DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.01.032

美托洛尔治疗扩张型心肌病心衰时神经体液的变化及其临床意义

孟素荣 黄 坚 李隆贵 祝善俊 (第三军医大学新桥医院心血管内科) 630037

充血性心衰(CHF)时神经体液过度激活的临床意义日趋引起重视。本文通过长期应用选择性β_1受体阻滞剂——美托洛尔治疗21例扩张型心病(DCM)心衰患者,观察用药前后心泵功能及神经体液的变化,对后者的临床意义作一初步探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 正常组:24名健康献血员及部分体检者,男13例,女11例,年龄19~62(平均38.1±13.0)岁。测定血浆去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、肾素活性(PRA)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、心钠素(ANP)及血淋巴细胞β受体密度(Bmax)。

1.1.2 DCM组:21例患者均系1991年9月~1993年3月在本院心内科按1983年WHO标准诊断为DCM的住院病例。男15例,女6例,年龄12~66(平均46.6±15.4)岁。病程1~120(平均25.2±28.5)个月。心功能(NYHA分级)Ⅱ级6例,Ⅲ级13例,Ⅳ级2例。心胸比率0.54~0.71(平均0.619±0.051)。

1.2 研究方法

1.2.1 血流动力学检查:经股静脉插入Swan-Ganz导管,以COLIN BP-408型心电压力监测仪测定平均右房压、平均肺动脉压及平均肺毛细血管嵌顿压;SP1465型热稀释心排计算机测定心排量,按公式计算心脏指数、每搏指数、左室搏动指数、体或肺循环阻力。动脉血压以袖带血压计同时测定。

1.2.2 无创心功能检查:以ALOKA SSD-870型彩色多普勒超声心动图仪测定各房室内经及心脏舒缩功能指标。

1.2.3 血浆NE和E:以Waters高效液相色谱仪配接Waters 460电化学检测器测定,内标为3,4-二羟基苄胺。

1.2.4 血浆PRA及AngⅡ:放免法。药盒由中国同位素公司北方免疫试剂研究所提供。

1.2.5 血浆ANP:放免法。药盒来源同4。

1.2.6 血淋巴细胞β受体密度:按文献方法[1]略加修改。放射配基^{3}H-双氢心得舒由中国科学院原子能研究所提供。所测数据经微机处理(有关软件由本校核医学教研室提供),结果以受体最大结合量(Bmax)和解离常数(Kd)表示。

1.3 设计及投药方式

全部患者均在临床情况稳定1~2周且维持原强心、利尿、扩血管(于试验前1周停用巯甲丙脯酸、儿茶酚胺类等药物)治疗基础上加用美托洛尔(商品名为倍他乐克,华瑞制药有限公司生产)。剂量以6.25 mg/d开始,每3~5 d以6.25~12.5 mg/次递增,4~6周内达50~100 mg/d(分二次服)或相应最大耐受量。每次给药时观察心率、血压及临床反应。首次用药和增量时另于服药后1~2 h记录心率、血压。凡用药后出现心衰加重或静息心率<55次/min或收缩压<12.0 kPa者及时减量或停药,必要时作相应处理。用药前及达最大耐受时维持2月以上分别测定上述各项指标。

1.4 统计方法

配对及未配对Student's t检验。

2 结果

2.1 临床情况

21例DCM患者中19例耐受性较好,2例初次对25 mg/d不耐受,第二次耐受了12.5mg/d的剂量。观察时间平均4.4±3.5(2~18)个月,平均剂量42.26±38.01(12.5~150) mg/d。心功能改善Ⅱ级者5例,改善Ⅰ级者11例,5例无改善。

2.2 血流动力学变化(表1)

表1 治疗前后血流动力学变化($n=8$)

指 标	用药前	用药后
HR(b/min)	90.80±11.10	74.40±6.90
MRAP(kPa)	1.38±0.47	1.01±0.45
MPAP(kPa)	4.50±0.96	3.60±1.17
MPCWP(kPa)	4.23±1.28	3.09±0.89*
CI(l/min/m^2)	2.18±0.73	2.81±0.88*
SVI(ml/b/m^2)	23.95±6.22	38.26±13.09*
LVSWI(g.m/m^2)	18.90±12.40	37.80±21.30*
SVR(dyn.s.cm^{-5})	2089.00±403.00	1762.00±299.00*
PVR(dyn.s.cm^{-5})	848.00±260.00	559.00±241.00

注:治疗前后比较:★ $P<0.05$。HR[心率];MRAP[平均右房压];MPAP[平均肺动脉压];MPCWP[平均肺毛细血管嵌顿压];CI[心脏指数];SVI[每搏指数];LVSWI[左室搏功指数];S(P)VR[体(肺)循环阻力]。

2.3 无创心功能的变化(表2)

表2 治疗前后无创心功能的变化($n=21$)

指 标	用药前	用药后
LVEDD(mm)	65.70±7.60	65.20±7.70
LVESD(mm)	54.40±8.80	51.00±8.90**
LAD(mm)	41.00±6.00	40.30±6.50
RVD(mm)[$n=18$]	40.00±8.30	38.90±8.70
RAD(mm)	43.30±7.20	42.20±7.60
FS(%)	17.40±7.30	22.30±7.10**
EF(%)	34.70±12.3	43.00±11.60**
MR(cm^2)	3.64±3.09	1.76±1.79**
TR(cm^2)	2.06±3.87	1.67±3.03
PFVA/PFVE[$n=16$]	1.02±0.37	0.77±0.18*

注:治疗前后比较:★ $P<0.05$,★★ $P<0.01$。LVED(S)D[左室舒张(收缩)末内径];LAD[左房内径];RV(A)D[右室(房)内径];FS[左室短轴缩短率];EF[射血分数];M(T)R[二(三)尖瓣返流面积];PFVA/PFVE[房性充盈最大流速与舒张早期最大流速比值]。

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

2.4 神经体液的变化(表3)

表3 神经体液的变化[正常组=24,DCM=21]

指 标	正常组	DCM	
		用药前	用药后
NE(pmol/L)	611.80±173.50	2125.20±1203.60△△	1446.70±761.70★★△△
E(pmol/L)	277.40±127.80	448.30±149.60△△	340.70±96.60★★
PRA(μg/L^{-1}/h)	2.69±1.89	8.90±6.36△△	5.26±5.01★△
Ang Ⅱ(ng/L)	52.10±22.00	183.40±66.00△△	131.70±51.90★★△△
ANP(pg/ml)	291.30±128.90	1245.30±551.60△△	754.30±598.80★△△
Bmax(fmol/10^6 cells)	48.64±5.36	31.49±10.96△△	40.33±8.80★★△△
Kd(nmol/L)	3.95±1.71	4.08±2.10	3.98±2.08

注:治疗前后比较:★ $P<0.01$,★★ $P<0.001$;与正常组比较:△ $P<0.05$,△△ $P<0.001$

3 讨论

本组DCM心衰患者长期应用美托洛尔后显示出有利的血流动力学效应。MPCWP、SVR明显降低,而反映心泵功能的指标CI、LVSWI则显著提高。超声心动图的结果亦表明用药后左室收缩舒张功能改善。与其他作者同类研究报道相似[2]。

本实验显示DCM患者治疗前血浆NE、E(反映交感神经系统,即SNS)、PRA、Ang Ⅱ(反映肾素——血管紧张素系统,即RAS)及ANP明显高于正常对照,提示神经体液过度激活。其机制尚未完全明了。各种原因引起的心输出量降低是导致神经体液过度激活的始动因素。压力感受器受损可能是SNS过度兴奋的重要原因。肾小球灌注降低及肾脏交感神经过度兴奋,导致RAS激活;而Ang Ⅱ可直接降低压力感受器的敏感性,促进SNS激活。心衰时心房压力增加导致ANP大量释放,这一作用可被SNS加强。

过高浓度的儿茶酚胺地心肌细胞有直接毒性,致心肌损伤、坏死;并通过增加心率、后负荷而增加心肌耗氧、耗能。高浓度Ang Ⅱ亦可引起心肌细胞坏死[3]。血浆ANP浓度增加,在心衰早期可抑制RAS,但中晚期则丧失这种效应。结果,神经体液过度激活成为心衰进行性加重的重要原因。

本组DCM患者用药后血流动力学、心功能改善的同时,血浆NE、E、PRA、Ang Ⅱ、ANP显著下降,提示美托洛尔的疗效与神经体液过度激活的抑制有关。该药可能使暴露于过高浓度儿茶酚胺的心肌免受其损害或减低其毒性,减轻细胞Ca^{2+}超负荷,从而改善心肌松弛功能。周围血管阻力及心率的降低使心肌耗氧量亦减少。RAS的抑制同样对心肌有保护作用。ANP是拮抗体内缩血管和水钠潴留的重要体液因素,但心衰时ANP受体下调,其作用已明显减弱,用药后降低的ANP是否更有效尚不清楚。

过高浓度儿茶酚胺可致β受体下调,后者是心衰患者心泵功能减退的重要原因[4]。血淋巴细胞与心肌细胞β受体密度有较好的相关性[5],本组DCM患者血淋巴细胞β受体密度于用药后明显增高,可能是美托洛尔疗效的另一机制。

本实验及其他研究[6]均表明CHF不仅是一种血流动力学异常,而且是一种神经体液紊乱。血浆NE又是CHF患者独立的预后因子。这些认识为心衰治疗的目标增添了新的内容:即不仅要缓解本病状及改善血流动力学,关键还在于抑制神经体液的过度激活以延缓CHF的病程。

关键词 心力衰竭,充血性;神经体液*;美托洛尔

中图法分类号 R541.61

参考文献

1 崔 勇,黄 俊,张寄南,等.用放射配体结合法测定血淋巴细胞β-肾上腺素能受体.中华核医学杂志,1988,8(4):229~232

2 Waagstien F, Caidahl K, Wallentin I, et al. Long-term β-blockade in dilated cardiomyopathy: Effects of short- and long-term Metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of Metoprolol. Circulation,1989,80:551~563

3 Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin Ⅱ. Circ Res,1991,69:1195~1195

4 Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. Am J Cardiol,1993,71:12C~22C

5 Sbirrazzuoliv, Lapalus P. Human lymphocyte and myocardial beta-adrenoceptor: up and down regulation. Biomed Pharmacother,1989,43(5):369~374(Abstr)

6 Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the dissease. Am J Cardiol,1993,71:3C~11C

(收稿:1993-11-13;修回:1994-01-05)

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