

比索洛尔不同服用时间对慢性心衰患者心率和神经内分泌因子昼夜节律的影响

张 岚

西安北车医院 内科, 陕西 西安 710086

摘要: **目的** 探讨比索洛尔不同服用时间对慢性心衰患者心率和神经内分泌因子昼夜节律的影响。**方法** 入选 96 例慢性心衰患者和 50 例健康者分别作为研究组与对照组, 同时根据比索洛尔不同服药时间将研究组分成日间服药组 (7:00~8:00) 与夜间服药组 (19:00~20:00), 每组 48 例。比较研究组与对照组间的动态心电图结果、血浆去甲肾上腺素 (NE)、血管紧张素 II (Ang II)、醛固酮及肾上腺素水平, 以及 2 个亚组治疗前后上述指标的变化。**结果** 与对照组比较, 研究组 24 h 心率明显加快, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 夜昼心率比值增大, 非杓型心率比例明显增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); NE、AngII、醛固酮、肾上腺素水平明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组神经内分泌因子不存在昼夜节律。与治疗前比较, 日间服药组和夜间服药组 24 h 心率均明显减慢, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 夜昼心率比值下降, 非杓型心率比例降低, NE、AngII、醛固酮、肾上腺素水平均明显降低, 组内差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 组间比较均无明显差异, 且均未恢复昼夜节律。**结论** 慢性心衰患者心率和神经内分泌因子的昼夜节律消失, 夜间服用比索洛尔较日间服用并不会明显恢复其心率和神经内分泌因子的昼夜节律。

关键词: 比索洛尔; 慢性心衰; 心率; 神经内分泌因子; 昼夜节律

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)11-1597-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.013

Effects of bisoprolol different taking time on circadian rhythm of heart rate and neuroendocrine factors in patients with chronic heart failure

ZHANG Lan

Internal Department, Xi'an Beiche Hospital, Xi'an 710086, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of bisoprolol different taking time on circadian rhythm of heart rate and neuroendocrine factors in patients with chronic heart failure. **Methods** A total of 96 patients with chronic heart failure and 50 healthy subjects were enrolled as the case group and the control group, and the case group were divided into day taking medicine group (7:00—8:00) and night taking medicine group (19:00—20:00) according to different administration time of bisoprolol, 48 cases in each group. The dynamic ECG results, plasma norepinephrine (NE), angiotensin II (Ang II), aldosterone and epinephrine levels were compared between the case group and the control group, and the changes of the above indexes before and after treatment were compared between the 2 subgroups. **Results** Compared with the control group, in the case group, the heart rate of 24 h was significantly accelerated ($P < 0.05$). The ratio of heart day and night rate increased, and non dipper heart rate increased significantly ($P < 0.05$); the levels of NE, AngII, aldosterone and epinephrine increased significantly ($P < 0.05$), and there was no circadian rhythm in the neuroendocrine factors in the case group ($P > 0.01$). Compared with the before treatment, the heart rate of 24 h were significantly slower in the day taking medicine group and the night taking medicine group ($P < 0.05$), the rate of heart rate decreased day and night, non dipper heart rate reduction, the levels of NE, AngII, aldosterone and epinephrine decreased obviously ($P < 0.05$), and the circadian rhythm was not recovered ($P > 0.01$). **Conclusion** Circadian rhythms of heart rate and neuroendocrine factors disappear in patients with chronic heart failure, and taking bisoprolol at night do not significantly restore the circadian rhythm of heart rate and neuroendocrine factors compared with those taken during the day.

Key words: bisoprolol; chronic heart failure; heart rate; neuroendocrine factors; circadian rhythm

收稿日期: 2017-07-03

作者简介: 张 岚 (1981—), 女, 河北人, 本科, 主治医师, 研究方向为心血管内科。Tel: 13892859831 E-mail: zhanglan_1981@163.com

心力衰竭(以下简称心衰)是各种心脏疾病的终末阶段,死亡率高。研究指出,心率的昼夜节律与心血管死亡有着紧密关系^[1],心衰患者心率昼夜节律异常,夜间心率不仅不减缓反倒持续加快,导致心脏负荷加重,从而引起心肌损伤^[2]。神经内分泌系统活动异常在慢性心衰发病过程中发挥了重要作用,目前针对神经内分泌因素来对慢性心衰进行治疗的效果不错,但仍有部分患者在清晨或夜间出现心衰症状加重甚至猝死。有学者指出其中的原因可能与清晨或夜间交感神经兴奋,增强肾素血管紧张素系统(RAS)的活性有一定关系^[3]。因此,就像高血压那样根据血压昼夜节律决定合理的用药时间,心衰患者是否也可根据心率和神经内分泌因子的昼夜形态决定最佳的用药时间,研究显示,睡前服用比索洛尔比清晨服用能更有效地减少药效损失且阻止昼夜血压比值下降,提示睡前是服用比索洛尔的最佳时间^[4]。但目前对夜间服用比索洛尔是否可更有效地抑制夜间心率和夜间、清晨的RAS活性仍不明确。为此,本研究采用余弦分析法分析慢性心衰患者神经内分泌因子昼夜节律及心率节律,并探讨了夜间服用奈比洛尔是否能恢复其节律,为临床提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

入选2014年3月—2017年3月西安北车医院收治的96例慢性心衰患者作为研究组,纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南》诊断标准^[5];②美国纽约心脏病学会(NYHA)标准分级II~III级;③左心室射血分数(LVEF)<45%。排除标准:①急性心衰或处于心衰失代偿期;②严重心律失常,包括房颤;③心源性休克;④伴有可影响交感神经活性的疾病,如肾脏疾病、糖尿病、瓣膜性心脏病等;⑤近期内服用过 β 受体阻滞剂;⑥近6个月内有心肌梗死发作、心梗病史。根据比索洛尔不同服药时间将研究组分成日间服药组(7:00~8:00)与夜间服药组(19:00~20:00),每组48例。日间服药组男26例,女22例;年龄42~81岁,平均(54.7 $\pm$ 6.8)岁;夜间服药组男28例,女20例;年龄45~79岁,平均(53.3 $\pm$ 7.7)岁。另外选择同期来院进行健康体检的健康者50例作为对照组,男27例,女23例;年龄39~75岁,平均(54.4 $\pm$ 6.0)岁。各组性别、年龄无明显差异,分组可比。本研究经医院伦理委员会批准,受试者知情同意。

1.2 治疗方法

慢性心衰患者均在使用利尿剂、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、醛固酮受体拮抗剂治疗的基础上服用富马酸比索洛尔(成都苑东药业有限公司,批准文号:国药准字H20083007,规格5mg,批号1310261、1401021、1603103),日间服药组在7:00~8:00服用,夜间服药组在19:00~20:00服用,初始剂量1.25mg,而后根据病情酌情增加剂量,疗程为1个月。

1.3 观察指标

所有受试者入组后均在病房住一夜,从当天10:00至翌日6:00每隔4h留取血样本,即10:00、14:00、18:00、22:00、2:00、6:00,同时在8:00~11:00开始行24h动态心电图检查(Holter)。所有受试者均进行正常的饮食与轻中度活动,检查前24h内禁吸烟、饮茶、饮咖啡。采用高效液相色谱法(HPLC)测定血浆去甲肾上腺素(NE)和肾上腺素,采用放射免疫分析法(RIA)测定醛固酮和血管紧张素II(AngII),放免试剂盒购于北京普尔伟业生物科技有限公司,步骤操作严格按照试剂说明书。对照组仅于体检当日检查一次,研究组在治疗前后各检查一次。非杓型心率指夜间心率/日间心率 ≥ 0.9 ,杓型心率指夜间心率/日间心率 < 0.9 。

1.4 统计学方法

采用SPSS18.0统计软件分析处理数据,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的计量资料用中位数(M)表示,组间同期比较采用 t 检验,同组前后比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 表示有明显差异。采用最佳拟合余弦法分析时间生物节律,用零振幅(A)检验评价分析是否呈现为昼夜节律, $P < 0.01$ 表示存在昼夜节律。

2 结果

2.1 研究组与对照组24h心率及心率节律变化比较

与对照组比较,研究组24h心率明显加快,差异有统计学意义($P < 0.05$);夜昼心率比值增大,非杓型心率比例明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 研究组与对照组NE、AngII、醛固酮、肾上腺素生物节律特征比较

与对照组比较,研究组NE、AngII、醛固酮、肾上腺素水平明显升高($P < 0.05$),且经最佳拟合余弦分析显示,研究组神经内分泌因子不存在昼夜节律($P > 0.01$),见表2。

表1 研究组与对照组24 h心率及心率节律变化比较

Table 1 Comparison on 24 h heart rate and heart rate rhythm between study group and control group

组别	n/例	24 h 心率/(次·min ⁻¹)	夜昼心率比值	非杓型心率/%
对照	50	67.06±7.44	0.85	10.0
研究	96	79.96±10.13*	0.93	71.9*

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs study group

表2 研究组与对照组NE、AngII、醛固酮、肾上腺素生物节律特征比较

Table 2 Comparisons on biological rhythm characteristics of NE, AngII, aldosterone and epinephrine between study and control group

组别	n/例	NE/(ng·L ⁻¹)			Ang II/(ng·L ⁻¹)			醛固酮/(μg·L ⁻¹)			肾上腺素/(ng·L ⁻¹)		
		M	A	P	M	A	P	M	A	P	M	A	P
对照	50	233.45	13.80	0.004	56.90	7.91	0.003	0.162	0.021	0.000	69.84	5.19	0.002
研究	96	357.54*	12.51*	0.036	97.76*	2.06	0.377	0.270*	0.014	0.744	85.75*	3.32	0.270

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs study group

2.3 研究组治疗前后24 h心率及心率节律变化

与治疗前比较, 日间服药组和夜间服药组24 h心率均明显减慢, 差异有统计学意义($P<0.05$); 夜昼心率比值下降, 非杓型心率比例降低, 但组间比较差异均无统计学意义。见表3。

2.4 研究组治疗前后NE、AngII、醛固酮、肾上腺素生物节律特征变化

与治疗前比较, 日间服药组和夜间服药组NE、

AngII、醛固酮、肾上腺素水平均明显降低, 组内差异有统计学意义($P<0.05$); 但组间比较均无明显差异, 且均未恢复昼夜节律($P>0.01$), 见表4。

3 讨论

目前, 高血压根据血压昼夜节律选择最佳用药时间受到国内外的关注, 并为其他疾病的优化用药方案提供了一定的参考。正常情况下, 人的心率呈现出昼夜节律, 夜间睡眠减缓, 清晨清醒并开始活

表3 研究组治疗前后24 h心率及心率节律变化

Table 3 Changes of heart rate and heart rate rhythm at 24 h before and after treatment in study group

组别	n/例	24 h 心率/(次·min ⁻¹)		夜昼心率比值		非杓型心率/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
日间服药	48	79.19±14.36	66.01±9.29*	0.92	0.88	68.7	54.2
夜间服药	48	78.38±11.70	65.97±10.09*	0.94	0.89	75.0	52.1

与同组治疗前比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs same group before treatment

表4 研究组治疗前后NE、AngII、醛固酮、肾上腺素生物节律特征变化

Table 4 Changes of biological rhythm characteristics of NE, AngII, aldosterone and epinephrine before and after treatment in study group

组别	n/例	时间	NE/(ng·L ⁻¹)			Ang II/(ng·L ⁻¹)			醛固酮/(ng·L ⁻¹)			肾上腺素/(ng·L ⁻¹)		
			M	A	P	M	A	P	M	A	P	M	A	P
日间服药	48	治疗前	357.44	9.34	0.056	97.38	1.37	0.340	0.225	0.012	0.842	85.64	2.17	0.236
		治疗后	301.28*	8.78	0.047	77.55*	1.02	0.093	0.201*	0.009	0.126	75.98*	1.95	0.084
夜间服药	48	治疗前	353.80	10.22	0.103	98.09	1.44	0.332	0.226	0.007	0.776	86.27	2.09	0.251
		治疗后	276.34*	9.21	0.023	75.38*	1.38	0.074	0.199*	0.009	0.094	75.34*	1.94	0.059

与同组治疗前比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs same group before treatment

动时迅速加快^[6]。研究显示, 心率昼夜节律与心血管死亡关系紧密, 特别是夜间心率与心衰死亡的关系更为密切^[7]。交感神经的兴奋程度与心衰的发生、进展及结局关系密切, 而慢性心率增快可反映交感

神经呈兴奋过度状态^[8]。有研究表明, 心衰患者日间清醒时由于受活动、情绪等的影响, 心率与死亡无关, 而夜间心率越快, 说明交感神经活性越大, 发生心血管事件和死亡的危险越高, 所以对心衰患

者的风险事件更敏感的是夜间心率^[9]。从本研究看,与对照组比较,研究组的24 h心率明显增快,昼夜心率比值更高(说明夜间心率较快),非杓型心率的比值也更高。慢性心衰患者睡眠平卧时回心血量增加,中心静脉压增大,心肺反射变差,从而使副交感神经活性减低,而交感神经活性提高,这可能是引起其夜间心率加快的一个原因^[10]。慢性心衰患者夜间心率仍不减慢,说明交感神经处于持续兴奋的状态,神经内分泌因子的水平自然也较高^[11]。从本研究看,与对照组比较,研究组NE、AngII、醛固酮、肾上腺素水平明显升高,且不存在昼夜节律($P>0.01$)。慢性心衰患者的心率和神经内分泌因子的昼夜节律均消失,心率加快和交感神经过度兴奋之间相互影响,形成恶性循环,这是慢性心衰患者预后恶劣的重要因素。

比索洛尔为高度选择性 β 受体阻滞剂,最早研究指出, β 受体阻滞剂是通过调节心肌 β 受体密度治疗心衰,而近年多个研究发现,其还可改善心衰患者的心率及心率变异性,抑制肾素血管紧张素醛固酮系统激活^[12]。多个大规模临床试验表明,比索洛尔可有效改善慢性心衰患者的心衰症状及左心室功能,阻止左心室重塑^[13]。从本研究看,日间服药组和夜间服药组治疗后的24 h心率和昼夜心率比值均下降,组间比较无明显差异,说明不同服药时间疗效相似,可能是比索洛尔半衰期长(11~12 h),作用时间长,每天仅服用一次(无论清晨或夜间)就可较长时间地平稳心率。两组均有少数由非杓型心率恢复到杓型心率,尚未达到统计学意义,说明不同时间服用比索洛尔并不能明显恢复心率的昼夜节律。两组NE、AngII、醛固酮、肾上腺素水平明显降低,但是昼夜节律仍异常,组间比较无明显差异。分析原因可能为:比索洛尔可拮抗神经内分泌,改善心功能,但心衰患者的心输出量较低,为了保证器官的血流灌注充足跟血压平稳,交感神经系统和RAS激活,睡眠平卧时回心血量增多,心脏处于负荷状态,所以即使处于休息状态,交感神经系统和RAS仍在持续激活,神经内分泌因子处于较高水平,昼夜节律不会恢复^[14-15]。

综上所述,夜间服用比索洛尔较日间服用并不会明显恢复慢性心衰患者的心率和神经内分泌因子昼夜节律。但考虑到本研究疗程较短,如果在无禁忌的情况下延长疗程,患者的心功能得到进一步改善后,其心率和神经内分泌因子的昼夜节律是否会

恢复正常,有待大样本的进一步研究。

参考文献

- [1] 甄宇治, 邓彦东, 李立卓, 等. 比索洛尔对左心室射血分数保留的心力衰竭患者神经内分泌因子的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(15): 1471-1474.
- [2] 蒋芳萍, 宁 靓, 杨 波. 比索洛尔联合常规三联疗法对风湿性心脏病瓣膜病合并慢性心力衰竭患者疗效及相关指标的影响 [J]. 中国药房, 2016, 27(18): 2511-2513.
- [3] 秘红英, 唐思文, 贾存勤, 等. 经侧脑室给予中药对慢性心衰大鼠血流动力学与神经内分泌因子的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(10): 1232-1234.
- [4] 胡安义, 梅尚文, 胡曙阳, 等. 慢性心力衰竭患者心率震荡与左室射血分数、N 末端脑钠肽前体的相关性研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(1): 77-79.
- [5] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 3-10.
- [6] 张钟丹. 血压变异性及血压昼夜节律对老年冠心病并发慢性心力衰竭伴高血压患者临床治疗效果的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(12): 8-11.
- [7] 苟怀宇, 陈艳秋, 吴晓玲. 伊伐布雷定对急性失代偿性收缩性心力衰竭患者24小时心率及其昼夜节律的影响 [J]. 临床内科杂志, 2017, 34(1): 34-36.
- [8] 田跃雷, 王跃慧, 魏淑莲, 等. 比索洛尔与卡维地洛治疗心力衰竭合并慢性阻塞性肺疾病的疗效及对患者心肺功能的影响 [J]. 河北医药, 2015(23): 3550-3553.
- [9] 孟 辉, 王宇平. 比索洛尔和美托洛尔对慢性心力衰竭患者心脏功能及血浆脑钠肽水平的影响 [J]. 医学综述, 2016, 22(12): 2492-2495.
- [10] 陈 玲, 赵 虹. 比索洛尔辅治老年心力衰竭的疗效及对血浆中 NT-proBNP 和 hs-CRP 水平的影响 [J]. 医学综述, 2016, 21(3): 569-572.
- [11] 陈 舒, 李媚笑, 陈 英. 冠心病患者心率昼夜节律与时辰规律 405 例分析 [J]. 广东医学, 2015, 53(22): 3537-3539.
- [12] 李海丽, 林开耀, 郑伟民, 等. 比索洛尔不同给药时间对慢性心力衰竭患者血浆去甲肾上腺素、肾上腺素和血管紧张素水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(4): 336-339.
- [13] 张海涛, 邵 辉, 董秋立, 等. 卡维地洛与比索洛尔治疗慢性心力衰竭的临床效果及安全性对比 [J]. 河北医药, 2016, 38(22): 3457-3459.
- [14] 孟 辉, 王宇平. 比索洛尔和美托洛尔对慢性心力衰竭患者心脏功能及血浆脑钠肽水平的影响 [J]. 医学综述, 2016, 22(12): 2492-2495.
- [15] 李海丽, 林开耀, 郑伟民, 等. 比索洛尔不同给药时间对慢性心力衰竭患者血浆去甲肾上腺素、肾上腺素和血管紧张素水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(4): 336-339.