

美托洛尔和卡维地洛对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者的疗效及血清 γ -谷氨酰转移酶、尿酸的影响

宋金旺, 孙永辉

灵宝市第一人民医院心血管内科, 河南 灵宝 472500

摘要: **目的** 探讨美托洛尔和卡维地洛对非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 患者结局及 γ -谷氨酰转移酶 (GGT)、尿酸的影响。 **方法** 前瞻性纳入 120 例 NSTEMI 患者, 按用药不同将患者分为美托洛尔组 ($n=60$) 和卡维地洛组 ($n=60$), 分别给予琥珀酸美托洛尔缓释片 47.5 mg, 每日 1 次; 卡维地洛片 25 mg, 每次 12.5 mg, 每日 2 次。两组均治疗 3 个月。此后, 所有患者均接受冠状动脉造影, 并进行为期 12 个月的随访。于入院后、造影后第 1 个月和第 3 个月抽血并检测 GGT 和尿酸。 **结果** 两组患者住院时 GGT 和 UA 水平比较均无统计学差异; 冠脉造影 1、3 月后复查, 两组患者 GGT 和 UA 水平均显著低于入院时 ($P<0.05$), 但两组间比较仍均无统计学差异。此外, 卡维地洛组患者主要终点总不良事件发生率显著低于美托洛尔组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。 **结论** 美托洛尔和卡维地洛没有降低 NSTEMI 患者 GGT 和尿酸水平; 给予 NSTEMI 患者卡维地洛者短期结局优于美托洛尔。

关键词: 急性冠状动脉综合征; 卡维地洛; γ -谷氨酰转移酶; 美托洛尔; 尿酸

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)09-1668-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.020

Effects of metoprolol and carvedilol on the efficacy of serum γ -glutamyltransferase and uric acid in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome

SONG Jinwang, SUN Yonghui

Department of Cardiovasology, The First People's Hospital of Lingbao city, Lingbao 472500, China

Abstract: Objective To investigate the effects of metoprolol and carvedilol on outcome and γ -glutamyltransferase (GGT) and uric acid in patients with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI). **Methods** Patients were enrolled in 120 patients with NSTEMI who were divided into metoprolol ($n=60$) and carvedilol ($n=60$) according to prospective randomized controlled trial. All patients were given coronary artery angiography, and for a period of 12 months follow-up. After admission, blood was collected from the first and third months after angiography and GGT and uric acid were measured. **Results** There was no significant difference in GGT and uric acid levels between the first and third months after admission. There was no significant difference between the patients in the carvedilol group and the carvedilol group. The incidence of adverse events was significantly lower than in the metoprolol group in the primary end point ($P<0.05$). **Conclusion** Metoprolol and carvedilol did not reduce GGT and uric acid levels in NSTEMI patients; the short-term outcome of carvedilol given to patients with NSTEMI was superior to metoprolol.

Key words: Acute coronary syndrome; Carvedilol; γ -glutamyltransferase; Metoprolol; uric acid

非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 是在冠状动脉病变的基础上, 冠状动脉血供急剧减少或中断, 使相应的心肌缺血或坏死, 多由冠脉不稳定斑块破裂继发血栓形成致使冠状动脉闭塞导致。血清 γ -谷氨酰转移酶 (GGT) 和尿酸 (UA) 对稳定型冠心病和 NSTEMI 患者的诊断和预后具有重要意义^[1-2]。升

高的血清 GGT 作为体内氧化应激的指标, 参与了炎症过程, 促进了动脉粥样硬化的发生^[3]; UA 可通过氨基羰基自由基导致血管平滑肌细胞损伤进而引起心血管疾病。此外, UA 水平的升高可能会导致冠状动脉钙化进展^[4]。 β 受体阻滞剂可显著降低急性冠状动脉综合征患者的死亡率, 大规模的临床研

收稿日期: 2018-02-24

第一作者: 宋金旺 (1972—), 男, 河南省灵宝市人, 本科, 副主任医师, 研究方向为心血管内科。

Tel: 13939883711 E-mail: songjinwang_1972@sina.cn

究 (GRACE 和 CANRACE) 也表明急性冠状动脉综合征患者可从 β 受体阻滞剂获益^[5-6]。本研究旨在观察美托洛尔和卡维地洛两类 β 受体阻滞剂对 NSTEMI 患者血清 GGT 和 UA 的影响, 同时观察药物对患者的作用。

1 资料和方法

1.1 病例资料

2011 年 3 月—2015 年 12 月, 灵宝市第一人民

医院收治符合纳入标准的 NSTEMI 共 120 例, 其中男性 87 例, 女性 33 例; 年龄 30~70 岁, 平均 (61.6±12.3) 岁; 根据用药不同分为美托洛尔组 ($n=60$) 和卡维地洛组 ($n=60$), 两组患者在性别、年龄、体质量指数、心血管危险因素 (吸烟史、高血压、糖尿病)、研究期间药物治疗 (钙通道阻滞剂、ACEI、他汀类药物、利尿剂)、生化指标等方面未见统计学差异。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	男/女	年龄/岁	体质量指数/(kg·m ⁻²)	心血管危险因素/例		
				吸烟史	高血压	糖尿病
美托洛尔	41/19	63.28±11.03	24.38±2.55	26	15	4
卡维地洛	46/14	62.49±11.85	24.21±2.46	32	21	4

组别	期间药物治疗/例				血糖/(mg·dL ⁻¹)	肌酐/(mg·dL ⁻¹)
	钙通道阻滞剂	ACEI/ARB	他汀类药物	利尿剂		
美托洛尔	8	10	6	2	128.8±10.5	0.76±0.14
卡维地洛	4	12	4	2	135.4±31.4	0.81±0.17

组别	血红蛋白/(g·dL ⁻¹)	C-反应蛋白/(mg·dL ⁻¹)	左心室射血分数/%	方案选择/例		
				药物治疗	经皮冠状动脉介入术	冠状动脉搭桥术
美托洛尔	13.59±1.38	6.38±1.87	55±7	17	30	13
卡维地洛	13.85±1.37	6.45±1.79	59±22	13	32	15

1.2 入选标准

纳入标准: ①非 ST 段抬高型心肌梗死; ②心电图异常: 新发的 ST 段压低 T 波低平、倒置。排除标准: ①对 β 受体阻滞剂不耐受者; ②纳入前一周曾服用影响实验药物者 (β 受体阻滞剂、利尿剂等); ③肝肾功能异常者。

1.3 治疗方法

两组分别给药剂量如下: 琥珀酸美托洛尔缓释片 (阿斯利康制药有限公司, 国药准字 J20150044, 规格 47.5 mg, 批号: 1008002、1109014、1309001、1402087、1501030) 47.5 mg, 每日 1 次; 卡维地洛片 (海南碧凯药业有限公司, 国药准字 H20020219, 规格 10 mg, 批号: 20101113、20130901、20140101、20150604) 25 mg, 每次 12.5 mg, 每日 2 次。两组均治疗 3 个月。

1.4 观察指标

所有患者入院后抽血并行冠状动脉造影, 通过电话和门诊对患者进行 12 个月跟踪随访。统计随访期间主要终点事件发生率: 包括非致死性心肌梗死、

心血管死亡率、因不稳定性心绞痛或心力衰竭住院治疗、卒中和血管重新灌流等构成。第 1、3 个月对患者体检以评估终点和研究药物的耐受性。于入院时、1 月后、3 月后采静脉血, 取上清, 全自动生化分析仪检测血清 GGT 和 UA 水平, 并进行比较。

1.5 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计软件进行分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验; 计数资料用率或百分比表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者 GGT 和 UA 水平比较

两组患者住院时 GGT 和 UA 水平比较均无统计学差异; 冠脉造影 1、3 月后复查, 两组患者 GGT 和 UA 水平均显著低于入院时 ($P<0.05$), 但两组间比较仍均无统计学差异。见表 2。

2.2 主要终点不良事件比较

卡维地洛组患者主要终点总不良事件的发生率显著低于美托洛尔组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表2 两组患者治疗前后 GGT、UA 水平比较

Table 2 Comparison on GGT and UA levels before and after treatment between two groups

组别	n/例	时间	GGT/(U·L ⁻¹)	UA/(U·L ⁻¹)
美托洛尔	60	入院	33.72±21.95	6.39±1.42
		1 月后	32.15±17.13 [*]	6.05±1.14 [*]
		3 月后	31.43±16.31 [*]	5.98±1.46 [*]
卡维地洛	60	入院	37.43±22.62	6.33±1.82
		1 月后	31.13±14.18 [*]	6.12±1.17 [*]
		3 月后	30.49±13.20 [*]	6.02±1.23 [*]

与同组入院时比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs the same group when admitted to hospital

表3 两组患者主要终点比较

Table 3 Comparison on the main endpoints between two groups

组别	非致命性心梗		脑卒中		住院		血管重新灌流		心血管死亡		总不良事件	
	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
美托洛尔	2	3.3	2	3.3	12	20	4	6.7	1	1.7	19	31.7
卡维地洛	3	5	0	0	5	8.3	0	0	1	1.7	9	15.0 [*]

与美托洛尔组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs Metoprolol group

3 讨论

β 受体阻滞剂被认为是治疗多种心血管疾病的基石。几个大型长期试验的结果表明 β 受体阻滞剂可显著提高心梗患者的生存率,降低心脏性死亡,心源性猝死和再梗死的发生率。5 项大样本临床试验也表明 β 受体阻滞剂与急性冠状动脉综合征患者 30、60 d 心血管死亡率相关^[7-8]。本研究比较了两类 β 受体阻滞剂(美托洛尔/卡维地洛)对 NSTEMI 患者短期结局的影响,结果表明卡维地洛优于美托洛尔组(31.7% vs 15%, $P < 0.05$)。这与文献报道的结果一致^[9]。

GGT 和 UA 是冠心病新的风险因素。GGT 是催化细胞外降解谷胱甘肽(GSH)反应的第一步酶。已有研究表明 GGT 参与了动脉粥样硬化的进展^[10],并可作为心血管病发病率和死亡率的风险指标^[11]。UA 的增加则与全身炎症、内皮功能障碍、高血压、心血管疾病和心血管疾病死亡率相关。假设 GGT 和 UA 是 NSTEMI 患者的危险因素,给予 β -阻滞剂治疗可以导致 GGT 和 UA 水平减少,从而有利于患者的预后。美托洛尔和卡维地洛均可降低 NSTEMI 患者的 GGT 和 UA 水平,但两组间比较无统计学差异。

本研究为一项单中心临床研究,受到样本量及

随访时间的限制,只给出了初步分析结果。大样本长期随访研究是下一步的方向,可更好支持结论,以便在临床应用。

参考文献

- [1] Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, et al. Impact of diabetes on uric acid and its relationship with the extent of coronary artery disease and platelet aggregation: a single-centre cohort study [J]. Metabolism, 2014, 63(5): 640-646.
- [2] Duran M, Uysal O K, Yilmaz Y, et al. Serum gamma-glutamyltransferase and the burden of atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2013, 41(4): 275-281.
- [3] Cho Y K, Kang Y M, Hwang J Y, et al. Association between serum gamma-glutamyltransferase and the progression of coronary artery calcification [J]. Atherosclerosis, 2015, 243(1): 300-306.
- [4] Sato Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Biochemical markers in heart failure [J]. J Cardiol, 2012, 59(1): 1-7.
- [5] de Matos S A, de Barros E S P, Roque E A, et al. Mortality reduction with use of oral beta-blockers in patients with acute coronary syndrome [J]. Clinics (Sao Paulo), 2016, 71(11): 635-638.
- [6] Kang J S, Goodman S G, Yan R T, et al. Management and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes

- in relation to previous use of antianginal therapies (from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] and Canadian Registry of Acute Coronary Events [CANRACE]) [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(1): 51-56.
- [7] Ellis K, Tcheng J E, Sapp S, et al. Mortality benefit of beta blockade in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from the Epic, Epilog, Epistent, Capture and Rapport Trials [J]. *J Interv Cardiol*, 2003, 16(4): 299-305.
- [8] Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis [J]. *BMJ*, 1999, 318(7200): 1730-1737.
- [9] Seo G W, Kim D K, Kim K H, et al. Impact of Carvedilol versus beta1-selective beta blockers (bisoprolol, metoprolol, and nebivolol) in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(10): 1502-1508.
- [10] Saito I. Association of gamma-glutamyltransferase with atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(7): 769-770.
- [11] Ndrepepa G, Colleran R, Luttert A, et al. Prognostic value of gamma-glutamyl transferase in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease [J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(15): 1127-1132.