

参考文献

[1] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O' MORAIN C A, et al. Management of helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report[J]. Gut, 2017, 66(1):6-30.

[2] 苏青,徐三平. 幽门螺旋杆菌的研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2014, 26(3):132-133.

[3] 崔璨璨,李长峰,张斌. 幽门螺旋杆菌感染治疗方案的研究现状和进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(6):1287-1290.

[4] 谢春娥,薛晓轩. 中医药治疗幽门螺杆菌相关性胃病的研究进展[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(1):53-56.

[5] 胡伏莲,胡品津,刘文忠,等. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告(2007·庐山)[J]. 现代消化及介入诊疗, 2008, 47(1):73-76.

[6] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 现代消化及介入诊疗, 2007, 12(1):55-62.

[7] 倪伟. 内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:507.

[8] 刘文忠. “第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告”解读[J]. 胃肠病学, 2017, 22(6):321-324.

[9] O'CONNOR A, O' MORAIN C A, FORD A C. Population screening and treatment of helicobacter pylori infection[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(4):230-240.

[10] ANAGNOSTOPOULOS G K, TSIAKOS S, MARGANTINIS G, et al. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of Helicobacter pylori infection: results of a randomized controlled study[J]. J Clin Gastroenterol, 2018, 38(6):503-506.

[11] 唐丹丹,王翼洲. 中医治疗幽门螺旋杆菌相关性慢性胃炎研究进展[J]. 社区医学杂志, 2016, 14(4):84-86.

[12] 张晓园. 清热运脾汤合胃三联治疗寒热错杂型幽门螺杆菌感染相关性胃炎[J]. 山西中医, 2018, 34(2):6-8.

(收稿日期:2019-01-21 修回日期:2019-05-18)

• 临床探讨 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 20. 034

## 不同剂量美托洛尔治疗 AMI 疗效及对心功能、血清 CK、CK-MB、Cys-C 和 GDF-15 水平的影响

高永红<sup>1</sup>, 黎庆伟<sup>1△</sup>, 杨柳<sup>2</sup>, 张丹丹<sup>3</sup>, 王 燕<sup>1</sup>

1. 上海市金山区亭林医院心血管内科, 上海 201505; 2. 上海市松江区泖港镇社区卫生服务中心, 上海 201600; 3. 上海市金山区亭林镇社区卫生服务中心, 上海 201505

**摘要:**目的 探讨不同剂量美托洛尔治疗急性心肌梗死(AMI)疗效及对心功能、血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、胱抑素 C(Cys-C)和生长分化因子-15(GDF-15)水平的影响。方法 选取上海市金山区亭林医院 2016 年 1 月至 2017 年 12 月 240 例 AMI 患者作为研究对象, 分为 A、B、C 组, 每组各 80 例, 每日分别给予美托洛尔 25、50、100 mg 分 2 次口服, 治疗 6 个月, 比较 3 组患者临床疗效、心功能改善情况及 CK、CK-MB、Cys-C 和 GDF-15 水平。结果 A 组患者治疗有效率为 63.75%, 低于 B 组的 85.00%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); B 组患者治疗有效率又低于 C 组的 92.50%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。C 组患者心功能指标左室舒张末容积(LVEDV)、左室收缩末容积(LVESV)、左室舒张末内径(LVEDD)均低于 A 组和 B 组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); C 组患者心功能指标左室射血分数(LVEF)高于 A 组和 B 组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); C 组患者血清指标 CK、CK-MB、Cys-C、GDF-15 水平均低于 A 组和 B 组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。3 组患者治疗期间药物不良反应发生情况差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 高剂量美托洛尔可有效提高 AMI 患者临床疗效, 改善心功能, 降低血清 CK、CK-MB、Cys-C 和 GDF-15 水平, 且药物不良反应相对于低剂量组无明显差异。

**关键词:**美托洛尔; 急性心肌梗死; 心功能; 生长分化因子-15

**中图法分类号:**R446.1; R542.2+2

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2019)20-3026-03

急性心肌梗死(AMI)是急性冠状动脉综合征类型的一种, 发病机制与冠状动脉粥样硬化、斑块破裂或血小板激活等因素相关, 患者临床症状表现为剧烈胸痛后疼痛、急性循环功能不全及心率异常<sup>[1]</sup>。美托洛尔作为  $\beta$  受体阻滞剂, 可通过选择性抑制心脏  $\beta_1$  受体达到控制患者临床症状的目的, 因此, 在 AMI 治疗中得到了广泛关注<sup>[2]</sup>。在实际治疗应用过程中, 美托

洛尔用药剂量存在一定争议, 小剂量对机体的改善作用有限, 大剂量增加了患者脏器功能的压力, 因此, 准确把握美托洛尔用药剂量, 对 AMI 患者的治疗有重要意义<sup>[3]</sup>。本研究通过比较美托洛尔 3 种不同服药剂量患者的临床疗效、心功能改善情况、血清指标水平、不良反应发生情况, 阐述了不同剂量美托洛尔对 AMI 患者的治疗作用, 现报道如下。

△ 通信作者, E-mail: 13761746013@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月上海市金山区亭林医院 240 例 AMI 患者作为研究对象,分为 A、B、C 组,每组各 80 例,每日分别给予美托洛尔 25、50、100 mg 分 2 次口服。A 组男 39 例,女 41 例;年龄 51~81 岁,平均(68.74±3.54)岁;梗死部位:高侧壁梗死 26 例,前间壁梗死 11 例,前壁梗死 15 例,下壁梗死 28 例。B 组男 38 例,女 42 例;年龄 50~79 岁,平均(67.95±3.38)岁;梗死部位:高侧壁梗死 24 例,前间壁梗死 13 例,前壁梗死 13 例,下壁梗死 30 例。C 组男 41 例,女 39 例;年龄 49~80 岁,平均(67.77±3.46)岁;梗死部位:高侧壁梗死 23 例,前间壁梗死 9 例,前壁梗死 18 例,下壁梗死 30 例。3 组患者性别、年龄、梗死部位等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合世界卫生组织制定的 AMI 诊断标准<sup>[4]</sup>,并经心电图及酶学检查证实;(2)患者发病时间不超过 24 h;(3)经上海市金山区亭林医院伦理委员会同意,患者及家属了解并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)合并支气管哮喘等病症不能使用有  $\beta$  受体阻滞剂的患者;(2)合并严重房室传导阻滞及心源性休克的患者;(3)合并肝、肾功能不全、免疫系统疾病的患者;(4)合并具有胰岛素依赖性糖尿病的患者。

1.3 治疗方法 3 组患者均进行常规溶栓、抗凝、扩张治疗。并于患者心肌梗死发生 1 周后开始口服美托洛尔(阿斯利康制药有限公司,国药准字:H32025391,规格 25 mg×20 片),起始剂量为 6.25 mg/次,2 次/天,并于 10 d 内增加至目标剂量,分 2 次口服,A 组患者目标剂量为 25 mg/d;B 组患者目标剂量为 50 mg/d;C 组患者目标剂量为 100 mg/d。3 组患者增加至目标剂量

后,均持续用药 3 个月。

1.4 观察指标 (1)临床疗效:显效表现为患者胸痛等临床症状基本消失,发作频率及持续时间减少 $>80\%$ ;有效表现为患者胸痛等临床症状明显消失,发作频率及持续时间减少 $50\%\sim80\%$ ;无效表现为患者胸痛等临床症状无明显改善,且发作频率和持续时间无减少,病情甚至加重<sup>[5]</sup>。(2)心功能改善情况:患者采用左侧卧位,通过多普勒超声心动图,观察患者治疗前后左室舒张末容积(LVEDV)、左室收缩末容积(LVESV)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)。(3)血清指标水平:患者治疗前后均行空腹静脉采血 3 mL,于 EDTA 真空采血管中抗凝,并于常温下以 2 600 r/min 离心 10 min,通过全自动生化分析仪测定患者血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、胱抑素 C(Cys-C)和生长分化因子-15(GDF-15)水平。(4)不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS14.0 统计软件进行数据分析处理,计数资料以例数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用  $t$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者心功能改善情况比较 见表 1。3 组患者治疗后心功能指标 LVEDV、LVESV、LVEDD 水平均较治疗前降低,且 C 组患者低于 A 组和 B 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );3 组患者心功能指标 LVEF 水平较治疗前升高,且 C 组患者高于 A 组和 B 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 3 组患者血清 CK、CK-MB、Cys-C 和 GDF-15 水平比较 见表 2。3 组患者治疗后血清指标 CK、CK-MB、Cys-C、GDF-15 水平均较治疗前降低,且 C 组患者低于 A 组和 B 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 3 组患者心功能改善情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | n  | LVEDV(mL)   |                          | LVESV(mL)   |                          | LVEDD(mm)  |                          | LVEF(%)    |                          |
|-----|----|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|------------|--------------------------|------------|--------------------------|
|     |    | 治疗前         | 治疗后                      | 治疗前         | 治疗后                      | 治疗前        | 治疗后                      | 治疗前        | 治疗后                      |
| A 组 | 80 | 95.10±13.14 | 92.23±9.28 <sup>*△</sup> | 57.86±9.89  | 53.25±8.37 <sup>*△</sup> | 52.24±5.14 | 47.69±4.63 <sup>*△</sup> | 43.77±7.41 | 48.63±7.54 <sup>*△</sup> |
| B 组 | 80 | 96.25±13.89 | 89.24±8.56 <sup>*△</sup> | 57.51±10.02 | 49.85±7.86 <sup>*△</sup> | 52.07±4.98 | 44.87±4.21 <sup>*△</sup> | 43.83±6.95 | 52.35±7.21 <sup>*△</sup> |
| C 组 | 80 | 96.33±14.58 | 86.49±8.37 <sup>*</sup>  | 58.33±9.53  | 47.13±7.94 <sup>*</sup>  | 52.85±4.36 | 42.16±3.98 <sup>*</sup>  | 43.24±7.02 | 54.98±6.85 <sup>*</sup>  |

注:与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与 C 组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

表 2 3 组患者血清 CK、CK-MB、Cys-C 和 GDF-15 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | n  | CK(U/L)       |                            | CK-MB(U/L) |                         | Cys-C(mg/L)            |                         | GDF-15(ng/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                        |
| A 组 | 80 | 235.33±126.87 | 194.69±14.58 <sup>*△</sup> | 12.68±1.45 | 9.12±1.02 <sup>*△</sup> | 1.79±0.38              | 1.41±0.29 <sup>*△</sup> | 1 457.23±132.58 | 956.32±95.42 <sup>*△</sup> |
| B 组 | 80 | 234.22±111.47 | 164.75±11.69 <sup>*△</sup> | 12.33±1.33 | 7.98±0.96 <sup>*△</sup> | 1.78±0.21              | 0.98±0.15 <sup>*△</sup> | 1 457.23±132.58 | 847.66±89.54 <sup>*△</sup> |
| C 组 | 80 | 236.68±118.63 | 137.26±11.54 <sup>*</sup>  | 12.65±1.14 | 6.04±0.37 <sup>*</sup>  | 1.80±0.41 <sup>△</sup> | 0.62±0.10 <sup>*</sup>  | 1 457.23±132.58 | 799.32±75.85 <sup>*</sup>  |

注:与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与 C 组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

**2.3 3 组患者临床疗效比较** 见表 3。A 组患者治疗有效率为 63.75%，低于 B 组的 85.00%，差异有统计学意义( $P<0.05$ )；B 组患者治疗有效率又低于 C 组的 92.50%，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 3 3 组患者临床疗效比较[n(%)]

| 组别  | n  | 显效        | 有效        | 无效        | 有效合计        |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|-------------|
| A 组 | 80 | 23(28.75) | 28(35.00) | 29(36.25) | 51(63.75)   |
| B 组 | 80 | 31(38.75) | 37(46.25) | 12(15.00) | 68(85.00)*  |
| C 组 | 80 | 38(47.50) | 36(45.00) | 6(7.50)   | 74(92.50)*△ |

注：与 A 组比较，\*  $P<0.05$ ；与 B 组比较，△  $P<0.05$

**2.4 3 组患者治疗期间药物不良反应发生情况比较** 见表 4。3 组患者治疗期间药物不良反应发生情况比较，差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 4 3 组患者治疗期间药物不良反应发生情况比较

| 组别  | n  | 心率异常<br>(n) | 低血压<br>(n) | 失眠多梦<br>(n) | 腹泻<br>(n) | 眩晕<br>(n) | 不良反应<br>发生率(%) |
|-----|----|-------------|------------|-------------|-----------|-----------|----------------|
| A 组 | 80 | 1           | 0          | 0           | 1         | 1         | 3.75           |
| B 组 | 80 | 3           | 1          | 0           | 1         | 1         | 7.50           |
| C 组 | 80 | 3           | 1          | 1           | 2         | 2         | 11.25          |

3 讨 论

AMI 患者由于冠状动脉的病变状态供血不足，出现心肌缺血或心肌坏死导致胸闷、胸痛甚至心律失常，致死率和致残率均较高<sup>[6]</sup>。临床治疗 AMI 通常以抗凝、溶栓及扩张动脉血管达到目的，改善患者临床症状，提高心功能<sup>[7]</sup>。

美托洛尔为内源性交感活性肾上腺素受体阻断药物，心脏选择性功能较强，通过阻断  $\beta_1$  受体抑制肾素释放，可有效降低 AMI 患者心率，抑制心肌收缩，从而减少患者心肌耗氧量<sup>[8]</sup>。同时，美托洛尔可抑制脂肪分解，降低血液中游离脂肪酸水平，维持患者正常血氧供需平衡，达到减轻患者心肌缺血症状，缓解动脉血栓形成的目的<sup>[9]</sup>。由于美托洛尔半衰期短，谷峰比值较低，易对患者心率造成不良影响，在临床使用中剂量问题受到广泛关注，我国治疗 AMI 美托洛尔平均用量明显低于欧美国家<sup>[10]</sup>。

本研究发现，美托洛尔可明显提高 AMI 患者临床治疗有效率，C 组大剂量用药患者临床疗效明显高于 A 组和 B 组，李朝晖等<sup>[11]</sup> 研究结果支持本结论。AMI 患者梗死部位通常表现为收缩功能障碍，顺应性降低，伴随着心室扩张、舒张末期压力增高及射血分数下降。本研究发现，通过服用美托洛尔，患者心功能指标 LVEDV、LVESV、LVEDD、LVEF 明显改善，左心室功能明显提高，且 C 组患者心功能改善幅度明显优于 A 组和 B 组，在患者预后效果方面有明显优势。人体心肌中包含各类酶类物质，心肌损害的同时伴随心肌酶谱水平的异常变化。陈贤庆等<sup>[12]</sup> 研究发现，大剂量美托洛尔在维持 AMI 患者 CK、CK-MB 正常水平上具有优势，本研究中患者 CK、CK-MB 水平明显降低，研究结果与其一致。有研究表明，Cys-C 水

平与患者冠状动脉疾病发生密切相关，GDF-15 在一定程度上反映患者的心力衰竭程度，且随着心力衰竭程度升高而升高<sup>[12]</sup>。本研究中患者 Cys-C、GDF-15 水平明显降低，且大剂量 C 组降低幅度更明显。针对增加用药剂量为患者带来的不良反应，本研究进行分析发现，3 组患者用药不良反应无明显差异，与缪琪蕾等<sup>[13]</sup> 的研究结果一致。

综上所述，高剂量美托洛尔可有效提高 AMI 患者的临床疗效，改善心功能，降低血清 CK、CK-MB、Cys-C 和 GDF-15 水平，且药物不良反应相对于低剂量组无明显差异。

参考文献

[1] 高晓津,杨进刚,杨跃进,等.中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析[J].中国循环杂志,2015,30(3):206-210.

[2] 解立刚,平泽,陈赫军,等.两种剂型美托洛尔治疗慢性阻塞性肺疾病合并慢性心力衰竭的临床观察[J].中国药房,2015,26(6):760-762.

[3] 余江坤,卢艳雨,王铮,等.小剂量美托洛尔对重症心力衰竭患者心功能的改善效果[J].河南医学研究,2015,24(3):85-86.

[4] 赵振英,吴永健,吴元,等.急性心肌梗死初发高血糖的临床研究[J].中国循环杂志,2012,27(1):17-20.

[5] 张芹,邹利群,张伟,等.胸痛中心成立对急性心肌梗死患者诊疗效率和效果的影响[J].中华危重病急救医学,2016,28(7):640-642.

[6] 赵亚男,王晨,蔚有权,等.氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性心肌梗死的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2015,47(8):595-598.

[7] 饶平.辛伐他汀联合比索洛尔在急性心肌梗死中的治疗效果[J].实用医学杂志,2015,31(4):686-687.

[8] 王晓红,郭瑄,孙芳.美托洛尔联合阿司匹林治疗 93 例急性心肌梗死的临床效果[J].检验医学与临床,2017,14(17):2605-2607.

[9] 毛艳阳,赵莉,王军强,等.替罗非班联合美托洛尔治疗急性心肌梗死的疗效及机制研究[J].安徽医药,2016,20(5):969-972.

[10] 李焕轮.大剂量美托洛尔联合辛伐他汀治疗急性心肌梗死的临床疗效[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(1):121-123.

[11] 李朝晖,余丹青,伍其芳,等.高剂量美托洛尔对急性心肌梗死患者心功能、心率的影响[J].岭南心血管病杂志,2016,22(3):278-282.

[12] 陈贤庆,李新强,郑开化,等.目标剂量美托洛尔治疗慢性心力衰竭患者的量效关系[J].中国老年学杂志,2018,38(6):1314-1316.

[13] 缪琪蕾,莫丽亚,王敏红.早期应用美托洛尔对老年急性心肌梗死患者的影响[J].实用临床医药杂志,2013,17(17):83-84.