

## 曲美他嗪对扩张型心肌病患者 NT-proBNP 水平及心功能的影响

卫莉玲<sup>1</sup>, 庞羽<sup>2</sup>

1. 雅安职业技术学院附属医院, 四川 雅安 625000

2. 四川绵竹市人民医院, 四川 绵竹 618200

**摘要:** **目的** 探讨曲美他嗪结合常规抗心衰疗法治疗扩张型心肌病的临床效果及对患者心功能的影响作用。**方法** 回顾性分析雅安职业技术学院附属医院心血管内科 2013 年 5 月—2014 年 9 月治疗的 109 例扩张型心肌病患者的临床资料, 其中 62 例患者采用常规抗心衰疗法治疗 (常规组), 47 例患者加用曲美他嗪 20 mg, 3 次/d (曲美他嗪组), 两组患者均连续治疗 3 个月。采用 NYHA 标准对两组患者治疗结束后的心功能进行评价并比较; 对比两组患者治疗前后的超声心动图指标的变化情况; 对比两组患者治疗前后的血浆 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 的变化情况。**结果** 治疗后曲美他嗪组患者的 NYHA 分级与常规组比较差异具有统计学意义, 曲美他嗪组的 I 级、II 级心功能患者率高于常规组 ( $P < 0.05$ )。治疗前, 曲美他嗪组和常规组患者的 LVEF%、LVEDd、EDV、ESV、FS 测定值差异无统计学意义; 治疗后, 曲美他嗪组患者的 LVEF%、LVEDd、EDV、ESV、FS 测定值显著的优于常规组患者 ( $P < 0.05$ )。治疗前, 曲美他嗪组和常规组患者的 NT-proBNP 水平差异无统计学意义; 治疗后, 曲美他嗪组患者的 NT-proBNP 水平显著的低于常规组患者 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 曲美他嗪组患者的显效率 42.55% 高于常规组的 27.42%、无效率 4.26% 低于常规值的 14.52%, 治疗后曲美他嗪组的疗效优于常规组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 曲美他嗪结合常规抗心衰疗法治疗扩张型心肌病能够进一步改善患者的心功能, 降低 NT-proBNP 水平。

**关键词:** 曲美他嗪; 心衰; 扩张性心肌病; 心功能; N 末端脑钠肽前体

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)06-1020-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.020

## Effect of Sibutramine trimetazidine on NT-proBNP level and heart function in patients with dilated cardiomyopathy

WEI Li-ling<sup>1</sup>, PANG Yu<sup>2</sup>

1. Affiliated Hospital of Ya'an Vocational College, Ya'an 625000, China

2. Mianzhu City People's Hospital of Sichuan, Mianzhu 618200, China

**Abstract: Objective** To discuss the clinical effect and influence of Sibutramine trimetazidine combined with routine anti heart failure therapy on the cardiac function of the patients with dilated cardiomyopathy. **Methods** A retrospective analysis of dilated cardiomyopathy patients (109 cases) in Vasculocardiology Department of Affiliated Hospital of Ya'an Vocational College from May 2013 to September 2014, in which 62 patients were treated with conventional anti-heart failure therapy (conventional group), 47 patients plus song TMZ 20 mg, 3 times/d (trimetazidine group), patients were treated for 3 consecutive months, and the clinical effects were compared. **Results** After treatment, the NYHA classification of Sibutramine trimetazidine group was statistically significant compared with conventional treatment group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, LVEF%, LVEDd, EDV, ESV, and FS of patients in Sibutramine trimetazidine group and conventional group had no significant difference; After treatment, LVEF%, LVEDd, EDV, ESV, and FS of patients in Sibutramine trimetazidine group were significantly superior to the patients in conventional group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, the difference of NT-proBNP level between Sibutramine trimetazidine group and conventional group was not statistically significant; After treatment, the NT-proBNP level in Sibutramine trimetazidine group was significantly lower than conventional group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the significant efficiency in Sibutramine trimetazidine group (42.55%) was higher than that (27.42%) in conventional group, and the inefficiency in Sibutramine trimetazidine group was 4.26%, lower than conventional group of 14.52%. After treatment the efficacy of in Sibutramine trimetazidine group was better than the conventional group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Sibutramine trimetazidine combined with conventional anti-heart failure therapy for dilated cardiomyopathy can further improve cardiac function and reduce the level of NT-proBNP.

**Key words:** Sibutramine trimetazidine; dilated cardiomyopathy; heart failure; cardiac function; NT-proBNP

收稿日期: 2016-03-27

作者简介: 卫莉玲 (1968—), 女, 副主任医师, 本科, 研究方向为心血管内科。Tel: 13678351052 E-mail: ssm3579@163.com

扩张型心肌病 (dilated cardio myopathy, DCM) 是一种原因未明的原发性心肌疾病, 本病的特征为左或右心室或双侧心室扩大, 并伴有左心室收缩功能减退, 伴或不伴充血性心力衰竭。室性或房性心律失常多见, 病情呈进行性加重, 死亡可发生于疾病的任何阶段。III 度房室传导阻滞、房颤以及室性心律失常是 DCM 中晚期死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。DCM 是心力衰竭的病因之一, 临床治疗包括洋地黄制剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂等, 但相关临床回顾性研究表明, 传统的抗心力衰竭的治疗效果有限, 虽然短期内 DCM 患者的心脏射血分数以及心肌缺血症状可以明显改善<sup>[2]</sup>, 但心肌细胞的能量代谢障碍仍然较明显, 中长期的心功能指标改善不佳<sup>[3]</sup>。本次研究首次探讨了在常规心力衰竭治疗的基础上联合曲美他嗪治疗的临床效果, 进一步揭示其对于患者心肌细胞能量代谢以及心室壁病理改变的影响, 为 DCM 的治疗提供新的选择。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 纳入排除标准

**1.1.1 纳入标准** (1) DCM 患者的诊断依据美国心脏病协会/美国心脏病学会 (AHA/ACC) 的诊断标准<sup>[4]</sup>, 其中心力衰竭程度依据纽约心脏病协会 (NYHA) 标准分为 II ~ IV 级患者; (2) 患者的左室射血分数 (LVEF%) < 40% 或 A 峰 E 峰流速比值 (E/A) < 1; (3) 在雅安职业技术学院附属医院心内科医师的指导下进行规律性服药治疗; (4) 治疗前取得患者的知情同意, 治疗记录保存完整。

**1.1.2 排除标准** (1) 心脏瓣膜病变引起的心力衰竭的患者; (2) 合并严重肺部疾病、感染的患者; (3) 合并骨关节运动性疾病的患者; (4) 合并贫血、免疫性疾病、肝肾功能更障碍性疾病的患者。

### 1.2 研究对象

选取雅安职业技术学院附属医院心血管内科 2013 年 5 月—2014 年 9 月治疗的 109 例 DCM 患者, 依据治疗方法分为常规组 62 例和曲美他嗪组 47 例患者。

常规组 62 例患者, 年龄 53~77 岁, 平均年龄 (63.8±8.1) 岁, 其中男 38 例、女 25 例, 平均病程 (36±12) 个月, 收缩压 (106.1±10.2) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、舒张压 (63.7±8.5) mmHg, NYHA 心功能分级: II 级 16 例、III 级 31 例、IV 级 15 例。曲美他嗪组 47 例患者, 年龄 51~79 岁, 平

均年龄 (64.1±9.5) 岁, 其中男 30 例、女 17 例, 平均病程 (32±11) 个月, 收缩压 (104.2±9.8) mmHg、舒张压 (62.5±9.0) mmHg, NYHA 心功能分级: II 级 11 例、III 级 28 例、IV 级 8 例。两组患者的上述各项资料差异无统计学意义, 具有可比性。

### 1.3 治疗方法

两组患者均给予地高辛片 (赛诺菲制药有限公司, 规格 0.25 mg, 批号 20120611) 治疗, 每次 1 片, 每日 1 次; 依那普利 (上海现代制药股份有限公司, 规格 10 mg, 批号 013H38219) 10 mg, 每日 1 次, 同时两组患者均给予消除诱因、休息、吸氧、镇静等常规治疗, 并给予利尿剂以及醛固酮类药物治疗。曲美他嗪组在常规组的基础上联合进行曲美他嗪 (施维雅制药有限公司, 规格 20 mg, 批号 20H540565) 口服, 20 mg/次, 每日 3 次。两组患者均连续治疗 3 个月。

### 1.4 疗效评价

显效为患者的心功能改善至少 2 级, 临床症状显著的好转或者消失; 有效为患者的心功能改善 1 级, 临床症状有所好转; 无效为未达上述标准。

有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

采用 NYHA 标准对两组患者治疗结束后的心功能进行评价并进行比较; 对比两组患者治疗前后的超声心动图指标: 左室射血分数 (LVEF%)、左室舒张末期内径 (LVEDd)、左室舒张末期容积 (EDV)、左室收缩末期容积 (ESV)、左心室短轴缩短率 (FS) 的变化情况。

对比两组患者治疗前后的血浆 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)。

### 1.6 统计学方法

数据分析在 SAS9.3 软件包中处理, 正态分布的计量指标采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用  $t$  检验; 等级计数资料比较采用秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗后的心功能变化

治疗后曲美他嗪组患者的心功能 NYHA 分级与常规组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 曲美他嗪组的 I 级、II 级心功能患者率高于常规组, III 级、IV 级心功能患者率低于常规组 (表 1)。

### 2.2 两组患者治疗前后的超声心动图指标比较

治疗前, 曲美他嗪组和常规组患者的 LVEF%、LVEDd、EDV、ESV、FS 测定值差异无统计学意义;

治疗后, 两组患者的 LVEF%、LVEDd、EDV、ESV、FS 测定值较本组治疗前均显著的改善 ( $P < 0.001$ ), 曲美他嗪组患者的 LVEF%、LVEDd、EDV、ESV、FS 测定值显著优于常规组患者 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组患者治疗后的心功能变化

Table 1 Changes of cardiac function after treatment in two groups

组别	n/例	I 级		II 级		III 级		IV 级	
		例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%
常规	62	11	17.74	25	40.32	20	32.26	6	9.68
曲美他嗪	47	12	25.53*	25	53.19*	8	17.02*	2	4.26*

与常规组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs normal group

表 2 两组患者治疗前后的超声心动图指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of echocardiography indexes before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	观察时间	LVEF/%	LVEDd/mm	EDV/mL	ESV/mL	FS/%
常规	47	治疗前	35.8±3.7	61.1±3.9	213.6±35.8	133.7±27.4	18.1±3.4
		治疗后	43.0±4.3***	57.0±3.5***	180.4±29.5***	97.2±20.5***	22.6±3.8***
曲美他嗪	62	治疗前	36.2±3.5	62.3±4.1	218.9±39.9	138.9±25.3	17.4±3.1
		治疗后	48.1±4.0***#	54.0±3.1***#	163.2±27.1***#	85.2±19.7***#	25.3±4.2***#

与同组治疗前比较: \*\*\* $P < 0.001$ ; 与常规组治疗后比较: # $P < 0.05$

\*\*\* $P < 0.001$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs normal group after treatment

### 2.3 两组患者治疗前后的 NT-proBNP 比较

治疗前, 曲美他嗪组和常规组患者的 NT-proBNP 水平差异无统计学意义; 治疗后, 两组患者的 NT-proBNP 水平较本组治疗前均显著的降低 ( $P < 0.001$ ), 曲美他嗪组患者的 NT-proBNP 水平显著低于常规组患者 ( $P < 0.001$ ), 见表 3。

### 2.4 两组患者临床效果比较

治疗后, 曲美他嗪组患者的显效率 42.55% 高于常规组的 27.42%、无效率 4.26% 低于常规组的 14.52%, 治疗后曲美他嗪组的疗效优于常规组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 不良反应观察

曲美他嗪组治疗初期有 2 例患者发生轻微的头晕、2 例出现食欲不振, 常规组有 1 例出现轻度心率加快, 2 例出现头晕, 但均未影响治疗, 持续用药后上述症状均自行缓解。

表 3 两组患者治疗前后的 NT-proBNP 比较

Table 3 Comparison of NT-proBNP before and after treatment between two groups

组别	n/例	NT-proBNP/(ng·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后
常规	62	4 691.3±911.5	3 275.4±791.8***
曲美他嗪	47	4 728.5±896.3	2 614.0±622.5***###

与同组治疗前比较: \*\*\* $P < 0.001$ ; 与常规组治疗后比较: ### $P < 0.001$

\*\*\* $P < 0.001$  vs same group before treatment; ### $P < 0.001$  vs normal group after treatment

表 4 两组患者临床效果比较

Table 4 Comparison of clinical effects between two groups of patients

组别	n/例	显效		有效		无效		总有效率/%
		例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	
常规	62	17	27.42	36	58.06	9	14.52	85.48
曲美他嗪	47	20	42.55*	24	51.06	2	4.26*	93.62*

与常规组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs normal group

### 3 讨论

DCM 的发病病因与肠道病毒或巨细胞病毒有关, 同时常染色体隐性遗传、线粒体和 X 连锁遗传也参与到了 DCM 的发生过程。DCM 起病多缓慢, 有时可达 10 年以上, 症状以充血性心力衰竭为主, 病情发展至晚期时轻度活动或休息时也有气短, 或有夜间阵发性呼吸困难。体检可见心率加速, 心尖搏动向左下移位, 可有抬举性搏动。通过彩色多普勒超声诊断 DCM 后, 临床上对于急症患者主要采用洋地黄类药物、ACEI 类药物以及利尿剂进行一线抗心衰治疗, 必要时联合醛固酮以及硝普钠等降压药物改善远期预后<sup>[5-6]</sup>。在临床实践中发现改善心肌细胞收缩力以及降压药物的治疗, 虽然可以在 3~7 d 内增加 LEVF, 改善胸前区疼痛、气喘以及心慌等心衰症状, 但停药后 DCM 的疾病缓解率不足 45%, 其中 15% 的患者出院 7 d 内可因为心律失常

常诱导心力衰竭的急性发作,增加再次入院率或者院外病死率<sup>[7]</sup>。DCM的特征性改变是心室壁的厚度增加、心腔容积减小,同时病理生理学特点表现为明显的心肌细胞能量代谢紊乱。曲美他嗪可以改善心肌能量代谢,尤其是抑制游离脂肪酸氧化,加强心肌葡萄糖代谢有利于减轻心肌缺血引起的组织损伤,改善心肌功能<sup>[8]</sup>。本次研究重在探讨联合治疗对于DCM心功能的改善以及心室壁相关超声检测指标的影响。

心功能NYHA分级是评估患者心功能储备能力的重要指标,观察组患者经过联合治疗后心功能改善较为明显,其中I级以及II级NYHA分级患者的比例明显增加,提示了联合曲美他嗪治疗对于心功能的整体改善效果。LVEDd、EDV、ESV是评估DCM患者病情严重程度的重要指标<sup>[9]</sup>,DCM患者LVEDd、EDV、ESV等均不同程度的下降,其中LVEDd、EDV每下降15 mL,DCM患者6个月内的病死率可增加5%,洋地黄以及ACEI治疗的总体有效率可下降7%~8%。曲美他嗪组患者的LVEF%、LVEDd、EDV、ESV、FS测定值显著的优于常规组患者,说明联合使用曲美他嗪治疗可以在提高射血分数的基础上,进一步改善心肌细胞能量代谢,减轻心室壁的进一步增厚或者心肌细胞的间质成分增生,改善心功能。Haliloglu等<sup>[10-11]</sup>在探讨利尿剂联合洋地黄类药物不同治疗不同类型心肌病导致的心衰患者的临床资料后发现,联合15 mg/d的曲美他嗪治疗,可以降低心室壁后壁的厚度,并改善左侧心室流出道的狭窄。曲美他嗪可以提高氧的利用度,产生更多的高能磷酸键,以缓解心肌缺血症状,并使得脂肪酸代谢产生的乙酰辅酶A减少,从而刺激丙酮酸脱氢酶,促进葡萄糖代谢,进而改善心室壁细胞的病理代谢状态,减轻心肌增厚、改善心室壁顺应性。NT-proBNP是反应DCM患者心室壁顺应性的重要指标,DCM患者中NT-proBNP的上升往往提示远期预后或者中位生存时间的恶化<sup>[12]</sup>,曲美他嗪组患者的NT-proBNP水平显著的低于常规组患者,治疗后观察组的NT-proBNP可下降至(2 614.0±622.5) ng/L,提示曲美他嗪对于DCM患者心肌顺应性的改善。然而,本次研究在探讨曲美他嗪的治疗效果中,并未探讨心肌细胞线粒体或者ATP酶的代谢情况,未充分揭示曲美他嗪对于心肌细胞代谢的整体影响,存在一定的不足。

综上所述,联合曲美他嗪治疗扩张型心肌病可

以显著改善患者的心功能,抑制心室壁增厚,同时对于心肌细胞分泌的NT-proBNP具有明显的抑制作用,其对于DCM患者的长期改善效果较为明显,具有潜在的临床应用研究价值。

#### 参考文献

- [1] 李发有, 范洁. 肌联蛋白基因截断突变致家族性扩张型心肌病的研究进展 [J]. 中国循环杂志, 2015, 23(07): 715-718.
- [2] 孙凯, 李文玲, 朱力, 等. MRI对肥厚型心肌病左右心室整体功能变化的研究 [J]. 磁共振成像, 2015, 6(2): 120-124.
- [3] 桑文凤, 桑桂梅, 赵习德. 曲美他嗪对老年缺血性心脏病患者缺血心肌的能量代谢及心脏功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 23(04): 915-917.
- [4] 巫雪飞, 黄燕, 房晓楠, 等. 扩张型心脏病患者经标准药物治疗后左心室射血分数恢复正常的发生率及预测因素分析 [J]. 中国循环杂志, 2015, 44(05): 417-421.
- [5] 谭惠芬, 韩凤珍, 吴玉娟. 不同β-受体阻滞剂治疗心室收缩不同步特发性扩张型心肌病的临床疗效 [J]. 重庆医学, 2015, 28(06): 780-782.
- [6] 王道宇, 汪蕾, 杨勇, 等. 扩张型心脏病右心室心肌葡萄糖代谢与右心功能的相关性研究 [J]. 中国循环杂志, 2015, 21(08): 762-765.
- [7] 张文明, 王学松, 王秀红, 等. 扩张型心脏病患者血清差异蛋白表达及蛋白生物标志物研究 [J]. 中华地方病学杂志, 2015, 34(9): 666-670.
- [8] Okada K, Naito A T, Higo T, et al. Wnt/beta-Catenin signaling contributes to skeletal myopathy in heart failure via direct interaction with forkhead box O [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(4): 799-808.
- [9] 卢小军, 高山, 徐映, 等. MRI多技术扫描在缺血性心肌病患者中运用 [J]. 现代仪器与医疗, 2015, 28(04): 13-15.
- [10] Brodehl A, Dieding M, Biere N, et al. Functional characterization of the novel DES mutation p.L136P associated with dilated cardiomyopathy reveals a dominant filament assembly defect [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 23(05): 12-15.
- [11] Haliloglu G, Talim B, Sel C G, et al. Clinical characteristics of megaconial congenital muscular dystrophy due to choline kinase beta gene defects in a series of 15 patients [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2015, 38(6): 1099-1108.
- [12] Hashimoto M, Sakaguchi H, Sadanaga M. Anesthetic Management for Endoscopic Sinus Surgery in a Patient with Transplanted Heart--A Case Report [J]. *Masui*, 2015, 64(2): 160-163.