

阿替洛尔与卡维地洛对急性心肌梗死患者炎症因子和氧化应激的影响

王思艳, 郭明凤

(南京医科大学附属淮安第一医院急诊科, 江苏淮安 223301)

摘要:目的 探讨阿替洛尔和卡维地洛对急性心肌梗死(AMI)患者血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子和血清晚期氧化蛋白产物(AOPP)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)和丙二醛(MDA)等氧化应激指标的影响。方法 选择 180 例初诊为典型 AMI 的患者进行研究,分为对照组($n=60$)、阿替洛尔组($n=60$)和卡维地洛组($n=60$),分别于治疗前后进行血清 IL-6、TNF- α 、AOPP、GPX 和 MDA 水平的检测,比较治疗前后各组间指标的差异。结果 治疗前 3 组患者血清 IL-6、TNF- α 、AOPP、GPX 和 MDA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 8 周后,3 组患者血清 IL-6、TNF- α 、AOPP 和 MDA 水平为:对照组>阿替洛尔组>卡维地洛组,均较治疗前明显下降($P<0.05$);而 3 组患者血清 GPX 水平为:卡维地洛组>阿替洛尔组>对照组,较治疗前明显升高($P<0.05$)。结论 卡维地洛较阿替洛尔对 AMI 患者具有更好的抗炎和抗氧化效果。

关键词:阿替洛尔; 卡维地洛; 炎症因子; 氧化应激; 急性心肌梗死

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.017 **中图法分类号:**R542.2,R446.6

文章编号:1673-4130(2019)17-2120-04 **文献标识码:**A

Effects of atenolol and carvedilol on inflammatory factors and oxidative stress on patients with acute myocardial infarction

WANG Siyan, GUO Mingfeng

(Department of Emergency, Huaian First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huaian, Jiangsu 223301, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of atenolol and carvedilol on inflammatory factors such as serum interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and oxidative stress indicators such as advanced oxidative protein products (AOPP), glutathione peroxidase (GPX) and malondialdehyde (MDA) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Totally 180 newly diagnosed patients with typical AMI were divided into control group ($n=60$), atenolol group ($n=60$) and carvedilol group ($n=60$). Serum levels of IL-6, TNF- α , AOPP, GPX and MDA were measured before and after treatment, and the differences of indexes between the groups before and after treatment were compared. **Results** There was no significant difference in serum levels of IL-6, TNF- α , AOPP, GPX and MDA among the three groups before treatment ($P>0.05$). After 8 weeks of treatment, the serum levels of IL-6, TNF- α , AOPP and MDA in the three groups were as follows: control group>atenolol group>carvedilol group, which were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$); while the serum GPX levels in the three groups were as follows: carvedilol group>atenolol group>control group, which were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Carvedilol has better anti-inflammatory and antioxidant effects than atenolol in patients with AMI, which has clinical application value.

Key words:atenolol; carvedilol; inflammatory factors; oxidative stress; acute myocardial infarction

急性心肌梗死(AMI)通常是由高血压、血脂异常、糖尿病等因素引起或促进冠状动脉粥样硬化,使得冠状动脉狭窄和血栓形成而出现急性、持续性的心肌缺血缺氧坏死。有研究表明,AMI 的发生、发展过

作者简介:王思艳,女,主治医师,主要从事危重症疾病研究。

本文引用格式:王思艳,郭明凤.阿替洛尔与卡维地洛对急性心肌梗死患者炎症因子和氧化应激的影响[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2120-2122.

程与炎症因子及氧化应激有着密切的关系^[1-2]。阿替洛尔和卡维地洛等 β 受体阻滞剂具有保护线粒体功能、减少心肌纤维化和改善心肌重构等功能,可贯彻用于 AMI 患者再灌注、溶栓治疗、冠状动脉介入和二级预防等治疗过程中,具有良好的临床效果^[3-4]。

目前,关于 AMI 患者血清炎症因子水平与氧化应激指标在应用阿替洛尔和卡维地洛治疗前后变化的文献报道甚少,本研究旨在探讨阿替洛尔和卡维地洛对 AMI 患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子和血清晚期氧化蛋白产物(AOPP)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)和丙二醛(MDA)等氧化应激指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2019 年 1 月在本院初诊为典型 AMI 患者 180 例进行研究,分为对照组($n=60$)、阿替洛尔组($n=60$)和卡维地洛组($n=60$)。其中,对照组男 30 例,女 30 例,平均年龄(60.60 ± 7.12)岁;阿替洛尔组男 28 例,女 31 例,平均年龄(61.05 ± 9.12)岁;卡维地洛组男 34 例,女 26 例,平均年龄(59.63 ± 8.65)岁。3 组患者的性别、年龄、血脂、血糖、血管情况和体质量指数等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)AMI 诊断按照美国心脏病学会/美国心脏病协会(ACA/AHA)中的相关诊断标准;(2)患者在发病后 ≤ 6 h 入院就诊;(3)入院后心电图、心肌酶谱、肌钙蛋白 T、肌钙蛋白 I 等心肌损伤标志物及冠状动脉造影等检查符合 AMI 改变;(4)患者临床资料完整。排除标准:(1)发病时间 >6 h 者;(2)入院前已使用过扩张血管的药物或 β 受体阻滞剂等药物者;(3)患者心率每分钟 <55 次或血压收缩压 <100 mm Hg 者;(4)伴有严重的肝肾功能不全或既往有心脑血管疾病者;(5)近期有服用抗炎药物或患有肺部感染、肝炎病毒感染等感染性疾病者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 对照组患者予以氯吡格雷或阿司匹林、阿托伐他汀钙、血管紧张素转化酶抑制剂等基础性治疗。阿替洛尔组患者在对照组的基础上,予以阿替洛尔(上海信谊药厂),按照要求从 6.25~12.5

mg,每日 2 次,口服,逐渐按需增加至 50.0~200.0 mg,每日 2 次。卡维地洛组患者在对照组的基础上,予以卡维地洛(上海罗氏制药公司),按要求从 6.25 mg,每日 2 次,口服,逐渐按需增加至 12.5 mg,每日 2 次。所有患者在治疗前和治疗 8 周后,分别采集静脉血进行炎症因子和氧化应激指标的检测,比较各组间的差异。

1.3.2 检测方法 所有患者于检测当日空腹无菌采集静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液进行 IL-6、TNF- α 、AOPP、GPX 和 MDA 水平的检测。使用 ELISA 法检测 IL-6、TNF- α 和 AOPP 水平,试剂盒由武汉默沙克生物科技有限公司提供;使用改良 Hafeman 法检测 GPX 水平,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,定义谷胱甘肽在 0.1 mL 血浆 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应 5 min 反应液中降低 1 $\mu\text{mol/mL}$ 为 1 个活力单位。使用分光光度法检测 MDA 水平,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.4 统计学处理 数据分析采用 SPSS23.0 统计软件包。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者 IL-6 和 TNF- α 水平比较 治疗前 3 组患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 8 周后,3 组患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平为:对照组 $>$ 阿替洛尔组 $>$ 卡维地洛组,均较治疗前明显下降,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者 IL-6 和 TNF- α 水平的比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	时间	TNF- α	IL-6
对照组	60	治疗前	19.11 $\pm$ 8.15	195.74 $\pm$ 23.33
		治疗后	16.63 $\pm$ 4.89 ^{&}	181.40 $\pm$ 13.55 ^{&}
阿替洛尔组	60	治疗前	19.03 $\pm$ 8.13	195.53 $\pm$ 25.65
		治疗后	14.86 $\pm$ 4.62 ^{&#}	142.53 $\pm$ 11.30 ^{&#}
卡维地洛组	60	治疗前	19.08 $\pm$ 9.32	200.38 $\pm$ 23.08
		治疗后	10.25 $\pm$ 2.41 ^{&#*}	111.97 $\pm$ 9.35 ^{&#*}

注:与治疗前比较,[&] $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$;与阿替洛尔组比较,^{*} $P<0.05$

表 2 3 组患者 AOPP、GPX 和 MDA 水平的比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	时间	AOPP($\mu\text{mol/L}$)	GPX(活力单位)	MDA(nmol/L)
对照组	60	治疗前	202.43 $\pm$ 31.22	49.00 $\pm$ 5.00	15.68 $\pm$ 7.41
		治疗后	180.67 $\pm$ 25.23 [*]	67.70 $\pm$ 5.82 [*]	10.50 $\pm$ 4.61 [*]
阿替洛尔组	60	治疗前	219.65 $\pm$ 37.02	49.73 $\pm$ 5.00	16.76 $\pm$ 7.14
		治疗后	168.11 $\pm$ 20.39 ^{*#}	80.14 $\pm$ 6.57 ^{*#}	8.24 $\pm$ 4.09 ^{*#}

续表 2 3 组患者 AOPP、GPX 和 MDA 水平的比较(̄x±s)

组别	n	时间	AOPP(μmol/L)	GPX(活力单位)	MDA(nmol/L)
卡维地洛组	60	治疗前	220.49±28.76	50.47±4.47	15.59±6.80
		治疗后	145.52±18.36* [#] &	85.46±8.77* [#] &	5.31±1.55* [#] &

注:与治疗前比较,**P*<0.05;与对照组比较,[#]*P*<0.05;与阿替洛尔组比较,&*P*<0.05

2.2 3 组患者 AOPP、GPX 和 MDA 水平比较 治疗前 3 组患者血清 AOPP、GPX 和 MDA 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 8 周后,3 组患者血清 AOPP 和 MDA 水平:对照组>阿替洛尔组>卡维地洛组,均较治疗前明显下降;而 3 组患者血清 GPX 水平:卡维地洛组>阿替洛尔组>对照组,较治疗前明显升高(*P*<0.05)。见表 2。

3 讨 论

AMI 是一种受高血压、血脂代谢异常、肥胖以及糖尿病等因素影响,冠状动脉血流突然受阻所导致的急性心肌缺血性疾病。AMI 患者缺血-再灌注损伤的过程中,常伴随着多种反应机制,研究最多的为炎症反应和氧化应激反应,这可能与促炎因子对血管内皮细胞和线粒体的损伤作用有关,而血管内皮细胞和线粒体的损伤作用,常引起细胞的氧化应激反应,造成脂质过氧化物的沉积和大量氧自由基对细胞膜的损伤,进一步加重疾病的发展^[5-7]。唐宝华等^[8]研究报道,静脉注射阿替洛尔对 AMI 患者具有降低血压、控制心率和降低心肌酶水平等明显的近期疗效。阿替洛尔是一种选择性 β 受体阻滞剂,而卡维地洛是一种非选择性 β 受体阻滞剂,关于二者长期服用对 AMI 患者的抗炎和抗氧化效果的研究尚少。β 受体阻滞剂具有改善心肌重构的作用,其作用需要一定的时间,故本研究选择于治疗后第 8 周再次采集标本进行血清炎症因子和氧化应激标志物的检测。

IL-6 和 TNF-α 是由 T 淋巴细胞产生的,是可反映机体炎症轻重的细胞因子。文献报道,在 AMI 的发生、发展过程中伴随着 IL-6 和 TNF-α 水平的升高,与心肌细胞的凋亡和免疫激活 Notch1 或过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 等信号通路,从而调节 T 淋巴细胞分泌 IL-6 和 TNF-α 有关^[9-10]。本研究发现,3 组 AMI 患者治疗后的 IL-6 和 TNF-α 水平均较治疗前明显下降,其水平:对照组>阿替洛尔组>卡维地洛组,这表明 AMI 患者的疾病发生发展过程与炎症反应相关,其涉及的机制可能为 IL-6 和 TNF-α 等炎症因子激活 JAK/STAT、核因子-κB 等信号通路,促使免疫炎症细胞分泌一系列蛋白酶,对细胞基质进行降解,最终导致冠状动脉斑块血栓的形成^[11-12]。而 β 受体阻滞剂能有效对抗 AMI 患者的炎症反应,且不同的 β 受体阻滞剂对 AMI 患者具有不同的抗炎效果。

β 受体阻滞剂是 ACA/AHA 指南中建议用于所

有 AMI 患者的药物^[13],但不同的 β 受体阻滞剂对 AMI 患者的抗氧化作用的研究甚少。AOPP 是一种可使血管内皮细胞发生氧化应激功能紊乱的蛋白质氧化交联产物,为大分子毒素,是新的损害性氧化应激标志物^[14]。GPX 是在氧化应激状态下产生的对机体细胞起保护作用的抗氧化物质,其水平越低,通常表示细胞受氧化应激损伤越严重。MDA 是一种与 GPX 作用相反,而与 AOPP 作用相同,对机体细胞产生氧化损伤作用的大分子氧化标记物。本研究结果显示,经治疗后,3 组患者血清 AOPP 和 MDA 水平均明显下降,而 GPX 水平明显升高,这表明卡维地洛较阿替洛尔对 AMI 患者具有更好的抗氧化效果,其涉及的机制可能与药物结构及对 β 受体的选择性有关^[15]。

4 结 论

卡维地洛较阿替洛尔对 AMI 患者具有更好的抗炎和抗氧化效果。

参考文献

[1] BAJAJ A,SETHI A,RATHOR P,et al. Acute complications of myocardial infarction in the current era:diagnosis and management[J]. J Investig Med, 2015, 63 (7) : 844-855.

[2] ENAS E A,VARKEY B,DHARMARAJAN T S,et al. Lipoprotein(a): an independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction [J]. Indian Heart J, 2019, 71(2): 99-112.

[3] 蒋桔泉,丁世芳. 急性心肌梗死后 β 受体阻滞剂的应用进展[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(4): 284-286.

[4] 郭敏,朱波,黄凌霄,等. 子宫内膜异位症患者异位子宫内 膜组织中基质金属蛋白酶表达及氧化应激相关分子含量 检测的意义[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(1): 3766-3768.

[5] CHEN H,XU Y,WANG J,et al. Baicalin ameliorates iso- proterenol-induced acute myocardial infarction through iNOS, inflammation and oxidative stress in rat[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9): 10139-10147.

[6] KLONER R A,DAI W,HALE S L,et al. Approaches to improving cardiac structure and function during and after an acute myocardial infarction: acute and chronic phases [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2016, 21(4): 363-367.

[7] 唐路. Dexpramipexole 通过 PINK1/Parkin 通路调节线粒 体自噬减轻心肌缺血再灌注损伤及其机制[D]. 广州:南 方医科大学, 2017. (下转第 2127 页)

- Biotechnologia, 2016, 10(3):21-29.
 - [11] GILG M M, GRÖCHENIG H P, SCHLEMMER A, et al. Secondary tumors of the gastrointestinal tract; origin, histology, and endoscopic findings[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 88(1):151-158.
 - [12] ISHAK A, CAHIT B E, UFUK B O, et al. Investigation of helicobacter pylori prevalence in children with vitamin B12 deficiency[J]. Çağdas Tıp Dergisi, 2015, 5(4):221-225.
 - [13] FUKUDA T, ASOU E, NOGI K, et al. Association between helicobacter pylori infection and platelet count in mice[J]. Exp Anim, 2018, 67(4):487-492.
 - [14] JOHN S, BALODANO J D, MEHTA N, et al. Unexplained iron deficiency anemia: does Helicobacter pylori have a role to play[J]. Gastroenterol Rep, 2018, 6(3):215-220.
 - [15] LIANA S, FLORICA S, MIRELA C, et al. Neuroimmune cross-talk in Helicobacter pylori infection; analysis of substance P and vasoactive intestinal peptide expression in gastric enteric nervous system[J]. J Immunoassay Immunochem, 2018, 39(6):660-671.
 - [16] LEASON S R, BARHAM H P, OAKLEY G A, et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis; systematic review and meta-analysis[J]. Rhinology, 2017, 55(1):3-16.
 - [17] MERT I, WALTHER-ANTONIO M, MARIANI A. Case for a role of the microbiome in gynecologic cancers; clinician's perspective[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(9):1693-1704.
 - [18] MUHAMMAD J S, ZAIDI S F, SAEED S A, et al. Current status of Helicobacter pylori association with haematological and cardiovascular diseases; a mini review[J]. J Pak Med Assoc, 2017, 67(6):907-911.
 - [19] BHUMIKA T V, SAMEER R S, ARVIND A B, et al. Diagnostic upper gastrointestinal endoscopy and prevalence of Helicobacter pylori infection in dyspeptic type 2 diabetes mellitus patients[J]. J Digestive End, 2018, 9(2):53-60.
 - [20] DOULBERIS M, KOUNTOURAS J, POLYZOS S, et al. Impact of helicobacter pylori and/or helicobacter pylori-related metabolic syndrome on gastroesophageal reflux disease-Barrett's esophagus-esophageal adenocarcinoma sequence[J]. Helicobacter, 2018, 23(6):534.
 - [21] KOUNTOURAS J, POLYZOS S A, DOULBERIS M, et al. Helicobacter pylori-related metabolic syndrome on upper and lower gastrointestinal tract oncogenesis[J]. Helicobacter, 2018, 23(1):18-24.
 - [22] WANG J W, TSENG K L, HSU V N, et al. Association between Helicobacter pylori eradication and the risk of coronary heart diseases[J]. PLoS One, 2018, 13(1):1-15.
 - [23] TURHAN N, PEKEL A, AYRIM A, et al. Effectiveness of HP-hMG versus r-FSH in patients undergoing IVF/ICSI cycles with moderate male-factor infertility [J]. Turkish J Med Sci, 2013, 43(1):144-149.
 - [24] 郭春亮, 李素芝, 孙红武, 等. 高原地区幽门螺杆菌的分离培养方法[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(2):84-86.
- (收稿日期:2019-01-08 修回日期:2019-03-18)
-
- (上接第 2122 页)
- [8] 唐宝华, 党瑜华, 王晓燕, 等. 阿替洛尔和美托洛尔治疗急性心肌梗死临床观察[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2006, 20(5):324-325.
 - [9] 张文昶, 李远冠, 黄深, 等. 补体应答基因 32 基因对心肌梗死心肌细胞凋亡及免疫机制的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(12):183-186.
 - [10] 荣霞, 史艳霞, 杜宇. 积雪草酸通过 SIRT3/ β -catenin/PPAR γ 信号通路影响急性心肌梗死模型大鼠血管新生及心室重构[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(6):593-599.
 - [11] AL-DARRAJI A, HAYDAR D, CHELVARAJAN L, et al. Azithromycin therapy reduces cardiac inflammation and mitigates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction; potential therapeutic targets in ischemic heart disease[J]. PLoS One, 2018, 13(7):e0200474.
 - [12] ONG S B, HERNANDEZ-RESNOLIZ S, CRESPO-AVILAN G E, et al. Inflammation following acute myocardial infarction; multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities[J]. Pharmacol Ther, 2018, 186:73-87.
 - [13] SEO G W, KIM D K, KIM K H, et al. Impact of Carvedilol versus β 1-selective β blockers (bisoprolol, metoprolol, and nebivolol) in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2015, 116(10):1502-1508.
 - [14] 林江虹, 胡颖辉, 曾惠娴, 等. 晚期蛋白氧化产物对大鼠胰岛微血管内皮细胞体外增殖、迁移及再血管化功能的影响及机制研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(9):836-841.
 - [15] 王丽平, 王绍欣, 张辉锋, 等. 美托洛尔与卡维地洛对急性心肌梗死患者炎症因子和氧化应激的影响[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(2):294-296.
- (收稿日期:2019-01-24 修回日期:2019-04-04)