维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)01－0074－03

卡维地洛和阿替洛尔治疗心衰疗效的观察

胡咏梅，李法琦，余江恒，罗羽慧

(重庆医科大学临床学院心内科，重庆 400016)

【摘 要】目的：比较卡维地洛和阿替洛尔对心衰的疗效。方法：构建后负荷增高型心衰模型，卡维地洛和阿替洛尔干预 4 周，观察心功能指标、心室重构情况。结果：心衰组心功能恶化，卡维地洛和阿替洛尔降低心率(HR)及平均动脉压(MBP)，改善心衰大鼠左室舒张末压(LVEDP)和 $-dp/dt_{max}$($P<0.01\sim0.05$)；卡维地洛提高左室收缩压(LVSP)和 $+dp/dt_{max}$($P<0.01\sim0.05$)；心衰组左室质量指数(LVMI)和右室质量指数(RVMI)增加(P 均<0.05)，卡维地洛明显降低 LVMI 及 RVMI(P 均<0.05)，与阿替洛尔有显著性差异(P 均<0.01)。结论：阿替洛尔和卡维地洛均能改善心功能，前者改善心脏舒张功能，后者对收缩、舒张功能均有疗效。卡维地洛能抑制心室重构，有利于心衰的远期预后。

【关键词】卡维地洛；阿替洛尔；心力衰竭；大鼠

【中国图书分类法分类号】R541.4；R329.24 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－12－13

Comparision of the efficacy between carvedilol and atenolol in treating chronic congestive heart failure

HU Yongmei, et al

(*Department of Cardiology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To compare the effects between carvedilol and atenolol in treating congestive heart failure of rat models, and to discuss the mechanism of carvedilol. *Methods*: 8 weeks after partial ligating abdominal aorta, 30 rats were randomly divided into 3 groups: heart failure group($n=10$), carvedilol group($n=10$) and atenolol group($n=10$). Sham－operated group($n=10$) were selected randomly as control. After 4 weeks of medical therapy, hemodynamic parameters and ventricular mass index were studied. *Results*: Compared with sham－operated group, all the hemodynamic parameters in heart failure group were deteriorated. In carvedilol and atenolol groups, heart rate(HR) and mean blood pressure(MBP) were decreased($P<0.01\sim0.05$), and left ventricular end－diastolic pressure(LVEDP) and $-dp/dt_{max}$ improved significantly($P<0.05$). Besides, left ventricular systolic pressure(LVSP) and $+dp/dt_{max}$ in carvedilol group were increased greatly($P<0.01\sim0.05$). In comparison with sham－operated group, left ventricular mass index(LVMI) and right ventricular mass index(RVMI) in heart failure group were increased by 19% and 30% respectively($P<0.01\sim0.05$). Carvedilol decreased LVMI and RVMI, compared with heart failure group and atenolol group($P<0.01\sim0.05$). *Conclusion*: Both carvedilol and atenolol can improve failing heart function. While atenolol mainly improves diastolic function, carvedilol has effect both on systolic and diastolic function, and it can protect against ventricular remodeling, which is of benefit for prognosis of heart failure.

【Key words】Carvedilol; Atenolol; Heart failure; Rat

近年来，β 受体阻滞剂在充血性心力衰竭中的应用倍受人们关注，尤其是第三代 β 受体阻滞剂—卡维地洛具有 α_1、β_1 和 β_2 受体阻滞作用和抗氧化效应，成为第一个被美国食品与药物管理局(FDA)批准治疗心衰的 β 受体阻滞剂[1]。目前临床仍常用美托洛尔和阿替洛尔等第二代 β 受体阻滞剂，本文拟将卡维地洛对心衰的作用与第二代 β 受体阻滞剂—阿替洛尔作一比较，并对其作用机制进行讨论。

作者介绍：胡咏梅(1970－)，女，主任医师，
主要研究方向：高血压，冠心病。

1 材料与方法

1.1 动物模型制作

健康 Wistar 大鼠 50 只，雌雄各半，体重 200～220g，10%乌拉坦(0.7g/kg)腹腔麻醉，左上腹切口，使腹主动脉充分暴露，在双肾动脉上方 0.5cm 处用 8 号针头与腹主动脉共同结扎，拔除针头，缩窄腹主动脉。假手术组 10 只仅分离腹主脉，不结扎作对照。术后连续 3 天腹腔内注射青霉素 20

维普资讯 http://www.cqvip.com

万单位。术后 8 周,手术组出现呼吸急促、进食量减少、少动、皮毛蓬松,随机选 10 只行血流动力学检测,以左室舒张末压(LVEDP)≥15mmHg(1mmHg=0.133kPa)判断为心衰模型成功[2]。

1.2 分组及用药

将 30 只心衰大鼠随机分为心衰组、阿替洛尔组、卡维地洛组。卡维地洛(北京巨能制药有限责任公司提供,批号 000302)5mg/kg·d 灌胃给药,每周递增 1 倍剂量,最后达 28mg/kg·d,阿替洛尔(山东省平原制药厂,批号 000907)用量相同。同期假手术组及心衰组给予等容量的生理盐水。疗程 4 周。

1.3 血流动力学检测

药物干预 4 周后,乌拉坦麻醉,导管内充满肝素,右颈总动脉逆行插管至左心室,另一端接压力换能器输入多媒体生物信号记录仪系统(澳大利亚产),记录分析后得左室收缩压(LVSP)、LVEDP、左室内压上升下降最大速率($\pm dp/dt_{max}$)、心率(HR)、外周收缩压(SBP)、外周舒张压(DBP)及平均动脉压(MBP)等。

1.4 心室重构检测

将麻醉大鼠迅速开胸取出心脏,冰生理盐水洗净,滤纸吸干,沿房间沟剪掉两心房,剪掉主动脉,紧贴室间隔分离左、右心室(室间隔属左心室),用电子天平分别称重。取左、右心室重量除以体重即为相应心室质量指数。

1.5 统计学方法

计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用方差分析及 q 检验。

2 结 果

2.1 动物一般状态变化

假手术组大鼠在实验期间饮水、进食、运动正常,皮毛整洁,体重稳定增长。手术组第 1 周出现脱水、进食少,第 2 周饮水、饮食恢复正常,第 4 周出现皮毛蓬松,干燥无光泽,第 6 周进食略少,体重渐下降,第 8 周起上述表现明显,呼吸急促,运动量减少,对外界刺激反应迟钝,行血流动力学检测达心衰,解剖见心室肥厚(左室后壁/室间隔=1.3),胸腔、腹腔积液。卡维地洛、阿替洛尔组情况较心衰组略好。

2.2 血流动力学检测

心衰组血流动力学指标较假手术组明显恶化($P<0.01\sim0.05$);卡维地洛和阿替洛尔治疗后心率及外周血压下降(P 均<0.05),卡维地洛和阿替洛尔均能改善衰竭大鼠 LVEDP 和 $-dp/dt_{max}$($P<0.01\sim0.05$),而且卡维地洛还能改善 LVSP 和 $+dp/dt_{max}$($P<0.01\sim0.05$)。见表 1。

表 1 卡维地洛和阿替洛尔对血流动力学指标影响的比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

指 标	假手术组	心衰组	阿替洛尔组	卡维地洛组
HR(beat/min)	463.95±33.15	384.69±35.80*	333.30±68.74*	359.31±104.98*
MBP(mmHg)	110.52±8.82	93.18±8.29**	82.69±8.92**▲	81.57±7.88**▲
LVSP(mmHg)	139.25±6.57	119.13±12.40**	111.13±9.10**	129.64±7.67▲△△
LVEDP(mmHg)	4.66±1.68	20.95±10.34**	8.56±2.96▲▲	5.16±1.23▲▲
+dp/dt(mmHg/s)	6554.42±376.57	4876.31±718.24**	4827.37±675.87**	5900.88±782.30▲△
−dp/dt(mmHg/s)	4382.31±210.30	2979.32±399.74**	3521.34±623.53▲	4035.62±681.25▲

注:与假手术组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与心衰组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与阿替洛尔组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

2.1 心室质量指数

心衰组左心室质量指数(LVMI)、右心室质量指数(RVMI)分别较假手术组升高 19% 和 30%($P<0.05$);卡维地洛组 LVMI 和 RVMI 较心衰组分别下降 15.6% 和 30%($P<0.01\sim0.05$),且卡维地洛改善 LVMI 较阿替洛尔更明显($P<0.05$)。四组间体重无差异($P>0.05$)。见表 2。

表 2 卡维地洛和阿替洛尔对心室质量指数影响的比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

	假手术组	心衰组	阿替洛尔组	卡维地洛组
Body weight(g)	275.70±20.73	260.36±28.55	258.43±22.70	262.94±16.59
LVMI($mg\cdot g^{-1}$)	2.27±0.13	2.72±0.14**	2.55±0.25*	2.29±0.16▲▲△
RVMI($mg\cdot g^{-1}$)	0.54±0.04	0.76±0.15*	0.69±0.18	0.53±0.08▲

注:与假手术组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与心衰组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与阿替洛尔组比较,△ $P<0.05$

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 讨 论

目前心衰模型常用左冠状动脉结扎、肾动脉结扎、心肌毒性药物注射、腹主动脉—下腔静脉侧侧吻合术、快速右心室起搏及腹主动脉缩窄等方法。腹主动脉缩窄术相对于其它方法易完成,实验成本较低,动物死亡率低。腹主动脉缩窄后造成心脏后负荷增高,血压增高,心室肥厚,继而诱发心衰,与临床相关性好,是研究心血管药物对心衰疗效较理想的动物模型。本实验血流动力学指标选用 LVSP、$+dp/dt_{max}$反映左室收缩功能;选用 LVEDP 及 $-dp/dt_{max}$反映左室舒张功能。结果显示,腹主动脉缩窄术后 8 周,大鼠出现心衰症状如呼吸急促、少动、进食减少、对外界刺激反应迟钝等,血流动力学检测 LVEDP≥15mmHg 证实达心衰,同时解剖见胸、腹腔积液,左心室肥厚。实验终点显示心衰组较假手术组收缩功能和舒张功能均明显下降。

近年来,几项大规模临床试验[3-4]发现,β 受体阻滞剂可提高心衰患者左室射血分数,改善 NYHA 心功能分级,提高患者运动耐量。卡维地洛是第三代非选择性 β 受体阻滞剂,具有 α_1、β_1 和 β_2 受体阻滞作用,成为第一个被 FDA 批准治疗心衰的 β 受体阻滞剂,能逆转心室肥厚,有改善心功能、抗增生、抗氧化、抗凋亡等作用,但对心脏 β 受体密度无影响[5]。阿替洛尔为选择性 β_1 受体阻滞剂,可上调 β 受体密度,改善心衰时神经内分泌紊乱,减少儿茶酚胺等对心脏的毒性作用。本研究发现阿替洛尔对心衰大鼠的舒张功能有所改善,LVEDP 及 $-dp/dt_{max}$ 均较心衰组有显著性差异,但对反映心脏收缩功能的 LVSP 和 $+dp/dt_{max}$,未获得显著性改变,提示阿替洛尔主要通过改善心脏舒张功能起效。本研究显示卡维地洛较阿替洛尔除改善心脏舒张功能外,还明显升高 LVSP 和 $+dp/dt_{max}$,提示卡维地洛改善心脏功能更完全、更彻底。分析卡维地洛除具有普通 β 受体阻滞剂抑制去甲肾上腺对心肌的毒性作用,降低氧耗同时提供 ATP 供给,增强心肌肌浆网 ATP 酶活性,使舒张期泵入肌浆网内 ATP 及 Ca^{2+} 增加外,还具有 α_1 受体阻滞剂作用,能降低外周血管阻力,使心排血量增加[6]。同时,实验结果表明卡维地洛具有良好的改善心室重构的作用,明显降低心室质量指数,等剂量的阿替洛尔未出现此效应。目前卡维地洛抑制心室肥厚的机制仍不十分明了,推测与以下因素有关[7]:①血流动力学效应:降低心脏前、后负荷及室壁张力,抑制左室的反应性肥厚;②神经内分泌效应:降低儿茶酚胺和血管紧张素Ⅱ对心肌的直接促生长作用,抑制某些胚胎基因和细胞因子的激活,从而抑制胶原存积;③更完全地阻滞交感—肾上腺髓质系统,外周血管扩张作用,强大的抗氧化、抗增殖作用有利于清除氧自由基,减少内皮素-1[8]及醛固酮、血管紧张素Ⅱ[9]的释放,减轻心室重构,逆转心室肥厚,延缓心衰的进程。

综上所述,腹主动脉缩窄术是一种经济、临床相关性好、研究心血管药物作用的理想心衰模型,术后 8 周可达心衰;卡维地洛和阿替洛尔有利于心衰的血流动力学的改善,维护心脏功能。卡维地洛还可逆转心室肥厚,防治心室重构,并能显著改善衰竭心脏的收缩功能,用于心衰治疗可获得更好的预后。

参 考 文 献

[1] Massart PE, Donckier J, Kyselovic J, et al. Drug therapy - Carvedilol[J]. Drug Therapy, 1998; 339: 1759.

[2] Tonnessen T, christensen G, Qie E, et al. Increased cardiac expression of endothelin - 1 mRNA in ischemic heart failure in rats[J]. Cardiovasc Res, 1997; 33: 601 - 610.

[3] Packer M. β - blockade in heart basic concepts and clinic results[J]. Am J Hypertens, 1998; 11: 23S - 37S.

[4] Australia - New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo - controlled trial of carvedilol in patient with congestive heart failure due to ischemic heart disease[J]. Lancet, 1997; 349: 375 - 380.

[5] Kukin ML, Kalman J, Charney RH, et al. Prospective, randomized comparison of effect of longterm treatment with metoprolol or carvedilol on symptom, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure[J]. Circulation, 1999; 99: 2645 - 2651.

[6] Capmolla S, Febo O, Gnemmi M, et al. β - blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol[J]. Am Heart J, 2000; 139: 596 - 608.

[7] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, et al. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling[J]. J Am Coll Cardiol, 2000; 35: 569 - 582.

[8] Massart PE, Donckier J, Kyselovic J, et al. Carvedilol and lacidipine prevent cardiac hypertrophy and endothelin - 1 gene overexpression after aortic banding[J]. Hypertension, 1999; 34: 1197 - 1201.

[9] Feuerstein GZ, Ruffolo RR. Carvedilol, a new vasodilating beta - blocker with the potential for cardiovascular organ protection[J]. Eur Heart J, 1996; 17(Suppl B): 24.