

紧张素 II 的生成,降低其介导的血管作用。ARB 类药物氯沙坦可通过抑制血管紧张素系统的激活,阻断心血管组织、肾脏及交感神经系统中的血管紧张素 II 受体而发挥降压作用,同时减少炎症趋化因子聚集,降低渗透选择性而减少蛋白尿<sup>[7,8]</sup>。

本研究说明贝那普利联合氯沙坦可有效控制血压,使收缩压及舒张压均明显下降。同时两组的 Scr、Ccr 及 UAER 均显著改善( $P < 0.05$ ),但观察组的改善程度显著优于对照组( $P < 0.05$ ),且未增加不良反应,说明两种药物联合应用降压有协同作用,还可明显改善肾功能,对延缓肾功能的损害和恶化具有重要作用,且具有较好的安全性,值得临床推广。

#### 4 参考文献

- 1 孙 电,何维熊,雷继敏,等. 氯沙坦联合贝那普利治疗高血压病伴肾脏损害 30 例[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2004; 7(4): 359-60.
- 2 王正荣,张建萍. 血管紧张素 II 受体及其拮抗剂研究进展[J]. 心血管病学进展, 2002; 23(2): 69-72.
- 3 刘力生. 中国高血压防治指南(2005 年修订版)[M]. 北京: 人民卫

生出版社, 2005: 20-30.

- 4 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1541.
- 5 Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2009; 20(9): 1888-93.
- 6 凌汉新,蔡倩彤,孙升云. 氯沙坦合用苯那普利对慢性肾炎肾保护作用的临床研究[J]. 中国热带医学, 2009; 9(5): 869-70.
- 7 Gerds E, Okin PM, De Simone G, et al. Gender differences in left ventricular structure and function during antihypertensive treatment: the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study[J]. Hypertension, 2008; 51(4): 1109-14.
- 8 万荣文,唐建军,蒋德林,等. 氯沙坦和依那普利联合用药对肾性高血压的影响[J]. 中国医药导报, 2010; 7(17): 51-2.

(2012-06-15 收稿 2012-12-18 修回)

(编辑 袁左鸣)

## 左卡尼汀对扩张型心肌病患者心功能及 TGF- $\beta$ 1 水平的影响

王二玲 杨国杰 魏子寒 高 阳 廉湘琳 (郑州大学第一附属医院老年心血管科, 河南 郑州 450052)

[关键词] 扩张性心肌病; 心功能; 左卡尼汀; 转化生长因子- $\beta$ 1

[中图分类号] R541 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9202(2013)11-2639-02; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.11.073

扩张性心肌病(DCM)以左心室或双心室扩张并伴收缩功能受损为特征,临床常表现为进行性心力衰竭、左室收缩功能下降、传导系统异常、心肌纤维化及心源性猝死,预后极差。目前临床主要以 $\beta$ 受体阻滞剂、利尿剂、血管扩张剂、洋地黄等综合治疗为主。新近研究发现<sup>[1]</sup>,左卡尼汀降低心肌梗死后心力衰竭的病死率,还有望用于 DCM 心力衰竭的治疗。转化生长因子(TGF)- $\beta$ 1 能增加以胶原为主的间质蛋白质的合成,在心肌纤维化形成过程中起重要的作用。本研究旨在观察左卡尼汀对 DCM 伴心衰患者心功能及 TGF- $\beta$  水平的影响。

#### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2010 年 8 月至 2012 年 3 月本科收治的 NYHA 心功能 III ~ IV 级的 52 例符合 WHO/ISFC DCM 的诊断标准患者,其中治疗组 30 例,男 17 例,女 13 例;年龄 46 ~ 78 (平均 $(63.6 \pm 8.2)$ )岁。对照组 22 例,男 13 例,女 9 例;年龄 42 ~ 75 (平均 $(62.7 \pm 8.6)$ )岁。两组患者性别、年龄、病程以及并发症的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。受试者全部填写知情同意书。

**1.2 治疗方法** 进入观察研究前两组患者均给予常规抗心衰

治疗:包括控制诱因、给予洋地黄制剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂等。治疗组在对照组治疗方案的基础上加用左卡尼汀 2 g/次,1 次/d,静脉滴注,共两周;为加强疗效,3 个月后重复左卡尼汀治疗 2 w。

**1.3 观察指标** 分别采集用药前后清晨空腹静脉血 3 ml,采用酶联免疫分析法检测血浆 TGF- $\beta$ 1 水平,试剂盒购自上海沪峰化工有限公司;采用微粒子捕捉免疫分析法测定血浆 NT-proBNP 水平,试剂盒购自美国雅培公司;用免疫透射比浊法测定 hs-CRP 含量,试剂盒购自上海科技生物有限公司,严格按照产品说明书进行检测,应用美国通用公司的 Vingmed vivid7 多功能彩色多普勒诊断仪彩色多普勒超声心动仪测定患者治疗前后的左室舒张末期内径(LVEDD)以及左室射血分数(LVEF)、每搏量(SV)。

**1.4 疗效评定标准** 显效:心功能改善 2 级,主要症状及体征明显好转;有效:心功能改善 1 级,主要症状及体征有所好转;无效:心功能无改善,加重或死亡。显效及有效均计为有效。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验。

#### 2 结果

**2.1 疗效比较** 见表 1。治疗组总有效率较对照组明显增高( $P < 0.05$ )。

通讯作者:杨国杰(1962-),男,教授,主任医师,博士,主要从事心血管疾病研究。

第一作者:王二玲(1981-),女,在读硕士,主要从事心血管疾病研究。

2.2 两组治疗前后 TGF- $\beta$ 1、NT-proBNP、hs-CRP 及超声心动图指标比较 见表 2。治疗组 LVEDD、LVEF 及 TGF- $\beta$ 1、NT-proBNP、hs-CRP 水平治疗后较对照组治疗后明显改善 ( $P < 0.05$ )。

2.3 左卡尼汀对室性心律失常的影响 经 24 h 动态心电图检查 左卡尼汀组的 30 例患者中,19 例有室性早搏,13 例有短阵室速。对照组的 30 例患者中,18 例有室性早搏,14 例短阵室速。经左卡尼汀治疗,对室性心律失常有明显改善作用,与对照组相比,对室性早搏的心电图有效率分别为 73.6% (14/

19) 和 57.1% (8/14),两者差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对短阵室速改善的有效率分别为 69.2% (9/13) 和 40% (4/10),两者差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 1 两组患者治疗有效率的比较 ( $n$  (%))

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效率
对照组	22	6 (27)	9 (41)	7 (32)	68
治疗组	30	12 (40)	15 (50)	3 (10)	90 <sup>1)</sup>

与对照组比较: 1)  $\chi^2 = 3.89$   $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后 TGF- $\beta$ 、NTproBNP、hs-CRP 水平及超声心动图指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	LVEDD (mm)		LVEF (%)		SV (ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	22	62.09 $\pm$ 5.19	60.04 $\pm$ 4.30	35.65 $\pm$ 5.64	36.66 $\pm$ 6.05	73.91 $\pm$ 19.30	68.04 $\pm$ 12.35
治疗组	30	62.73 $\pm$ 8.26	55.97 $\pm$ 4.44	36.11 $\pm$ 6.71	48.67 $\pm$ 9.31	76.96 $\pm$ 22.02	77.40 $\pm$ 8.97
$t/P$ 值		0.321/0.750	-3.316/0.002	0.260/0.796	5.285/0.000	0.521/0.605	3.165/0.003

  

组别	TGF- $\beta$ 1 (ng/L)		NT-proBNP (ng/L)		hs-CRP (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	340.55 $\pm$ 43.45	186.44 $\pm$ 7.42	5361.14 $\pm$ 1545.04	3540.41 $\pm$ 567.43	11.27 $\pm$ 6.88	8.40 $\pm$ 4.37
治疗组	339.59 $\pm$ 40.48	134.12 $\pm$ 10.09	4796.13 $\pm$ 640.68	2412.00 $\pm$ 120.18	10.75 $\pm$ 3.77	3.93 $\pm$ 1.80
$t$ 值/ $P$ 值	-0.072/0.943	-18.68/0.000	-1.257/0.215	-3.03/0.004	-0.347/0.730	-5.06/0.000

2.4 不良反应 两组中各有 1 例患者因静脉滴注偏快出现头晕、恶心症状,经减慢滴速后症状缓解。

### 3 讨论

慢性心力衰竭 (CHF) 时存在多种内源性神经内分泌和细胞因子的激活,不仅促进左心室重构,加重心肌损伤和心功能恶化,也使心肌能量产生和利用发生障碍<sup>[2]</sup>。DCM 以左心室或双心室扩张与收缩功能受损为特征,发病率较高,一旦临床出现充血性心力衰竭 (CHF),除了血流动力学紊乱、神经内分泌激活外,还有能量耗竭,最终导致心肌的纤维化及细胞凋亡<sup>[3,4]</sup>。病变心肌细胞相对缺血缺氧、离子泵失活、代谢产物聚集,使细胞外高钾、细胞内酸中毒,从而极易发生恶性心律失常,猝死率高,预后极差,5 年生存率不及 50%<sup>[5]</sup>。

左卡尼汀,又称左旋肉碱,是一种小分子的氨基酸衍生物,是介导脂肪酸进入线粒体氧化供能的重要辅助因子,能将长链脂肪酸从线粒体膜外输送到膜内促进脂肪酸的  $\beta$  氧化,加速 ATP 的产生,提高心肌细胞内 ATP 水平<sup>[6]</sup>。心肌缺血、缺氧时,心肌细胞内生左旋肉碱含量下调,心肌依靠糖酵解供能,心肌细胞代谢功能发生障碍。补充外源性左卡尼汀可使脂肪酸  $\beta$  氧化作用增强,不仅能为缺血心肌提供足够的能量,而且还有利于缺血心肌收缩功能的恢复。

Watkins 等<sup>[7]</sup>发现 TGF- $\beta$ 1 在心肌细胞肥大及心脏间质增殖中具有重要作用。Sovari 等<sup>[8]</sup>发现血清 TGF- $\beta$ 1 水平升高,心肌纤维化加速,且室性心动过速、室颤等致命性心血管事件的发生率明显增加,故血清 TGF- $\beta$ 1 可作为心源性猝死的危险因素。有研究<sup>[9]</sup>发现,BNP 可通过作用于 CGMP/PKG、PKG 和 MEK/ERK 等多条信号途径抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导促纤维化的作用,减缓心功能的恶化。Prystowsky 等<sup>[6]</sup>发现左卡尼汀通过减少 I

型胶原及血管内皮细胞黏附因子-1 的表达而抑制心室重塑。本文提示左卡尼汀可能具有降低血浆 TGF- $\beta$ 1 水平和改善心肌细胞能量代谢、抑制心室重塑而改善患者的预后。与对照组相比,治疗组心脏收缩、舒张功能都有明显改善,表现为左室射血分数升高、左室舒张末期内径下降,两组间比较差异有统计学意义,与 Azevedo 等<sup>[10]</sup>的研究结果基本一致。

综上所述,左卡尼汀可能通过抑制心肌纤维化抗心室重塑,改善心肌能量代谢纠正心律失常有关。因此认为对 DCM 患者常规抗心衰治疗的基础上加用左卡尼汀,是一种安全有效的治疗方法。本组的不足之处是观察例数较少,观察时间尚短,需要大规模临床验证并对长期疗效作进一步观察。

### 4 参考文献

- Shanes JG, Minadeo KN, Moret A, et al. Statin therapy in heart failure: prognostic effects and potential (J). Am Heart J 2007; 154 (4): 617-23.
- Yon Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure (J). Cardiovasc Res 2007; 73 (2): 298-309.
- Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Apoptosis and cardiomyopathy (J). Curr Opin Cardiol 2000; 15 (3): 183.
- Sambandam N, Lopaschuk GD, Brownsey RW, et al. Energy metabolism in the hypertrophied heart (J). Heart Fail Rev 2002; 7 (2): 161-73.
- Orlandi A, Francescotti A, Ferlosio A, et al. Propionyl-L-carnitine prevents age-related myocardial remodeling in the rabbit (J). J Cardiovasc Pharmacol 2007; 50 (2): 168-75.
- Prystowsky EN. Prevention of sudden cardiac death (J). Clin Cardiol, 2005; 28 (11): 112-8.
- Watkins SJ, Jonker L, Arthur HM. A direct interaction between TGF-beta activated kinase 1 and the TGF-beta type II receptor: implications for TGF-beta signaling and cardiac hypertrophy (J). Cardiovasc Res 2006; 69

- (2):432.
- 8 Sovari AA, Morita N, Weiss JS *et al.* Serum transforming growth factor- $\beta$  1 as a risk stratifier of sudden cardiac death (J). *Med Hypotheses*, 2008; 71(2):262.
  - 9 Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection (J). *Cardiovasc Res* 2006; 69(2):318.
  - 10 Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Santos MA *et al.* The role of L-carni-

tine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children (J). *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81(5):368-72.

(2012-04-28 收稿 2012-10-10 修回)

(编辑 曹梦园)

## Rho 激酶抑制剂对急性心肌梗死患者心肌纤维化的影响

吕妍琨 陈 华 杜荣品 刘永欣 靳 玮<sup>1</sup> 齐亚超<sup>1</sup> (河北省人民医院心脏三科, 河北 石家庄 050051)

(关键词) 急性心肌梗死; 心肌纤维化; 血清Ⅲ型前胶原氨基末端肽; 基质金属蛋白酶-9; Rho 激酶抑制剂

(中图分类号) R541.4 (文献标识码) A (文章编号) 1005-9202(2013)11-2641-02; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.11.074

目前研究认为慢性心力衰竭的基本机制是心肌重塑,因此,预防急性心肌梗死(AMI)后的心肌重塑是防治心肌衰竭发生的重要治疗原则之一。而心肌重塑的基础是心肌细胞和细胞外基质的变化,心肌细胞外基质的变化主要是胶原沉积和纤维化<sup>[1]</sup>。有研究表明,Rho 激酶抑制剂抑制胶原Ⅲ的表达,防治心肌纤维化,延缓心肌重塑,改善心功能<sup>[2]</sup>。本研究观察 Rho 激酶抑制剂法舒地尔对 AMI 患者Ⅲ型前胶原氨基末端肽(PⅢNP)和基质金属蛋白酶(MMP)-9 的影响。

### 1 材料与方法

**1.1 材料** 2009 年 10 月至 2010 年 10 月住院的 AMI 患者 69 例,男 42 例,女 27 例,年龄 56~73 岁,平均(63.5±6.6)岁,且符合以下标准:持续胸痛≥30 min,硝酸甘油不缓解;发病 6 h 内;超声心电图(ECG)相邻导联 ST 段抬高≥2 mm;血清肌酸激酶(CK-MB)升高 2 倍以上或肌钙蛋白阳性;既往无心肌梗死病史。随机分为对照组(34 例)和治疗组(35 例),两组研究对象年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病、血脂水平、基础用药情况及治疗前 PⅢNP 和 MMP-9 水平的差异无显著性。

**1.2 药物及主要试剂** 盐酸法舒地尔, PⅢNP 试剂盒(美国 ADL 公司)和 MMP-9 试剂盒(美国 R&D System 公司)。

**1.3 治疗方法** 入选患者住院次日检测 PⅢNP 和 MMP-9 水平。两组均应用剂量相似的阿司匹林肠溶片、氯吡格雷、硝酸酯类药物、他汀类药物、 $\beta$ -受体阻断剂及低分子肝素等治疗,治疗组加用盐酸法舒地尔 60 mg 静点每日 2 次,连续应用 4 w,两组均常规检测血常规、凝血功能、肝肾功能等。

**1.4 PⅢNP 和 MMP-9 测定** 采用酶联免疫法测定 PⅢNP,酶标多克隆抗体夹心法测定 MMP-9。所有受检者空腹 12 h 以上,清晨 7:00~8:00 采血,采血时平卧位,休息 15 min 以上,采集肘正中静脉血 4~6 ml,室温下自然凝固,1 500 r/min 离心

10 min 后,分离血清,置于 -80℃ 超低温冰箱保存待标本收集完全后同批测定。肝肾功能采用普通干管,采静脉血 4 ml,分离血清后当日在生化室检测。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS10.0 统计软件包,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,组内治疗前后比较用配对 *t* 检验。计数资料用  $\chi^2$  检验。

### 2 结果

两组治疗前 PⅢNP 和 MMP 水平无显著差异,治疗后两组有显著差异( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 对照组和治疗组 PⅢNP 和 MMP-9 水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PⅢNP( $\mu\text{g/L}$ )		MMP-9( $\text{mg/ml}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	5.92±0.77	5.84±0.75	190.76±34.8	174.07±11.18
治疗组	35	5.84±0.91 <sup>1)</sup>	5.39±0.62 <sup>1)2)</sup>	192.57±27.66 <sup>1)</sup>	91.57±13.18 <sup>1)2)</sup>

与对照组比较:1)  $P < 0.05$ ; 与治疗前比较:2)  $P < 0.05$

### 3 讨论

心肌梗死一般会导致渐进性心脏重塑及功能异常。MMPs 主要由炎症细胞、心肌细胞和肌成纤维细胞合成。有研究表明<sup>[3]</sup>,抑制心肌肥大和纤维化的机制与抑制 MMPs 含量和活性有关。PⅢNP 是细胞外基质转换的标志物,是Ⅲ型前胶原在细胞外形成原胶原前被酶切下的氨基酸尾肽。PⅢNP 血清水平可监测心肌纤维化程度<sup>[4]</sup>。在小鼠心肌梗死模型中,冠状动脉结扎后,左心室纤维化、肥大,发生炎症反应,Rho 激酶活性增强<sup>[5]</sup>。小分子 Rho GTP 酶家族具有广泛的生物学功能,除了对细胞骨架重排有重要调控作用外,亦参与调节细胞的局部黏附、迁移、聚集、增殖和基因转录等<sup>[6,7]</sup>。新近有研究发现,Rho 激酶可能参与调控 Ang II 诱导心肌肥厚和血管平滑肌肥大<sup>[8]</sup>,另有文献报道 RhoA/Rho 激酶通路与 SHR 大鼠心血管重构及小鼠心肌梗死后左室重构有关,长期抑制 Rho 激酶可显著改善心血管重构<sup>[5,9]</sup>。本实验结果表明 Rho 激酶抑制剂对改善心肌梗死后心肌纤维化,防治心肌重塑有一定作用。

<sup>1</sup> 河北省人民医院神经内科一病区

第一作者:吕妍琨(1977-),女,主治医师,主要从事冠心病、心力衰竭、心律失常等研究。