DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.08.047
第24卷第8期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 8
974 2002年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2002

论著

文章编号:1000-5404(2002)08-0974-03

第3代β-阻滞剂卡维地洛对心力衰竭的干预及其对sFas的影响

李隆贵,王 苏,耿召华,赵效辉,于金秋 (第三军医大学附属新桥医院心血管内科,重庆 400037)

提 要:目的 观察具有轻度扩血管作用的第3代β-受体阻滞剂卡维地洛对国人充血性心力衰竭(CHF)患者的临床疗效及血浆可溶性Fas(sFas)对治疗的反应。方法 CHF患者35例随机分为:①常规治疗组(18例):予洋地黄,利尿剂和ACEI及/或硝酸盐类扩血管药物治疗;②卡维地洛治疗组(17例)在常规治疗基础上加用卡维地洛,起始剂量2.5 mg/d,逐渐增加到最大耐受量。对照观察治疗前后的心功能、超声心动图及血浆sFas。结果 治疗3月后两组患者的心功能分级均有显著改善。卡维地洛组心率减慢,心肌氧耗指数显著降低($P<0.001$);左室舒张末径与射血分数,以及左室舒张末内径与左室后壁厚度之比较治疗前均有显著改善($P<0.01$)。常规治疗组仅EF有显著改善($P<0.05$)。治疗前sFas均显著高于正常,与EF负相关($r=-0.73$, $P<0.01$),治疗3月后卡维地洛组sFas显著低于常规治疗组($P<0.05$)。结论 卡维地洛对国人CHF患者心功能改善和心室重构的干预作用比常规治疗更明显。

关键词:心力衰竭;充血性;β-阻滞剂
中图法分类号:R541.61;R971.93 文献标识码:A

Clinidical effects of carvedilol in patients with congestive heart failure and its influence on sFas

LI Long-gui, WANG Su, GENG Zhao-hua, ZHAO Xiao-hui, YU Jin-qiu. (Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To evaluate clinical effects of carvedilol, a third generation β-blocker with mild vasodilatation effect, on Chinese congestive heart failure (CHF) patients, and the response of plasma soluble Fas (sFas) to the intervention. **Methods** Thirty-five (CHF) patients were randomzed into: (1) conventional treatment group (n=18), treated with digitalis, diuretics, and vasodilatation including ACEI; and (2) carvedilol treatment group (n=17), treatred with carvedilol in addition to conventional therapy. The initial dose of carvedilol was 2.5 mg/d and increasing to the maximal tolerable dose progressively. Heart function, echocardiography, and plasma sFas were observed before and after treatment for 3 months. **Result** After treated for 3 months, the cardiac function improved markedly in both groups. Heart rate and the index of oxygen consumption decreased significantly ($P<0.001$). Left ventricular end diastolic diameter (LVDD), EF, and the ratio of LVDD and left ventricular posterior wall thickness were increased ($P<0.01$). As for patients of conventional treatment group only EF increased significantly ($P<0.05$). Plasma sFas levels in all patients increased significantly than normal, and were correlative negatively to EF ($r=-0.73$, $P<0.01$). After treatment, the levels of sFas in carvedilol group decreased significantly than that of conventional group ($P<0.05$). **Conclusion** Carvedilol is more effective than conventional treatment in improving heart function and intervention of ventricular remodeling in Chinese patients with congestive heart failure.

Key words: heart failure; congestive; beta-blocker

卡维地洛(Carvedilol)自1999年成为第一个被FDA批准可用于心力衰竭治疗的β-阻滞剂以来,一些国家已将其列为治疗心力衰竭的一线用药。但该制剂迄今在我国临床应用的报道甚少,其具体作用机制也未能十分清楚。本试验旨在探讨卡维地洛对国人充血性心力衰竭(Congestive heart failure, CHF)患者心功能和心脏结构的影响,以及参与调控细胞凋亡的可溶性Fas(sFas)对卡维地洛干预的反应。

1 资料和方法

1.1 研究对象

1998年8月至1999年12月因心力衰竭来我院住院的扩张型心肌病患者24例,缺血性心肌病患者14例。除去住院期间死亡的2例外,余36例中男16例,女20例,平均年龄(50.5±12.1)岁。心功能(NYHA分级)Ⅱ级9例,Ⅲ级15例,Ⅳ级11例;心衰病程(30.3±11.6)月。将患者随机分为卡维地洛治疗组(18例,其中房颤心律3例)和常规治疗组(18例,房颤心律2例)。

1.2 方法

常规治疗组以洋地黄,利尿剂,和包括血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)的血管扩张剂等传统纠正心力衰竭药物治疗。卡维地洛组患者经传统治疗,在临床情况稳定的基础上加用卡维地洛。起始剂量2.5 mg 2/d,服用3~5 d后如能耐受,在2周内逐渐增加到最大耐受量。院外随访治疗3个月。本试验所用卡维地洛由北京巨能有限责任公司提供,每片卡维地洛剂量为10 mg。调整剂量期间每日由专人定时观察心衰症状、体征。卡维地洛首次服用和增量的12 h内,每隔2 h观察血压、心率及症状变化。以收缩期血压与心率乘积/100作为心肌氧耗指数。分别于治疗前和治疗3个月检测有关指标。

卡维地洛治疗期间出现以下情况者终止用药:对卡维地洛

作者简介:李隆贵(1945—),男,江西省波阳县人,主任医师,教授,主要从事心肌病与心力衰竭防治研究,发表论文50余篇。电话:(023)68755197

收稿日期:2001-12-30;修回日期:2002-05-15

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

过敏; 收缩压< 90 mmHg; 静息心率< 55 次/ min; 心衰明显加重; 治疗过程中出现肝肾功能严重损害(谷丙转氨酶≥正常值 3 倍, 血肌酐≥176 mmol/ L); 引起或加重心律失常。

心脏超声检查以 HP5500 型超声心动图仪由专人进行。探头频率 2 ~ 4 MHz。于胸骨旁左室长轴切面测量舒张末内经(LVDD)、收缩末内径(LVDS)、舒张末室间隔厚度(IVS)和左室后壁厚度(LVPW), 左室射血分数(EF)。取心尖四腔切面测量右室内径(RVDD)与左房内径(LAD)。所有数据由三个心动周期的测量值平均得出。

静脉血红细胞、血小板、血沉、谷丙转氨酶、心肌酶谱、血尿素氮、血肌酐、血糖、血脂等由本院中心实验室统一测定。血清 sFas 按 Nishigake[1] 报道的 ELISA 法测定。人 Fas-ELISA 试剂盒由深圳晶美生物工程公司提供。根据酶标仪测定值绘制标准曲线。sFas 浓度以 ng/ml 表示。同时测定 17 例心功能完全正常的同期住院病例的 sFas 作为正常对照。

1.3　统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组治疗前后的组内和组间观察指标比较采用双样本 t 检验和单因素方差分析。

2　结果

卡维地洛组 1 例失访, 余 35 例患者完成了 3 个月以上的治疗, 平均随访时间(3. 6±1. 0)月。

2.1　临床疗效

治疗后两组病例心功能均有显著改善。卡维地洛组氧耗指数显著降低, EF 明显增高; LVDD 明显缩小, LVPW 有增厚, D/ T 亦显著降低, 见表 1。

表 1　治疗前后 CHF 患者心功能与心脏结构的比较

Tab 1　Comparisons of cardiac function and cardiac structure in patients with congestive heart failure before and after treatment

	Before treatment		After treatment	
	Conventional treatment group (n= 18)	Carvedilol treatment group(n= 17)	Conventional treatment group (n= 18)	Carvedilol treatment group(n= 17)
MOC	100. 2±12. 0	101. 7±12. 4	93. 8±10. 8	87. 9±10. 5 **
Cardiac function class	3. 2±0. 8	3. 2±0. 7	2. 6±0. 9 *	2. 3±0. 9 ***
EF(%)	36. 1±6. 5	36. 1±7. 0	41. 4± 9. 5 *	48. 8±9. 2 ***△△
LAD(mm)	46. 3±7. 3	45. 8±8. 1	42. 3±7. 1	42. 4±6. 8
LVDD(mm)	67. 3±6. 2	66. 2±4. 7	66. 2±5. 5	60. 5±5. 7 **△△
RAD(mm)	41. 9±7. 2	44. 5±5. 9	42. 3±6. 2	42. 0±6. 9
RVDD(mm)	42. 4±5. 7	43. 3±6. 0	42. 8±5. 5	39. 6±5. 3
IVST(mm)	9. 8±1. 7	9. 5±1. 8	9. 7±1. 5	9. 9±1. 5
PWVT(mm)	9. 3±1. 6	9. 2±1. 4	9. 1±1. 5	9. 9±1. 0△
D/T	3. 57±0. 61	3. 64±0. 78	3. 62±0. 72	3. 16±0. 59 *△

MOC: myocardial oxygen consumption index, expressed with systolic blood pressure times heart rate and divided by 100; EF: left ventricular ejection fraction; LAD: left atrial diameter; LVDD: left ventricular end diastolic diameter; RAD: right atrial diameter; RVDD: right ventricular end diastolic diameter; IVST: thickness of interventricular septum; PWVT: thickness of left ventricular posterior wall; D/ T: the ratio of left ventricular end diastolic diameter and the sum of the thickness of interventricular septum and left ventricular posterior wall; *: P< 0. 05, **: P< 0. 01; ***: P< 0. 001 *vs* before treatment; △: P< 0. 05, △△: P< 0. 01 *vs* conventional treatment group after treatment

2.2　卡维地洛治疗的临床反应

患者首次服后 1h 心率、血压有降低, 用药 2 ~ 4 h 心率、血压达到最大降低幅度(心率减慢 8. 2%, 收缩压降低 8. 8%, 舒张压降低 10%)。随后逐渐回升。12 h 后接近服药前水平。治疗前与治疗 3 月后两组病例心率、血压的变化见表 2。

表 2　治疗前后血压、心率的变化

Tab 2　Changes of blood pressure and heart rate before and after treatment

	Before treatment		After treatment	
	Conventional treatment group (n= 18)	Carvedilol treatment group(n= 17)	Conventional treatment group (n= 18)	Carvedilol treatment group(n= 17)
Heart rate (bpm)	91. 7±12. 5	90. 7±12. 4	85. 5±10. 4	75. 1±7. 5 **△△△
SBP(mmHg)	110. 4±12. 7	111. 4±14. 9	111. 2±11. 6	102. 8±10. 8
DBP(mmHg)	66. 4±6. 5	67. 3±6. 9	65. 1±6. 3	63. 5±6. 1

SBP: : systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; **: P< 0. 05 *vs* before treatment; △△△: P< 0. 001 *vs* conventional treatment group after treatment

卡维地洛治疗的副作用主要集中在服药早期, 表现为: 头昏(5 例)、疲乏(4 例), 个别病例出现失眠, 体位性低血压, 无需特殊处理。继续服药 1 ~ 2 周以上症状多可自行消失。仅有 1 例男性患者在服用卡维地洛 6 周后出现乳房发育, 有轻微肿胀感。治疗期间未发现因卡维地洛过敏、低血压、心衰加重、及严重肝肾损害而退出试验者。

2.3　治疗对 sFas 的影响

两组患者各有 12 例进行治疗前后的 sFas 检测。治疗前 sFas 均高于正常对照组组(P< 0. 001), 治疗后两组均有显著减低。但卡维地洛组患者 sFas 水平的降低程度明显优于常规组, 见表 3。相关分析显示 sFas 水平与 EF 显著负相关(r= -0. 73, P< 0. 001)。

表 3　两种治疗对 sFas 的影响

Tab 3　Effect of two types of treatment on sFas (ng/ ml)

	Before treatment	After treatment
Carvedilol treatment group (n= 12)	1. 70±0. 82★	0. 94±0. 26 **△
Conventional treatment group (n= 12)	1. 65±0. 71★	1. 18±0. 32 *
Normal subjects (n= 17)	0. 55±0. 21	

*: P< 0. 05, **: P< 0. 01 *vs* before treatment; △: P< 0. 001 *vs* conventional treatment group after treatment; ★: P< 0. 001 *vs* normal subjects

3　讨论

本试验结果显示, 卡维地洛能显著改善心功能, 对 EF 的改善优于常规治疗。这一结果与以往的相关研究报道相符, 但本组病例卡维地洛的剂量显著低于国外的同类报道[2]。

卡维地洛组患者在服药 3 个月均有不同程度心脏内径缩小, 室壁厚度增加; 而常规组治疗前后心腔内径和室壁厚度无明显变化。说明卡维地洛在改善衰竭心脏的心室重构方面优于常规治疗。根据 Laplace 定律: 当心室内压力和内径不变时室壁应力与厚度呈反比, 因此心室显著扩大的心衰患者左室内径的缩小和室壁的增厚(即 D/ T 降低)有利于降低室壁应力, 改善心功能, 缓解病情[3]。Mcdonald[4] 认为: 卡维地洛对心室重构的干预作用至少不低于 ACEI, 与 ACEI 联合应用则显著优于单用 ACEI 类药物。

本试验卡维地洛组患者服用卡维地洛的剂量为 5 ~17. 5 mg/ d(平均 11. 3±3. 1 mg)。1 例患者在卡维地洛治疗期间出现体位性低血压, 经减量后症状消失。头昏、疲乏等多发生在服药第 1 周, 无需特殊处理, 1 周后均可自行消失。这可能与机体早期适应过程有关。另有 1 例男性患者出现乳房发育, 其发生机制尚

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

不清楚。同其他多数作者一样，我们强调β-阻滞剂用于心力衰竭治疗应在传统的强心、利尿、扩血管药物使心功能获得临床稳定基础上开始用药。小剂量（如2.5 mg 2/d）试服1周若能接受可根据临床反应逐渐增量。药物的副作用发生率及其严重程度与服用剂量（尤其起始剂量）和患者基础血压有关。

心力衰竭的发生和发展过程中存在心肌细胞凋亡，凋亡可能是参与心室重构，使心力衰竭进行性加重的重要因素[5]。据文献[6]报道卡维地洛抑制心肌细胞凋亡作用可能与抗氧化、清除氧自由基的作用有关。有关心衰患者细胞凋亡水平的检测对心衰程度及预后的判断有一定意义[5]。本组的12例心力衰竭患者sFas水平显著高于正常人组（1.67±0.75 *vs* 0.55±0.21 ng/ml，$P<0.001$）。经卡维地洛和常规治疗，随着心功能改善，两组患者的sFas水平均有降低，但卡维地洛组下降更明显（$P<0.05$）。相关分析显示sFas与EF值呈显著负相关（$r=-0.73$，$P<0.001$）。研究认为心衰患者血浆sFas水平可以反映心肌细胞凋亡程度[7]。近年来国内亦有报道显示：心功能越差者sFas增高越明显，正常人与心功能Ⅲ级以上者存在明显差异[8]。

以上结果表明，卡维地洛改善国人心力衰竭患者的临床疗效和对心室重构的干预作用优于常规治疗，它对衰竭心肌的保护作用除减慢心室率、降低心肌耗氧量外，还可能与抑制心肌细胞凋亡有关。小剂量卡维地洛治疗对心力衰竭患者无严重临床副作用。

参考文献：

[1] Nishigaki K, Minatoguchi S, Seishima M, *et al*. Plasma Fas ligand, an induced of apoptosis, and plasma soluble Fas, an inhibator of apoptosis, in patient with chromic congestive heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 29(6): 1214—1220.

[2] Tendera M, Ochala A. Overview of the results of recent beta blocker trials [J]. Curr Opin Cardiol, 2001, 16(2): 180—185.

[3] Li L G, Huang J, Zhu S J. Logestic regression analysis of prognostic factors for dilated cardiomyopathy[J]. J Med Coll PLA, 1994, 10(4): 281—284.

[4] Mcdonald K M, Rector T, Carlyle P F, *et al*. Angiotensin convertion enzyme inhibition and beta-adrenoceptor blockade regress established ventricular remodeling in a canine model of discrete myocardial damage[J]. J Am Coll Cardiol, 1994, 24(7): 1762—1771.

[5] Birks E J, Latif N, Owen V, *et al*. Quantitative myocardial cytokine expression and activation of the apoptotic pathway in patients who require left ventricular assist devices[J]. Circulation, 2001, 104(12 Suppl 1): I233—240.

[6] Packer M. Effect of carvediolol on the survival of patients with chronic heart failure[J]. Circulation, 1995, 92(suppl1): 126—142.

[7] Bromme H J, Holtz J. Apoptosis in the heart: when and why[J]. Mol Cell Biochem, 1996, 163/164: 261—275.

[8] 李志梁，焦保明，钱洪珠，等. 应用细胞凋亡抑制因子评估心力衰竭患者心肌细胞凋亡水平[J]. 中华内科杂志，1999，38(3)：168—170.

（编辑　郭建秀）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2002)08-0976-01

小肠出血性疾病的诊断分析

Analysis on the diagnosis of small intestinal bleeding disease

徐海燕，周子成　（第三军医大学附属西南医院全军消化专科中心，重庆 400038）

本研究对我院1990—1999年，经手术及病理证实的小肠出血性疾病14例，进行回顾性分析，旨在总结诊断的初步经验。

1　临床资料

一般资料：14例中男12例，女2例，平均年龄51岁（22～74岁）。病程24 h～7年，平均30个月。

临床表现：间隙性黑便10例，暗红色血便2例，仅表现为贫血及粪隐血试验阳性2例，腹痛不适7例，黄疸伴皮肤瘙痒1例，腹膜刺激征阳性1例，失血性休克1例。入院时全部病例均处于出血期。

术前与术后诊断比较：术前主要诊断方法的阳性率依次为：血管造影100%（2/2），小肠钡灌80%（4/5），胃镜28.6%（2/7），结肠镜25%（2/8），核素显像0%（0/1）。经手术病理确诊的14例，术前误诊2例（14.3%），分别将空、回肠平滑肌肉瘤误诊为横结肠，回盲部息肉各1例；漏诊6例（42.9%），分别为小肠平滑肌瘤2例，回肠末端多发性溃疡，空肠异位胰腺，空肠类癌，回肠黏膜相关性淋巴瘤各1例。误漏诊率高达57.1%。

2　讨论

通过本组小肠出血性疾病的分析，我们认为小肠出血具有以下特点：①临床少见，发病率低，14例仅占本院同期收治消化道出血病例的0.3%；②病程长，本组病人平均病程30个月；③出血隐匿、量少或间断性出血。本组2例仅表现为贫血及粪隐血试验阳性，不易引起临床医师的重视；④小肠出血病人有时可合并消化性溃疡或结肠息肉。本组合并十二指肠息肉、结肠息肉各1例。从而易混淆了对小肠出血原因的判断，增加诊断的难度。

有关小肠出血的病因，国外报道以血管畸形最多见（70%～80%），小肠肿瘤仅占（5%～10%）。国内报道则以肿瘤为多（22.2%～60%），其中良性肿瘤占27.3%，以腺瘤性息肉，平滑肌瘤为主；恶性肿瘤23.3%，以平滑肌肉瘤，腺癌，淋巴瘤为主。血管畸形仅占2%～10%。本组小肠出血病因中，肿瘤占85.7%（12/14），较国内报道为高，其中良性肿瘤7例，主要为平

作者简介：徐海燕（1967—），女，重庆市人，主治医师，主要从事消化系疾病的临床研究。电话：(023)68754000-73055

收稿日期：2002-01-30；修回日期：2002-07-04

（下转978页）

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