

· 临床研究 ·

## 卡维地洛治疗 2 型糖尿病合并急性心肌梗死后心力衰竭的临床观察

叶 向

(江苏省南京市浦口区中心医院心脏科 210018)

**摘要:**目的 观察卡维地洛对 2 型糖尿病并发急性心肌梗死后心功能衰竭患者的疗效及安全性。方法 80 例 2 型糖尿病并发急性心肌梗死后心功能衰竭患者随机分为常规治疗组(40 例)和卡维地洛组(40 例),卡维地洛组在常规治疗基础上加用卡维地洛。测定两组患者治疗前和治疗 4 周后临床心功能、校正的舒张末期容积指数(LVEDVI)、收缩末期容积指数(LVESVI)、左室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)、血脂水平、空腹血糖(FPG)、胰岛素(FINS)、血管紧张素 II(Ang II)、血浆醛固酮(ALD)、脑钠肽(BNP)和尿微量清蛋白(UA)的指标变化。结果 治疗 4 周后卡维地洛组 LVEF 较常规治疗组显著升高( $P < 0.01$ );治疗后两组 Ang II、ALD、BNP 和 UA 浓度均有下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),卡维地洛组 Ang II、ALD、UA 水平显著低于常规治疗组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 卡维地洛能明显改善 2 型糖尿病合并急性心肌梗死后心功能衰竭患者的心室重塑和心功能,同时可以减少患者尿清蛋白,而对其血脂、FPG、FINS 水平无明显影响。

**关键词:**糖尿病;心肌梗死;心力衰竭;卡维地洛

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.11.023

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)11-1095-03

## Effect of carvedilol on ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients with acute myocardial infarction

Ye Xiang

(Cardia Department the Central Hospital of Pukou District, Nanjing, Jiangsu 211800, China)

**Abstract: Objective** To observe the effect and safety of carvedilol on ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients with acute myocardial infarction(AMI). **Methods** 80 patients were randomly divided into two groups: control group( $n=40$ ) received regular therapy, while carvedilol group( $n=40$ ) was treated with carvedilol on the basis of the regular treatment. All the patients were checked with index of left ventricular end systolic volume(LVESVI), left ventricular end diastolic volume(LVEDVI), left ventricular ejection fraction(LVEF), cardiac index(CI), levels of blood-lipids, concentration of fast plasma glucose(FPG), fast insulins(FINS), an- giotensin II(Ang II), aldosterone(ALD), B-type natriuretic peptide(BNP), microalbum- inuria(UA) and cardiac function before and 4 weeks after treatment. **Results** After treatment, LVEF and cardiac function in carvedilol group were improved significantly compared with control group( $P < 0.01$ ), the levels of Ang II, ALD and UA reduced markedly in the Carvedilol group( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). There was no significant change in blood-lipids, BNP, concentration of FPG and FINS between the two groups. **Conclusion** Carvedilol may be a safe and effective drug in the treatment of patients with heart failure due to type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction by improving the left ventricular function and remodeling, reducing UA level. It has no influence on blood glucose and lipid metabolism.

**Key words:** diabetes mellitus; myocardial infarction; heart failure; carvedilol

糖尿病是心血管事件的独立危险因素,糖尿病患者往往有不同程度的动脉粥样硬化,在此基础上易发生心肌梗死以及心力衰竭。心肌梗死后交感神经的过度激活往往加剧心室重构、促进心功能衰竭恶化,而抑制交感神经的过度激活,能缓解或逆转心室重构。此外,糖尿病患者多伴有肾脏损害,随病情延长可出现清蛋白尿,而尿蛋白是促进肾功能恶化的重要因素,尿清蛋白的水平与恶性心血管事件包括猝死的发生率呈正相关。本研究通过卡维地洛对 2 型糖尿病并发急性心肌梗死后心力衰竭的治疗,以评价卡维地洛在该类患者治疗中的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2005 年 1 月至 2009 年 6 月本院确诊的 2 型糖尿病并发急性心肌梗死后心力衰竭患者,男 40 例,女 40 例;年龄 40~79 岁,平均(53.7±9.5)岁;2 型糖尿病的诊断标准参照 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准<sup>[1]</sup>;经病史、心电图或冠脉造影诊断为心肌梗死,发病时间在 1 周内,心脏彩超提示左心室射血分数(LVEF) $<40\%$ ,心功能 NYHA 分级 II~IV 级,II 级 30 例,III 级 42 例,IV 级 8 例。排除标准:急性感染患者;血糖控制不良;有支气管哮喘史及慢性阻塞性肺疾病者;II~

III 度房室传导阻滞及心动过缓(静息心率小于 55 次/分);病窦综合征;心源性休克或低血压(收缩压小于 90 mm Hg);严重肝肾功能不全者;对  $\alpha$  和  $\beta$  受体阻滞剂过敏者。

**1.2 药物、试剂及主要仪器** 卡维地洛(商品名达利全,上海罗氏制药有限公司生产);血管紧张素 II、血浆醛固酮放免分析盒,均为北京北方生物技术研究所产品;脑钠肽(BNP)试剂盒由美国雅培公司提供;GC-911 自动放免分析仪,中国科大中佳公司产品。

**1.3 方法** 所有患者随机分成常规治疗组和卡维地洛组,每组 40 例。常规治疗组男 20 例,女 20 例;年龄 42~79 岁,平均 63.6 岁。卡维地洛组男 21 例,女 19 例;年龄 40~77 岁,平均 64.7 岁。常规治疗组以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、利尿剂、洋地黄制剂、硝酸酯类、他汀类药物、抗凝、抗血小板、胰岛素等药物常规治疗。卡维地洛组在常规治疗的基础上加用卡维地洛,起始剂量 3.125 mg,2 次/天,最大剂量至 12.5 mg,2 次/天,总疗程 4 周。心功能 NYHA 分级 IV 级患者给予药物纠正心功能至 III 级以上后,逐渐小剂量应用卡维地洛并严密监测心功能变化。

**1.4 观察指标** 两组患者治疗前行 NYHA 心功能分级;二维

超声心动图检查,计算左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、LVEF 和心脏指数(CI)。LVEDV、LVESV 均以体表面积(BSA)校正为舒张末期容积指数(LVEDVI)和收缩末期容积指数(LVESVI);取血测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、血浆醛固酮(ALD)、BNP 和尿微量清蛋白(UA)水平。计算公式为:(1)体表面积=0.006 1×身高(cm)+0.012 8×体质量(kg)-0.152 9;(2)舒张末期容积指数=左心室舒张末期容积/体表面积;(3)收缩末期容积指数=左心室收缩末期容积/体表面积;(4)心脏指数=(左心室舒张末期容积-左心室收缩末期容积)×心率(次/分)/体表面积。治疗后 4 周再次检测上述指标。

**1.5 疗效判定** 显效:患者 NYHA 心功能分级治疗后改善 2 级或 2 级以上;有效:心功能治疗后改善 1 级;无效:心功能治疗前、后无变化或恶化。总有效率=显效率+有效率。

**1.6 统计学处理** 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较各组数据之间的差异,选用 SPSS11.0 统计软件包对数据进行处理,组间比较采用 *t* 检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验,水准取  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 患者心功能改善情况** 卡维地洛组显效率、总有效率高

于常规治疗组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗前、后心功能变化比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
常规治疗组	40	14(35.0)	16(40.0)	10(25.0)	75.0
卡维地洛组	40	23(57.5)*	13(32.5)	4(10.0)	90.0

\*:  $P<0.05$ ,与常规治疗组比较。

**2.2 治疗前、后 LVEDVI、LVESVI、LVEF、CI 变化比较** 治疗前、后两组患者 LVEDVI 和 LVESVI 均有不同程度减少( $P<0.01$ ),卡维地洛组患者 LVEDVI 较常规治疗组明显减少;两组 LVEF、CI 均有增加( $P<0.01$ ),卡维地洛组患者较常规治疗组增加明显( $P<0.01$ ),见表 2。

**2.3 治疗前、后 TC、TG、LDL-C、FPG、FINS 变化比较** 治疗前、后两组患者 FPG 较治疗前明显降低( $P<0.01$ ),其余指标无明显变化,见表 3。

**2.4 治疗前、后 AngⅡ、ALD、BNP、UA 变化比较** 治疗前、后两组患者 AngⅡ、BNP、UA 浓度均有不同程度下降,卡维地洛组下降明显( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );治疗后卡维地洛组患者 ALD 下降较常规治疗组患者明显( $P<0.01$ ),见表 4。

表 2 两组患者治疗前、后 LVEDVI、LVESVI、LVEF、CI 的比较

组别	时间	LVESVI(mL·m <sup>-2</sup> )	LVEDVI(mL·m <sup>-2</sup> )	LVEF(%)	CI(L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )
常规治疗组(n=40)	治疗前	55.2±5.07	89.2±4.77	34.6±3.97	2.73±0.027
	治疗后	38.6±3.05**	76.2±3.92**	41.4±4.28**	2.95±0.032**
卡维地洛组(n=40)	治疗前	56.8±4.97	86.6±4.97	35.6±2.41	2.77±0.029
	治疗后	35.4±4.45**	71.8±4.59**#	50.4±3.65***#	3.194±0.038***#

\*\*: $P<0.01$ ,与治疗前比较;#:  $P<0.05$ ,#:#: $P<0.01$ ,与常规治疗组治疗后比较。

表 3 两组患者治疗前、后 TC、TG、LDL-C、FPG、FINS 的比较

组别	时间	TC(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C(mmol·L <sup>-1</sup> )	FPG(mmol·L <sup>-1</sup> )	FINS(mU·L <sup>-1</sup> )
常规治疗组(n=40)	治疗前	4.86±0.39	1.83±0.69	1.95±0.69	9.8±2.4	15.3±2.82
	治疗后	4.89±0.79	1.86±0.98	1.93±0.53	7.9±3.1**	16.1±1.67
卡维地洛组(n=40)	治疗前	4.87±0.31	1.80±0.53	1.97±0.82	9.9±4.7	15.5±3.25
	治疗后	4.89±0.45	1.82±0.74	1.98±0.75	7.6±2.8**	15.82±2.31

\*\*: $P<0.01$ ,与治疗前比较。

表 4 两组患者治疗前、后 AngⅡ、ALD、BNP、UA 的比较

组别	时间	AngⅡ(ng·L <sup>-1</sup> )	ALD(ng·L <sup>-1</sup> )	BNP(μg·L <sup>-1</sup> )	UA(mg·d <sup>-1</sup> )
常规治疗组(n=40)	治疗前	150.2±13.14	189.4±16.70	850.4±48.11	55.6±11.28
	治疗后	111.4±10.43**	161.4±14.93	616.8±100.12**	38.4±4.51*
卡维地洛组(n=40)	治疗前	152.2±14.72	187.8±18.14	829.6±72.42	59.8±10.89
	治疗后	83.4±12.05***#	112.6±12.03***#	526.8±62.26**	23.6±7.09***#

\*: $P<0.05$ ,\*\*: $P<0.01$ ,与治疗前比较;#:  $P<0.05$ ,#:#: $P<0.01$ ,与常规治疗组治疗后比较。

## 3 讨论

糖尿病是冠心病的等危症,糖尿病患者存在动脉粥样硬化的基础上易发生心肌梗死,心肌梗死后发生的肾素-血管紧张素-醛固酮和交感神经系统过度激活、心肌细胞基因的异常表达以及心肌重塑往往导致患者发生不同程度的心力衰竭<sup>[1-2]</sup>。BNP 由心肌合成、分泌和储存,在左室压力和容量负荷增加时分

泌增加,是反映肾素-血管紧张素-醛固酮和交感神经系统激活的间接标志,同时还是左室重构和左室收缩功能不全的标志物。此外,糖尿病患者多有不同程度的肾血管病变,导致肾小球滤过屏障和肾小管重吸收功能减退,出现蛋白尿。尿清蛋白既是早期诊断糖尿病肾病的指标,也是促进肾功能恶化的重要因素。因此,对心肌梗死患者使用神经内分泌激素拮抗干预

治疗,可以有效延缓和逆转左心室重构,从而防止心力衰竭的进一步发展<sup>[3]</sup>。

$\beta$ 受体阻滞剂可以通过抑制肾素-血管紧张素系统及交感神经系统的过度激活、降低外周阻力、减慢心率、降低心肌耗氧量、使心肌代谢从游离脂肪酸向葡萄糖利用方向转变等途径,逆转心室重塑,改善心功能。但 $\beta$ 受体阻滞剂可能通过减少骨骼肌血流量和增加胰岛素抵抗,减弱机体对胰岛素的敏感性等途径影响糖代谢,从而限制了在糖尿病患者中的应用。而 $\alpha_1$ 受体阻滞剂可以通过扩张外周血管、增加血流量,增加骨骼肌对糖摄取利用,提高组织对胰岛素的敏感性。

在心力衰竭治疗中卡维地洛已显示出良好的效果。卡维地洛治疗心力衰竭的机制,与其全面的肾上腺素受体阻滞作用、抗氧化作用以及血管保护等作用有关<sup>[4]</sup>。卡维地洛是一种无内源拟交感活性的非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂,它能够全面阻断 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体,同时还可以选择性地阻断 $\alpha_1$ 受体。通过阻断 $\beta$ 受体,可抑制心力衰竭患者过度激活的肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统活性,降低BNP浓度,使心率减慢,心肌耗氧减少;通过阻断 $\alpha_1$ 受体,扩张外周血管,从而降低血压,减轻心脏后负荷,显著提高心力衰竭患者LVEF,改善心力衰竭患者的血流动力学。同时,高浓度的卡维地洛具有L型钙离子通道阻滞作用,通过抑制钙离子内流,降低细胞内钙离子浓度,可以减轻过度钙离子负荷对心肌的损害;同时可以减慢房室传导,延长有效不应期,降低心肌收缩力,减少心肌耗氧<sup>[5]</sup>。

目前研究认为,卡维地洛及其代谢产物具有强大的抗氧化作用,卡维地洛可以通过清除体内的氧自由基,保护心肌细胞和内皮细胞,抑制平滑肌细胞增生,延缓动脉粥样硬化的发展,减缓心室重构,从而避免心力衰竭的进一步加重<sup>[6]</sup>;卡维地洛的 $\alpha_1$ 受体阻滞作用使周围血管扩张,随着血压下降,特别是收缩压的下降,能够减少心排血量,同时扩张肾动脉和入球小动脉,改善双肾的高灌注状态;卡维地洛及其代谢产物的抗氧化作用可以保护内皮细胞和血管平滑肌细胞不受氧自由基的损伤,利于保护肾小球滤过膜的完整性,可以有效地减少尿清蛋白<sup>[7]</sup>;此外,卡维地洛还可以通过抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、应激活化蛋白激酶(SAPK)和NF $\kappa$ B激活、抑制脱氧核糖核酸载体(DNA ladder)形成等途径阻断凋亡信号转导,从而抑制心力衰竭时发生的心肌细胞凋亡<sup>[8]</sup>。

本研究显示卡维地洛组未发现明显的血糖、血脂紊乱,可能与研究中胰岛素和降脂药物的使用有关。另外,卡维地洛可同时抑制 $\alpha_1$ 、 $\beta_1$ 和 $\beta_2$ 受体,具有不同的药理学特征,可能会减轻糖尿病合并心力衰竭患者的糖脂代谢的不良反<sup>[9]</sup>。

综上所述,卡维地洛可以通过多种途径治疗心功能衰竭,它可以通过阻断肾上腺素能 $\alpha_1$ 、 $\beta_1$ 和 $\beta_2$ 受体,抑制心肌梗死后神经内分泌激素的过度激活,降低血浆内分泌激素水平;通过阻断 $\text{Ca}^{2+}$ 离子通道、抗氧化、抗凋亡、抑制心室重构等途径干预心功能衰竭的发生、发展,从而逆转2型糖尿病合并急性心肌梗死的心功能衰竭患者心室重塑,改善心脏功能。且对血脂、血糖代谢无明显影响,可以长期、安全用于伴发2型糖尿病的冠心病心功能衰竭患者,改善患者预后。

#### 参考文献:

- [1] 钱立荣. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 5-6.
- [2] Regitz V, Shug A, Fleck E. Defective myocardial carnitine metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart disease[J]. Am J Cardiol, 1990, 65(11): 755-760.
- [3] Riggs JM. Manage heart failure[J]. Nursing Critical Care, 2006, 4(1): 18-28.
- [4] Doughty RN, White HD. Carvedilol: use in chronic heart failure[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2007, 5(1): 21-31.
- [5] Nakajima T, Ma J, Iida H, et al. Inhibitory effects of carvedilol on calcium channels in vascular smooth muscle cells[J]. Jpn Heart J, 2003, 44(6): 963-978.
- [6] Greenway SC, Benson LN. The use of carvedilol in pediatric heart failure[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Target, 2006, 6(1): 35-42.
- [7] Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2004, 13(2): 163-170.
- [8] Paulus WJ. Beneficial effects of nitric oxide on cardiac, diastolic function; the flip side of the coin[J]. Heart Fail Rev, 2000, 5(4): 337-344.
- [9] Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension; a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 292(18): 2227-2236.

(收稿日期: 2010-12-18 修回日期: 2011-01-25)

(上接第 1094 页)

细胞与分子免疫学杂志, 2007, 23(6): 536-537.

- [13] 俞松山. 类风湿性关节炎患者治疗前后血清 IL-2、SIL-2R 和 TNF 的变化[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(3): 231-232.
- [14] 王秀梅, 沈敬华. 类风湿关节炎与细胞因子[J]. 内蒙古医学杂志, 2007, 39(3): 330-331.
- [15] Bijl AE, Rutterman YP, Bouwstra JK, et al. Infliximab

and methotrexate as induction therapy in patient with early rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(7): 2129-2136.

- [16] 谢希, 陈进伟, 高洁生, 等. 英夫利西单抗治疗早期难治性重症类风湿性关节炎临床研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(4): 304-307.

(收稿日期: 2010-09-10 修回日期: 2010-10-10)