大学,2013.
- [7] Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study[J]. *J Hypertens*, 2009, 27(7):1360.
- [8] Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency[J]. *New Engl J Med*, 1996, 334(15):939.
- [9] 吴月明. 老年慢性心力衰竭患者血清亲环素和脑利钠肽的表达水平及意义[J]. 中国老年学杂志,2013,33(4):752.
- [10] 高莉. 贝那普利联合美托洛尔治疗老年原发性高血压合并心力衰竭的临床研究[D].济南:山东大学,2013.
- [11] Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure[J]. *New Engl J Med*, 2001, 345(23):1689.
- [12] 郭建淑,陈明. 高血压患者ACEI或ARB治疗后醛固酮逃逸的对比研究[J]. 临床心血管病杂志,2014,30(7):619.
- [13] Littlejohn TW, Majul CR, Olvera R, et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients[J]. *J Clin Hypertens*, 2009, 11(4):207-213.
- [14] 叶宥文. 心力衰竭患者血浆脑利钠肽水平与无创血流动力学监测的相关性[J]. 中国老年学杂志,2011,31(4):578.
- [15] 刘雯,刘文玲. 不适当窦性心动过速研究进展[J]. 中国循环杂志,2014,29(1):71.

(收稿日期:2015-02-26 修回日期:2015-07-09)

(编辑:胡晓霖)