

小剂量阿司匹林联合美托洛尔对老年慢性心力衰竭患者血液高凝和心功能的研究

吕先光¹, 吴伯祥¹, 朱 茜¹, 杨远斌¹, 李进兵², 王应立³, 徐 明⁴

1. 总后勤部广州离职干部休养所门诊部, 广州 510510
2. 广东省中医院 超声影像科, 广州 510120
3. 广州军区广州总医院 老年干部病科, 广州 510010
4. 北京大学第三医院 心内科, 北京 100191

摘 要: **目的** 探究小剂量阿司匹林联合美托洛尔治疗老年慢性心衰的临床疗效。**方法** 选取 2011 年 7 月—2013 年 7 月总后勤部广州离职干部休养所门诊部就诊的老年慢性心衰患者 84 例, 依据分层随机分组方法将患者分为治疗组与对照组, 每组 42 例, 治疗组口服小剂量阿司匹林肠溶片, 75 mg/次, 1 次/d; 同时, 口服酒石酸美托洛尔 6.25 mg/次, 2 次/d, 配合常规抗心衰治疗。对照组仅予以常规抗心衰治疗, 两组均治疗 4 周。观察两组患者治疗前后血浆 P-选择素、血管性假性血友病因子、D-二聚体水平、脑利钠肽水平及心功能改善情况。**结果** 治疗 4 周后, 两组患者血浆 P-选择素、血管性假性血友病因子和 D-二聚体水平均较治疗前有所下降, 治疗前后差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组患者的血浆 P-选择素、血管性假性血友病因子和 D-二聚体水平均低于对照组, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 1、2、3、4 周后, 两组患者脑利钠肽水平均较治疗前有所下降, 治疗前后差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者的脑利钠肽水平均低于同期对照组患者, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组和对照组的总有效率分别为 85.71%、57.14%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 小剂量阿司匹林联合美托洛尔配合标准抗心衰治疗对于老年慢性心衰患者具有较好的抗血栓形成和促进患者心功能恢复的作用, 建议临床推广使用。

关键词: 阿司匹林; 美托洛尔; 慢性心衰; 老年; 心功能

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)04-0393-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.04.016

Clinical study of low-dose aspirin combined with metoprolol on the blood coagulation and cardiac function of the elderly patients with chronic heart failure

LV Xian-guang¹, WU Bo-xiang¹, ZHU Qian¹, YANG Yuan-bin¹, LI Jin-bing², WANG Ying-li³, XU-Ming⁴

1. Clinic Department of Resthome for Retired Veterans in Guangzhou, General Logistics Department of Chinese PLA, Guangzhou 510510, China
2. Department of Ultrasonic Diagnosis, Guangdong Hospital of TCM, Guangzhou 510120, China
3. Department of Gerontology, General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Guangzhou 510010, China
4. Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of low-dose aspirin combined with metoprolol on elderly patients with chronic heart failure. **Methods** Eighty-four cases of elderly patients with chronic heart failure who came to Clinic Department of Resthome for Retired Veterans in Guangzhou from July 2011 to July 2013 for treatment were selected as the sample. The patients were divided into treatment group and control group according to stratified randomization method, and there are 42 cases in each group. The treatment group was *po* administered with low-dose aspirin enteric-coated metformin hydrochloride, once 75 mg, once daily, and combined with Metoprolol Tablets, once 6.25 mg, twice daily, along with conventional therapy, while the patients in the control group were given conventional therapy only. Both groups were treated for 4 weeks. The plasma P-selectin, von Willebrand factor, D-dimer, brain natriuretic peptide, and cardiac function improvement of the two groups were compared before and 4 weeks after the therapy.

收稿日期: 2014-03-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81070196)

作者简介: 吕先光 (1969—), 研究方向为老年病医学, 慢性心力衰竭。Tel: 13990871053 E-mail: lvxianguang115@126.com

Results After the treatment, plasma P-selectin, von Willebrand factor, and *D*-dimer were decreased, and there were significant differences before and after the treatment ($P<0.05$). After the treatment, plasma P-selectin, von Willebrand factor, and *D*-dimer of the patients in the treatment group were lower than those of the patients in the control group, and the differences between the two groups had statistical significance ($P<0.05$). Within 1–4 weeks after the treatment, brain natriuretic peptide of the patients in the two groups was decreased, and the differences before and after the treatment were statistically significant ($P<0.05$). After the treatment, the brain natriuretic peptide of the patients in the treatment group was lower than that of the patients in the control group during the same period, and the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). After the treatment, the total effective rates in the treatment and control groups were 85.71% and 57.14%. And there were significant differences between the two groups ($P<0.05$).

Conclusion Low-dose aspirin combined with metoprolol along with conventional therapy can be better at antithrombotic and promoting the recovery of cardiac function, which is worth clinical development and application.

Key words: aspirin; metoprolol; chronic heart failure; elderly; cardiac function

我国逐渐进入老龄化国家, 心血管疾病逐渐成为威胁老年人群生命健康的最大疾病, 而心血管疾病如冠心病、高血压、心肌病以及风湿性心脏病等大多数最终都会发展成慢性心力衰竭。该病极大地降低了患者的生活质量, 缩短了其生存时间, 已成为我国以及世界老年人群中的一个常见病和多发病^[1]。

近年来的研究发现老年心衰患者多有血液高凝现象, 随着心衰病程的延长, 患者血栓形成及血管栓塞的危险性也逐渐增加, 其预后十分不理想^[2]。常规治疗方案包括强心、利尿、扩血管等, 虽在临床取得了较好效果, 但缺乏对老年心衰患者血液高凝这一特点的特异性治疗。

小剂量阿司匹林通过抑制血小板的前列腺素环氧酶来减少血栓 A2 的生成, 达到抑制血小板聚集的作用, 从而减少患者血栓的形成, 这对于减少慢性心衰患者因高凝而导致的并发症具有很好的效果。美托洛尔是一种 β_1 受体阻滞剂, 对心衰患者远期预后的改善和生存率的提高有较好的作用。为探究一个更好地改善老年慢性心衰的凝血状态、远期预后及心功能的治疗方法, 在不耽误患者病情并且患者知情同意的前提下, 进行了小剂量阿司匹林联合美托洛尔治疗老年慢性心衰的研究, 取得了较好的疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

就诊于总后勤部广州离职干部休养所门诊部的 84 例老年慢性心力衰竭患者进行前瞻性研究。纳入标准: 所有老年患者均符合慢性心衰的诊断标准^[3], 具有慢性心力衰竭的症状如呼吸困难和乏力等; 患者按照纽约心脏协会分级, 均为心功能 III 级, I 级: 患者在日常生活活动中没有任何心衰症状; II 级: 患者在日常活动中出现了心衰症状如耐力下降和呼吸困难; III 级: 患者在低于日常活动的状况下出现了一些

心衰症状; IV 级: 患者在休息时也会出现一些心衰症状^[3]。患者无危及生命的并发症; 患者无肺部及胃肠道的感染等除心血管疾病外的其他感染性疾病。所有患者均知晓病情和治疗方案, 并签署知情同意书。

排除标准: 患者一般情况不好, 有危及生命的严重并发症; 患有恶性肿瘤并且出现恶病质等; 近期做过手术; 近期出现过脑部血管疾病; 患者意识模糊无法配合医嘱服药。参与本次研究的 84 例患者中, 男 52 例, 女 32 例, 年龄 60~74 岁, 平均年龄 (67.2 ± 6.4) 岁; 平均慢性心衰病程 (6.4 ± 2.9) 年。

1.2 药物

阿司匹林肠溶片由陕西白鹿制药股份有限公司生产, 批号 20110514、20121204, 规格为 25 mg/片; 酒石酸美托洛尔片由瑞典阿斯利康公司生产, 批号为 20110610, 规格为 25 mg/片; 地高辛片由上海信谊药厂有限公司生产, 批号 20110418、20120926, 规格 0.25 mg/片。

1.3 分组和治疗方法

根据分层随机分组方法随机分为治疗组 (42 例) 和对照组 (42 例), 治疗组男 24 例, 女 18 例, 年龄 60~74 岁, 平均年龄 (67.4 ± 6.8) 岁, 平均体质量 (63.8 ± 10.4) kg, 平均病程 (6.2 ± 3.1) 年; 对照组患者男 28 例, 女 14 例, 年龄 61~73 岁, 平均年龄 (66.9 ± 5.9) 岁, 平均体质量 (64.5 ± 9.5) kg, 平均病程 (6.6 ± 2.8) 年, 两组患者的性别组成、年龄、体质量、病程比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组均进行常规抗心衰治疗, 包括血管紧张素转换酶抑制剂单用或加用利尿剂, 同时配合使用地高辛片 0.125~0.25 mg/d^[4]。治疗组患者在此常规治疗的基础上加用小剂量阿司匹林肠溶片 75 mg/d, 同时加用酒石酸美托洛尔片, 6.25 mg/次, 2 次/d。两组患者均治疗 4 周。

1.4 检测项目和方法

分别于治疗前、治疗后抽取患者静脉血 2 mL 用 109 mmol/L 枸橼酸钠作抗凝剂, 抽血比例为 1:9, 2 500 r/min 离心 10 min 分离血浆, 采用 Stago 全自动血凝仪及配套试剂检测血浆血管性假性血友病因子及血浆 D-二聚体水平。于治疗前后患者空腹抽取静脉血 1 mL 用酶免疫法检测血浆 P-选择素。分别于治疗前、治疗 1、2、3、4 周后取患者静脉血 2 mL 用酶免疫法检测脑利钠肽水平。

1.5 疗效判定^[5]

两组均在治疗 4 周后根据纽约心脏协会心功能分级统一标准进行疗效评定, 显效: 心功能改善 2 级以上; 有效: 心功能改善 1 级; 无效: 心功能没有改善甚至恶化加重或因心衰加重死亡者。

总有效率=(显效+有效)/患者总数

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无恶心、上腹部不适、皮疹、哮喘及血管神经性水肿等症状, 有无外周血管痉挛、疲乏、眩晕及关节痛等症状。

1.7 统计学处理

所有数据采用 SPSS 12.0 软件进行处理, 计量资料采用两独立样本 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 比较两组血浆 P-选择素、血管性假性血友病因子和 D-二聚体水平

治疗前, 两组患者血浆 P-选择素、血管性假性血友病因子及 D-二聚体水平差异无统计学意义。治疗 4 周后, 两组患者血浆 P-选择素、血管

性假性血友病因子和 D-二聚体水平均较治疗前有所下降, 3 个指标治疗前后的差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后治疗组患者的血浆 P-选择素、血管性假性血友病因子和 D-二聚体水平均显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 比较两组患者脑利钠肽水平

治疗前, 两组患者的脑利钠肽水平差异无统计学意义。治疗 1、2、3、4 周后, 两组患者脑利钠肽水平均较治疗前有所下降, 治疗前后差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 治疗组患者的脑利钠肽水平均低于同期对照组患者, 两组差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者临床疗效的比较

治疗后, 治疗组患者显效 19 例, 有效 17 例, 总有效率 85.71%; 对照组患者显效 10 例, 有效 14 例, 总有效率 57.14%。两组总有效率比较, 治疗组高于对照组, 两组差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 不良反应

两组患者在治疗过程中均无不良反应发生。

3 讨论

慢性心力衰竭在我国以及世界范围内较为多见, 同时随着我国以及世界范围内的老龄化现象加重, 慢性心力衰竭正逐渐作为各种心血管疾病的最终形式, 严重影响着老年人群的健康和生命安全^[6]。慢性心衰是有多种病因导致的, 如我国常见的心风病、高血压、心肌病以及冠心病等, 其常见症状为

表 1 两组患者血浆 P-选择素、血管性假性血友病因子及 D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=42$)

Table 1 Comparison on plasma P-selectin, von willebrand factor, and D-dimer of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=42$)

组别	P-选择素/(g·L ⁻¹)		血管性假性血友病因子/%		D-二聚体/(mg·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	21.42±3.88	5.98±3.11 ^{*▲}	174.02±25.41	135.45±23.46 ^{*▲}	0.85±0.19	0.51±0.23 ^{*▲}
对照	21.18±3.99	17.62±4.85 [*]	172.56±24.38	156.32±20.41 [*]	0.84±0.21	0.74±0.15 [*]

与同组治疗前比较: ^{*} $P<0.05$; 与对照组比较: [▲] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group

表 2 两组患者脑利钠肽水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=42$)

Table 2 Comparison on brain natriuretic peptide between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=42$)

组别	脑利钠肽/(ng·L ⁻¹)				
	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 3 周	治疗 4 周
治疗	314.42±23.53	258.85±16.75 ^{*▲}	214.39±20.47 ^{*▲}	159.63±17.28 ^{*▲}	121.17±18.98 ^{*▲}
对照	313.58±22.49	288.15±19.58 [*]	259.16±19.73 [*]	219.47±18.69 [*]	189.48±19.36 [*]

与同组治疗前比较: ^{*} $P<0.05$; 与对照组比较: [▲] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group

表 3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	19	17	6	85.71 [*]
治疗	42	10	14	18	57.14

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs control group

乏力、运动耐力下降、呼吸困难及水钠储溜等, 这些症状与由此带来的心理疾病如抑郁等, 严重影响老年人群的生活质量并且极大缩短了他们的生存时间^[7]。老年人的血液大多处于高凝状态, 心衰进一步加重了由于高凝带来的血栓形成与血管栓塞等状况, 可堵塞患者心脑血管, 从而带来极其严重的相关系统并发症^[8]。因此, 如何解决老年心衰患者血液高凝状态, 改善患者远期心功能成为了临床治疗老年慢性心衰的重中之重。

当前对于老年慢性心衰的治疗大多停留在强心、利尿、扩血管及加用血管紧张素转换酶抑制剂等传统药物上, 虽然随着血管紧张素转换酶抑制剂这种针对心室重塑的药物的运用, 临床上患者的心功能改善情况大有好转, 患者的生存寿命也得到了很大的提高, 但仍缺乏针对老年心衰患者血液高凝这个问题的治疗, 并且对已达到心功能Ⅲ级的老年心衰患者, 心室重塑大多已不可逆转, 单纯的血管紧张素转换酶抑制剂并不能很有效的改善患者的心功能。而采用小剂量阿司匹林联合美托洛尔配合常规治疗则很有效的解决了这两大问题。小剂量阿司匹林对高凝血液具有较好的抗凝作用, 同时配合美托洛尔则能显著降低脑利钠肽, 该指标的降低被公认为是心功能改善的标志^[9]。

小剂量阿司匹林通过抑制前列腺素环氧酶来减少血栓烷 A₂ 的生成, 从而使老年心衰患者的血浆 P-选择素、血浆血管性假性血友病因子及血浆 D-二聚体水平明显下降, 而这 3 项指标是临床上检测患者血管内皮完整及凝血的最常用的标志物。这说明小剂量阿司匹林能有效改善老年心衰患者血液的高凝状态, 降低患者并发血栓形成的危险。而联合美托洛尔则能通过抑制 β_1 受体降低患者的心交感紧张, 使心脏舒缩功能好转, 尤其是对于心功能Ⅱ级以上的患者, 适当的 β_1 受体阻滞剂能有效改善患者的心功能, 延长患者的生命, 并提高其生

活质量, 有效的改善患者的预后, 特别是对于老年患者更是如此, 这与国内外的研究一致^[10]。

综上所述, 应用小剂量阿司匹林联合美托洛尔配合常规心衰治疗能改善老年慢性心衰患者的血液高凝情况以及患者的心功能, 建议临床有效的推广应用。

参考文献

- [1] Homma S, Thompson J L, Pullicino P M, *et al.* Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(20): 1859-1869.
- [2] Lip G Y, Ponikowski P, Andreotti F, *et al.* Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A Joint Consensus Document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(7): 681-695.
- [3] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 652.
- [4] 范梅贞, 丁福祥, 刘同库, 等. 坎地沙坦和美托洛尔对老年心衰患者血浆内皮素和脑钠肽及心功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(20): 5132-5133.
- [5] 李江津, 田晓沂, 杨 静, 等. 监测血浆 BNP 对中、重度心衰患者合理应用 β_1 受体阻滞剂的指导价值 [J]. 江苏医药, 2011, 37(14): 1680-1682.
- [6] 张景宝. 美托洛尔联合培哚普利对慢性心力衰竭患者心功能的影响 [J]. 安徽医药, 2012, 16(10): 1512-1513.
- [7] 匡晓晖. 慢性心力衰竭的抗凝治疗 [J]. 医学综述, 2013, 19(4): 652-656.
- [8] 卢 新, 于大勇, 任平香, 等. 老年急性危重心衰患者与慢性心功能衰竭患者钠尿肽的比较 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(31): 83-85.
- [9] 马 睿, 任 静, 门剑龙, 等. 慢性心力衰竭患者凝血功能的研究 [J]. 天津医药, 2013, 41(1): 65-66.
- [10] 裴志勇, 赵玉生, 李佳月, 等. 慢性心力衰竭住院患者病因学及近期预后的 15 年变迁 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(5): 434-439.