

卡维地洛对非梗阻性肥厚型心肌病患者心室重构的影响

段班燕 何圆圆 党书毅 周 明 王俊峰

摘要 **目的** 观察卡维地洛对肥厚型心肌病患者心室重构的影响。**方法** 将35例肥厚型心肌病患者随机分为卡维地洛组(21例)与对照组(14例),两组均予常规治疗,卡维地洛组加用卡维地洛,疗程4个月,并随访至半年。检测两组治疗前后氧化应激、炎症、超声及基质金属蛋白酶2(MMP-2)和特异性组织抑制剂2(TIMP-2)的改变情况以及半年内的不良心血管事件。**结果** 治疗后两组氧化应激、炎症均较治疗前显著降低,心室重构减缓($P < 0.05$),而卡维地洛组尤为明显($P < 0.01$)。相比对照组,卡维地洛组的半年心血管不良事件更低($P < 0.05$)。**结论** 卡维地洛可降低氧化应激、炎症,减缓肥厚型心肌病患者心室重构,减少心血管不良事件的发生。

关键词 卡维地洛 肥厚型心肌病 氧化应激 炎症 心室重构

Effects of Carvedilol on Ventricular Remodeling in Patients with Hypertrophic Non-obstructive Cardiomyopathy. Duan Banyan, He Yuanyuan, Dang Shuyi, Zhou Ming, Wang Junfeng. Department of Cardiology, Taihe Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Hubei 442000, China

Abstract Objective To investigate the effects of carvedilol on ventricular remodeling in patients with hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy (HNCM). **Methods** Totally 35 patients with HNCM were randomly divided into the carvedilol group ($n = 21$) and the control group ($n = 14$). Each group was given traditional treatment while the carvedilol group was additionally treated with carvedilol for 4 months. The oxidative stress, inflammatory markers, echocardiography, matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (TIMP-2) were detected in both groups before and after treatment. All patients were followed up to 6 months. **Results** After treatment, the oxidative stress, serum level of inflammatory cytokines and ventricular remodeling were improved ($P < 0.05$), especially in the carvedilol group ($P < 0.01$). Compared to the control group, lower cardiovascular adverse events were occurred in the carvedilol group ($P < 0.05$). **Conclusion** Carvedilol can lower oxidative stress, serum level of inflammatory cytokine, reverse ventricular remodeling and reduce adverse cardiovascular events in patients with HNCM.

Key words Carvedilol; Hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy; Oxidative stress; Inflammation; Remodeling

卡维地洛是一种多功能神经内分泌拮抗剂,能有效预防和逆转左室重构,抑制胶原增殖,疗效肯定^[1]。但是有关卡维地洛治疗对肥厚型心肌病的报道较少且机制研究不透彻。为明确其作用,笔者研究了2011年7月~2013年1月于笔者科室住院治疗的35位患者,并应用卡维地洛进行干预治疗,观察患者临床疗效及相关心室重构指标,探讨其保护机制。

资料与方法

1. 临床资料:选择2011年7月~2013年1月在笔者医院住院的非梗阻性肥厚型心肌病患者35例,其诊断符合2011年美国心脏协会(AHA)的诊断标准^[2]。排除标准:血压过低;2度房室传导阻滞;严重心动过缓;急性心肌梗死;肺心病;瓣膜病;合并感染性疾病;肝肾功能不全;使用抗炎药物,

如非甾体类消炎镇痛药、类固醇和鸦片类等。两组年龄、性别、心功能、射血分数等方面比较无显著差异($P > 0.05$)。患者采用抽签法随机分为对照组及卡维地洛组,卡维地洛组21例,男性12例,女性9例,患者年龄40~60岁,平均年龄 48.2 ± 8.2 岁;对照组14例,男性8例,女性6例,患者年龄38~63岁,平均年龄 47.6 ± 9.8 岁。两组均接受治疗4个月,并观察评估治疗后6个月的不良心血管事件(包括再次入院、心力衰竭、恶性心律失常、死亡等)。

2. 治疗方法:两组患者均接受基本药物治疗,包括:利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、营养心肌等治疗。其中卡维地洛组在病情稳定的基础治疗上加卡维地洛(商品名为达利全,上海罗氏制药有限公司,6.25毫克/片)口服,6.25mg,每天2次开始,若耐受良好,1周后增至12.5mg,每天2次,仍能耐受6周后维持该剂量持续至4个月。若患者不能耐受,出现心力衰竭加重或显著缓慢心律失常,可考虑减量或停药,继续常规药物治疗。对照组仅接受基本药物治疗。

3. 血液标本采集及检测:治疗前后分别抽取患者清晨空

作者单位:442000 湖北医药学院附属十堰市太和医院心内科(段班燕、党书毅、周明、王俊峰),血液科(何圆圆)

通讯作者:王俊峰,电子信箱:syhwj@ yahoo. com. cn

腹静脉抽血 5ml, 3000r/min 离心 10min (离心半径: 12.5cm), 分离血清。用双抗体夹心 ELISA 法测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素 6 (IL-6) 水平, 试剂盒购于军事医学科学院, 操作按说明书进行。用放射免疫分析法测定丙二醛 (MOD) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供, 按说明书操作。

4. 心脏超声图检测: 所有患者均接受超声心动图检测, 室间隔厚度 (IVST)、左心室后壁厚度 (LVPWT)、心尖厚度 (AT)、左心室收缩末期前径 (LVEDs)、左心室舒张末期前径 (LVEDd) 等指标被记录。

5. 血清基质金属蛋白酶测定: 试剂盒由日本第一精细化工有限公司 (Daiichi Fine Chemical Co, Ltd, Toyama) 提供。按照试剂盒说明书采用 ELISA 法检测基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、特异性组织抑制剂 2 (TIMP-2)。

6. 统计学方法: 采用 SPSS 17.0 统计软件处理。计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间均数的比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者的一般情况比较: 对两组患者治疗前的年龄、性别、心率、血压、血脂、血糖、肝肾功能及心功能指标进行统计学分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性 (表 1)。

2. 卡维地洛对氧化应激及炎症水平的影响: 经过 4 个月的治疗, 所有患者氧化应激水平明显降低: SOD 水平明显升高, 而 MDA 水平显著下降 ($P < 0.05$)。其中卡维地洛组尤为明显 ($P < 0.01$)。治疗前患者体内存在较高的炎症状态, 经过 4 个月的治

疗, 两组均有下降 ($P < 0.05$), 而卡维地洛组更为明显 ($P < 0.01$), 结果见表 2。

表 1 两组患者一般情况

项目	对照组 ($n=14$)	卡维地洛组 ($n=21$)
心率 (次/分)	78 \pm 8.6	75 \pm 10.2
血压 (mmHg)		
收缩压	132.4 \pm 20.5	136.7 \pm 18.3
舒张压	81.5 \pm 10.4	83.1 \pm 8.7
NYHA 功能分级		
II 级	8	12
III 级	7	9
LVEF (%)	38.5 \pm 9.8	37.6 \pm 10.1
血糖 (mmol/L)	5.4 \pm 1.87	5.8 \pm 2.02
血脂		
TC (mmol/L)	4.51 \pm 1.63	4.82 \pm 1.77
TG (mmol/L)	1.10 \pm 0.64	1.03 \pm 0.58
HDL (mmol/L)	1.01 \pm 0.32	0.98 \pm 0.26
LDL (mmol/L)	2.54 \pm 1.02	2.78 \pm 0.98
AST (μ mol/L)	36.7 \pm 13.4	32.9 \pm 11.5
ALT (μ mol/L)	35.4 \pm 9.8	38.8 \pm 10.7
血肌酐 (μ mol/L)	97.8 \pm 20.1	101.5 \pm 18.4

1 mmHg = 0.133 kPa

3. 卡维地洛对超声指标的影响: 由表 3 可知, 经过 4 个月的治疗, 所有患者心脏超声指标均得到不同程度的好转, 但除个别指标外 (LVEDs), 对照组未显示出差异性 ($P > 0.05$), 而卡维地洛组显示出更强的心室重构改善功能 ($P < 0.05$)。

表 2 卡维地洛组和对照组治疗前后氧化应激及炎症水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n		MDA (mmol/L)	SOD (U/ml)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)
对照组	14	治疗前	12.7 \pm 3.1	71.8 \pm 17.6	16.22 \pm 5.38	163.4 \pm 19.8
		治疗后	8.2 \pm 2.7**	98.4 \pm 21.5*	11.31 \pm 5.06*	137.1 \pm 14.9**
卡维地洛组	21	治疗前	13.1 \pm 3.4	73.1 \pm 19.2	15.96 \pm 5.17	171.8 \pm 20.3
		治疗后	5.6 \pm 3.2***	128.3 \pm 25.7***	8.59 \pm 4.66**	97.4 \pm 23.3***

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 组间比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 治疗前: 未接受治疗, 治疗后: 接受治疗 4 个月后

表 3 卡维地洛组和对照组治疗前后心脏超声的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n		IVST	LVPWT	AT	LVEDs	LVEDd
对照组	14	治疗前	14.2 \pm 2.7	11.8 \pm 1.6	7.2 \pm 2.2	22.6 \pm 3.2	39.8 \pm 3.0
		治疗后	13.6 \pm 2.0	11.6 \pm 1.5	5.8 \pm 2.6	25.4 \pm 3.5*	42.2 \pm 3.5
卡维地洛组	21	治疗前	14.6 \pm 3.0	11.9 \pm 1.2	7.3 \pm 2.4	22.4 \pm 2.8	39.6 \pm 3.2
		治疗后	12.8 \pm 2.2*	11.0 \pm 1.3*	5.3 \pm 2.17**	26.3 \pm 3.1*	43.3 \pm 3.6*

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 治疗前: 未接受治疗, 治疗后: 接受治疗 4 个月后

4. 卡维地洛对血清金属基质蛋白酶的影响: 基质金属蛋白酶是心室重构的一个重要参考指标, 研究显示, 在为期 4 个月的治疗后, 患者的 MMP-2 和

TIMP-2 都有不同程度的回落, 心室重构得到缓解 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 卡维地洛组的缓解程度更为明显 ($P < 0.05$), 详见表 4。

表 4 卡维地洛组对血清金属基质蛋白酶的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n		MMP-2	TIMP-2
对照组	14	治疗前	1793.2 ± 397.7	51.8 ± 11.6
		治疗后	1213.6 ± 329.0 **	40.6 ± 14.5 *
卡维地洛组	21	治疗前	1824.6 ± 361.0	50.9 ± 12.2
		治疗后	907.4 ± 376.9 ***#	30.7 ± 10.8 ***#

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 组间比较, # $P < 0.05$; 治疗前: 未接受治疗; 治疗后: 接受治疗 4 个月后

5. 心血管事件的比较: 所有患者均接受了回访, 并评估了半年内的不良心血管事件: 对照组的不良心血管事件总共为 8 例, 卡维地洛组发生不良心血管事件为 5 例, 两者具有显著差异性 ($P < 0.05$)。卡维地洛有预防心血管事件发生的作用。

讨 论

肥厚型心肌病 (HCM) 是一种不明显原因的左心室不对称性肥厚的心肌疾病, 其基本病变包括左心室血液充盈受阻、舒张期顺应性下降^[3]。根据有无梗阻分为梗阻性和非梗阻性 (HNCM)。HNCM 患者往往室间隔明显增厚, 心肌细胞内高钙, 心肌对儿茶酚胺反应性增强, 心室肌高动力性收缩, 左心室流出道血流加速。长期的高动力性收缩可形成收缩期压力阶差引起反复性室壁张力增高和心肌需氧量增加, 导致心肌缺血坏死和纤维化, 从而形成恶性循环^[4]。

在此过程中, 细胞炎症因子、氧化应激、胶原的合成与凋亡参与其中, 从而促进了心室重构的发展。由于组织缺血缺氧, 能量代谢紊乱, 细胞内 Ca^{2+} 超载, 各种酶活力改变, 机体可通过黄嘌呤氧化酶, 中性粒细胞的呼吸爆发等途径代谢产生大量氧自由基, 以多种形式损伤心脏^[5]。因此具有抗氧化保护作用的 SOD 活性下降, 具有损害作用的氧化应激产物 MDA 生成增加。此外, 炎症也参与了心室肥大和心力衰竭的病理过程, TNF- α 和 IL-6 与心肌凋亡、心脏损伤密切相关^[6]。IL-6 对心肌细胞具有致肥大和抗凋亡的作用, 可直接引起心肌胶原蛋白合成增加^[7]。过表达 IL-6 的转基因小鼠, 可诱导出明显的心肌肥厚。TNF- α 对心肌的作用更加多样和复杂。它可导致心肌细胞凋亡和肥大, 也可促进成纤维细胞合成胶原增加, 还可直接调节 MMPs 与 TIMP 的基因表达, 影响基质胶原的合成和降解^[8,9]。

卡维地洛属于非选择性 β 受体阻滞剂, 具有抗氧化、抗氧化等作用, 能减弱氧化应激对心脏的损伤。研究证实, 其抗氧化活性来源于其独特的咪唑环的分子结构。卡维地洛的抗氧化能力是其他 β 受体

阻滞剂的 100 倍。因此在笔者的研究中, 卡维地洛组患者在接受 4 个月治疗后, 血清氧化应激明显降低, 抗氧化能力提高。此外, 卡维地洛还能降低炎症反应。研究显示治疗后卡维地洛组 TNF- α 、IL-6 浓度比治疗前显著降低。与对照组相比, IL-6 显示出差异性, 说明卡维地洛对炎症的调控尤以 IL-6 为主。因此笔者认为卡维地洛可降低促炎细胞因子, 平衡细胞因子网络系统, 减轻炎症反应。

另外, 笔者的研究也显示出该药减轻心室肥厚程度, 降低金属基质蛋白酶活性, 其作用主要来源于以下几个方面: ①降低心率, 延长心脏舒张期, 减少耗能, 改善心肌舒张期松弛、充盈和顺应性; ②降低心脏后负荷; ③通过对炎症及 RAAS 系统的调节抑制心肌细胞凋亡和减缓心室重构作用。

本实验证实卡维地洛可抑制 HNCM 的氧化应激和炎症水平, 延缓心室肥厚和心室重构。据此, 笔者认为卡维地洛对 HNCM 的治疗具有重要的临床意义。

参 考 文 献

- Chakraborty S, Shukla D, Mishra B, et al. Clinical updates on carvedilol: a first choice beta-blocker in the treatment of cardiovascular diseases[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2010, 6 (2): 237-250
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2011, 124 (24): e783-e831
- Frey N, Luedde M, Katus HA. Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy[J]. Nat Rev Cardiol, 2012, 9(2): 91-100
- Ommen SR. Hypertrophic cardiomyopathy[J]. Curr Probl Cardiol, 2011, 36(11): 409-453
- Dimitrow PP, Undas A, Wolkow P, et al. Enhanced oxidative stress in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Pharmacol Rep, 2009, 61 (3): 491-495
- Westermann D. Does inflammation trigger fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a burning question? [J]. Heart, 2012, 98 (13): 965-966
- Sarkar S, Vellaichamy E, Young D, et al. Influence of cytokines and growth factors in ANG II-mediated collagen upregulation by fibroblasts in rats: role of myocytes[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287 (1): H107-H117
- Li YY, McTiernan CF, Feldman AM. Proinflammatory cytokines regulate tissue inhibitors of metalloproteinases and disintegrin metalloproteinase in cardiac cells[J]. Cardiovasc Res, 1999, 42 (1): 162-172
- Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, et al. Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes[J]. Circulation, 1997, 95 (5): 1247-1252

(收稿日期: 2013-02-01)

(修回日期: 2013-03-08)