

## • 临床研究 •

曲美他嗪对舒张性心力衰竭的疗效评价<sup>\*</sup>王 骄, 梅 霞<sup>△</sup>

(重庆市中山医院心内科 400013)

**摘 要:**目的 观察曲美他嗪对舒张性心力衰竭患者血浆脑钠肽水平及左室舒张功能的影响。方法 舒张性心力衰竭患者 60 例, 心功能 II~III 级, 左室射血分数(EF)大于或等于 50%, 随机分为曲美他嗪组(30 例)和标准治疗组(30 例), 标准治疗组采用常规抗舒张性心力衰竭治疗方法, 曲美他嗪组在常规抗舒张性心力衰竭治疗基础上加用曲美他嗪治疗, 两组患者观察治疗 6 个月, 每组患者分别进行治疗前、后血浆脑钠肽及左室舒张功能的测定。结果 曲美他嗪组和标准治疗组均能降低血浆脑钠肽水平, 与标准治疗组相比, 曲美他嗪组下降更明显, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ); 与标准治疗组相比, 曲美他嗪组能更有效地改善左室舒张功能( $P<0.01$ )。结论 在常规治疗舒张性心力衰竭的基础上, 加用曲美他嗪能显著降低血浆脑钠肽的水平, 从而改善患者的左室舒张功能。

**关键词:**曲美他嗪; 舒张性心力衰竭; 脑钠肽

**中图分类号:**R541.6105

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2010)11-1399-02

Therapeutic effect of trimetazidine on diastolic heart failure<sup>\*</sup>WANG Jiao, MEI Xia<sup>△</sup>

(Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Chongqing 400013, China)

**Abstract:** Objective To observe the effect of trimetazidine on plasma brain natriuretic peptide levels and diastolic function of Ventriculus sinister in the patients with diastolic heart failure. **Methods** A total of 60 patients with heart function class II—III and  $EF \geq 50\%$ , were randomly divided into TMZ group and standard treatment group. standard treatment group received routine medications, while TMZ group received TMZ and routine medications for 6 months. The BNP levels and diastolic function of Ventriculus sinister were determined before and after therapy. **Results** Plasma brain natriuretic peptide levels were lower in the two groups. Compared with the standard treatment group, trimetazidine improved diastolic function of Ventriculus sinister and reduced the level of plasma BNP significantly. **Conclusion** In the basis of the standard treatment on diastolic heart failure, plus TMZ cansignificantly reduce BNP levels, and improve the diastolic function of Ventriculus sinister.

**Key words:** trimetazidine; diastolic heart failure; brain natriuretic peptide

舒张性心力衰竭(DHF)又被称为左室射血分数在临界范围内的心力衰竭(HFPEF), 即主要表现为舒张功能异常的充血性心力衰竭。它是指在心室收缩功能正常或轻度减低的情况下, 心室肌松弛性和顺应性减低使心室充盈减少和充盈压升高, 从而导致肺循环和体循环淤血的一组临床综合征<sup>[1]</sup>。约占心力衰竭患者的 40%~71%。其预后和收缩性心力衰竭相似, 且猝死的发生率更为常见, 在临床实践工作中日渐受到重视。目前国内外推荐的药物治疗主要有血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARBs)、 $\beta$ -受体阻滞剂、钙拮抗剂、利尿剂及血管扩张剂等, 但是世界范围内的年发病率率和死亡率仍呈上升趋势<sup>[2]</sup>。有报道曲美他嗪能够优化心肌能量代谢, 影响神经-内分泌系统, 减少炎症细胞因子, 防止心室重构<sup>[3]</sup>。本文旨在探讨曲美他嗪对舒张性心力衰竭患者的临床疗效。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 在本科就诊的门诊及住院患者 60 例, 其中男 23 例, 女 37 例, 年龄 51~84 岁, 平均(68.8±10.4)岁, 其中冠心病 28 例, 高血压心脏病 32 例。美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II~III 级, 其中 II 级 38 例, III 级 22 例, 左室射血分数大于或等于 50%, 符合 2008 欧洲心脏病年会(ESC)心力衰竭指南 DHF 的诊断标准(存在慢性心力衰竭的症状和/或体征; 左室收缩功能正常或轻度异常; 存在舒张功能障碍的证据)。所有患者排除急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、严重

心律失常、严重电解质紊乱未纠正、心源性休克、肝肾疾病、甲状腺疾病、结缔组织疾病、严重感染、脑卒中、肿瘤等疾病。所有患者均按随机化原则分为两组, 曲美他嗪组 30 例, 标准治疗组 30 例, 两组患者年龄、性别、基础疾病、心功能分级比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 治疗方法** 标准治疗组采用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARBs)、 $\beta$ -受体阻滞剂、利尿剂、钙拮抗剂及血管扩张剂等常规治疗。曲美他嗪组在标准治疗的基础上加服曲美他嗪(商品名: 万爽力)20 mg, 每天 3 次, 餐前服用, 共 6 个月。

**1.3 观察指标** 入选后 1、6 个月分别进行临床随访、体检、心电图、超声心动图、实验室检查。脑钠肽(BNP)的测定用 ELISA 法, 试剂由上海森雄科技实业有限公司提供, 所用仪器为芬兰 Wellscan K3, 采静脉血 2 mL 分离血清测定。采用彩色多普勒二维超声显像仪(PHILIPS iE33)测定左心室舒张功能的指标: 舒张早期血流峰速度(E)、舒张晚期血流峰速度(A)、舒张早期与舒张晚期血流峰速度之比(E/A)。Simpson 法在标准心尖四腔及两腔切面测量 LVEF。全部检查均由固定医生完成, 脱机分析数据, 多普勒频谱取 3 个连续心动周期测量结果的平均值。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS10.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

<sup>\*</sup> 基金项目: 重庆市卫生局科研资助项目(07-2-230)。 <sup>△</sup> 通讯作者, 电话: 13508322668; E-mail: meixia129@sina.com。

表 1 两组治疗前后各项指标的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	E(cm/s)	A(cm/s)	E/A	BNP(pg/mL)
标准治疗组	治疗前 30	40.6±5.1	64.7±12.1	0.64±0.18	293.3±21.1
	治疗后 30	45.4±6.5	61.5±11.9	0.75±0.12*	263.5±19.2 <sup>#</sup>
曲美他嗪组	治疗前 30	44.5±7.4	69.0±13.0	0.65±0.13	294.1±16.5
	治疗后 30	55.6±10.1	65.6±13.0	0.85±0.14* <sup>#</sup>	233.1±16.8* <sup>#</sup>

与治疗前比较,\* : $P<0.01$ ;与标准治疗组治疗后比较,<sup>#</sup> : $P<0.01$ 。

## 2 结 果

治疗后左心室舒张功能指标(E/A)优于治疗前( $P<0.01$ ),曲美他嗪组改善更明显,与标准治疗组治疗后比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。两组患者治疗后血浆BNP浓度较治疗前均明显下降( $P<0.01$ ),曲美他嗪组治疗后BNP下降更明显,与标准治疗组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

## 3 讨 论

DHF是由于左心室舒张期主动松弛能力受损和心肌的顺应性下降、左心室在舒张期的充盈受损而使心搏量减少,左心室舒张末期压增高而发生心力衰竭。65岁以上患DHF的老年患者死亡率与收缩性心力衰竭(SHF)相似,近20年SHF的生存率明显上升,DHF的生存率却没有变化,因此,心脏舒张功能障碍的早期检出和积极防治对于提高DHF患者的生存率具有非常重要的意义。

DHF的发病机制主要包括心肌细胞钙稳态异常、能量代谢障碍和心肌僵硬等,其中神经内分泌激活、各种细胞因子的改变以及心肌细胞能量代谢失调是其主要病理生理机制和结果<sup>[4-5]</sup>。BNP是神经内分泌激活中的一个重要因素,由心肌细胞合成和分泌,具有扩张血管、利尿、利钠、抑制醛固酮分泌及交感神经活性等广泛的心血管作用,是心力衰竭患者预后和进行危险分层的主要指标,也是诊断、鉴别诊断以及判断疗效、指导治疗的重要指标<sup>[6]</sup>。多项研究证实,DHF患者血浆BNP水平升高,但是升高幅度小于SHF。

曲美他嗪[1-(2,3,4-三甲苯基唑)哌嗪二氢盐酸盐,trimetazidine,TMZ]作为代谢类药物最初应用于治疗稳定型心绞痛,美国心脏病学会/美国心脏病协会(ACC/AHA)、ESC都在各自的《稳定型心绞痛治疗指南》中指出曲美他嗪作为代谢类药物用于治疗稳定型心绞痛<sup>[7-8]</sup>。然而,近年来来的研究证明,曲美他嗪作为一种心血管疾病治疗的辅助药物,由于其特有的优化心肌能量代谢的药理机制,也可用于心功能不全的辅助治疗<sup>[9]</sup>。它主要通过抑制3-酮酰辅酶A硫解酶而抑制心肌脂肪酸 $\beta$ 氧化,增加葡萄糖氧化,改善糖酵解与糖氧化耦联,提高氧的利用率,优化心肌细胞能量代谢,提高心肌的机械效率<sup>[10]</sup>。另外,它能减少自由基及内皮素的释放,保护内皮功能,减少心肌细胞的凋亡及损伤所致的心肌重构和心功能减退。其次,可以减轻由于缺血而引起的细胞内酸中毒,增强线粒体的活性<sup>[11]</sup>。所以,曲美他嗪能在不影响心率、血压的情况下,通过优化心肌的能量代谢而改善心室的收缩功能,延缓心室重构,减轻炎症反应,降低BNP水平,具有广泛的心肌细胞保护作用,可改善心肌缺血再灌注损伤及心功能<sup>[12]</sup>。

在本研究中,标准治疗组和曲美他嗪组治疗6周后E/A与BNP较治疗前均有显著改善,但曲美他嗪组患者血浆中BNP水平降低以及舒张功能各项指标的改善均较标准治疗组明显,提示加用曲美他嗪,能有效改善DHF患者的心功能,可以进一步提高DHF标准治疗的疗效,改善患者的生活质量,

具有重要的临床意义<sup>[13]</sup>。

## 参考文献:

- [1] Di Napoli P, Barsotti A. Prognostic relevance of metabolic approach in patients with heart failure[J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(8):883.
- [2] Fraquasso G, Salerno A, Spoladore R, et al. Metabolic therapy of heart failure[J]. Curr Pharm Des, 2008, 14(25):2582.
- [3] 王引利, 王伟, 燕春伯. 血浆B型利钠多肽水平与舒张性心力衰竭及相关影响因素关系的探讨[J]. 四川医学, 2008, 29(9):1131.
- [4] 赵立坤. 曲美他嗪的临床应用进展[J]. 中国现代医药杂志, 2008, 10(12):130.
- [5] Sisakian H, Torqomvan A, Barkhudarvan A, et al. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy[J]. Acta Cardiol, 2007, 62(5):493.
- [6] Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, et al. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy[J]. Am Heart, 2007, 154(3):602.
- [7] Bertomeu-Gonzalez V, Bouzas-Mosquera A, Kaski JC. Role of trimetazidine in management of ischemic cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(5A):19.
- [8] Fraquasso G, Perseghin G, De Cobelli F, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure[J]. Eur Heart J, 2006, 27(8):942.
- [9] Varma A, Solomon SD. Diastolic dysfunction as a link between hypertension and heart failure[J]. Med Clin North Am, 2009, 93(3):647.
- [10] Kindermann M, Reil JC, Pieske B, et al. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: what is the evidence? [J] Trends Cardiovasc Med, 2008, 18(8):280.
- [11] 胡彩英, 魏琦. 曲美他嗪治疗女性舒张性心力衰竭疗效观察[J]. 中华医学杂志, 2008, 32(5):355.
- [12] 侯明英. 曲美他嗪治疗糖尿病合并冠心病102例临床观察[J]. 重庆医学, 2008, 37(10):1098.
- [13] 徐静, 何作云. 曲美他嗪对肥大心肌细胞缺氧复氧的抗凋亡作用[J]. 重庆医学, 2006, 35(10):909.