

青年士兵运动后心血管相关指标的变化及盐酸曲美他嗪的影响

张国明 李晓燕 刘娟 孙青 许家雨

【摘要】 目的 探讨盐酸曲美他嗪对心血管病高危战士军事训练前后应激反应、血管内皮功能和心肌损伤的影响。方法 选取某集团军战士 960 名, 采用问卷调查、物理查体和心电图综合调查的方法, 筛选出高危人群, 将高危人群随机分为盐酸曲美他嗪组和对照组, 另选取低危组中年龄相当者作为低危对照组。曲美他嗪组在运动前 7 d 予盐酸曲美他嗪 (20 mg, 3 次/d, 口服), 低危对照组和高危对照组不予药物。比较三组运动前后心率、血压和心电图变化以及血浆中肾上腺素、超敏 C 反应蛋白、一氧化氮和心型脂肪酸结合蛋白浓度的变化。结果 三组运动前心率、血压和各项生化指标相似, 运动后三组各项指标均不同程度升高。运动后曲美他嗪组较高危对照组心率血压积[(11209.8±154.7) mm Hg·次/min vs. (11514.9±180.4) mm Hg·次/min, $P < 0.05$], 血浆中肾上腺素[(106.3±10.7) ng/L vs. (111.1±10.3) ng/L, $P < 0.05$]、超敏 C 反应蛋白[(30.3±6.5) μg/L vs. (33.9±5.8) μg/L, $P < 0.05$]和心型脂肪酸结合蛋白[(648.8±60.9) pg/ml vs. (659.1±67.2) pg/ml, $P < 0.05$]浓度显著降低, 同时一氧化氮浓度[(112.7±11.4) μmol/L vs. (108.3±9.7) μmol/L, $P < 0.05$]显著升高。结论 盐酸曲美他嗪可显著减少心血管病高危患者军事训练后的应激反应, 改善血管内皮功能, 从而理论上可减少急性心血管病事件乃至心源性猝死的发生。

【关键词】 猝死; 曲美他嗪; 一氧化氮; 脂肪酸结合蛋白质类; 急性心血管病事件

Influence of Trimetazidine Hydrochloride on cardiovascular index in young soldier after exercise ZHANG Guo-ming, LI Xiao-yan, LIU Juan, SUN Qing, XU Jia-yu. Department of Cardiology, General Hospital of Jinan Military Region, Jinan 250031, China

Corresponding author: LI Xiao-yan, Email:lixiaoyan902006@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of trimetazidine hydrochloride on myocardial injury and endothelial function in high risk populations of cardiovascular disease after military training exercise. **Methods** In 960 soldiers, using a questionnaire survey (including family history of heart disease, past history, heart disease risk factors and symptoms after exercise), physical examination and electrocardiogram, we selected high-risk populations. High risk groups were randomly divided into trimetazidine group and high risk control group, and the same numbers of soldiers with equivalent age in low risk were selected as low risk control group. Trimetazidine group were given trimetazidine before exercise 7 days (20 mg, 3 times daily, orally), low risk control group and high risk control group were not given drug. Comparison of heart rate, blood pressure and ECG changes, and plasma epinephrine, nitric oxide and heart-type fatty acid binding protein concentration changes were done between three groups before and after exercise. **Results** There were no difference between three groups before exercise in heart rate, blood pressure and all kinds of biochemical indices. The indicators of the three groups were increased in different degree after exercise. So heart rate and blood pressure product[(11 209.8±154.7) mm Hg·bpm vs. (11 514.9±180.4) mm Hg·bpm, $P < 0.05$], Plasma concentrations of epinephrine[(106.3±10.7)ng/L vs. (111.1±10.3)ng/L, $P < 0.05$], concentration of high sensitivity C reactive protein[(30.3±6.5)μg/L vs. (33.9±5.8)μg/L, $P < 0.05$] and concentration of heart-type fatty acid binding protein[(648.8±60.9)pg/ml vs. (659.1±67.2)pg/ml, $P < 0.05$] in Trimetazidine hydrochloride group were all significantly lower than those in high risk control group, and concentration of nitric oxide [(112.7±11.4)μmol/L vs.(108.3±9.7)μmol/L, $P < 0.05$] was higher than that in high risk control group. **Conclusion** Trimetazidine hydrochloride can significantly reduce stress response, improve endothelial function of soldiers with high risk of cardiovascular disease, so it can theoretically reduce acute cardiovascular events and even cardiogenic sudden death in military training

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.15.037

基金项目: 济南军区科研项目立项 (CJN12L047)

作者单位: 250031 济南军区总医院心内科 (张国明、李晓燕、刘娟、孙青), 心电图室 (许家雨)

通讯作者: 李晓燕, Email: lixiaoyan902006@126.com

populations.

【Key words】 Death, sudden; Trimetazidine; Nitric oxide; Fatty acid-binding proteins; Acute cardiovascular events

近年来在军事训练中急性心血管病事件乃至运动后猝死屡有发生。运动性猝死是指：有或无症状的运动员和进行体育锻炼的人在运动中或运动后 24 h 内意外死亡^[1-2]，运动性猝死的主要原因是心源性猝死。Koskenvuo 报道^[3]，芬兰 1972~1984 年士兵每年运动性猝死的发生率为 23/10 万；Lynch 报道^[4]，英国男性士兵运动性猝死的发生率 35/10 万；我军亦有运动性猝死的报道^[5]。上述心血管病事件和运动性猝死的发生机制目前尚未完全明确，但多与训练后急性应激状态，交感神经活性增强，代谢速率加快，机体需氧量急剧增加而机体的血供和氧供不能相应增加相关^[6-8]。国内外多项研究表明肾上腺素、心型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid binding protein, hFABP)是非常灵敏的高应激和心肌损伤血清标记物，而一氧化氮(nitric oxide)是体内重要的血管舒张因子，上述因子同急性冠脉综合征等急性心血管病事件具有密切相关性。

因此针对上述环节进行干预，可减少急性心血管病事件乃至心源性猝死的发生。盐酸曲美他嗪能有效抑制心肌细胞脂肪酸氧化，直接改变心脏利用的能量底物，提高 ATP 生成的效率；另能改善血管内皮、发挥抗炎和抗氧化的作用^[9-10]。因此本项目拟通过受训军人短期服用盐酸曲美他嗪，观察运动前后应激反应的变化，并进一步研究其与各种血管活性因子和心肌损伤指标的关系。

对象和方法

1. 研究对象：2012 年 6~9 月某集团军战士 960 名，年龄 18~25 岁，均为男性。

2. 高危患者筛查方法：进行问卷调查、物理查体和 12 导联心电图检查，以筛选高危人群。问卷调查分为五部分，分别记录一般状况、活动后症状（胸痛、心悸、头晕、晕厥）、危险因素（是否具有高血压、糖尿病、高血脂、吸烟以及发现时间）、个人史（是否诊断为冠心病、心律失常、心肌病、先心病、甲状腺功能亢进症（以下简称甲亢）、贫血，上述病史时间和治疗方法及效果）、家族史（直系亲属是否具有肥厚型心肌病、扩张型心肌病、早发心血管病、长 QT 间期综合征、马方综合征）。物理查体检查血压、心率，心肺听诊。

高危患者筛查参照欧洲运动员心血管疾病筛查标

准^[11]。将符合下列条件者之一者列为心血管病事件高危患者：（1）运动后经常出现非正常胸闷、胸痛、心悸乃至晕厥；（2）糖尿病、高血压、高脂血症 5 年以上、吸烟 15 年以上；（3）诊断有冠心病、心律失常、心肌病、先天性心脏病病史、甲亢、贫血；（4）心脏病家族史阳性；（5）查体可闻及 3/6 级以上心脏杂音；（6）心电图提示宽 QRS、QTc>440 ms、碎裂 QRS 波阳性，或 HR 低于 45 次/min，或心肌缺血及频发室性早搏。

3. 研究分组：将心血管病事件高危患者随机分为盐酸曲美他嗪组和高危对照组，另从低危人群中选取年龄相当的战士作为低危对照组。盐酸曲美他嗪组连续予盐酸曲美他嗪口服 7 d（20 mg 口服，每日 3 次）；高危对照组和低危对照组不予药物。其中曲美他嗪购自天津施维亚公司，口服 5 h 即可到达峰值浓度，口服 24~36 h 血药浓度可达稳态。

4. 测定指标：观察三组战士 5000 m 跑步前后（跑步前 30 min，跑步后 10 min）心率、血压、心电图变化；血肾上腺素、超敏 C 反应蛋白、心型脂肪酸结合蛋白、一氧化氮浓度的变化。

运动前后分别抽取肘静脉血 4 ml，静置 30 min 后，3000 r/min 离心 15 min，仔细收集上清，将待检血清检测前保存于 -80 °C 干冰中。而后采用 ELISA 法测定上述指标，均使用美国 TSZ ELISA 试剂盒。

5. 统计学分析：采用 SPSS 17.0 软件进行，计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，样本均数进行比较时采用单因素方差分析，如显示统计学差异，两两比较采用 *q* 检验；定性资料采用卡方检验，所有分析均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般状况比较：共计 960 名战士参与调查，均为男性，按本研究上述标准筛选出 80 例高危患者，随机分为盐酸曲美他嗪组和高危对照组（各 40 例），根据年龄匹配从低危患者中选取 40 例作为对照组。高危对照组、曲美他嗪组和低危对照组平均年龄[(22.43 ± 3.21) 岁, (22.86 ± 2.99) 岁及(22.58 ± 2.89)岁]，身高[(173.46 ± 4.21) cm, (172.96 ± 4.58) cm 及(173.09 ± 4.25) cm]、体重[(66.53 ± 7.14) kg, (66.86 ± 7.27) kg 及 67.04 ± 7.41) kg]均未见明显差异。

2. 心率和血压测定：三组战士运动前心率、血压

和心率血压积均未见明显差异。运动导致收缩压升高,曲美他嗪组升高幅度介于两个对照组之间,且与低危对照组差异有统计学意义($P<0.05$);心率血压积呈同步变化,且各组增加幅度均有统计学差异($P<0.05$)。运动后曲美他嗪组心率血压积显著低于高危对照组($P<0.05$) (表1)。

3. 心电图变化:运动前高危对照组和曲美他嗪组心电图异常总数高于低危对照组,曲美他嗪组和高危对照组相似。在运动后心电图异常例数均有所增加,但曲美他嗪组仅增加4例,与低危对照组增加3例无

显著差异;但高危对照组增加11例,显著高于曲美他嗪组和低危对照组($P<0.05$),这主要源于碎裂QRS波阳性和ST-T改变者的增多(表2)。

4. 肾上腺素、超敏C反应蛋白、一氧化氮和心型脂肪酸结合蛋白测定:三组运动前血浆肾上腺素、超敏C反应蛋白、一氧化氮和心型脂肪酸结合蛋白浓度无统计学差异。运动后上述因子浓度均有所升高,曲美他嗪组上升幅度介于两者之间,且一氧化氮升高幅度已同低危对照组无明显差异($P>0.05$)。运动后曲美他嗪组各项指标均显著低于高危对照组($P<0.05$) (表3)。

表1 运动前后心率血压比较($\bar{x} \pm s, n=40$)

时间	组别	心率(次/min)	收缩压(mm Hg)	心率血压积(mm Hg·次/min)
运动前	高危对照组	64.1±4.8	103.2±12.6	6572.6±53.1
	曲美他嗪组	64.3±3.9	103.6±11.4	6610.6±57.8
	低危对照组	63.2±5.2	104.9±10.8	6559.8±58.9
运动前后差值	高危对照组	37.4±3.1	11.2±1.3	4938.7±40.6
	曲美他嗪组	36.5±2.9	9.3±1.1	4599.2±53.2 ^a
	低危对照组	36.2±3.0	6.6±0.7 ^{ab}	4429.3±48.8 ^{ab}
运动后	高危对照组	101.5±12.6	114.4±15.8	11514.9±180.4
	曲美他嗪组	100.8±10.4	112.9±13.6	11209.8±154.7 ^a
	低危对照组	99.4±9.8	111.5±12.2	10989.1±110.5 ^{ab}

注:与高危对照组相比,^a $P<0.05$;与曲美他嗪组相比,^b $P<0.05$

表2 运动前后心电图比较(例, $n=40$)

时间	组别	宽QRS	QTc>440ms	碎裂QRS波阳性	ST-T改变	频发室性早搏	合计
运动前	高危对照组	5	2	3	6	1	17
	曲美他嗪组	5	0	2	7	1	15
	低危对照组	0	0	0	0 ^{ab}	0	0 ^{ab}
运动前后差值	高危对照组	1	0	3	4	3	11
	曲美他嗪组	1	0	1	0	2	4
	低危对照组	1	0	0	0	2	3 ^a
运动后	高危对照组	6	2	6 ^c	10	4	28
	曲美他嗪组	6	0	3	7	3	19
	低危对照组	1	0	0 ^a	0 ^{ab}	2	3 ^{ab}

注:与高危对照组相比,^a $P<0.05$;与曲美他嗪组相比,^b $P<0.05$

表3 运动前后肾上腺素、超敏C反应蛋白、一氧化氮和心型脂肪酸结合蛋白比较($\bar{x} \pm s, n=40$)

时间	组别	肾上腺素(ng/L)	一氧化氮($\mu\text{mol/L}$)	Hs-CRP($\mu\text{g/L}$)	hFABP(pg/ml)
运动前	高危对照组	92.9±10.7	102.3±12.3	25.6±5.3	618.2±65.4
	曲美他嗪组	92.4±10.1	102.9±11.9	26.7±4.7	619.7±70.9
	低危对照组	91.4±9.5	103.6±18.7	26.2±5.7	617.7±59.5
运动前后差值	高危对照组	18.2±2.6	6.0±0.9	8.3±0.6	40.9±4.1
	曲美他嗪组	13.9±3.5 ^a	9.8±1.0 ^a	3.6±0.5 ^a	29.1±2.3 ^a
	低危对照组	10.5±1.9 ^{ab}	17.0±1.6 ^a	1.9±0.1 ^a	21.8±2.7 ^{ab}
运动后	高危对照组	111.1±10.3	108.3±9.7	33.9±5.8	659.1±67.2
	曲美他嗪组	106.3±10.7 ^a	112.7±11.4 ^a	30.3±6.5 ^a	648.8±60.9 ^a
	低危对照组	101.9±12.5 ^{ab}	120.6±11.4 ^{ab}	28.1±4.1 ^{ab}	639.5±61.4 ^{ab}

注:与高危对照组相比,^a $P<0.05$

讨 论

军事训练具有运动强度大, 持续时间长的特点, 在当今时代不论是在战时军事作业还是在平时应对突发事件中, 军人都要承受强大的体力负荷及巨大的心理压力。剧烈运动可诱发急性应激机制, 使交感神经活动增强, 机体需氧量急剧增加, 代谢速率加快, 血液中儿茶酚胺水平迅速增高, 此时已出现心肌缺血、缺氧及心肌超微结构变化, 易发生心律失常^[12]; 另高强度运动后血清中一氧化氮含量低于安静状态时的水平, 而一氧化氮是人体内迄今发现的最强的舒血管物质, 浓度下降有可能导致血管横截面积的减小^[13-14]; 加之运动可诱发冠状动脉痉挛或栓塞, 上述原因造成冠脉灌注不良, 就容易引起心肌缺氧、出血或坏死, 甚至引发急性心血管病事件乃至心源性猝死时有发生。国外对运动医学研究较多, 目前很重视运动员心血管病高危人群的筛选^[15-17], 军事训练的应激也有类似特性。因此研究军人军事训练后造成心脏功能改变的机制, 并在此基础上制定针对性强可操作性强的高危人群筛选方案, 对维护部队官兵的身体健康, 确保部队的战斗力, 打赢未来高技术局部战争具有重要的意义。

如上所述, 心肌细胞的缺血缺氧继而 ATP 生成减少, 是很多急性心血管病事件发生的导火索。因而从改善心肌细胞代谢的角度进行干预, 理论上可以减少高强度运动后心血管病事件的发生。盐酸曲美他嗪能有效抑制心肌细胞脂肪酸氧化, 并刺激葡萄糖氧化, 直接改变心脏利用的能量底物, 提高 ATP 生成的效率, 从而在心肌缺血时最大限度地为心肌供应能量。近年来国外报道曲美他嗪也有改善血管内皮、抗炎和抗氧化的作用^[9]。因此给予盐酸曲美他嗪理论上可通过改善心肌细胞能量代谢减少急性心血管病事件乃至猝死的发生, 但目前国内外尚无此方面的相关研究。

本研究结果提示高危人群组(高危对照组和曲美他嗪组)运动后心率血压和各项生化指标均高于低危对照组, 而曲美他嗪组较高危对照组可显著改善上述指标。运动后肾上腺素浓度变化反映运动刺激对机体应激状态的激活程度, 心型脂肪酸结合蛋白反映了微量心肌损伤^[7,18], 曲美他嗪组显著低于高危对照组, 说明曲美他嗪的药物干预使战士在相同运动量的刺激下, 降低了机体应激反应, 减少了心肌损伤。与此同时超敏 C 反应蛋白浓度低于高危对照组, 而一氧化氮浓度曲美他嗪组显著高于高危对照组, 说明曲美他嗪降低了运动后机体的炎症反应, 改善了血管内皮功能, 从而血管舒张, 减少了心肌缺血, 从而可减少急性心血管病事件乃至心源性猝死的发生。

张国明, 李晓燕, 刘娟, 等. 青年士兵运动后心血管相关指标的变化及盐酸曲美他嗪的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(15): 6945-6948.

综上所述, 本研究发现盐酸曲美他嗪组可减少军事训练后的应激反应, 减轻运动后的非特异性炎症反应, 改善血管内皮功能, 从而减少急性心血管病事件乃至心源性猝死的发生。但由于样本量有限, 尚未根据筛选标准进行细化分组, 另使用中间指标作为评价因子, 这是本研究的不足之处。因此为更好减少心源性猝死, 尚需进一步延长观察时间, 扩大研究范围, 以期更好维护部队官兵的身体健康。

参 考 文 献

- [1] Estes NA, 3rd. Predicting and preventing sudden cardiac death. *Circulation*, 2011, 124: 651-656.
- [2] 潘志君. 运动性猝死的研究进展. *浙江体育科学*, 2006, 28: 88-90.
- [3] Koskenvuo K. Sudden deaths among Finnish conscripts. *British medical journal*, 1976, 2: 1413-1415.
- [4] Lynch P. Soldiers, sport, and sudden death. *Lancet*, 1980, 1: 1235-1237.
- [5] 夏良, 吕振良. 越野训练致心脏猝死. *南京部队医药*, 1995, 3: 79.
- [6] 马继政. 运动性猝死预防及筛查策略. *中国体育科技*, 2008, 44: 103-107.
- [7] Schwartz PJ, Corrado D. Sudden cardiac death in young competitive athletes. *European heart journal*, 2012, 33: 1986-1988.
- [8] Al-Zaiti SS, Carey MG, Kozik TM, et al. Indices of sudden cardiac death. *Am J Crit Care*, 2012, 21: 365-366.
- [9] Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2008, 118: 1250-1258.
- [10] de Leiris J, Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia-reperfusion syndrome. *European heart journal*, 1993, 14 Suppl G: 34-40.
- [11] Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *European heart journal*, 2005, 26: 516-524.
- [12] 胡大一. 心脏猝死危险因素的预防. *起搏与心电生理杂志*, 2006, 20: 379-380.
- [13] Nagasaki S. Functional implications of polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene. *European heart journal*, 2004, 25: 277-278; author reply 278.
- [14] Chen X, Niroomand F, Liu Z, et al. Expression of nitric oxide related enzymes in coronary heart disease. *Basic research in cardiology*, 2006, 101: 346-353.
- [15] 陈宁宁, 徐伟. 心源性猝死的电生理预防[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5: 2680-2683.
- [16] Asif IM, Drezner JA. Sudden cardiac death and preparticipation screening: the debate continues-in support of electrocardiogram-inclusive preparticipation screening. *Progress in cardiovascular diseases*, 2012, 54: 445-450.
- [17] Morse E, Funk M. Preparticipation screening and prevention of sudden cardiac death in athletes: implications for primary care. *J Am Acad Nurse Pract*, 2012, 24: 63-69.
- [18] 黄新金, 张晓斌, 周月英. 心型脂肪酸结合蛋白在急性冠脉综合征中的应用. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19: 305-306.

(收稿日期: 2012-12-12)

(本文编辑: 张岚)