DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.10.027

滑肌依钙K^+通道活动改变[J]. 生理学报, 2001, 53(4): 291-295.
[5] 陈惠孙, 刘良明, 赵克森. 现代创伤与休克-基础与临床[M]. 北京: 人民军医出版社, 1999. 49-53.
[6] Mei J M, Hu D Y, Chen H S, *et al*. Effect of MCI-154, a calcium sensitizer, on cardiac dysfunction in endotoxic shock in rabbits[J]. Shock, 2000, 13(6): 459-463.
[7] Hauser G J, Wasserloos K, Dayao E K, *et al*. Effect of sodium arsenite on iNOS expression and vascular hyporeactivity associated with cecal ligation and puncture in the rat[J]. Shock, 2001, 15(1): 73-76.
[8] Wu C C, Liao M H, Chen S J, *et al*. Pentoxifylline improves circulatory failure and survival in murine models of endotoxaemia[J]. Eur J Pharmacol, 1999, 373(1): 41-49.
[9] Chen S J, Wu C C, Yang S N, *et al*. Abnormal activation of K^+ channels in aortic smooth muscle of rats with endotoxic shock: electrophysiological and functional evidence[J]. Br J Pharmacol, 2000, 131(2): 213-222

(编辑 薛国文)

个案与短篇

文章编号: 1000-5404(2002)10-1188-01

卡维地洛对冠心病心率变异性和代谢的影响

Effects of carvedilol on the variability of heart rate and metabolism of patients with coronary heart disease

储 伟, 方玉强, 杨成明 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所心血管内科, 重庆 400042)

卡维地洛是一种新的β受体阻滞剂和血管扩张剂, 它是非α-1选择性β受体阻滞剂, 无内源的拟交感活性, 它的血管扩张特性来源于对α-1受体的阻滞, 当剂量高于临床应用时还有钙通道拮抗作用。故卡维地洛对高血压和冠心病稳定性心绞痛有明确疗效。但其对血糖、血脂和胰岛素水平等代谢及心率变异性(Heart rate variability, HRV)方面的影响如何, 本研究就该方面的研究结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选自1998年1月以来入院的冠心病(CHD)患者和部分门诊患者。除外心功能III级以上者、房颤、严重心律失常、心动过缓(HR<60次/min)、房室传导阻滞、高龄(年龄>70岁)及其它不宜使用β受体阻滞剂治疗的患者。共计90例CHD患者, 其中男53例, 女37例。诊断按1979年WHO制定的缺血性心脏病的命名及诊断标准。其中急性心肌梗死18例, 陈旧性心肌梗死22例, 心绞痛50例。将90例患者随机分为对照组和卡维地洛组。两组间匹配情况见表1。

表1 两组患者各项基础特性比较

组别	例数	男/女	年龄(岁)	病程(年)
对照组	45	28/17	52±5.4	4.0±3.6
卡维地洛组	45	25/20	50±5.8	4.4±2.8

组间比较 $P>0.05$

1.2 方法

两组患者均停用可能影响HRV的药物, 如心律平、地高辛等药物1周以上, 并均接受阿司匹林、硝酸酯类药物作为基础用药。卡维地洛组加用卡维地洛(北京巨能制药生产)50 mg/d, 疗程4周。所有入选患者4周后抽血测定血脂、空腹血糖、胰岛素及血尿酸浓度, 并接受Holter检查(美国GE Marquette公司Mars-5000型)。HRV分析采用由欧洲心血管学会和北美起搏电生理学会组成的HRV专题委员会推荐的方法及指标[1], 并参照中华医学会HRV协作组规定的统一方法[2,3], 分析HRV时域指标: ①SDNN: 全程相邻正常R-R间期标准差。②SDANN: 将全部记录的R-R间期按记录的时间顺序每5 s为一个时间段, 计算其R-R间期的平均值的标准差。③SDNNindex: 24 h内每5 min正常R-R间期标准差的平均值。④RMSSD: 全程相邻窦性心搏R-R间期差值的均方根值。⑤PNN50%: 计算全程相邻心搏的R-R间期差值大于50 ms的窦性心搏数占心搏总数的百分比。

1.3 统计学方法

计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 所有统计数据均用MS Excel 5.0软件处理。

2 结果

2.1 卡维地洛对HRV的影响

见表2。

2.2 卡维地洛对代谢的影响

见表3。

表2 卡维地洛组与对照组 **HRV** 比较($\bar{x}\pm s$, ms)

组别	n	SDNN	SDANN	SDNNindex	RMSSD	PNN50(%)
对照组	45	102.35±21.81	94.30±22.42	38.54±11.86	24.63±8.12	6.92±5.06
卡维地洛组	45	135.83±20.16	128.12±24.17	54.66±9.80	26.90±7.18	7.92±4.50
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

表3 卡维地洛组与对照组间血脂、血糖、胰岛素及尿酸的比较($\bar{x}\pm s$)

	对照组	卡维地洛组	P 值
血脂			
TC	4.20±0.72	4.23±0.83	>0.05
TG	1.32±0.56	1.38±0.48	>0.05
HDLc	1.27±0.18	1.16±0.19	>0.05
血糖	5.21±1.68	5.26±1.46	>0.05
胰岛素	10.84±3.86	9.95±5.14	>0.05
血尿酸	267.11±1.72	258.20±2.06	>0.05

TC: 胆固醇; TG: 甘油三醇; HDLc: 高密度脂蛋白胆固醇C

3 讨论

心率变异性是反映心脏交感和迷走神经活性及其平衡协调关系的指标, 时域法和频域法有较好的相关性。在迷走神经

(下转1192页)

作者简介: 储 伟(1959-), 男, 重庆市人, 主管技师, 主要从事心电生理方面的研究, 发表论文10篇。电话: (023)68757360
收稿日期: 2001-11-13; 修回日期: 2001-12-28

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

不同的影响，长时间单纯肝缺血并不能激活 HSP70 基因[2]，HSP70 mRNA 只有在肝脏发生缺血再灌注区才有表达，而在非缺血区则无表达[3]。本实验亦证实，肝脏在缺血末期，各组标本无明显 HSP70 的增强，提示单纯缺血对 HSP70 的诱导不明显，与文献报道一致。另外，短时间(15、30 min)入肝血流阻断仅引起轻微而迅速可逆的肝细胞损伤，血供恢复之后，并无 HSP70 表达增强[4]。肝功能指标不能精确反映轻微的肝细胞损害后功能表化，故在本实验中缺血 30 min 的情况下，实验组和手术对照组未见显著性统计学差异。而本研究采用胃饲乙醇预处理后，在缺血再灌注的肝脏中观察到增强表达的 HSP70，与对照手术组相比，随着再灌注时相的延长，两组动物肝脏标本 HSP70 的增强表达程度的差异逐渐显著；胃饲乙醇组病理形态上表现为较轻的细胞损害，肝功能恢复亦较快。以上说明胃饲乙醇预处理对肝脏缺血再灌注后 HSP70 的表达具有诱导增强作用，而 HSP70 增强表达与肝细胞的保护呈正相关，提示乙醇预处理对肝脏有一定的保护作用，而 HSP70 可能是其保护作用的物质基础。

近年有研究表明，有目的的预处理诱导热休克蛋白，对正常肝脏、脂肪肝、纤维化肝热缺血再灌注损伤均有保护作用，表现为肝脏功能损害减轻，恢复加快，术后生存率提高。热休克蛋白(Heat shock protein HSP)广泛存在于各种原核及真核生物细胞中，在细胞蛋白合成、分子跨膜转运、信号传递以及蛋白分子空间结构的形成和维护中发挥重要作用。尤其当组织细胞在生存环境发生改变或面临有害刺激时，热休克蛋白在机体应激反应防御机制中有重要的意义。有关乙醇诱导刺激肝脏产生热休克蛋白的相关报道尚不多见。Calabrese 等[6]报道，给予动物乙醇 7 d 后，在动物肝脏和脑部有明显的 HSP70 的出现。乙醇胃饲后可以诱导热休克蛋白 70 家族基因的激活，其可能和抵抗外界损伤因素有关[5]。本研究证实，胃饲乙醇预处理后，对于相同的缺血再灌注损伤，大鼠肝脏有更高的 HSP70 的表达。其机制可能和乙醇预处理后，肝细胞应激蛋白的基因激活，使肝细胞处于抗损伤的活跃状态，而再次受到缺血再灌注等损害因素刺激后，表现出增强的转录和表达活性，最终表现为 HSP70 的增多。这一推测和本实验的结果完全一致。

本研究建立了胃饲乙醇预处理模型用于诱导增强大鼠肝脏缺血再灌注耐受性，该模型稳定可靠，具有一定的临床应用价值，有望成为一种新的预处理模式。另外，本研究证实：胃饲乙醇预处理能明显增强缺血再灌注 HSP70 的表达，胃饲乙醇预处理对肝脏有一定的保护作用，而 HSP70 可能是其保护作用的物质基础。

参考文献：

[1] 何效东，董家鸿，蔡景修 等. 门静脉转流下入肝血流阻断动物模型的建立及评价[J]. 西北国防医学杂志，1999，3(2)：175－177.

[2] Schoeniger L O，Andreon K A，Ott G R，*et al*. Induction of heat-shock gene expression in post ischemic pig liver depends on superroxide generation [J]. Gastroenterology，1994，106(1)：177－184.

[3] Gingalewski C，Theodoakis N G，Yang J，*et al*. Distinct expression of heat shock and acute phase genes during regional hepatic ischemia-reperfusion [J]. Am J Physiol，1996，271(3 pt 2)：634－636.

[4] Tacchini L，Schiaffonati L，Pappalardo C，*et al*. Expression of HSP70，immediate-early response and hemeoxygenase genes in ischemic-reperfused rat liver[J]. Lab Invest，1993，68(4)：465－471.

[5] Tunici P，Schiaffonati L，Rabellotti E，*et al*. In vivo modulation of 73 kDa heat shock cognate and 78 kDa glucose-regulating protein gene expression in rat liver and brain by ethanol alcohol[J]. Clin Exp Res，1999，23(12)：1861－1867.

[6] Calabrese V，Testa G，Ravagna A，*et al*. HSP70 induction in the brain following ethanol administration in the rat：regulation by glutathione redox state [J]. Biochem Biophys Res Commun，2000，269(2)：397－400.

(编辑 陈聪连)

(上接 1188 页)

活性增强时和/或交感神经活性减低时，HRV 增大，反之，HRV 减少[4]。在时域指标中，SDNN、SDANN、SDNNindex 是反映交感神经张力的指标，RMSSD、PNN50 是反映迷走神经张力的指标，有研究证明 CHD 患者 HRV 较正常人明显下降[5]，心脏迷走神经张力减低是 CHD 猝死和心肌梗死后患者死亡率增高的重要因素之一。由于提高迷走神经张力可降低心肌梗死患者的死亡危险性[6]，因此，应寻求某种方法，以改善心脏自主神经失衡状态，降低 CHD 患者恶性心律失常及猝死的发生。而 β 受体阻滞剂可以增加 CHD 心肌梗死以及正常人的 HRV，降低存活心肌梗死患者的死亡率。卡维地洛在各种缺血性心肌病中的治疗作用已得到证实。对于稳定性心绞痛，它有与维拉帕米相同的提高运动耐量和改善缺血症状的治疗效果，对急性心肌梗死后心室功能不全的病人，卡维地洛的心肌能明显抑制血管和左室扩张。本研究结果显示，与对照组相比，卡维地洛组反映交感神经张力的 HRV 指标：SDNN、SDANN 及 SDNNindex 明显提高，差异性非常显著($P<0.01$)，反映迷走神经张力指标：RMSSD、PNN50 虽有所提高，但无显著性差异($P<0.05$)，说明卡维地洛增加 CHD 患者的 HRV 可能是通过抑制交感神经张力，相对提高迷走神经张力而实现的。虽然治疗 CHD 的药物很多，但对血脂、血糖等代谢因素无影响，这是治疗中至关重要的。本组资料提示，与对照组比较，卡维地洛组对患者的近期血脂、血糖、血尿酸及胰岛素水平均无不利的影响。但本研究样本小，若有大样本和较长期应用随访，将更具有意义。

关键词：心律变异性；冠心病；β 受体阻滞剂；卡维地洛
中图法分类号：R541.4；R972.4 文献标识码：B

参考文献：

[1] Wit A L，Hoffman B F，Rosen M R，*et al*. Electrophysiology and pharmacology of cardic arrhythmias. IX. Cardiac electrophysiologic effects of beta adrenergic receptor stimulation and blockade Parta A[J]. Am Heart J，1975，90(4)：521－533.

[2] 戚文航. 心率变异性测定在心血管疾病应用中的展望[J]. 中华心血管病杂志，1995，23(1)：7－9.

[3] 中华心血管疾病杂志编委会心率变异性对策专题组. 心率变异性检测临床应用的建议[J]. 中华心血管病杂志，1998，26(4)：245－247.

[4] 张荣宝. 植物神经系统生理与临床[M]. 北京：人民卫生出版社，1994. 170－223.

[5] 梁晓光，胡 健，李敏感，等. 冠心病心率变异性的特点[J]. 中国实用内科杂志，1996，16(2)：91－92.

[6] Nolan J，Flapan A D，Goodfield M E，*et al*. Measurement of parasympathetic activity from 24 hour ambulatory electrocardiograms and its reproducibility and sensitivity in normal subjects，patienets with symptomatic myocardial ischemia，and patients with diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol，1996，77(2)：154－158.

(编辑 陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net