

· 论 著 ·

卡维地洛对轻、中度慢性心力衰竭患者左房容积指数及预后的影响

廖 凯, 杨成明[△], 曾春雨, 方玉强

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所心内科, 重庆 400042)

摘要:目的 探讨卡维地洛对左房容积指数(LAVi)及慢性心力衰竭(心衰)患者预后的影响。方法 选择轻、中度慢性心衰患者 53 例, 随机分为卡维地洛组 25 例与对照组 28 例。观察 LAVi 水平及预后, 终点事件为心源性死亡、心衰再住院。结果 (1)卡维地洛组第 3 个月、第 6 个月 LAVi 水平分别为(37±9.8)mL/m²、(33±13.7)mL/m², 较服药前(42±11.7)mL/m² 降低(P<0.05), 第 6 个月 LAVi 水平明显低于同期对照组(P<0.05); (2)随访(12±4)个月, 卡维地洛组 3 例达到终点事件, 对照组 7 例达到终点事件, 卡维地洛组预后好于对照组(P<0.05)。结论 在轻、中度慢性心衰患者中, 卡维地洛加入标准治疗后可以降低 LAVi 水平, 并改善患者预后。

关键词:卡维地洛; 慢性心力衰竭; 左房容积指数; 预后**中图分类号:**R541.61; R972**文献标识码:**A**文章编号:**1671-8348(2010)02-0168-03**Effect of carvedilol on left atrial volume index and prognosis in patients with mild to moderate heart failure**LIAO Kai, YANG Cheng-ming[△], ZENG Chun-yu, et al.

(Department of Cardiology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of carvedilol on left atrial volume index and prognostic in the patients with mild to moderate heart failure. **Methods** Fifty-three patients with mild to moderate chronic heart failure(CHF) were randomized to carvedilol group(n=25) and control group(n=28). Then to observe left atrial volume index(LAVi)and prognosis. The end point was cardiac death, hospitalisation for worsening heart failure. **Results** (1)The levels of LAVi at 3 month and 6 month in carvedilol group were(37±9.8)mL/m² and (33±13.7)mL/m² respectively, significantly lower than before crvedilol treatment(42±11.7)mL/m² (P<0.05), the level of LAVi at 6 month significantly lower than concurrent control group(P<0.05); (2) Over a mean follow-up period of(12±4)months, the end point was reached by 3 patients in carvedilol group and 7 patients in control group. The prognosis in carvedilol group was better than that in control group(P<0.05). **Conclusion** Carvedilol added to conventional treatment in the patients with mild to moderate heart failure could cause a decrease in LAVi and improve prognosis.

Key words: carvedilol; chronic heart failure; left atrial volume index; prognosis

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF, 简称心衰)是大多数心血管疾病的终末阶段, 总体预后差, 对轻、中度 CHF 的早期诊断、评价治疗效果可明显改善患者的预后。国外学者证实左房容积指数(left atrial volume index, LAVi)反映了左室充盈的大小, 与左室舒张功能密切相关^[1]。左房扩大不仅是因为舒张功能障碍, 左室重塑、神经内分泌、二尖瓣反流、房颤也参与其中^[2-3], 而这些病理生理变化都与不良预后有关^[4]。Rossi 等^[5]证实 LAVi 应当被考虑为一个集成的指数, 具有在整个病程中概括总的左室收缩和舒张功能的作用。 β 受体阻滞剂作为慢性心衰患者的标准治疗, 在改善左室重塑, 调节神经激素、提高左室功能方面的作用已经得到广泛证实。Arslan 等^[6]发现 β -阻滞剂可以减小左房直径和左房容积。本研究旨在探讨卡维地洛干预下 LAVi 的改变与患者心衰预后的相关性, 以评价 LAVi 可否作为一个理想的观察预后的指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 9 月至 2008 年 3 月, 经本院心内科诊断为 CHF 至少半年的患者, 均符合 Framingham 的 CHF 诊断标准, 男女不限, 失访 9 例, 53 例完成整个随访过程。年龄 50~75 岁, 平均(67.3±8.6)岁, 心功能分级(New York heart association, NYHA) II 级 30 例, III 级 23 例。病因为高血压性心脏病、冠心病、扩张型心肌病。所有入选患者均予利尿剂 2 周、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II

受体阻滞剂(ARB)治疗 4 周以上, 排除急性冠脉综合征以及具有 β 受体阻滞剂禁忌证患者, 如心率小于 60 次/分病态窦房结综合征, 双束支传导阻滞, 未安装永久心脏起搏器的 II 度或 III 度房室传导阻滞, 收缩压小于 80mm Hg 及休息时亦有症状的外周动脉疾病, 不稳定的胰岛素依赖性糖尿病。平均左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为 43%, 包含了射血分数正常心力衰竭(heart failure with normal ejection fraction, HFNEF)患者 25 例(47.2%)。上述特征与临床上轻、中度 CHF 患者构成比基本相似。随机分为卡维地洛组及对照组。卡维地洛组在原有利尿剂、ACEI 基础上加用卡维地洛 3.125mg 口服, 2 次/日开始, 每周单次剂量增加 1 倍, 加至 25mg 口服 2 次/日或患者不能耐受。对照组仅给予利尿剂、ACEI 作为抗心衰治疗。

1.2 研究方法及观察指标 所有患者均详细询问病史, 全面体格检查, 生化、经胸超声心动图检查, 并收集身高、体质量、年龄、心功能分级、收缩压、舒张压、LAVi、左室射血分数、舒张早期最大峰值流速/舒张晚期最大峰值流速(E/A)、钠离子浓度、钾离子浓度、肌酐。主要通过门诊、电话随访患者。终点事件包括: 心源性猝死、泵衰竭、因心衰加重接受入院治疗。死亡原因通过医院记录, 与经治医师或家属面谈获得。随访截止时间为 2009 年 6 月 1 日。随访时间为(14±3.6)个月。

1.3 超声心动图的测量 采用惠普 SONO5500 型彩色超声

[△] 通讯作者。

表 1 卡维地洛组与对照组一般情况比较

组别	年龄(岁)	性别[男, n(%)]	心功能[Ⅱ级, n(%)]	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	LAVi(mL/m ²)
全体病例(n=53)	67.3±8.6	28(52.8)	30(56.6)	126±14	79±8	40±22.3
卡维地洛组(n=25)	63.4±13.0 ^{ab}	12(48.0) ^{ab}	13(52.0) ^{ab}	126±13 ^{ab}	79±8 ^{ab}	42±11.7 ^{ab}
对照组(n=28)	68.5±10.6	16(57.1)	17(60.7)	125±16	77±8	39±12.5

^a:与对照组比较, P<0.05; ^b:与全体病例比较, P<0.05。

续表 1 卡维地洛组与对照组一般情况比较

组别	LVEF(%)	E/A 值	钠离子浓度(mmol/L)	钾离子浓度(mmol/L)	肌酐(μmol/L)
全体病例(n=53)	41±13.5	1.08±0.9	137.0±3.1	4.5±2.4	84.0±25.9
卡维地洛组(n=25)	38±6.7 ^{ab}	1.1±0.8 ^{ab}	137.0±3.3 ^{ab}	4.5±2.7 ^{ab}	79.0±24.3 ^{ab}
对照组(n=28)	40±14.7	1.6±1.4	137.0±2.5	4.4±0.5	92.0±30.6

^a:与对照组比较, P<0.05; ^b:与全体病例比较, P<0.05。

心动图机,测量左室收缩末期时左房容积。面积-长度法公式: LAV=(π/6)Lad×Lx×Sx。左房内径(LAd)是 M 型超声在胸骨旁测得收缩末期从主动脉后壁到左房后面的距离(cm)。Lx 是心尖四腔心描出左房面积图长轴(cm),Sx 是短轴(cm)。体表面积(body surface area,BSA)(m²)=0.006 1×身高(cm)+0.012 8×体质量(kg)-0.152 9。LAVi=LAV/BSA。实时测量 LVEF。二尖瓣 E 和 A 波速度、E/A 不用实时测量。所有数据在窦性心律时采用 3 次测量平均值,房颤心律则为 5 次。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料以绝对数和百分比表示,进行组间 t 检验或 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 入选病例的基本情况 共完成随访病例 53 例,卡维地洛组 25 例,对照组 28 例,两组病例一般资料见表 1。年龄、性别、心功能分级、收缩压、舒张压、LAVi、LVEF、E/A、钠离子浓度、钾离子浓度、肌酐等指标差异均无统计学意义,资料具有可比性(P<0.05)。

2.2 3 个月、6 个月 LAVi 比较 3 个月、6 个月后再次测量两组 LAVi,比较服药前后及两组之间差异。卡维地洛组第 3、6 个月时 LAVi 水平较入选时明显降低,差异有统计学意义(P<0.05);在第 3 个月时与同期对照组比较差异无统计学意义(P>0.05),至 6 个月后表现出差异有统计学意义,小于对照组 LAVi 水平(P<0.05,表 2)。

表 2 卡维地洛组与对照组不同时间 LAVi 水平(mL/m²)

组别	入选时 LAVi	3 个月后 LAVi	6 个月后 LAVi
卡维地洛组(n=25)	42±11.7	37±9.8 ^{ab}	33±13.7 ^{ac}
对照组(n=28)	39±12.5	38±10.3	37±9.7

与入选时比较, ^a: P<0.05; 与同期对照组比较, ^b: P>0.05, ^c: P<0.05。

2.3 两组预后比较 在随访(12±4)个月中,对照组有 2 例死亡,1 例为心源性猝死,1 例为泵衰竭。5 例因心衰加重入院治疗,7 例达到终点事件。卡维地洛组 2 例死亡,其中 1 例死于恶性肿瘤,认为其仍生存,1 例为心源性猝死,2 例因心衰加重入院治疗,3 例达到终点事件,卡方检验显示,两组死亡及再住院发生率的差异有统计学意义(P<0.01),服卡维地洛后死亡及再住院发生率明显小于对照组。

3 讨 论

LAVi 反映左室充盈压及心肌重塑过程,并通过交感神经和抗利尿激素对左室充盈进行调节^[7],释放心钠素等激素,参与 CHF 的形成。国外众多学者证实 LAVi 对 CHF 患者的预后具有强预测作用^[5,8]。国际上涉及 CHF 患者的数十项多中心研究认为 β 受体阻滞剂在治疗 CHF 方面有利于降低死亡率,改善预后,尤其是第 3 代 β 受体阻滞剂卡维地洛更是表现出了出色的治疗效果。本研究给予卡维地洛干预心衰治疗后,LAVi 水平明显下降,并表现出更好的预后。故本研究能够以 LAVi 作为一个动态观察患者病情的指标,了解患者疾病危险程度变化,及时修正治疗方法,掌握预后。

卡维地洛减轻心脏后负荷、减轻钠水潴留,阻断 β₁、β₂、α₁ 受体,抑制交感神经系统及内皮素-1(ET-1)的合成,并具有抗氧化、直接清除氧自由基,抑制心肌细胞凋亡等改善心肌重塑的机制。Arslan 等^[6]的研究显示:卡维地洛加入轻、中度心衰的标准治疗 3 个月后,可以改善左房功能,减少左房直径和容积,其中左房容积由(45.5±16.5)mL 降低至(38.5±15.9)mL。本研究亦针对轻、中度心衰人群,表明加入卡维地洛治疗后,LAVi 水平在第 3 个月后即降低,差异有统计学意义。但与同期对照组水平比较差异无统计学意义,分析其主要原因在于两组均采用标准心衰治疗方案,如 ACEI 或 ARB 亦对改善心肌重塑有帮助,对左房容积水平产生一定影响。但 6 个月后两组 LAVi 水平差异有统计学意义,可见 β 受体阻滞剂对左房需较长时间才能出现结构上的改变,所以长期坚持服用 β 受体阻滞剂,才能为患者带来益处。

反映左室收缩功能的指标 LVEF 在心脏性猝死危险分层中具有重要作用,但其主要针对重度 CHF,并且缺乏特异性。而 Valocik 等^[9]发现 LAVi 与左室收缩、舒张功能均相关。无论 ET 减少或正常,LAVi 在 CHF 患者中水平都是增加的^[10]。Moutinho 等^[11]运用心脏超声技术对 170 例疑为心力衰竭的患者[年龄为(61.0±13.3)岁]进行检查,发现有 123 例心脏功能异常,其中 79 例(64.2%)为 HFnEF 患者,且大多为轻、中度 CHF。Popescu 等^[12]对 65 例有症状 CHF 患者作预后观察,用 Cox 比例风险多变量回归分析发现,LAVi 对预后具有独立预测作用,敏感性为 74%,特异性为 71%。Kaplan-Meier 生存分析曲线提示,当 LAVi >40mL/m² 有更高的心血管事件率。本研究对两组轻、中度患者做了(12±4)个月的随访,发现卡维地洛组(LAVi 水平下降组)3 例达到终点事件,对照组 7 例达到终点事件。 χ^2 检验显示,两组死亡及再住院发生率的差异有

统计学意义 ($P < 0.01$)。提示在卡维地洛治疗后, LAVi 水平下降, CHF 的预后得到明显改善。LAVi 水平短期内恒定, 不易受外界因素干扰, 并具有无创性, 测量方法简单, 仪器大众化的特点, 是一个临床上可操作性很强的预后指标。如何确定单个患者是否从现有治疗中获益, 是否需要从现有方案实施修改或进一步治疗, 是每一个临床医生需要面临的实际问题。本研究表明可以通过 LAVi 水平的观察, 了解患者 CHF 危险程度, 及时调整治疗方案, 减少不良预后发生率。

本研究亦有不足之处, 随访时间偏短, 样本量小, 对于 LAVi 预后研究不够深入, 这些有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90:1284.
- [2] Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40:1425.
- [3] Popescu BA, Macor F, Antonini-Canterin F, et al. Left atrium remodeling after acute myocardial infarction (results of the GISSI-3 Echo Substudy) [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93:1156.
- [4] Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:2022.
- [5] Rossi A, Cicoira M, Bonapace S, et al. Left atrial volume provides independent and incremental information compared with exercise tolerance parameters in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction[J]. *Heart*, 2007, 93:1420.
- [6] Arslan S, Erol MK, Bozkurt E, et al. Effect of beta-blocker therapy on left atrial function in patients with heart failure; comparison of metoprolol succinate with carvedilol [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2007, 23:549.
- [7] Karayannis G, Kitsios G, Kotidis H, et al. Left atrial remodeling contributes to the progression of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction to chronic symptomatic heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2008, 13:91.
- [8] Lim TK, Dwivedi G, Hayat S, et al. Independent value of left atrial volume index for the prediction of mortality in patients with suspected heart failure referred from the community[J]. *Heart*, 2009, 95(14):1172.
- [9] Valocik G, Mitro P, Druzbacka L, et al. Left atrial volume as a predictor of heart function [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2009, 110:146.
- [10] Rossi A, Cicoira M, Florea VG, et al. Chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnostic and prognostic value of left atrial size [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 110:386.
- [11] Moutinho MA, Colucci FA, Alcoforado V, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and systolic dysfunction in the community [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2008, 90:132.
- [12] Popescu BA, Popescu AC, Antonini-Canterin F, et al. Prognostic role of left atrial volume in elderly patients with symptomatic stable chronic heart failure: comparison with left ventricular diastolic dysfunction and B-type natriuretic peptide [J]. *Echocardiography*, 2007, 24:1035.

(收稿日期: 2009-07-23 修回日期: 2009-08-28)

(上接第 167 页)

Cardiovasc Diagn, 1997, 41:124.

- [7] Olsen TV, Kastel H. Reduction of haematoma, bleeding, time to haemostasis and pain in relation to CA and PCI by radial access [J]. *International Journal of Cardiology*, 2007, 119(Suppl 1):S39.
- [8] Cantor WJ, Puley G, Natarajan MK, et al. Radial versus femoral access for emergent percutaneous coronary intervention with adjunct glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute myocardial infarction—the RADIAL-AMI pilot randomized trial [J]. *Am Heart J*, 2005, 150(3):543.
- [9] Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(2):349.
- [10] Ziakas AA, Klinke BP, Mildemberger CR, et al. Safety of same-day-discharge radial percutaneous coronary intervention; a retrospective study [J]. *Am Heart J*, 2003, 146(4):699.
- [11] Jolly SS, Amlani S, Hamon M, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events; a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(1):132.
- [12] Eichhöfer J, Horlick E, Ivanov J, et al. Decreased complication rates using the transradial compared to the transfemoral approach in percutaneous coronary intervention in the era of routine stenting and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use; a large single-center experience [J]. *Am Heart J*, 2008, 156(5):864.

(收稿日期: 2009-07-23 修回日期: 2009-08-28)