

# 比索洛尔对老年永久性心房颤动并慢性心功能不全患者心肌能量代谢变化的影响

赵婷<sup>1</sup>, 侯志梅<sup>2</sup>, 刘佳<sup>1</sup> (1.新疆医科大学第六附属医院内科, 乌鲁木齐 830002; 2.新疆医科大学第二附属医院内科, 乌鲁木齐 830028)

**摘要:** 目的 观察比索洛尔对老年永久性心房颤动并慢性心功能不全患者心肌能量代谢的影响。方法 48 例老年永久性心房颤动并慢性心功能不全患者随机分成 2 组, 分别给予比索洛尔(实验组)和地高辛(对照组)治疗 12 个月, 治疗前后采用多普勒超声心动图检测并计算心肌能量消耗(MEE)及常规结构指标, 左心室收缩(LEVF、LVFS)舒张(IVRT、EDT)及整体功能指标(Tei 指标)。结果 2 组治疗前后, 左心房内径(LA)无明显变化, 与治疗前相比无统计学意义( $P>0.05$ ); 2 组患者治疗后心功能均有改善, 有统计学意义( $P<0.01$ ); 实验组与对照组相比, 在 RWT、LVMI、LVM、Tei 指数、cESS、MEE/sys、MEE/min、NT-proBNP 等指标变化明显, 具有统计学意义( $P<0.01$ )。结论 比索洛尔可改善老年永久性房颤患者左心室

作者简介: 赵婷, 女, 硕士生, 副主任医师

Tel: (0991)8917095

E-mail: starlisea@126.com

重构和心功能,可以明显降低心肌的能量消耗。

关键词:慢性房颤;心衰;超声心动图;比索洛尔;心肌能量消耗

中图分类号:R969.4

文献标志码:B

文章编号:1007-7693(2010)13-1173-05

## Effect of Bisoprolol on Myocardial Energy Expenditure(MEE) in Older Patients with Heart Failure(HF) and Chronic Fibrillation Atrial

ZHAO Ting<sup>1</sup>, HOU Zhimei<sup>2</sup>, LIU Jia<sup>1</sup>(1.Department of Obstetrics, Sixth Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China; 2.Department of Obstetrics, Second Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830028, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To observe the effect of bisoprolol on myocardial energy expenditure (MEE) in older patients with heart failure (HF) and chronic fibrillation atrial. **METHODS** Forty-eight patients with atrial fibrillation were randomly divided into two groups: the observations were added with bisoprolol and the others were added with digoxin. The whole case were lasted for 12 months. To evaluate the relationship between MEE, LEVF、LVFS、Tei with patients. **RESULTS** LA of patients were not changed in 2 groups before and after treatment ( $P>0.05$ ). To improve on heart function in 2 groups after treatment. RWT, LVMI, LVM, Tei index, cESS, MEE/sys, MEE/min, NT-proBNP were significantly higher in controls ( $P<0.01$ ). **CONCLUSION** Bisoprolol can improve the left ventricle structural remodeling and heart function and reduce myocardial energy expenditure.

**KEYWORDS:** atrial fibrillation; heart failure; echocardiography; bisoprolol; myocardial energy expenditure

心房颤动是临床常见的一类心律失常,与心力衰竭一样,随着年龄增长,其发病率逐渐升高,二者有共同的疾病基础,且相互依存,互相影响。有研究显示,心肌能量代谢异常在慢性心力衰竭发病机制中起重要作用<sup>[1-2]</sup>。心功能不全比索洛尔研究(CIBI-II)试验表明,比索洛尔治疗组病死率显著低于安慰剂组,猝死也明显减少。目前,B受体阻滞剂广泛用于房颤患者控制心率治疗,但其是否可以改善持续性房颤合并慢性心功能不全患者心肌能量代谢的影响报道罕见。本研究采用多普勒超声心动图检测心肌能量消耗(myocardial energy expenditure, MEE),分析治疗前后MEE与左心室收缩、舒张、整体功能的超声指标及N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)的变化,间接评价比索洛尔对老年永久性心房颤动并慢性心功能不全患者心肌能量代谢影响。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

非瓣膜性慢性持续性房颤合并心功能不全患者48例,病因包括冠心病、高血压、心肌病等。入选患者随机分为治疗组及对照组,每组24例。治疗组在常规治疗(ACEI/ARB、硝酸酯类、螺内酯)基础上加用比索洛尔 $2.5\sim 5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,对照组在常规治疗基础上加用地高辛 $0.125\sim 0.25\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,疗程均为12个月。入选标准:①慢性持续性房颤患者;

②NYHA II~III级,病情相对稳定;③年龄50~80岁。纳入标准:根据Framingham诊断标准诊断慢性心衰。主项:夜间阵发性呼吸困难、颈静脉怒张、肺部啰音、心脏扩大、急性肺水肿、第三心音奔马律、静脉压升高( $>1.59\text{ kPa}$ )、循环时间延长( $\geq 25\text{ s}$ )、肝颈静脉返流征阳性、治疗后5d内体重减轻 $>4.5\text{ kg}$ 。次项:踝部水肿、夜间咳嗽、劳力性呼吸困难、胸水、肺活量见底、心动过速、治疗后5d内体重减轻 $>4.5\text{ kg}$ 。同时存在2个主项或1个主项加2个次项则慢性心衰诊断成立。

#### 1.2 排除标准

①急性左心室心力衰竭或慢性心功能不全(NYHA IV级);②慢性阻塞性肺疾病或支气管哮喘;③清醒静息状态下,心率 $<60\text{ 次}\cdot\text{min}^{-1}$ ,二、三度房室传导阻滞心脏未置入永久起搏器者;④严重肝、肾功能不全;⑤恶性肿瘤;⑥受试前60d和(或)研究期间有手术、感染、急性冠状动脉综合征者;⑦左心耳有附壁血栓形成者;⑧瓣膜性心脏病。

#### 1.3 给药方法

比索洛尔组:患者在原有治疗基础上,加服比索洛尔(康忻,德国默克公司)的起始剂量为 $1.25\text{ mg}$ , $1\text{ 次}\cdot\text{d}^{-1}$ ,以后每2周调整1次,至患者最大耐受剂量,设定最大剂量为 $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ;地高辛组:患者在原有治疗基础上,予地高辛

0.125~0.25 mg, 1 次·d<sup>-1</sup>; 2 组患者的疗程均为 8~12 个月。

#### 1.4 超声心动图检测

采用德国西门子公司彩色多普勒超声诊断仪进行检测, 患者取左侧卧位, 同步记录心电图, 由有经验的心脏超声医师对受试者进行常规心脏超声检测, 使用 S3 超声探头, 探头频率 2.5 MHz, 以美国超声学会推荐的标准平面测量左心室结构指标如左心房及左心室内径(LA、LV)、左室收缩与舒张末期内径(LVIDs、LVIDd)、后壁收缩末及舒张末厚度(LVPWTs、LVPWTd)、收缩功能(LVEF、LVFS)、舒张功能(E/A、EDT、IVRT), 并计算左室质量指数:  $LVM I(g \cdot m^{-2}) = \{0.8 \times 1.04[(LVIDd + IVSTd + LVPWT)^3 - LVIDd^3] + 0.6\} / \text{体表面积}$ 。所有患者记录身高、体重以计算体表面积:  $BSA(m^2) = 0.0061 \times \text{身高}(cm) + 0.0128 \times \text{体重}(kg) - 0.1529$ 。超声心动图每一测量值均连续测量 3 个心动周期取其平均数, LVEF 用面积—长度法通过超声心动图仪机内计算机附带的 Simpson 公式软件计算出。各切面, 记录二尖瓣血流频谱。测定左心室等容收缩时间(ICT)、左心室等容舒张时间(IRT)及左心室射血时间(LVET), 计算 Tei 指数 = (ICT + IRT) / PET。

#### 1.5 MEE

表 1 2 组患者入院时基本临床情况比较

Tab 1 To compare heart texture and heart function of 2 groups

| 组别  | 年龄/岁      | 性别<br>(男:女) | 收缩压/<br>mmHg | 舒张压/<br>mmHg | 血肌酐/<br>μmol·L <sup>-1</sup> | 高血压/例 | 心肌病/例 | 冠心病/例 | 体重指数/<br>kg·m <sup>-2</sup> |
|-----|-----------|-------------|--------------|--------------|------------------------------|-------|-------|-------|-----------------------------|
| 实验组 | 65.4±12.2 | 16:8        | 126.4±15.6   | 72.31±6.6    | 90.2±18.4                    | 18    | 2     | 4     | 28.54±5.8                   |
| 对照组 | 66.4±10.2 | 14:10       | 128.1±12.2   | 73.08±4.6    | 91.4±18.4                    | 17    | 1     | 6     | 28.10±5.8                   |

#### 2.2 2 组患者心脏结构与心功能的比较

2 组治疗前后, LA 无明显变化, 与治疗前相比无明显统计学意义( $P > 0.05$ ); 2 组患者治疗后心功能均有改善, 有统计意义( $P < 0.01$ ); 实验组与对照组相比, 在左心室室壁相对厚度(RWT)、LVMI、LVM、Tei 指数、cESS、MEE/sys、MEE/min、NT-proBNP 等指标( $P < 0.01$ ), 具有统计学意义; MEE/sys、MEE/min、反映心脏整体功能的指标(Tei 指数)、左心室射血时间(LVET)等比索洛尔组下降较显著。见表 2。

#### 3 讨论

心力衰竭(heart failure, HF)是各种病因所致的心脏病的终末阶段, 也是临床上重要的致死和致残的原因之一。近年来, 国外学者提出了“能量

MEE(单位为  $\text{cal} \cdot \text{min}^{-1}$ )<sup>[3]</sup> = 左心室收缩末圆周室壁应力(circumferential end-systolic wall stress, cESS; 单位为  $\text{kdyne} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) × 左心室射血时间(LVET, 单位为 s) × 左心室每搏输出量(LVSV, 单位为 mL) × 心率 ×  $4.2 \times 10^{-4}$  (注: 1 cal = 0.004 185 J, 1  $\text{dyne} \cdot \text{cm}^{-2}$  = 0.1 Pa)。①假定左心室收缩末应力代表左心室收缩末张力的量度标准,  $cESS = \{SBP \times (LVIDs/2)^2 \times [1 + (LVIDs/2 + PETs)^2 / (LVIDs/2 + PETs/2)]\} / \{(LVIDs/2 + PETs)^2 - (LVIDs/2)^2\}$ ; ②用多普勒超声心动图测量 LVSV<sup>[4]</sup>。多普勒每搏心输出量 = 主动脉口面积 × 主动脉血流频谱积分; ③LVET 是对主动脉血流的多普勒分析得到左心室射血相的时间通过心率纠正而获得的一个指标。

#### 1.5 统计方法

所有数据由 SPSS 统计分析软件(13.0 版)处理。组间比较计量资料呈正态分布且方差齐性者行  $t$  检验, 不符合方差齐性者行近似  $t$  检验; 其余行非参数检验; 计数资料作  $\chi^2$  检验。

#### 2 结果

##### 2.1 2 组入选病例临床基本情况

2 组病例在年龄、收缩压、舒张压、血肌酐、体重指数等无明显差别, 实验组 NT-proBNP 值比对照组略高, 但无统计学意义, 对照组冠心病患者数较实验组略高。见表 1。

耗竭导致心衰”的假说<sup>[1-2]</sup>。有证据显示, 心肌能量代谢异常在心衰发病机制中起重要作用, 可作为心衰的原因, 也可能是心衰的继发后果。既往研究证明, 房颤对左心室结构及功能有一定影响, 房颤使心房在心室舒张后期主动泵血功能丧失及心室律不规则可以通过降低心排量、减少心肌供血而引起心力衰竭、左心室扩大, 甚至扩张型心肌病。因而, 积极控制心室率、改善房室重构及功能对永久性房颤患者具有极其重要的意义<sup>[5]</sup>。本研究显示, 12 个月后实验组的左房室内径均有不同程度下降, 同时 LVMI 降低, 有效地改善老年持续性房颤患者的左房室重构, 而对照组未发现类似改变。与张胜玲等研究报道相一致<sup>[6]</sup>。

表 2 2 组患者心脏结构与心功能的比较

Tab 2 To compare essential clinical condition at 2 groups

| 组别  |   | RWT                       | LVMI/g·m <sup>-2</sup>      | LVIDd/min                       | LVM/g                       | LV/mm                     | LA/mm                             | NT-proBNP<br>/pg·mL <sup>-1</sup> | LVEF/%                            |
|-----|---|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 治疗组 | 前 | 0.43±0.08                 | 109.34±32.48                | 47.20±6.41                      | 186.8±56.41                 | 48.1±6.8                  | 40.5±6.4                          | 1831.4±652.51                     | 43.70±3.14                        |
|     | 后 | 0.40±0.05 <sup>1)2)</sup> | 84.51±20.32 <sup>1)2)</sup> | 42.12±5.31 <sup>1)</sup>        | 152.4±47.43 <sup>1)2)</sup> | 43.2±4.5 <sup>1)</sup>    | 39.4±5.6                          | 854.4±546.27 <sup>1)2)</sup>      | 48.80±3.08 <sup>1)</sup>          |
| 对照组 | 前 | 0.44±0.06                 | 111.00±30.48                | 47.04±6.44                      | 185.4±47.43                 | 48.4±5.7                  | 40.7±6.2                          | 1855.4±467.35                     | 42.72±3.04                        |
|     | 后 | 0.43±0.05                 | 109.51±28.34                | 44.62±5.45                      | 163.4±47.83 <sup>1)</sup>   | 46.8±5.4                  | 40.5±6.1                          | 1018.4±584.20 <sup>1)</sup>       | 47.40±3.84 <sup>1)</sup>          |
| 组别  |   | IRT/ms                    | Tei 指数                      | cESS/<br>kdyne·cm <sup>-2</sup> | LVET/ms                     | LVSv/mL                   | MEE/sys/<br>cal·sys <sup>-1</sup> | 心率/<br>次·分 <sup>-1</sup>          | MEE/min/<br>cal·sys <sup>-1</sup> |
| 治疗组 | 前 | 106.14±23.22              | 0.61±0.19                   | 173.42±34.84                    | 271.7±34.12                 | 75.85±22.24               | 1.21±0.53                         | 80.56±14.44                       | 92.36±42.66                       |
|     | 后 | 98.80±14.55 <sup>1)</sup> | 0.46±0.20 <sup>1)2)</sup>   | 113.37±24.63 <sup>1)2)</sup>    | 244.7±34.10 <sup>1)2)</sup> | 70.81±22.54 <sup>1)</sup> | 1.12±0.41 <sup>1)2)</sup>         | 68.56±8.58 <sup>1)</sup>          | 68.42±32.16 <sup>1)2)</sup>       |
| 对照组 | 前 | 108.10±22.14              | 0.60±0.22                   | 180.22±33.71                    | 272.8±33.14                 | 74.87±21.45               | 1.24±0.51                         | 84.58±16.44                       | 92.27±42.46                       |
|     | 后 | 104.20±20.14              | 0.56±0.34                   | 163.12±27.16 <sup>1)</sup>      | 258.4±32.18 <sup>1)</sup>   | 73.81±21.22               | 1.18±0.55 <sup>1)</sup>           | 76.55±18.44 <sup>1)</sup>         | 80.48±31.60 <sup>1)</sup>         |

注：与同组治疗前比较，<sup>1)</sup>P<0.05；与对照组治疗后比较，<sup>2)</sup>P<0.01

Note: Compared with before treatment in the same group, <sup>1)</sup>P<0.05; compared with control group after treatment, <sup>2)</sup>P<0.05

有研究表明，左心室在收缩期产生的张力决定心肌氧耗，张力-时间指数(TTI)也被公认为最准确的间接心肌耗氧指数，即心肌能量消耗指数<sup>[7]</sup>，但 TTI 需要有创检查，难以在临床实践中大量应用。在本实验中，笔者采用无创超声指标 cESS 代替左心室收缩期张力、左心室收缩末应力(是指收缩末左心室单位面积心肌所承受的张力)等，上述指标可反映左心室心肌收缩力及心肌后负荷；通过脉冲多普勒分析主动脉血流测出 LVET、LVSv，于是 cESS 与 LVET 的乘积就可无创评估 TTI(张力-时间指数)。Tei 指数反映整体心脏功能，较单一反映收缩功能或舒张功能的 LVEF 和 E/A 值更敏感、准确<sup>[8]</sup>。

在本实验中发现，cESS 随左心室收缩功能逐渐降低而显著增加，LVET、LVSv 有减少趋势，心率呈上升趋势；在 2 组中，均有 NT-proBNP 下降和 LVEF 的上升，表明 2 组患者心功能在治疗后均有好转，而实验组的 NT-proBNP、MEE 下降的尤为明显，与沈安娜<sup>[9]</sup>等报道相一致。Tei 指数反映整体心脏功能，较单一反映收缩功能或舒张功能的 LVEF 和 E/A 值更敏感、准确。实验组在治疗后 Tei 指数下降明显，而对照组无此结果。本实验的结果表明在常规的 ACEI/ARB、硝酸酯类和螺内酯的基础上连用比索洛尔可以明显降低心肌的能量消耗，而对照组未观察到相似的结果，富马酸比索洛尔在降低心肌氧耗上可能的机制有：①防止心房肌细胞肥厚，提高顺应性，恢复降低的心房收缩功能，改善心房收缩功能重构；②抑制心肌凋亡，减轻肾上腺素介导的心房肌纤维化；

③抑制交感神经活性；④血压下降明显，减少心肌做功；以往的研究发现，在需哦心室收缩功能减退的患者，LVEF 降低与增加的 MEE 独立相关，增加的 MEE 也是心脏死亡事件的独立预测因子<sup>[10]</sup>。

以上表明，降低心肌能量消耗是一项涉及面较广的临床实际问题。考虑到结论的准确性，本次实验的入选患者例数较少并且高血压患者比例过高，并且心脏超声干扰因素较多，缺乏随访资料等，无疑都是回顾性研究的局限性。有关心肌能量消耗的更多深层次问题显然还有待于大规模的前瞻性研究。

#### 参考文献

- [1] TIAN R. Understanding the mtabolic phenotype of heart disease [J]. Heart Metab, 2006, (32): 5-8.
- [2] STEFAN N. The failing heart-an engine out of fuel [J]. Nend J Med, 2007, 356(11): 1104-1151.
- [3] PALMIEERI V, BELLA J N, ARNETT D K, et al. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial energy expenditure in adults with hypertension: the hupertension genetic epidemiology network study [J]. Am Herat J, 2003, 145(3): 1071-1077.
- [4] DEVEREUX R B, ROMAN M J, PARANICAS M, et al. Relations of Doppler stroke volume and its components to left ventricular stroke volume in normotensive and hypertensive American Indians: the Strong Heart Study [J]. Am J Hypertens, 1997, 10(6): 619-628.
- [5] HAGENS V E, RANCHOR A V, VAN SONDER ENE, et al. Effect of rate orrhythm control on qualty of life in persisten tatrial fibrillation. Results from the rate control versus electrical cardioversion(RACE) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, (43): 241-247.
- [6] 张盛玲, 顾水明, 丁跃有, 等. 比索洛尔对老年永久性心房颤动患者左房室重构的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 1, 25(1): 68-69.

(下转第 1192 页)

(上接第 1176 页)

- [7] SHIMIZU G, HIOTAY, KITA Y, et al. Left ventricular midwall mechanics in systemic arteric hypertension: myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy [J]. *Cerculation*, 1991, 83(5): 1676-1684.
- [8] 李越, 李岩密, 孟素云, 等. Tei 指数及相关基本参数评估不同左心功能状态的研究[J]. *中国医学影像技术*, 2005, 21(8): 1205-1208.
- [9] 沈安娜, 杜智勇, 王鹏, 等. 多普勒超声心动图检测慢性心

力衰竭患者心肌生物能量消耗水平的变化及临床意义[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(3): 209-214.

- [10] PALMIERI V, ROMAN M J, BELLA J N, et al. Pronostic implications of relations of left ventricular systolic dysfunction with body composition and myocardial enegy expenditure: the strong heart study [J]. *J Am Soc Echocardiography*, 2008, 21(1): 66-71.

收稿日期: 2010-05-17