

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.21.025

琥珀酸美托洛尔缓释片联合缬沙坦治疗老年慢性心力衰竭对血清 GDF-15 及 CypA 水平的影响

桑明敏,朱芳一,马生龙,徐珊珊,霍建霞[△]

(青海省心脑血管病专科医院心律失常科,西宁 810000)

摘要:目的 探讨琥珀酸美托洛尔缓释片联合缬沙坦治疗老年慢性心力衰竭对血清生长分化因子 15 (GDF-15) 及人亲环蛋白(CypA)水平的影响。**方法** 将 2016 年 2 月至 2017 年 4 月该院收治的 80 例慢性心力衰竭老年患者按照随机数字表法分为对照组和研究组,每组 40 例,对照组患者在常规治疗的基础上进行琥珀酸美托洛尔缓释片治疗,研究组患者在常规治疗的基础上联合琥珀酸美托洛尔缓释片与缬沙坦治疗。观察 2 组患者的治疗效果、不良反应,比较治疗前与治疗 3 个月后的心脏功能、血清 GDF-15 及 CypA 水平。**结果** 经过 3 个月的治疗,对照组、观察组患者的总有效率分别为 80.00%、97.50%,差异有统计学意义($\chi^2=4.51, P=0.03$)。经过 3 个月的治疗,2 组患者的心功能指标均有明显改善($P<0.05$),但研究组患者的 LVEF、LVESD、LVEDD 较对照组改善更明显,2 组比较差异有统计学意义($t=11.53, 9.46, 4.56, P<0.05$)。经过 3 个月的治疗,所有患者的血清 GDF-15 及 CypA 水平均有所下降($P<0.05$),但研究组患者的 CypA、GDF-15 水平较对照组下降更明显,差异有统计学意义($t=3.46, 51.73, P<0.05$)。2 组患者治疗期间的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 琥珀酸美托洛尔缓释片联合缬沙坦可有效治疗老年慢性心力衰竭,降低血清 GDF-15 及 CypA 水平,具有较高的安全性,值得在临床进行推广。

关键词:琥珀酸美托洛尔; 缬沙坦; 慢性心力衰竭; 血清生长分化因子 15; 人亲环蛋白

中图分类号:R541

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)21-3246-04

Effect of metoprolol succinate sustained-release tablets combined with valsartan on serum GDF-15 and CypA levels in elderly patients with chronic heart failure

SANG Mingmin, ZHU Fangyi, MA Shenglong, XU Shanshan, HUO Jianxia[△]

(Department of Arrhythmia, Qinghai Provincial Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital, Xining, Qinghai 810000, China)

Abstract: Objective To observe the effect of metoprolol succinate sustained-release tablets combined with valsartan on serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) and cyclophilin A (CypA) levels in elderly patients with chronic heart failure. **Methods** A total of 80 patients with chronic heart failure in Qinghai Provincial Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital from February 2016 to April 2017 were divided into control group and study group according to the random number table method, 40 cases in each group. The patients in control group were treated with metoprolol succinate sustained-release tablets on the basis of routine treatment. The patients in study group were treated with metoprolol succinate sustained-release tablets combined with valsartan on the basis of routine treatment. After 3 months of treatment, observe the effects of treatment, adverse reactions, compare the cardiac function, serum GDF-15 and CypA expression before and after treatment in the two groups. **Results** After 3 months of treatment, the total efficiency in the control group and study group were 80.00%, 97.50%, the difference was statistically significant ($\chi^2=4.51, P=0.03$). After 3 months of treatment, the LVEF, LVESD, LVEDD in the two groups improved significantly, those in the study group improved significantly compared with the control group ($t=11.53, 9.46, 4.56; P<0.05$). The serum GDF-15 and CypA in the two groups decreased significantly after three months treatment, and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($t=3.46, 51.73; P<0.05$). There was no statistical significant difference between the adverse reaction of the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Metoprolol succinate sustained-release tablets combined with valsartan could effectively treat elderly patients with chronic heart failure, reduce serum GDF-15 and CypA levels, and has high safety. It is worth promoting in clinical practice.

Key words: metoprolol succinate sustained-release tablets; valsartan; chronic heart failure; growth

differentiation factor-15; cyclophilin A

心力衰竭是由于心脏的收缩功能和舒张功能发生障碍^[1],导致静脉回血到心脏以后,不能够及时排出,从而引起人体静脉内的血液淤积,此时动脉的灌注达不到人体的生理要求进而导致一系列的循环症候群。慢性心力衰竭患者的发病率近年来呈现明显上升趋势,发病率目前已达到 6%,可以导致患者的多脏器衰竭,甚至死亡^[2]。基于对慢性心力衰竭患者的生理机制研究,血清生长分化因子 15(GDF-15)及人亲环蛋白(CypA)水平可以作为患者的疾病诊断、危险性评估及预后判断的重要生物指标。琥珀酸美托洛尔为常见的非甾体类降压药物,可阻断交感神经活性增加,使心率减慢,缬沙坦作为血管紧张素 II 拮抗剂,可抑制血管收缩和醛固酮的释放,对于慢性心力衰竭患者的心脏功能具有积极的保护作用^[3]。本研究将通过分析琥珀酸美托洛尔缓释片联合缬沙坦治疗老年慢性心力衰竭的疗效,以及 2 种药物联合使用对患者血清 GDF-15 及 CypA 水平的影响,为临床治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 2 月至 2017 年 4 月本院收治的慢性心力衰竭老年患者 80 例,其中男 41 例,女 39 例,年龄 65~82 岁,平均(76.72±2.37)岁,患病病程在 5~10 年,平均为(6.24±2.11)年。纳入标准:(1)所有患者符合心力衰竭的临床症状^[4];(2)符合左室收缩功能正常的心力衰竭(HFNEF)相关分级诊断标准^[5];(3)左室射血分数(LVEF)正常(≥40%);(4)左室舒张功能异常,左室舒张末期容积(LVEDV)<97 mL/m²。排除标准:(1)瓣膜及心包疾病;(2)肥厚型心肌病;(3)浸润型心肌病;(4)舒张末期左室内径超过 55 mm;(5)对本研究药物过敏。按照随机数字表法将 80 例患者分为对照组和研究组,每组 40 例,对照组中男 21 例,女 19 例,年龄 65~80 岁,平均(74.22±2.65)岁,病程 5~8 年,平均(5.24±2.34)年;研究组患者男 20 例,女 20 例,年龄 66~82 岁,平均(77.20±2.14)岁,病程 6~10 年,平均(7.04±2.03)年。2 组患者的性别、年龄、病程等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会论证通过后进行。

1.2 方法 对照组患者进行常规治疗的基础上进行琥珀酸美托洛尔缓释片治疗,研究组患者在常规治疗的基础上进行琥珀酸美托洛尔缓释片联合缬沙坦治疗。常规治疗:给予患者利尿剂呋塞米、血管紧张素转化酶抑制剂贝那普利、地高辛等对症治疗,缓解患者临床症状。同时对患者采取常规护理,严密监测患者的生命体征,以及清醒或者昏迷状态,做好护理记录^[4]。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)最初用量为 23.75 mg,1 日 1 次。2 周后,剂量增加至 47.50 mg,1 日 1 次。每 2 周剂量可加倍,最大剂量不超过 190.00 mg,1 日 1 次。缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字 H20040217)每次 80 mg,每日 1 次。

1.3 观察指标

1.3.1 患者疗效 治疗 3 个月后,观察 2 组患者疗效之间的差异。按照纽约心脏病协会(NYHA)分级标准,患者 NYHA 分级提高 2 个标准及以上,同时心力衰竭等临床症状消失为显效;患者 NYHA 分级提高 1 个标准,同时心力衰竭等临床症状有所缓解,但未消失为有效;患者 NYHA 分级无提高,同时心力衰竭等临床症状无变化患者为无效^[5]。总有效率=(显效例数+有效例数)/每组总例数。2002 年 NYHA 分级标准:患者为心力衰竭高危人群,但是并未发展到心脏结构的改变,同时临床上无症状为 A 级;A 级患者进一步发展,心脏结构已经发生改变,但是还未引起相关临床症状为 B 级;当患者既往或者目前正处于心力衰竭疾病之中,同时伴有心脏结构的改变则为 C 级;当患者处于终末期心力衰竭,需要特殊的治疗才可以维持生命则为 D 级。

1.3.2 患者心脏功能的评定 主要观察 2 组患者 LVEF、左心室收缩末期的内径大小(LVESD)、左心室舒张末期的内径大小(LVEDD)和 6 min 内患者步行距离之间的差异。

1.3.3 血清 GDF-15 及 CypA 表达水平检测 抽取 2 组患者治疗前后空腹静脉血 4 mL,500 r/min 速度离心 20 min 后,采用酶联免疫吸附试验(ELISA 法)检测血清中 GDF-15 及 CypA 水平。

1.3.4 药物不良反应 药物不良反应主要包括患者用药过程中可能出现的窦性心动过缓、头晕、乏力、血压偏低、心力衰竭加重等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者疗效比较 经过 3 个月的治疗,对照组患者的总有效率为 80.00%,研究组患者的总有效率为 97.50%,2 组患者疗效差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者心功能比较 治疗前 2 组患者的 LVEF、LVESD、LVEDD 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。经过 3 个月的治疗,2 组患者的心功能指标均有明显改善($P<0.05$),但研究组患者的 LVEF、LVESD、LVEDD 较对照组改善更明显,2 组

比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者血清 GDF-15 及 CypA 水平比较 治疗前,2 组患者血清 GDF-15 及 CypA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过 3 个月的治疗,所有患者的血清 GDF-15 及 CypA 水平均有所下降($P < 0.05$),但研究组患者的 CypA、GDF-15 水平较对照组下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者心功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF(%)		LVESD(mm)		LVEDD(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	39.26±4.19	45.27±4.62	59.81±4.23	54.11±4.28	58.68±4.11	55.26±4.22
研究组	40	38.89±4.24	56.73±4.26	60.01±4.11	45.19±4.15	58.25±4.26	50.27±4.95
t		0.39	11.53	0.21	9.46	0.46	4.85
P		0.34	<0.05	0.42	<0.05	0.32	<0.05

表 3 2 组患者血清 GDF-15 及 CypA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CypA(ng/L)		GDF-15(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	40	6.13±0.66	4.91±0.54	851.42±8.04	216.19±9.12
对照组	40	6.24±0.98	5.34±0.57	850.43±8.03	322.21±9.21
t		0.59	3.46	0.55	51.73
P		0.27	<0.05	0.29	<0.05

2.4 2 组患者不良反应比较 通过 3 个月治疗,2 组患者发生的不良反应比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者不良反应比较[n(%)]

组别	n	窦性心动过缓	头晕乏力	心力衰竭加重
对照组	40	2(5.00)	2(5.00)	3(7.50)
研究组	40	1(2.50)	3(7.50)	1(2.50)
t		0.34	0.21	1.05
P		0.55	0.64	0.31

3 讨 论

近年来,随着我国老龄社会的不断发展,老年人的健康问题已经逐步成为最为关注的公共卫生问题^[6],慢性心力衰竭是由于多种病因造成的心肌收缩能力下降,心脏结构发生重建及血流动力学异常的临床疾病^[7]。目前,慢性心力衰竭主要采用β受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物及醛固酮类受体药物治疗。本研究中采用的琥珀酸美托洛尔缓释片属于β受体阻断剂,对于患者心肌收缩能力的恢复,心率的减慢,交感神经兴奋的降低,心肌耗氧量的下降均具有积极的作用^[8],而缬沙坦作为 ACEI 类药物,对于患者的心脏和肾脏的保护也具有积极的作用^[9]。慢性心力衰竭患者,尤其是老年患者心脏的

表 1 2 组患者疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	有效率
对照组	40	21(52.50)	11(27.50)	8(20.00)	32(80.00)
研究组	40	30(75.00)	9(22.50)	1(2.50)	39(97.50)
χ ²			7.23		4.51
P			0.03		0.03

供血能力严重缺失,心肌缺血严重,造成心肌细胞的大量炎症反应,由于心肌无法及时得到养分供给^[10],心脏的收缩功能也会受到抑制,造成患者全身血液循环补偿,机体受到的压力负荷过大,心肌细胞的 GDF-15 就会大量表达,机体大量表达 GDF-15 是机体自我保护程序的启动^[11],它可以对心肌细胞的重塑及凋亡产生抑制作用,所以在人体血液中 GDF-15 大量表达是反映心力衰竭患者几种病情的重要指标。此时,由于心肌细胞的养分供给异常,心肌细胞的生长受到抑制,人体为调节心肌平滑肌的生长,防止细胞凋亡,还会产生 CypA 与相应的抗氧化蛋白结合^[12],激活人体心肌细胞的抗氧化能力,防止心肌细胞的过劳凋亡^[13],所以此时血液中还会有大量 CypA 表达,其表达水平升高后,刺激机体的平滑肌增生,激活单核吞噬系统^[14],刺激机体产生大量的炎症因子,进而加重患者病情。

本研究中,对照组在常规治疗基础上加用琥珀酸美托洛尔,观察组联合使用琥珀酸美托洛尔与缬沙坦,观察组患者的疗效及心脏功能的恢复情况明显优于对照组,且观察组血清 GDF-15 及 CypA 水平较对照组下降更为明显,提示患者在联合用药后,其心肌细胞的供血能力明显恢复,患者的机体保护性因子分泌减少,对于患者的预后具有积极的意义^[15]。2 组患者用药期间的不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),提示琥珀酸美托洛尔缓释片的影响不会增加不良反应的发生风险。

综上所述,琥珀酸美托洛尔缓释片联合缬沙坦可有效治疗老年慢性心力衰竭,降低血清 GDF-15 及 CypA 水平,具有较高的安全性,值得在临床进行推广。

参考文献

[1] 崔圆,金凤表,孙燊贤,等.血清 GDF-15、sST2、BNP 检测

- 在慢性心力衰竭患者心功能评估中的价值[J]. 山东医药, 2016, 56(17): 1-4.
- [2] 田伟萌, 王华, 梁天亚, 等. 住院心力衰竭患者 GDF-15 的改变及相关研究[J]. 中国医刊, 2016, 51(2): 38-41.
- [3] 张月琴, 林珂, 谢晓林. 血清生长分化因子-15 在慢性心力衰竭中的预后价值[J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(4): 305-307.
- [4] 田钰茜, 张阔, 郝强, 等. 人生长分化因子 15 的原核表达、纯化与多克隆抗体制备[J]. 生物技术通讯, 2015, 26(3): 334-337.
- [5] 郭庆玲. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞和 GDF-15 水平与其血清炎症因子水平的关系[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 597-599.
- [6] 殷华, 马少雯, 杜一平. 生长分化因子-15 对慢性心力衰竭患者左室重构的预测价值[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(9): 659-662.
- [7] 赵雪燕, 吴超, 康连鸣, 等. 生长转化因子-15 与氨基末端 B 型利钠肽对于判断心力衰竭患者预后价值的比较[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2017, 17(5): 2214-2217.
- [8] 关敬树, 周云, 缪志静, 等. 慢性心力衰竭急性加重患者血清生长分化因子-15 水平及其对预后的评估意义[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(5): 680-687.
- [9] 刘哲, 王晶. 生长分化因子-15 表达水平与心肌梗死致心力衰竭程度的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(7): 959-960.
- [10] PASTERNAK B, MATTSSON A, SVANSTRO M, et al. Comparative effectiveness of bisoprolol and metoprolol succinate in patients with heart failure[J]. Intern J Cardiol, 2015, 190(1): 4-6.
- [11] GILLINOV A M, BAGIELLA E, MOSKOWITZ A J, et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery[J]. New Engl J Med, 2016, 374(20): 1911.
- [12] FETTIPLACE M R, WEINBERG G. Past, present, and future of lipid resuscitation therapy [J]. Jpen-Parenter Enter, 2015, 39(1 Suppl): 72S.
- [13] MANGMOOL S, DENKAEW T, PHOSRI S, et al. Sustained β ar stimulation mediates cardiac insulin resistance in a pka-dependent manner[J]. Mole Endo, 2016, 30(1): 118.
- [14] REDDY G L N, RAJNARAYANA K, JAYAVEERA K N. Development and in vitro-in vivo evaluation of extended-release multiple-unit pellet system tablets of metoprolol succinate[J]. Asian J Pharm, 2016, 10(1): S39-S42.
- [15] VOLPE M, CARNOVALI M, MASTROMARINO V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment[J]. Clin Sci, 2016, 130(2): 57-77.

(收稿日期: 2018-01-22 修回日期: 2018-05-08)

(上接第 3244 页)

再治疗很重要。高耐药、低基因屏障药物序贯治疗容易导致多药耐药。LAM 耐药患者再序贯 ETV 治疗容易导致 ETV 耐药。初始治疗时尽量选用强效、高耐药基因屏障药物, 避免高耐药、低基因屏障药物序贯治疗才能减少耐药, 特别是多药耐药的发生。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
- [2] 梅洪建, 何吕富, 张小莉. 阿德福韦酯长疗程治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性[J]. 四川医学, 2017, 38(2): 205-208.
- [3] 陈成伟, 徐从新, 陈士俊, 等. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(1): 10-17.
- [4] 常静霞, 汪茂荣. 乙型肝炎病毒基因耐药变异研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(5): 467-470.
- [5] 樊秀, 林晓东, 岑晓红, 等. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎过程中产生耐药的特点及应对策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 611-613.
- [6] 范振平, 吉英杰, 秦立, 等. 阿德福韦酯耐药分析[J]. 传染病信息, 2013, 26(2): 119-122.
- [7] 张礼周, 张振华, 梁佳佳, 等. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎原发性无应答患者基因型耐药分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(2): 182-183.
- [8] 于桂红. 阿德福韦酯抗病毒研究进展[J]. 中国实用医药, 2013, 8(12): 241-242.
- [9] 杨菁, 刘妍, 陈容娟, 等. HBV 反转录酶区 rtA181S 变异与阿德福韦酯耐药相关性研究[J]. 传染病信息, 2013, 26(6): 339-342.
- [10] 唐红, 陈恩强. 乙型肝炎病毒基因变异及其临床意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(3): 161-163.
- [11] 李平. HBV 逆转录酶区 181 位点变异研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(5): 469-471.
- [12] 纪冬, 刘妍, 许智慧, 等. 乙型肝炎病毒多聚酶区 rtL229 突变的演变及其表型分析[J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(6): 544-547.
- [13] 孟玉丽, 张红旭, 王斌, 等. 拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者 HBV 多聚酶区基因突变分析[J]. 慢性病学杂志, 2010, 12(7): 635-637.
- [14] 刘妍, 许智慧, 刘立明, 等. 我国患者多重耐药乙型肝炎病毒感染的基因型和表型特点[J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(6): 539-543.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-05-02)