

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.04.017

曲美他嗪联合美托洛尔治疗高血压性心脏病临床研究*

黄浪¹, 许光宇², 罗卫华³, 李海嵘¹

(1. 海南省人民医院, 海南 海口 570311; 2. 开封大学医学部, 河南 开封 475004; 3. 广东省深圳市龙华区妇幼保健院, 广东 深圳 518109)

摘要:目的 探讨曲美他嗪联合美托洛尔治疗高血压性心脏病(HHD)的疗效及对心肌重构和氧化应激水平的影响。方法 选取海南省人民医院2015年1月至2017年12月收治的HHD患者89例,随机分为对照组(44例)和治疗组(45例)。在常规治疗基础上,对照组患者给予琥珀酸美托洛尔缓释片口服,治疗组患者在此基础上给予盐酸曲美他嗪片口服,均连续治疗3个月。结果 治疗组总有效率为95.56%,明显高于对照组的72.73%($\chi^2=8.746, P=0.003 < 0.05$);治疗后,两组患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)均明显低于治疗前($P < 0.05$),但组间比较无明显差异($P > 0.05$);治疗后,两组患者左心室舒张末期内径(LVEDd)、左心室收缩末期内径(LVESd)和左心室质量指数(LVMI)均明显小于治疗前,且治疗组明显小于对照组($P < 0.05$);两组患者血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平均明显高于治疗前,活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)水平均明显低于治疗前,且治疗组均明显优于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗过程中均无严重不良反应发生。结论 曲美他嗪联合美托洛尔治疗HHD,能有效降低血压,改善心肌重构,减轻氧化应激反应,且安全性较高。

关键词:曲美他嗪;美托洛尔;高血压性心脏病;临床疗效;心肌重构;氧化应激

中图分类号:R969.4;R972+.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)04-0054-03

Clinical Study on Trimetazidine Combined with Metoprolol in the Treatment of Hypertensive Heart Disease

HUANG Lang¹, XU Guangyu², LUO Weihua³, LI Hairong¹

(1. Hainan General Hospital, Haikou, Hainan, China 570311; 2. Department of Medicine, Kaifeng University, Kaifeng, Henan, China 475004; 3. Maternal and Child Health Hospital of Longhua District, Shenzhen, Guangdong, China 518109)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of trimetazidine combined with metoprolol in the treatment of hypertensive heart disease(HHD) and its effect on myocardial remodeling and oxidative stress. **Methods** Totally 89 patients with HHD admitted to Hainan General Hospital from January 2015 to December 2017 were selected and randomly divided into the control group(44 cases) and the treatment group(45 cases). On the basis of routine treatment, the patients in the control group were given Metoprolol Succinate Sustained-Released Tablets orally, on this basis, the patients in the treatment group were given Trimetazidine Hydrochloride Tablets orally. The two groups were treated continuously for 3 months. **Results** The total effective rate of the treatment group was 95.56%, which was significantly higher than 72.73% of the control group($\chi^2=8.746, P=0.003 < 0.05$). After treatment, the systolic blood pressure(SBP) and diastolic blood pressure(DBP) in the two groups were significantly lower than those before treatment($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups($P > 0.05$). After treatment, the left ventricular end-diastolic diameter(LVEDd), left ventricular end-systolic diameter(LVESd) and left ventricular mass index(LVMI) in the two groups were significantly smaller than those before treatment, and those in the treatment group were significantly smaller than those in the control group($P < 0.05$). The levels of serum superoxide dismutase(SOD) and glutathione peroxidase(GSH-Px) in the two groups were significantly higher than those before treatment, while the levels of reactive oxygen species(ROS) and malondialdehyde(MDA) were significantly lower than those before treatment, and those in the treatment group were significantly better than those in the control group($P < 0.05$). There was no serious adverse reaction during the course of treatment in the two groups. **Conclusion** Trimetazidine combined with metoprolol in the treatment of HHD can effectively reduce blood pressure, improve myocardial remodeling, alleviate oxidative stress response, and it has high safety.

Key words: trimetazidine; metoprolol; hypertensive heart disease; clinical effect; myocardial remodeling; oxidative stress

曲美他嗪多用于辅助性治疗眩晕、耳鸣和预防性治疗心绞痛,对心肌重构也有一定的改善作用^[1];美托洛尔能改善心肌重构,具有保护心脏的作用^[2]。本研究观察了两药联合治疗高血压性心脏病(HHD)的疗效及对心肌重构和氧化应激水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国高血压防治指南2010》诊断标准^[3];年龄不小于18岁;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

*基金项目:海南省自然科学基金[817514]。

第一作者:黄浪,男,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)hxm20171417@163.com。

排除标准:风湿性心瓣膜病、肺源性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、甲状腺功能亢进性心脏病、扩张型心肌病;自身免疫系统疾病;帕金森病;恶性肿瘤;妊娠期或哺乳期;严重心、肝、肾等疾病;精神类疾病。

病例选择与分组:选取海南省人民医院 2015 年至 2017 年收治的 HHD 患者 89 例,随机分为对照组(44 例)和治疗组(45 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	高血压病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)
对照组($n=44$)	25/19	57.22 $\pm$ 6.87	4.15 $\pm$ 1.28
治疗组($n=45$)	27/18	58.04 $\pm$ 8.41	4.27 $\pm$ 1.33
χ^2/t 值	0.093	0.503	0.434
P 值	0.761	0.308	0.333

1.2 方法

两组患者均给予常规基础治疗,给予他汀类药物、抗血小板药物、降压药物、降糖药物等。对照组患者给予琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20100098,规格为每片 47.5 mg)治疗,口服,1 片/次,1 次/日;治疗组患者在对照组患者治疗基础上给予盐酸曲美他嗪片(施维雅<天津>制药有限公司,国药准字 H20055465,规格为每片 20 mg)口服,1 片/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)血压。采用水银血压计测量患者治疗前后静坐 15 min 后右上臂 SBP 和 DBP。2)心肌重构相关指标。治疗前后采用 Sonos 5500 型彩色多普勒超声诊断仪(美国 Philips 公司)进行超声心动图检查,设置频率为 2.5 MHz,使用 S3 探头。测定指标包括左心室舒张末期内径(LVEDd)、左心室收缩末期内径(LVESd)和左心室质量指数(LVMI)。3)氧化应激相关指标。分别于治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,2 000 r/min 离心 15 min,取上清液,于 2~8℃ 保存备用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法,检测患者血清氧化应激相关指标,包括超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、活性氧(ROS)和丙二醛(MDA)。试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司,严格按说明书操作。

疗效判定:显效,收缩压(SBP)降低 ≥ 20 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)或舒张压(DBP)恢复正常,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为 I~II 级;有效,SBP 降低 10~20 mmHg 或舒张压恢复正常,NYHA 心功能分级为 III~IV 级;无效,血压和 NYHA 心功能分级均未降低,甚至有所升高^[4]。总有效 = 显效 + 有效。

不良反应:观察并记录治疗过程中恶心、呕吐等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 和表 5。两组患者治疗过程中均无严重不良反应发生,对照组 1 例患者服药 3 d 后有轻微恶心感,无呕吐,且在 3 d 后症状自行消失。

3 讨论

长期高血压会引起全身小动脉痉挛、狭窄,增加周围血管阻力,心肌在容量负荷或压力过时代偿性地发生间质纤维化和肥大,导致心肌重构^[5]。HHD 心肌重构与氧化应激作用有密切联系^[6]。氧化应激作用促进了 HHD 的发生和发展,其可能的作用机制为消耗一氧化氮(NO),促进 O_2^- 的生成,导致 O_2^- /NO 比例失调,从而损伤内皮细胞功能;过氧化物导致 NO 等血管扩张因子失活,从而产生促血管收缩的过氧化物,提高内皮

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=44$)	17(38.64)	15(34.09)	12(27.27)	32(72.73)
治疗组($n=45$)	32(71.11)	11(24.44)	2(4.44)	43(95.56)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 8.746$,* $P = 0.003 < 0.01$ 。

表 3 两组患者血压水平比较($\bar{X} \pm s$, mmHg)

组别	SBP		DBP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=44$)	157.20 $\pm$ 11.35	131.44 $\pm$ 8.63*	89.78 $\pm$ 5.47	78.34 $\pm$ 5.12*
治疗组($n=45$)	158.43 $\pm$ 10.50	132.21 $\pm$ 8.51*	88.93 $\pm$ 6.02	79.01 $\pm$ 4.97*
t 值	0.531	0.424	0.697	0.626
P 值	0.298	0.336	0.244	0.266

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4、表 5 同。

表 4 两组患者心肌重构相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	LVEDd(mm)		LVESd(mm)		LVMI(g/m ²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=44$)	53.87 $\pm$ 1.40	51.42 $\pm$ 1.05*	43.36 $\pm$ 1.65	41.02 $\pm$ 1.32*	132.83 $\pm$ 13.62	127.71 $\pm$ 9.62*
治疗组($n=45$)	53.55 $\pm$ 1.56	49.38 $\pm$ 0.84*	43.45 $\pm$ 1.71	39.13 $\pm$ 1.14*	133.02 $\pm$ 12.85	121.43 $\pm$ 7.35*
t 值	1.018	10.133	0.253	7.234	0.068	3.465
P 值	0.156	0.000	0.401	0.000	0.473	0.000

表5 两组患者氧化应激相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	SOD(U/mL)		GSH-Px(mg/L)		ROS(U/mL)		MDA(nmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=44$)	64.14 ± 11.17	72.39 ± 14.83*	160.21 ± 19.15	173.48 ± 25.87*	1798.42 ± 25.16	1618.15 ± 17.42*	7.71 ± 1.13	6.84 ± 1.05*
治疗组($n=45$)	64.59 ± 12.85	91.72 ± 15.62*	161.43 ± 21.24	196.69 ± 28.45*	1802.33 ± 27.54	1502.10 ± 14.82*	7.68 ± 1.32	5.21 ± 0.81*
t 值	0.176	5.985	0.284	4.023	0.699	33.877	0.115	8.211
P 值	0.430	0.000	0.388	0.000	0.243	0.000	0.454	0.000

细胞的通透性,促进炎症反应的发生,改变内皮细胞的氧化还原状态,从而损伤血管内皮;提高细胞内钙离子浓度来促进血管收缩,损伤血管平滑肌^[7]。曲美他嗪能促进心肌细胞由脂肪代谢向葡萄糖代谢转变,从而保证机体内有充足的三磷酸腺苷(ATP),发挥保护心肌的作用^[8]。美托洛尔能通过抑制交感神经来减慢心率,减轻儿茶酚胺的心脏毒性^[9]。

本研究结果显示,治疗组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者SBP和DBP均明显降低($P < 0.05$),但组间比较无明显差异($P > 0.05$)。提示曲美他嗪联合美托洛尔治疗HHD时,能有效降低血压,这可能是由于具有协同作用^[10]。两组患者治疗后的LVEDd、LVESd、LVMI均明显小于治疗前,且治疗组明显小于对照组($P < 0.05$)。提示联合治疗能改善HHD患者的心肌重构。LVEDd和LVESd是评价左心室舒张和收缩功能的重要指标,LVMI是评价左心室肥厚程度的重要指标,能共同用于评价患者的心肌重构水平^[11]。据报道,曲美他嗪有助于改善心肌重构,可能与保护心肌细胞膜、抗氧化应激作用等有关^[12]。本研究结果显示,两组患者治疗后的SOD和GSH-Px水平均明显升高,ROS和MDA水平均明显降低,且治疗组均明显优于对照组($P < 0.05$)。提示联合治疗能减轻氧化应激反应。

SOD能清除体内氧自由基,发挥保护和修复受损细胞的作用^[13]。GSH-Px为过氧化物分解酶,能将有毒的过氧化物还原为无毒的羟基化合物,促进过氧化氢的分解,从而保护细胞膜^[14]。ROS为氧化标记物,可介导细胞的氧化应激反应,从而诱导细胞凋亡坏死^[15]。MDA是膜脂质氧化产物,有细胞毒性,能加剧细胞膜的损伤^[16]。曲美他嗪可能对氧自由基和内皮素的释放有抑制作用,有助于改善心肌内环境,从而发挥抗氧化应激的作用^[17]。

综上所述,曲美他嗪联合美托洛尔治疗HHD,能有效降低血压,改善心肌重构,减轻氧化应激反应,且安全性较高。

参考文献:

- [1] 贺琳,欧阳泽伟,刘鹏,等. 曲美他嗪对慢性心力衰竭患者氧化应激的影响[J]. 中南医学科学杂志,2013,41(2):162-183.
- [2] 蒋宏亮. 美托洛尔联合厄贝沙坦治疗高血压性心脏病的疗效观察[J]. 河北医药,2017,39(17):2597-2599.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南

2010[J]. 中华高血压杂志,2011,19(8):701-743.

- [4] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013:163.
- [5] 李汉泉,曾伟群,苏艺明. 厄贝沙坦联合美托洛尔治疗高血压性心脏病的效果与安全性分析[J]. 中国当代医药,2015,22(9):75-79.
- [6] BRITO R, CASTILLO G, GONZÁLEZ J, et al. Oxidative stress in hypertension: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Exp Clin Endocr Diab,2015,123(6):325-335.
- [7] SINHA N, DABLA PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension - a current review[J]. Curr Hypertens Rev,2015,11(2):132-142.
- [8] 杨婷,赵茜茜,崔晓博,等. 曲美他嗪联合卡维地洛治疗高血压性心脏病心力衰竭的临床效果[J]. 宁夏医科大学学报,2017,39(5):579-582.
- [9] 齐晓贵,徐海波,辛凤萍,等. 美托洛尔对高血压性心脏病患者不同时间段的QT间期离散度及室性心律失常发生率影响研究[J]. 山西医药杂志,2017,46(22):2763-2765.
- [10] 彭夫松,王本荣,杨磊磊,等. 曲美他嗪联合美托洛尔对高血压性心脏病患者心肌重构及p38MAPK影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(13):1291-1294.
- [11] 刘丽霞. 高压氧对高血压性心脏病左室重构的影响探讨[J]. 中西医结合心血管病杂志(电子版),2016,4(22):31-34.
- [12] 黄伟,姜桂花,常颂桔,等. 曲美他嗪对老年高血压性心脏病慢性心力衰竭患者心功能及预后的影响[J]. 中国医药导报,2013,10(1):76-80.
- [13] 孙洋,赵红. 糖尿病冠状动脉硬化性心脏病中心肌损伤与氧化应激的关系[J]. 中国循环杂志,2014,29(11):952-954.
- [14] 廖小龙,王首红,王中华,等. 辛伐他汀对老年小鼠心肌缺血再灌注时氧化应激及细胞凋亡的影响[J]. 中国药房,2016,27(19):39-42.
- [15] VERECKEI A. The role of oxidative stress in amiodaron toxicity, in left ventricular dysfunction of hypertensive patients and in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Orv Hetil,2015,156(47):1921-1925.
- [16] MONTEZANO AC, DULAK-LIS M, TSIROPOULOU S, et al. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies[J]. Can J Cardiol,2015,31(5):631-641.
- [17] 武文君,宣玲,汪朝晖,等. 曲美他嗪对高血压性心脏病患者心肌重构和氧化应激水平的影响[J]. 中国药房,2018,29(1):89-93.

(收稿日期:2018-06-26)