论著·临床研究

卡维地洛联合曲美他嗪治疗高血压伴慢性心衰疗效观察

王英壮,陈桃玉
(北京市东城区第一人民医院急诊科,北京 100075)

摘　要:目的　探讨卡维地洛结合曲美他嗪治疗高血压伴慢性心衰患者疗效。**方法**　回顾性分析 2016 年 3 月至 2017 年 3 月该院就诊 95 例高血压伴慢性心力衰竭患者资料,根据患者临床资料分为对照组(n=45)和观察组(n=50)。对照组 45 例患者施用卡维地洛救治,观察组 50 例患者在对照组基础上加用联合曲美他嗪进行救治。观察比较两组患者治疗后临床疗效、治疗前后血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、脑利钠肽(BNP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,各指标受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析、不良反应,同时随访记录患者 1 年内发生主要不良心血管事件(MACE)情况。**结果**　观察组总有效率(92%)显著低于对照组总有效率(80%),差异有统计学意义(P<0.05);治疗后观察组患者血清中 hs-CRP、BNP 和 MMP-9 水平降低幅度显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);ROC 曲线显示,hs-CRP、BNP 和 MMP-9 临界值分别为 7.65 ng/L、325 ng/L、389 pg/L;治疗后,观察组不良反应发生率(10.0%)低于对照组(88.9%),差异有统计学意义(P<0.05);对于随访患者 MACE 情况,观察组 6 和 12 个月后再住院率显著低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),而两组间心血管病死率比较差异无统计学意义(P>0.05)。**结论**　卡维地洛联合曲美他嗪治疗高血压伴慢性心衰可提高临床疗效,降低血清 hs-CRP、BNP、MMP-9 水平,从而有效改善心功能。

关键词:卡维地洛;　曲美他嗪;　高血压伴慢性心衰;　疗效
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.022　　**中图法分类号:**R541.6
文章编号:1673-4130(2019)24-3033-04　　**文献标识码:**A

Effect of carvedilol combined with trimetazidine in patients with hypertension and chronic heart failure

WANG Yingzhuang, *CHEN Taoyu*
(*Department of Emergency*, *the First People's Hospital of Dongcheng District*, *Beijing* 100075, *China*)

Abstract: Objective　To investigate the effect of carvedilol combined with trimetazidine in patients with hypertension and chronic heart failure. **Methods**　A retrospective analysis was performed on 95 patients of clinical data with hypertension and chronic heart failure who were admitted to the hospital from March 2016 to March 2017, they were divided into control group (n=45) and observation group (n=50) according to the clinical data of patients. 45 patients in the control group were were treated with carvedilol and 50 patients in the observation group were treated with trimetazidine, based on the treatment for the control group. The clinical curative effect, levels of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), brain natriuretic peptide (BNP) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). Three-index ROC curve were analyzed and adverse reactions were compared between the two groups after treatment. The main adverse cardiovascular events (MACE) within 1 year were recorded. **Results**　The total effective rate in the observation group (92%) was significantly lower than that in the control group (80%), the difference was statistically significant (P<0.05). The decrease in levels of serum hs-CRP, BNP and MMP-9 in the observation group was significantly greater than that in the control group, the difference was statistically significant (P<0.05). The ROC curve showed that the cut-off points of hs-CRP, BNP and MMP-9 were 7.65 ng/L, 325 ng/L and 389 pg/L, respectively The incidence of adverse reactions in the observation group after treatment (10.0%) was lower than that in the control group (88.9%), the difference was statistically significant (P<0.05). The readmission rates of observation group at 6 and 12 months after treatment were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant (P<0.05), but there was no significant difference in cardiovascular mortality between the two groups (P>0.05). **Conclusion**　Carvedilol combined with trimetazidine can improve clinical curative effect on hypertension with chronic heart failure, reduce levels of serum hs-CRP,

作者简介:王英壮,男,副主任医师,主要从事心血管内科研究。
本文引用格式:王英壮,陈桃玉.卡维地洛联合曲美他嗪治疗高血压伴慢性心衰疗效观察[J].国际检验医学杂志,2019,40(24):3033-3035.

BNP and MMP-9, thereby effectively improving the cardiac function.

Key words: carvedilol;　trimetazidine;　hypertension with chronic heart failure;　curative effect

高血压性心脏病属于一种常见疾病，其发病主要是因为血压长期过高，导致心脏压力负荷持续增加，使左室肥大，最终导致心力衰竭。高血压性心脏病犯病率逐年上升，而且发病的人群逐渐趋于年青化，但高血压知情率、治愈率和控制率均较低[1]。临床一般使用抗心衰药品来治疗高血压伴慢性心力衰竭患者，但是使用不同抗心衰药物会出现不同的的临床效果，其中，使用卡维地洛联合曲美他嗪药品具有突出优势[2]。卡维地洛作为非选择性 β-受体阻滞剂，能够改进心血管功能；选择性脂肪酸 β 氧化的线粒体酶-长链 3-酮酰辅酶 A-硫解酶抑制剂曲美他嗪可以维护心肌细胞功能，加强心肌细胞对缺血缺氧耐受性[3]。两者联合可以治疗高血压伴慢性心衰，本文旨在研究卡维地洛联合曲美他嗪对高血压伴慢性心衰患者血清炎性指标和心衰标志物水平的影响。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性分析 2016 年 3 月至 2017 年 3 月于本院就诊 95 例高血压伴慢性心力衰竭患者资料，根据患者临床资料分为对照组（$n=45$）和观察组（$n=50$）。纳入标准：(1)遵循高血压及慢性心力衰竭有关诊断标准[4-5]：血压控制 140/90 mm Hg，检查显示左心室增大，射血分数＜45%；(2)患者资料完整无缺失。排除标准：(1)脑血管、肝肾和心肺等身体重要组织器官病变患者；(2)患有精神、免疫、血液等系统疾病患者；(3)合并其他妊娠并发症者；(4)于本次观察前四周内无手术史和外伤史；(5)排除近期服用过醛固酮受体拮抗剂等影响疗效判断的药品。观察组 50 例，男∶女＝13∶12，年龄 50～70 岁，平均年龄（62.7±3.6）岁，病程 8～15 年，平均病程（8.42±2.63）年；心功能分级（NYHA 分级）：Ⅱ～Ⅲ级 35 例，Ⅳ级 15 例。对照组 45 例，男∶女＝8∶7，年龄 60～75 岁，平均年龄（65.8±2.5）岁，病程 10～21 年，平均病程（6.13±2.53）年。NYHA 分级：Ⅱ～Ⅲ级 32 例，Ⅳ级 13 例。观察组和对照组的年龄、性别和吸烟等一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

1.2　治疗方法　在本研究中，所入选的 95 例患者入院后，医护人员对其采用相同常规手段进行诊治。对照组采用卡维地洛治疗，患者每日口服卡维地洛（海南碧凯药业有限公司；国药准字 H20020218，规格 10 mg/片），用法：对心功能Ⅳ级患者，初始服药量 3.125 mg/次，2 次/日；心功能Ⅲ级患者，初始服药量 6.25 mg/次，2 次/日；对心功能Ⅱ级患者，起始服药量 12.5 mg/次，2 次/日；每服用 4 周调整剂量一次，剂量加倍，直到最终服药量 25 mg/次，2 次/日。观察组采用卡维地洛与曲美他嗪结合治疗，具体措施为：观察组在对照组处理基础上，口服曲美他嗪（苏州长征-欣凯制药有限公司；国药准字 H20057852，规格：20 mg/片）20 mg/次，3 次/日，出院后持续服药，疗程均为 6 个月。

1.3　检测方法　观察两组患者治疗后临床疗效，血清超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）、脑利钠肽（BNP）、基质金属蛋白酶-9（MMP-9）水平，各指标受试者工作特征曲线（ROC 曲线）分析，不良反应，同时随访记录患者 1 年内发生主要不良心血管事件（MACE）情况。临床疗效情况：显效：心功能改善至Ⅰ级或改善 2 个级别；有效：心功能改善 1 个级别但未达至Ⅰ级；无效：患者心功能无明显改善。总有效率＝显效率＋有效率。血清生化水平：取治疗前后患者清晨空腹静脉血，置于抗凝试管中，于 4 ℃ 3 000 r/min 离心 10 min，取上清，于－80 ℃冰箱保存，待测。血清 hs-CRP 水平采用免疫比浊法测定，血清 BNP 水平采用化学发光法测定和血清 MMP-9 的水平采用双抗体夹心酶联免疫法测定。3 种指标检测均严格按照试剂盒上说明书进行，且由专人操作完成。观察两组服药后不良反应发生情况，不良反应包括头昏、心悸、乏力和面色潮红。

1.4　统计学处理　采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析，计量资用 $\bar{x}\pm s$ 表示，采取 t 检验分析，计数资料用%表示，使用 χ^2 检验分析，采用 ROC 曲线判断 hs-CRP、BNP 和 MMP-9 诊断效率。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　两组患者治疗后临床疗效比较　治疗后观察组总有效率为 92%，对照组总有效率为 80%，差异有统计学意义（$\chi^2=4.44$，$P<0.05$），见表 1。

表 1　两组患者治疗后临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	50	35(70)	11(22)	4(8)	46(92)
对照组	45	26(58)	10(22)	9(20)	36(80)

2.2　两组患者治疗前后血清 hs-CRP、BNP、MMP-9 水平比较　治疗后患者血清 hs-CRP、BNP、MMP-9 水平下降，差异有统计学意义（$P<0.05$）；观察组治疗后血清 hs-CRP、BNP 和 MMP-9 水平显著低于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.3　ROC 曲线分析　ROC 曲线显示，hs-CRP、BNP 和 MMP-9 界值分别为 7.65 ng/L、325 ng/L、389 pg/L，见图 1。

2.4　治疗后不良反应发生率　观察组患者出现头昏 1 例（2%）、乏力 3 例（6%），面色潮红 1 例（2%）。对照组患者出现头昏 12 例（26.7%），心悸 7 例

(15.6%),12 例(26.7%),面色潮红 9 例(20%)。观察组不良反应发生率(10%)低于对照组(88.9%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 2　两组患者治疗前后血清 hs-CRP、BNP、MMP-9 水平比较

组别	n	治疗时间	hs-CRP(ng/L)	BNP(ng/L)	MMP-9(pg/L)
观察组	50	治疗前	16.32±2.04	440.51±207.24	780.17±28.02
		治疗后	5.21±2.07*#	217.15±107.69*#	364.34±24.05*#
对照组	45	治疗前	16.33±2.03	439.72±214.06	786.48±24.56
		治疗后	10.22±2.36*	346.19±121.64*	436.15±30.06*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗后对照组比较,# $P<0.05$

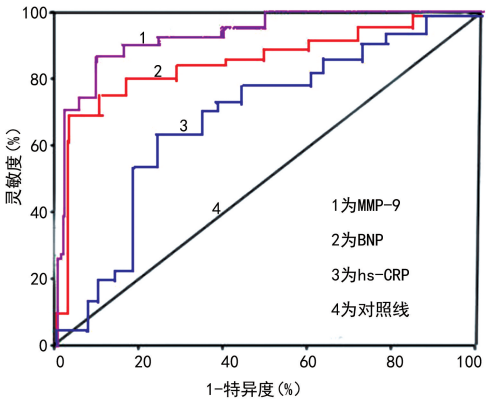

图 1　hs-CRP、BNP 和 MMP-9 ROC 曲线

2.5　随访纳入患者 1 年内发生主要不良心血管事件(MACE)　患者 MACE 情况随访时间选取了 6 个月和 1 年两个时间点,观察组治疗 6、12 个月后再住院率比对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间心血管病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3　随访纳入患者 1 年内发生主要不良心血管事件情况[n(%)]

组别	n	随访时间	再住院率	心血管病死率
观察组	50	6 个月后	2(4.44)*	1(2.22)
		1 年后	8(17.78)*	2(24.44)
对照组	45	6 个月后	8(17.78)	2(24.44)
		1 年后	16(35.56)	4(8.89)

注:与相同时间点对照组比较,* $P<0.05$

3　讨　论

在心血管内科,高血压伴慢性心衰是一种常见疾病,魏艺等[6]通过临床实践研究发现,该病发病后病情严重威胁患者健康且极易发病,而且高血压伴慢性心衰患者极难救治,存活率很低。临床上对高血压伴慢性心衰治疗主张积极有效修复患者心肌细胞,以达到逐渐改善患者心脏功能目的。过去治疗心力衰竭患者的手段只能对患者各临床症状进行控制,在提高临床病愈率和存活率等方面还不甚令人满意[7-8]。

目前,临床治疗慢性心力衰竭多以抗心衰药物为主。作为一种新的非选择性阻滞剂,卡维地洛可以阻断 α1 受体和 β(β1、β2)受体,达到机体心室肌重塑得到抑制,机体心肌不能快速重构目的[9]。曲美他嗪是一种用于治疗慢性心衰的重要药物,其可以有效减少血管阻力,调节患者血液循环,减少氧气消耗量;结合卡维地洛调节心律失常、促进血管扩张的作用[10]。杨婷等[11]研究发现曲美他嗪联合卡维地洛治疗慢性心力衰竭可提高临床疗效,保护心肌抵抗炎症,从而有效改善心功能。本研究中,两种药物结合使用,观察组总有效率(92%)相对于对照组总有效率(80%)有明显优势;观察组治疗后不良反应发生率和再住院率均低于对照组,提示两种药物联用治疗高血压并心衰疗效和安全性均较好,加用曲美他嗪疗效显著可能是由于两者联用改善了心肌能量储存能力,患者心肌细胞对氧气利用能力改善,细胞凋亡减少,内皮细胞功能改善,心衰相关症状缓解[12]。

高血压伴有心力衰竭发展过程受多种综合因素影响,细胞因子及神经内分泌物质始终参与其中对其进行调节。本研究中治疗后观察组患者 hs-CRP、BNP 显著低于对照组患者,这种结果可能是由于加用曲美他嗪后阻断了肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,有效缓解了细胞膜损伤,hs-CRP 分泌减少[13];治疗后患者病变状态下一种代替补偿和自我保护作用减弱,所以患者 BNP 基因表达、合成和分泌量变大状态被改善,BNP 水平下调[14]。本研究中,治疗后观察组 MMP-9 水平显著低于对照组,其可能是观察组患者不良反应发生及再住院率优于对照组患者原因之一,观察组患者经治疗后细胞外基质(ECM)降解减少,粥样斑块内血管生成减慢,诱导 VEGF 表达下降,炎性反应减弱,患者体内 MMP-9 水平下降[15],ROC 曲线显示,hs-CRP、BNP 和 MMP-9 界值分别为 7.65 ng/L、325 ng/L、389 pg/L,治疗后观察组各指标水平均低于其对应截断值,表明卡维地洛和曲美他嗪能够有效降低心衰患者体内炎性反应并改善患者心衰状态。但本研究还存在局限性:回顾性调查研究病例数较少,还需扩大研究对象,进行前瞻性、多中心分析;卡维地洛和曲美他嗪对高血压伴慢性心衰调节机制还需要大量的样本进行研究。

4　结　论

卡维地洛和曲美他嗪这两种药物在作用机制上存在着较大差异,在治疗高血压伴慢性心衰时联合使用,可以发挥良好协同作用,借助相互补充及扩展,可以有效改善患者心功能,降低心衰患者体内炎性反应并改善患者心衰状态,有较为理想的实用价值。

参考文献

[1]　程丰,金国珍,高血压伴心力衰竭应用(下转第 3040 页)

grammable removal of bacterial strains by use of genome-targeting CRISPR-Cas systems[J]. MBio, 2014, 5(1): e00913-00928.

[13] CITORIK R J, MIMEE M, LU T K. Sequence-specific antimicrobials using efficiently delivered RNA-guided nucleases[J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(11): 1141-1145.

[14] RAMAKRISHNA S, KWAKU DAD A B, BELOOR J, et al. Gene disruption by cell-penetrating peptide-mediated delivery of Cas9 protein and guide RNA[J]. Genome Res, 2014, 24(6): 1020-1027.

[15] ABUSHAHBA M F, MOHAMMAD H, THANGAMANI S, et al. Impact of different cell penetrating peptides on the efficacy of antisense therapeutics for targeting intracellular pathogens[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 20832.

[16] BIKARD D, EULER C W, JIANG W, et al. Development of sequence-specific antimicrobials based on programmable CRISPR/Cas9 nucleases[J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(11): 1146-1150.

[17] BERNHEIM A G, LIBIS V K, LINDNER A B, et al. Phage-mediated Delivery of Targeted sRNA Constructs to Knock Down Gene Expression in E. coli. [J]. J Vis Exp, 2016, 30(2): 1012-1014.

[18] BEISEL C L, GOMAA A A, BARRANGOU R A. CRISPR design for next-generation antimicrobials[J]. Genome Biol, 2014, 15(11): 516-519.

[19] SEKULOVIC O, OSPINA BEDOYA M, FIVIAN-HUGHES A S, et al. The Clostridium difficile cell wall protein CwpV confers phase-variable phage resistance[J]. Mol Microbiol, 2015, 98(2): 329-342.

[20] RAMAKRISHNA S, KWAKUDAD A B, BELOOR J, et al. Gene disruption by cell-penetrating peptide-mediated delivery of Cas9 protein and guide RNA[J]. Genome Res, 2014, 24(6): 1020-1027.

[21] KLIMPEL A, LUTZENBURG T, NEUNDORF I. Recent advances of anti-cancer therapies including the use of cell-penetrating peptides[J]. Curr Opin Pharmacol, 2019, 47(1): 8-13.

[22] DERAKHSHANKHAH H, JAFARI S. Cell penetrating peptides: aconcise review with emphasis on biomedical applications[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108(1): 1090-1096.

[23] WANG H, HE Y, XIA Y, et al. Inhibition of gene expression and growth of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii by antisense peptide nucleic acids[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(11): 7535-7541.

[24] LIANG S, HE Y, XIA Y, et al. Inhibiting the growth of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in vitro with antisense peptide nucleic acid conjugates targeting the ftsZ gene[J]. Int J Infect Dis, 2015, 30(1): 1-6.

[25] 张昆，陈景超，李祎，等. CRISPR/Cas9 技术在微生物研究中的应用进展[J]. 微生物学通报，2018，45(2)：451-464.

（收稿日期：2019-05-08　修回日期：2019-08-28）

（上接第 3035 页）

厄贝沙坦治疗的疗效及其对血清 hs-CRP 和 BNP 水平的影响[J]. 河北医学，2017，23(7)：1158-1161.

[2] 杨婷，赵茜茜，崔晓博，等. 曲美他嗪联合卡维地洛治疗高血压性心脏病心力衰竭的临床效果[J]. 宁夏医科大学学报，2017，39(5)：579-582.

[3] CHEN Y, HONG X. Effects of carvedilol reduce conjunctivitis through changes in inflammation, NGF and VEGF levels in a rat model[J]. Exper Ther Med, 2016, 11(5): 1987-1992.

[4] 楼丽娜，陈炼，沈菁原，等. 脑钠肽在慢性左心衰竭与肺源性心脏病的诊断及治疗中的价值[J]. 中国临床医学，2015，20(2)：186-188.

[5] 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.

[6] 魏艺，胡元会，杨传华，等. 老年高血压伴慢性心衰患者心功能分级与动态血压参数相关性研究[J]. 中国心血管病研究，2015，13(6)：497-501.

[7] 王淑辉，张强，杨丽红，等. 他汀类药物对慢性心力衰竭合并中枢性睡眠呼吸暂停患者的影响研究[J]. 中国全科医学，2016，20(6)：628-632.

[8] 赵明昕，于霞，张晓非，等. 瑞舒伐他汀钙片联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. 中国药房，2017，28(8)：1098-1101.

[9] 李玲，胡汉昆，刘薇芝，等. 卡维地洛对比美托洛尔治疗慢性心力衰竭疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房，2015，26(6)：788-792.

[10] 杨婷，赵茜茜，崔晓博，等. 曲美他嗪联合卡维地洛治疗高血压性心脏病心力衰竭的临床效果[J]. 宁夏医科大学学报，2017，39(5)：579-582.

[11] 杨婷，赵茜茜，崔晓博，等. 曲美他嗪联合卡维地洛对高血压心脏病慢性心力衰竭患者心功能及 N 末端脑钠肽前体、肌钙蛋白 Ⅰ 的影响[J]. 安徽医药，2018，22(5)：971-974.

[12] 杨婷，赵茜茜，崔晓博，等. 曲美他嗪联合卡维地洛治疗高血压性心脏病心力衰竭的临床效果[J]. 宁夏医科大学学报，2017，39(5)：579-582.

[13] WANG L, LIU Z Q, HUO Y Q, et al. Change of hs-CRP, sVCAM-1, NT-proBNP levels in patients with pregnancy-induced hypertension after therapy with magnesium sulfate and nifudipine[J]. Asian Pacific J Trop Med, 2013, 6(11): 897-901.

[14] 周素芹，童嘉毅，朱从飞，等. 奥美沙坦酯对慢性心力衰竭患者心功能、血浆 N 端脑钠肽前体和血清白细胞介素 23 水平的影响[J]. 中国药房，2017，28(29)：4126-4129.

[15] CANDIDO S, ABRAMS S L, STEELMAN L S, et al. Roles of NGAL and MMP-9 in the tumor microenvironment and sensitivity to targeted therapy[J]. Mole Cell Res, 2016, 1863(3): 438-448.

（收稿日期：2019-05-18　修回日期：2019-09-10）