

瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔对冠心病合并心力衰竭患者血浆氨基末端脑肽钠前体水平的影响

黄仲略, 高翔, 王辉, 邓流飞, 黄菲菲, 汪晓燕

(华中科技大学协和江北医院心内科, 武汉 430100)

[摘要] **目的** 探讨瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔对冠心病合并心力衰竭患者血浆氨基末端脑肽钠前体 (NT-proBNP) 的影响及其作用机制。**方法** 按随机数字法将 156 例住院冠心病合并心力衰竭患者分为两组, 每组 78 例。对照组给予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用瑞舒伐他汀钙与美托洛尔, 两组均治疗 12 周。治疗后, 比较两组血浆 NT-proBNP、心功能 [收缩末期左室内径 (LVESD)、舒张末期左室内径 (LVEDD)、左室射血分数 (LVEF)]、炎症因子 [超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-18 (IL-18)]、神经内分泌及相关因子 [血管紧张素 II (Ang II)、精氨酸加压素 (AVP)、醛固酮 (ALD)] 水平的变化。**结果** 治疗后, 两组血浆 NT-proBNP 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 LVESD、LVEDD 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$); 两组 LVEF 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 hs-CRP、TNF- α 、IL-18 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 Ang II、AVP、ALD 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔可明显改善冠心病合并心力衰竭患者心功能, 降低血浆 NT-proBNP 水平, 其作用机制可能与联合用药可下调炎症因子及神经内分泌水平, 抑制心肌重塑有关。

[关键词] 冠心病; 心力衰竭; 美托洛尔; 瑞舒伐他汀钙; 利钠肽; 脑

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.02.022

Effect of rosuvastatin combined metoprolol on plasma NT-proBNP of patients with coronary heart disease complicated with heart failure Huang Zhonglue, Gao Xiang, Wang Hui, Deng Liufei, Huang Feifei, Wang Xiaoyan (Department of Cardiology, Xiehe Jiangbei Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430100, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of rosuvastatin combined metoprolol on plasma NT-proBNP in patients with coronary heart disease complicated with heart failure and its mechanism. **Methods** Randomized digital method was used to divide 156 patients with coronary heart disease and heart failure into two groups, with 78 patients in each group. The control group received conventional treatment, and the observation group was given rosuvastatin and metoprolol based on treatment of the control group. Both groups were treated for 12 weeks. After treatment, the changes of levels of plasma NT-proBNP, cardiac function (LVESD, LVEDD, LVEF), inflammatory factors (hs-CRP, TNF- α , IL-18), neuroendocrine and related factors (Ang II, AVP, ALD) in two groups were compared. **Results** After treatment, the levels of plasma NT-proBNP were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the levels of plasma NT-proBNP in the observation group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of LVESD and LVEDD were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the levels of LVESD and LVEDD in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the LVEF levels were significantly increased in two groups ($P < 0.05$), and the LVEF levels in the observation group was significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of hs-CRP, TNF- α and IL-18 were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the levels of hs-CRP, TNF- α and IL-18 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of Ang II, AVP and ALD were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the levels of Ang II, AVP and ALD in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin combined with metoprolol can significantly improve cardiac function and de-

crease plasma NT-proBNP levels in patients with coronary heart disease and heart failure. The mechanism may be related to its effects in down-regulating inflammatory factors and neuroendocrine levels, and inhibiting myocardial remodeling.

[Keywords] Coronary disease; Heart failure; Metoprolol; Rosuvastatin calcium; Natriuretic peptide; brain

冠心病是临床常见的一种慢性心血管疾病,常发于老年人群,其是由冠状动脉狭窄、供血不足而引起的一种心肌障碍或器质性病变疾病,故而又称为缺血性心脏病^[1-2]。冠心病进展到终末期可诱发多种并发症,心力衰竭是其最常见、最严重的并发症,且是冠心病患者死亡的主要原因,如何积极有效的防治冠心病合并心力衰竭,一直是临床研究的重要课题^[3]。血浆氨基末端脑肽钠前体(NT-proBNP)是早期评估心力衰竭特异性指标,其是由心肌细胞分泌产生,可间接反映心功能损伤程度^[4]。研究显示,他汀类药物在调节血脂、抑制炎症方面具有较好的效果,而美托洛尔在改善心功能方面有着积极的优势^[5-6]。本组采用瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔治疗冠心病合并心力衰竭,并探讨其对患者血浆NT-proBNP的影响及其作用机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取我院2017年3月至2018年3月间收治的156例冠心病合并心力衰竭患者作为研究对象,按随机数字法将其分为对照组与观察组,每组78例。其中观察组:男45例,女33例;年龄范围55~80岁,年龄(67.2 ± 5.8)岁;病程范围2~10年,病程(5.12 ± 1.23)年;纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅱ级25例,Ⅲ级32例,Ⅳ级21例。对照组:男42例,女36例;年龄范围56~80岁,年龄(67.5 ± 5.9)岁;病程范围2~10年,病程(5.17 ± 1.21)年;NYHA分级Ⅱ级24例,Ⅲ级35例,Ⅳ级19例。两组患者在性别、年龄、病程及心功能分级等临床资料方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经通过我院伦理委员会审批同意实施。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合冠心病诊断标准:参照2010年卫生部发布的《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》中的相关标准^[7];②符合心力衰竭诊断标准:参照2014年中华医学会心血管病分会发布的《中国心力衰竭诊断和治疗指南》中的相关标准,患者符合2项主要标准,或符合1项主要标准与2项次要标准即可确诊^[8];③患者同意且签署知情意愿书。排除标准:①先天性心脏病、肺源性心脏病等心血管疾病患者;②肾功能不全患者;③

合并糖尿病患者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤继发性高血压患者。

1.3 治疗方法 对照组给予常规治疗,即给予利尿剂、抗血小板、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、正性肌力等常规抗心力衰竭药物治疗。观察组在对照组的基础上加用瑞舒伐他汀钙(南京正大天晴制药有限公司生产):起始剂量5~10毫克/次,1次/天,口服,后视病情调整,最大剂量不多于20 mg;酒石酸美托洛尔(上海信宜百路达药业有限公司生产):起始剂量6.25~12.5毫克/次,3次/天,口服,后视病情每周增加6.25~12.5毫克/次,2次/天,最大剂量不多于400 mg/d。两组均治疗12周。

1.4 观察指标 分别于患者治疗前后清晨取空腹静脉血5 mL,离心分离血清,检测以下指标:(1)NT-proBNP水平:采用化学发光免疫分析法检测;(2)心功能:采用彩色多普勒仪检测收缩末期左室内径(LVESD)、舒张末期左室内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF);(3)炎症因子:采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-18(IL-18)水平;(4)神经内分泌及相关因子:采用放射免疫法测定血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)、精氨酸加压素(AVP)、醛固酮(ALD)水平。

1.5 统计学处理 采用SPSS 19.0行数据分析,计量数据用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血浆NT-proBNP水平比较 治疗前,观察组血浆NT-proBNP水平[(2203.67 ± 286.85) ng/L]与对照组[(2198.69 ± 279.52) ng/L]差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组血浆NT-proBNP水平显著降低($P < 0.05$),且观察组[(816.23 ± 152.73) ng/L]明显低于对照组[(1263.72 ± 183.46) ng/L], $P < 0.05$ 。

2.2 两组心功能水平比较 治疗前,两组LVESD、LVEDD、LVEF水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组LVESD、LVEDD水平明显降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);两组

LVEF 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 两组炎症因子水平比较 治疗前, 两组 hs-CRP、TNF- α 、IL-18 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 hs-CRP、TNF- α 、IL-18 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 两组神经内分泌及相关因子水平比较 治疗前, 两组 AngII、AVP、ALD 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 AngII、AVP、ALD 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	LVESD(mm)	LVEDD(mm)	LVEF(%)
对照组	治疗前	78	46.15 $\pm$ 8.32	62.20 $\pm$ 10.58	45.76 $\pm$ 7.59
	治疗后	78	42.93 $\pm$ 7.75 ^a	58.69 $\pm$ 9.37 ^a	48.89 $\pm$ 8.05 ^a
观察组	治疗前	78	46.09 $\pm$ 8.16	62.13 $\pm$ 10.75	45.82 $\pm$ 7.26
	治疗后	78	39.64 $\pm$ 6.70 ^{ab}	54.97 $\pm$ 9.12 ^{ab}	52.65 $\pm$ 8.87 ^{ab}

注: LVESD 为收缩末期左室内径, LVEDD 为舒张末期左室内径, LVEF 为左室射血分数; 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

表 2 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (mg/L)	IL-18(ng/L)
对照组	治疗前	78	12.32 $\pm$ 2.05	325.65 $\pm$ 40.62	581.62 $\pm$ 68.72
	治疗后	78	8.87 $\pm$ 1.56 ^a	281.93 $\pm$ 35.37 ^a	420.76 $\pm$ 52.43 ^a
观察组	治疗前	78	12.28 $\pm$ 2.12	326.83 $\pm$ 41.29	583.54 $\pm$ 69.37
	治疗后	78	5.59 $\pm$ 1.03 ^{ab}	216.43 $\pm$ 27.56 ^{ab}	356.13 $\pm$ 44.29 ^{ab}

注: hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白, TNF- α 为肿瘤坏死因子 α , IL-18 为白细胞介素-18; 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

表 3 两组神经内分泌及相关因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	时间	例数	Ang II	AVP	ALD
对照组	治疗前	78	122.93 $\pm$ 15.66	425.76 $\pm$ 55.18	206.83 $\pm$ 32.55
	治疗后	78	103.07 $\pm$ 12.38 ^a	395.87 $\pm$ 46.95 ^a	172.26 $\pm$ 25.43 ^a
观察组	治疗前	78	121.65 $\pm$ 15.39	426.23 $\pm$ 54.92	205.94 $\pm$ 33.67
	治疗后	78	81.26 $\pm$ 9.72 ^{ab}	349.52 $\pm$ 41.47 ^{ab}	151.73 $\pm$ 22.16 ^{ab}

注: Ang II 为血管紧张素 II, AVP 为精氨酸加压素, ALD 为醛固酮; 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

3 讨论

他汀类药物是临床治疗冠心病的常用药物, 具有降血脂、抗氧化、抗炎及保护血管内皮等作用, 瑞舒伐他汀钙是他汀类新型代表药物, 相较于传统他汀类药物而言, 其药理作用与治疗效果更强^[9]。此外, 研究证实其对神经内分泌有较好的抑制作用, 可

促进心肌重塑逆转。美托洛尔是一种 β 受体阻滞剂, 能够抑制儿茶酚胺对血管的收缩, 减少心肌耗氧量, 缓解心肌缺氧, 从而改善心脏功能; 其对血管阻力也具有一定的缓解作用, 能够提升冠脉及其周围循环血流量, 促进心肌代谢, 降低心脏负荷, 维持心肌氧供需平衡^[10]。血浆 NT-proBNP 是人体调节血液与血容量必不可少的物质, 是心力衰竭诊断、预后评估的理想标志物, 与心力衰竭的严重程度密切相关, 当心脏容量负荷与压力负荷增加时, 左心室心肌细胞分泌产生 NT-proBNP, 相关研究显示 NYHA 心功能分级增加或射血分数降低均能够导致 NT-proBNP 分泌增高^[11]。本次研究显示, 在给予患者瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔治疗后, 患者血浆 NT-proBNP 水平显著降低, 心功能明显改善, 且效果优于常规治疗 ($P < 0.05$), 这可能与美托洛尔能够增强心肌收缩力有关。

多项研究表明, 炎症反应在冠心病合并心力衰竭的进展过程中发挥着重要的作用, 炎症反应的增加可加速心力衰竭进程^[12]。hs-CRP、TNF- α 是机体炎症反应时重要的炎症因子, hs-CRP 主要由肝脏产生, 是炎症在急性期最敏感的相蛋白, 可诱导单核细胞产生组织因子, 降低内皮细胞血管活性物质的反应性, 造成内皮细胞损伤, 进而导致血小板衍生生长因子过多分泌, 促使平滑肌细胞产生 TNF- α , 进一步加剧炎症反应^[13]。TNF- α 的一种多肽类细胞因子, 由被激活巨噬细胞、单核细胞分泌产生, 可直接作用于血管内皮细胞, 影响血管通透, 造成血管内皮炎性损伤。IL-18 是一种前炎症细胞因子, 能够诱导分泌 IFN- γ , 既可通过激活巨噬细胞、单核细胞及淋巴细胞而引发炎症反应, 又可减弱心肌收缩力, 造成左心室射血分数降低, 导致心功能不全^[14]。本次研究显示, 给予冠心病合并心力衰竭患者瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔治疗后, 患者血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-18 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且低于常规治疗 ($P < 0.05$), 提示瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔可有效降低冠心病合并心力衰竭患者机体炎症反应, 这可能与瑞舒伐他汀钙的抗炎作用有关。

神经内分泌系统激活是冠心病合并心力衰竭的主要发病机制, 心力衰竭时心排出量减少, 患者出现不同程度的低血压, 动脉压力感受器受到刺激, 导致交感神经系统被激活, 而交感神经系统激活进一步影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 造成 Ang II 分泌增多, 使心脏负荷加大, 进而促进心肌重塑, 加快

心肌细胞凋亡或坏死^[15]。AVP是有下丘脑垂体分泌的一种细胞因子,在心力衰竭早期可维持血浆渗透压正常,但其长期的增加会造成心内压升高及肺水肿,加快心力衰竭进程^[16]。ALD对于心脏而言,可增加胶原纤维的生成,导致心肌纤维化,使得心脏内壁及血管壁顺应性下降,引起心肌缺血缺氧,造成心功能异常^[17]。本次研究显示,在给予冠心病合并心力衰竭患者瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔治疗后,患者Ang II、AVP、ALD水平显著降低($P < 0.05$),且低于常规治疗($P < 0.05$),表明瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔可通过调节患者神经内分泌系统,进而改善心功能。

综上所述,瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔可明显改善冠心病合并心力衰竭患者心功能,降低血浆NT-proBNP水平,其作用机制可能与瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔可下调患者炎症因子及神经内分泌水平,抑制心肌重塑有关。

参考文献

- [1] WEBER T, LANG I, ZWEIKER R, et al. Hypertension and coronary artery disease: epidemiology, physiology, effects of treatment, and recommendations[J]. Wien Klin Wochenschr, 2016, 128(13/14): 467-479.
- [2] 李耀征, 陈宇, 李小红. 冠心病患者冠状动脉病变严重程度与冠心病危险因素的相关分析[J]. 中外医学研究, 2016, 14(22): 117-118.
- [3] 刘宁, 刘昊, 白华, 等. 芪苈强心胶囊联合磷酸肌酸对冠心病合并心力衰竭病人血清脂联素与心功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(7): 673-675.
- [4] DZUDIE A, DZEKEM B S, KENGNE A P. NT-proBNP and plasma-soluble ST2 as promising biomarkers for hypertension, hypertensive heart disease and heart failure in sub-Saharan Africa[J]. Cardiovasc J Afr, 2017, 28(6): 406-407.
- [5] KARLSON B W, PALMER M K, NICHOLLS S J, et al. Effects of age, gender and statin dose on lipid levels: Results from the VOYAGER meta-analysis database. [J]. Atherosclerosis, 2017, 265(8): 54-59.
- [6] FRÖHLICH H, TORRES L, TÄGER T, et al. Bisoprolol compared with carvedilol and metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure[J]. Clin

Res Cardiol, 2017, 106(27): 711-721.

- [7] 张开蓉, 何森. 老年冠心病患者外周血内脂素的改变及其临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(13): 178-178.
- [8] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 3-10.
- [9] 夏胜勇. 不同剂量瑞舒伐他汀联合曲美他嗪治疗老年冠心病左心功能不全的疗效观察[J]. 老年医学与保健, 2017, 23(4): 339-340.
- [10] YONG M, LIU X, LIU J, et al. A prospective study on the impact of heart rate control achieved with metoprolol on cardiac performance, motor function and quality of life in Chinese chronic heart failure patients[J]. Int J Cardiol, 2016, 227(15): 267-271.
- [11] 刘宁, 刘昊, 王志军, 等. 丹参滴丸联合 ARB 对老年慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP、H-FABP 以及 Nexilin 含量影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2016(1): 251-254.
- [12] BRIASOULIS A, ANDROULAKIS E, CHRISTOPHIDES T, et al. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2016, 21(2): 169-176.
- [13] 李得清, 郑平, 林莘. 心脉隆注射液对冠心病心力衰竭患者血清 hsCRP 和 NT-proBNP 及高敏 CTn-I 的影响观察[J]. 淮海医药, 2016, 34(6): 724-725.
- [14] 徐菲拉, 颜梅, 何忠平. 附子与人参配伍对心力衰竭大鼠 IL-10、IL-18、TNF- α 表达水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 22(5): 1233-1236.
- [15] LUO J, CHEN X, LUO C, et al. Hydrochlorothiazide modulates ischemic heart failure - induced cardiac remodeling via inhibiting angiotensin II type 1 receptor pathway in rats[J]. Cardiovasc Ther, 2016, 35(2): 1-10.
- [16] KITADA S, KIKUCHI S, SONODA H, et al. Elevation of arginine vasopressin levels following loop diuretic therapy as a prognostic indicator in heart failure[J]. J Int Med Res, 2016, 44(6): 1430-1442.
- [17] 李亚洲. 茯苓温肾胶囊对老年冠心病慢性心力衰竭患者神经内分泌和相关因子的调节作用[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.

(收稿日期: 2019-07-10)