

中图分类号: R969.4; R972⁺.4

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)10-0095-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.10.023



美托洛尔联合二丁酰环磷腺苷钙治疗冠心病心力衰竭并心律失常临床研究*

陈积慈¹, 黄佩花¹, 廖旺², 钟远娟¹

(1. 海南省东方市人民医院, 海南 东方 572600; 2. 海南省人民医院·海南医学院附属海南医院, 海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨美托洛尔联合二丁酰环磷腺苷钙治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)心力衰竭并心律失常的临床疗效。方法 选取海南省东方市人民医院心血管内科2019年5月至2022年2月收治的冠心病心力衰竭并心律失常患者117例,按用药方案的不同分为单药组(67例)和联合组(50例)。两组患者均予基础治疗及注射用二丁酰环磷腺苷钙静脉滴注,联合组患者加服琥珀酸美托洛尔缓释片。两组均治疗14 d。结果 治疗后,两组患者左室射血分数(LVEF)均较治疗前明显升高,且联合组升高更明显($P < 0.05$);两组患者左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVESd)均较治疗前明显减小,且联合组减小更明显($P < 0.05$);两组患者N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)水平均显著下降,且联合组下降更明显($P < 0.05$);联合组患者的24 h房性、室性早搏次数均明显少于单药组,但5 min窦性心律波动R-R间期标准差(SDNN)和5 min窦性心律波动R-R间期平均值标准差(SDANN)均明显大于单药组($P < 0.05$);两组患者6 min步行距离(6MWT)均明显增大,且联合组明显大于单药组($P < 0.05$);两组患者明尼苏达心力衰竭生活质量量表(MLHFQ)评分均明显降低,且联合组下降更明显($P < 0.05$)。结论 美托洛尔联合二丁酰环磷腺苷钙治疗冠心病心力衰竭并心律失常,可显著降低患者的血清Gal-3, CK-MB, NT-proBNP水平,改善心功能和心律失常,减轻心力衰竭程度,提升患者的运动能力和生活质量。

关键词: 美托洛尔; 二丁酰环磷腺苷钙; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 心力衰竭; 心律失常

Clinical Study of Metoprolol Combined with Calcium Dibutyryl adenosine Cyclophosphate in the Treatment of Patients with Coronary Heart Disease and Heart Failure Complicated with Arrhythmia

CHEN Jici¹, HUANG Peihua¹, LIAO Wang², ZHONG Yuanjuan¹

(1. Dongfang People's Hospital, Dongfang, Hainan, China 572600; 2. Hainan General Hospital · Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of metoprolol combined with calcium dibutyryl adenosine cyclophosphate in the treatment of patients with coronary heart disease (CHD) and heart failure complicated with arrhythmia. **Methods** A total of 117 patients with CHD and heart failure complicated with arrhythmia admitted to the Department of Cardiovascular Medicine in the Dongfang People's Hospital in Hainan Province from May 2019 to February 2022 were selected and divided into the single-drug group (67 cases) and the combination group (50 cases) according to different treatment regimens. The patients in the two groups were given basic treatment intravenous drip of Calcium Dibutyryl adenosine Cyclophosphate for Injection, on this basis, the patients in the combination group were given Metoprolol Succinate Sustained-Release Tablets. Both groups were treated for 14 d. **Results** After treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF) in the two groups was significantly higher than that before treatment, and that in the combination group was significantly higher ($P < 0.05$). After treatment, the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) and left ventricular end-systolic diameter (LVESd) in the two groups were significantly shorter than those before treatment, and those in the combination group were significantly shorter ($P < 0.05$). After treatment, the levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), creatine kinase-MB isoenzyme (CK-MB), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and galectin-3 (Gal-3) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the combination group were significantly lower ($P < 0.05$). After treatment, the times of 24-hour atrial premature contraction and ventricular premature contraction in the combination group were less than those in the single-drug group, while the standard deviation of NN intervals (SDNN) in 5 min and the standard deviation of the average NN intervals (SDANN) in 5 min in the combination group were significantly greater than those in the single-drug group ($P < 0.05$). After treatment, the 6-minute walk test (6MWT) in the two groups was significantly longer, and that in the combination group was significantly longer than that in the

*基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目[20A200541]。

第一作者: 陈积慈, 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为心内科、心肌梗死、静脉溶栓, (电子信箱)chenjici19@163.com。

single - drug group ($P < 0.05$). After treatment, the score of Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) in the two groups was significantly lower, and that in the combination group was significantly lower ($P < 0.05$). **Conclusion** Metoprolol combined with calcium dibutyryl adenosine cyclophosphate is effective in the treatment of patients with CHD and heart failure complicated with arrhythmia, which can decrease significantly the levels of serum Gal - 3, CK - MB, NT - proBNP of patients, improve cardiac function and arrhythmia, alleviate the degree of heart failure, and improve their exercise ability and quality of life.

Key words: metoprolol; calcium dibutyryl adenosine cyclophosphate; coronary heart disease; heart failure; arrhythmia

心力衰竭(HF)是各种心血管疾病的严重表现或终末病理改变,患者死亡率极高^[1]。冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是最常见的HF原发病,其会导致心肌损伤坏死、心肌收缩力下降,影响心脏泵血功能,进而造成HF^[2]。随着我国人口老龄化的加剧,人民群众饮食结构、生活习惯的改变,冠心病HF发病率持续升高,严重危害中老年人的健康^[3]。而冠心病HF患者的生存情况受心律失常的影响较大,心律失常又可加重HF,增加猝死风险^[4]。二丁酰环磷腺苷钙(DBcAMP - Ca)近年来广泛用于心脏疾病的治疗,能有效改善患者的心功能,琥珀酸美托洛尔缓释片为治疗冠心病和HF的常用药,且针对心律失常疗效显著^[5]。本研究中分析了琥珀酸美托洛尔缓释片联合DBcAMP - Ca治疗冠心病HF并心律失常的临床疗效^[6-7]。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《内科学》(第9版)冠心病心力衰竭诊断标准,存在心律失常^[6];年龄40~75岁;美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为Ⅱ-Ⅳ级;左室射血分数(LVEF) < 40%。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:对本研究拟用药物过敏或有禁忌证;恶性肿瘤;失代偿性心力衰竭;致命性心律失常;严重肝肾功能不全;有精神病史或认知障碍;失语、构音障碍;严重感染等疾病。

脱落/剔除标准:未按治疗方案服药或擅自停药;因病情变化调整治疗方案。

病例选择与分组:选取海南省东方市人民医院心血管内科2019年5月至2022年2月收治的冠心病心力衰竭并心律失常患者117例。按用药方案的不同分为单药组(67例)和联合组(50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。

1.2 方法

两组患者均予吸氧和利尿等基础治疗,并予注射用二丁酰环磷腺苷钙(上海上药第一生化药业有限公司,国药准字H31022649,规格为每支20 mg)20 mg,溶于5%葡萄糖注射液250 mL,静脉滴注。联合组患者加服琥珀酸美托洛尔缓释片(AstraZeneca AB,国药准字J20150044,规格为每片47.5 mg),心功能Ⅱ级及Ⅲ-Ⅳ级患者每次分别为23.75, 11.875 mg。两组患者均每天给药1次,持续治疗14 d。

1.3 观察指标

超声心动图指标:采用心脏彩色多普勒超声仪记录心率(HR)、LVEF、左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVESd)。

心脏标志物:采集患者治疗前后的空腹静脉血,分离血清,采用自动生化分析仪免疫比浊法测定肌酸激酶同工酶(CK - MB),采用酶联免疫吸附(ELISA)测定试剂盒(上海海信裕生物科技有限公司)检测血清N末端B型脑钠肽前体(NT - proBNP)、超敏C反应蛋白(hs - CRP)、半乳糖凝集素-3(Gal - 3)的水平。

心律相关指标:采用动态心电图系统监测患者治疗前后的24 h房性早搏次数、24 h室性早搏次数、5 min窦性心律波动R - R间期标准差(SDNN)和5 min窦性心律波动R - R间期平均值标准差(SDANN)。

活动能力评估:统计并比较患者治疗前后6 min步行距离(6MWT),该距离越长表明运动耐量越大^[7]。

生活质量评分:统计并比较患者治疗前后的明尼苏达心力衰竭生活质量量表(MLHFQ)评分,满分105分,评分越低表明生活质量越好^[8]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料符合正

表1 两组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别	年龄	冠心病病程	合并症(例)		NYHA心功能分级(例)			心率
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,年)	糖尿病	高血压	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	($\bar{X} \pm s$,次/分)
单药组($n = 67$)	36 / 31	64.42 $\pm$ 5.74	3.81 $\pm$ 1.03	18	29	26	35	6	101.23 $\pm$ 7.21
联合组($n = 50$)	26 / 24	65.13 $\pm$ 5.23	3.58 $\pm$ 0.82	15	24	20	26	4	102.15 $\pm$ 5.00
$\chi^2 / t / Z$ 值	0.034	0.687	1.301	0.139	0.257	0.041			0.774
P 值	0.853	0.493	0.196	0.709	0.612	0.980			0.441

态分布且方差齐时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;非参数等级资料行秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者超声心动图指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of echocardiographic indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	LVESd(mm)		LVEDd(mm)		LVEF(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组($n=67$)	47.73 $\pm$ 4.08	42.61 $\pm$ 3.26 [*]	57.81 $\pm$ 5.61	50.28 $\pm$ 5.72 [*]	33.79 $\pm$ 4.31	48.71 $\pm$ 2.78 [*]
联合组($n=50$)	48.13 $\pm$ 4.21	39.65 $\pm$ 3.64 [*]	58.04 $\pm$ 6.43	45.36 $\pm$ 4.70 [*]	33.68 $\pm$ 4.22	57.18 $\pm$ 2.51 [*]
t 值	0.523	4.622	0.206	4.958	0.138	16.986
P 值	0.603	0.000	0.837	0.000	0.891	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3至表5同。

Note: Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 2 - 5).

表3 两组患者的6MWT和MLHFQ评分比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of 6MWT and MLHFQ score between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	6MWT(m)		MLHFQ(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组($n=67$)	351.53 $\pm$ 16.41	431.26 $\pm$ 19.31 [*]	71.26 $\pm$ 12.70	64.38 $\pm$ 9.81 [*]
联合组($n=50$)	349.72 $\pm$ 15.37	495.32 $\pm$ 21.57 [*]	72.85 $\pm$ 10.61	60.51 $\pm$ 10.26 [*]
t 值	0.606	16.883	0.718	2.070
P 值	0.546	0.000	0.474	0.041

3 讨论

NT-proBNP与患者心功能相关,其为多肽激素类物质,由心脏细胞分泌,具有较高灵敏度和特异度,可用于诊断慢性心力衰竭;Gal-3为炎性细胞因子,与心

脏重塑及心肌纤维化密切相关,可作为冠心病HF并心律失常疗效判定指标^[9],且Gal-3与NT-proBNP浓度呈显著正相关^[10];CK-MB可作为心肌损伤或缺血坏死的早期标志物。但目前仍缺乏琥珀酸美托洛尔联合DB-cAMP-Ca治疗方案对冠心病HF并心律失常患者心衰程度、心肌纤维化程度、心肌损伤程度、运动功能和生活质量等综合影响的相关研究。

心律失常和HF为冠心病常见并发症,HF为冠心病的晚期阶段。冠心病HF患者因心脑血管高危因素导致冠状动脉硬化、狭窄或栓塞,致心脏血流异常,携氧能力下降,心肌组织灌注能力不足,进而导致心肌组织缺血缺氧坏死,在此基础上,神经内分泌系统激活等复杂的机制导致心室重构和心肌纤维化,随心脏结构改变的进展,心功能下降并逐渐失代偿,引发心室充盈或射血能力障碍^[11-12]。同时,前述等原因易导致心律失常的发生,其通过传导障碍、缓慢性心律失常和快速性心律失常诱导的心输出量减少等又会加重HF,增加患者的死亡风险。故对于冠心病HF并心律失常患者,需从改善心脏供血、抑制心室重构、抗心律失常等方面综合治疗^[13]。

本研究结果显示,两组患者治疗后的LVEF,LVEDd,LVESd均显著改善,且联合组患者改善效果更佳,这与杨启岭等^[14]的研究结果一致。治疗后,两组患者的NT-proBNP,CK-MB,hs-CRP,Gal-3水平均显著下降,且联合组均更低,表明联合用药能更有效地改善患者的心功能^[15]。有研究表明,SDNN和SDANN反映心脏交感神经和迷走神经功能,参与窦房结自律性信息调节,心率变异性参数降低是预测心律失常发生

表4 两组患者心脏标志物水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of cardiac marker levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	NT-proBNP(pg/mL)		CK-MB(U/L)		hs-CRP(mg/L)		Gal-3(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组($n=67$)	5324.35 $\pm$ 465.18	3142.58 $\pm$ 216.22 [*]	89.26 $\pm$ 9.05	45.48 $\pm$ 6.42 [*]	9.38 $\pm$ 3.09	4.10 $\pm$ 1.21 [*]	4.23 $\pm$ 1.34	3.54 $\pm$ 0.42 [*]
联合组($n=50$)	5258.72 $\pm$ 443.42	2050.26 $\pm$ 212.28 [*]	90.18 $\pm$ 9.11	38.46 $\pm$ 5.63 [*]	9.31 $\pm$ 2.33	2.65 $\pm$ 1.18 [*]	4.31 $\pm$ 1.25	2.42 $\pm$ 0.39 [*]
t 值	0.770	27.243	0.542	6.162	0.134	6.480	0.329	14.707
P 值	0.443	0.000	0.589	0.000	0.894	0.000	0.743	0.000

表5 两组患者心律相关指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of cardiac rhythm related indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	治疗后24h早搏次数		HR(次/分)		SDNN(ms)		SDANN(ms)	
	房性早搏	室性早搏	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单药组($n=67$)	252.21 $\pm$ 136.17	1489.05 $\pm$ 526.31	101.13 $\pm$ 7.25	72.32 $\pm$ 3.58 [*]	86.54 $\pm$ 31.97	121.16 $\pm$ 33.51 [*]	83.34 $\pm$ 27.82	118.52 $\pm$ 17.67 [*]
联合组($n=50$)	123.24 $\pm$ 97.08	917.86 $\pm$ 346.35	102.06 $\pm$ 5.08	66.76 $\pm$ 2.19 [*]	86.87 $\pm$ 30.68	138.68 $\pm$ 28.62 [*]	82.65 $\pm$ 26.73	127.83 $\pm$ 19.73 [*]
t 值	5.700	6.668	0.776	9.704	0.056	2.974	0.135	2.682
P 值	0.000	0.000	0.440	0.000	0.955	0.004	0.893	0.008

的重要指标^[16]。本研究结果显示,联合组患者治疗后24 h房性、室性早搏次数均显著减少,心率变异性参数SDNN和SDANN改善更佳,表明联合用药可进一步改善心律失常。治疗后,两组患者的6MWT显著增大,MLHFQ评分显著降低,提示联合用药对患者的运动能力和生活质量影响更大,与国小丽^[9]等的研究结果一致。

美托洛尔为 β_1 受体阻滞剂,可减弱儿茶酚胺引起的心肌收缩作用,减慢心率,减少心脏的耗氧量,增加射血分数,降低心脏自律性,改善心律失常。同时,美托洛尔还能降低心率变异发生率,其交感神经的保护作用可阻断心脏重塑^[17]。DBcAMP - Ca为环腺苷酸的衍生物,其可抑制环腺苷酸的分解,发挥正性肌力作用,减轻后负荷;还可通过激活体内丙酮酸激酶介导三羧酸循环过程,改善心肌组织的能量代谢,增加心排量^[18]。可见,琥珀酸美托洛尔缓释片联合DBcAMP - Ca治疗冠心病HF伴心律失常,可改善心功能和心律失常,提高患者的运动能力和生活质量,可能与如下机制有关:1)阻断心脏重构和纤维化。美托洛尔可维护交感神经功能,阻断心肌重建。2)减少心脏耗氧,保护心肌细胞。二者通过降低心率、优化能量代谢而减少耗氧。3)减轻炎症反应。美托洛尔可降低促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)及hs-CRP水平,提供心脏保护^[19]。4)提升LVEF。DBcAMP - Ca通过收缩期和舒张期对心肌细胞 Ca^{2+} 通道作用,发挥正性肌力作用,美托洛尔协同降低心肌耗氧,升高LVEF^[18]。5)改善心率变异性。DBcAMP - Ca改善窦房细胞功能,美托洛尔可降低起搏细胞自律性,从而减少心律失常的发生^[20]。

综上所述,琥珀酸美托洛尔缓释片联合DBcAMP - Ca治疗冠心病HF伴心律失常,可降低患者血清Gal - 3、CK - MB、NT - proBNP水平,改善患者心功能、心律失常,缓解心衰,提升患者的运动能力和生活质量。

参考文献

[1] ZHANG Y, ZHANG J, BUTLER J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China heart failure(China - HF)registry[J]. J Card Fail, 2017, 23(12): 868 - 875.

[2] 赖娜,陈彩霞,刘侃玲. 丹参多酚酸盐联合芪苈强心胶囊治疗冠心病并心衰临床观察[J]. 中国药业, 2021, 30(Z1): 6 - 7.

[3] 李新毅,陈正红. 参芎葡萄糖注射液治疗冠心病心力衰竭疗效观察[J]. 贵州医药, 2011, 35(10): 917 - 918.

[4] 韩尊,刘艳丽. 心脉隆注射液治疗老年慢性心力衰竭并缓慢心律失常56例疗效观察[J]. 中国药业, 2018, 27(5): 55 - 57.

[5] 张献波,高伟铿. 美托洛尔联合缬沙坦对心力衰竭合并房

颤患者血压、心率及心功能的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(15): 40 - 42.

- [6] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学(第9版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018: 163 - 203, 213 - 244.
- [7] 贾娜,马君,田春梅,等. 冠心病患者握力肺功能六分钟步行试验左心室射血分数的相关性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(3): 301 - 304.
- [8] 王帅,赵志强,王贤良,等. 芪参益气滴丸治疗缺血性心力衰竭的多中心、前瞻性队列研究[J]. 中医杂志, 2022, 63(7): 635 - 643.
- [9] 国小丽,杨博,胡成燕,等. 二丁酰环磷腺苷钙加用琥珀酸美托洛尔治疗心力衰竭合并心律失常效果及对NT - proBNP水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(18): 3822 - 3825.
- [10] 魏林林. 不同类型心力衰竭患者血清Gal - 3水平及与NT - proBNP的关系[D]. 郑州:郑州大学, 2014.
- [11] 吴继臣,吕爽,马文俊. 二丁酰环磷腺苷钙对冠心病心力衰竭患者左心室泵血功能的影响[J]. 中外女性健康研究, 2020(17): 133 - 134.
- [12] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,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2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760 - 789.
- [13] BESSIÈRE F, MONDÉSERT B, CHAIX MA, et al. Arrhythmias in adults with congenital heart disease and heart failure[J]. Heart Rhythm, 2021, 2(6Part B): 744 - 753.
- [14] 杨启岭,段卡丹,邱梅红,等. DbAMP - Ca联合美托洛尔治疗心衰伴心律失常[J]. 临床心电学杂志, 2022, 31(1): 33 - 36.
- [15] 许鹏,陈敏. 不同NYHA心功能分级慢性心力衰竭患者心脏标志物四项、PCT、BNP水平变化及临床意义[J]. 海南医学, 2021, 32(19): 2488 - 2491.
- [16] 包一星,陆叶. 合并室性心律失常的心力衰竭患者心率变异性及心功能变化及其关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2021, 27(5): 542 - 546.
- [17] 谢美莎. 美托洛尔联合曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭的临床疗效及其对患者心功能及炎症反应的影响研究[J]. 贵州医药, 2021, 45(10): 1602 - 1603.
- [18] 李文秀,李永东. 二丁酰环磷腺苷钙在冠心病中的作用[J]. 医学综述, 2017, 23(5): 985 - 988.
- [19] LU Y, LI L, ZHAO X, et al. Beta blocker metoprolol protects against contractile dysfunction in rats after coronary microembolization by regulating expression of myocardial inflammatory cytokines[J]. Life Sci, 2011, 88(23 - 24): 1009 - 1015.
- [20] ZHANG J, QIANG CC, LI WJ, et al. Effects of Nardostachys chinensis on spontaneous ventricular arrhythmias in rats with acute myocardial infarction[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 64(2): 127 - 133.

(收稿日期:2022 - 08 - 29;修回日期:2022 - 10 - 22)