

[文章编号] 1007-7669(2013)07-0561-04

曲美他嗪对左心室射血分数正常的心力衰竭的疗效

陈雷旻, 曹琳, 蒋金全, 陈炼, 徐宗雨

(上海市第二人民医院, 上海 200011)

[关键词] 曲美他嗪; 心力衰竭; 左室射血分数; 超声心动描记术

[摘要] 目的 观察曲美他嗪在改善左心室射血分数正常的心力衰竭 (HFNEF) 的疗效。方法 HFNEF 患者 98 例, 在接受心力衰竭常规治疗 6 周后随机分为对照组 ($n = 50$) 和观察组 ($n = 48$), 对照组继续给予 HFNEF 常规治疗, 观察组使用曲美他嗪每次 20 mg, 每日 3 次口服治疗。分别于治疗前和治疗 12 个月后进行超声心动图检查, 并检测 N 末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP), 评估两组患者治疗前后的心功能等级 (NYHA 分级)。结果 治疗 12 个月后, 观察组的左室舒张末期内径 (LVEDD) 为 (41.8 ± 2.8) mm、NT-proBNP 为 (782 ± 238) pg·mL⁻¹, 对照组分别为 (43.7 ± 2.6) mm 和 (873 ± 252) pg·mL⁻¹, 两组比较差异显著 ($P < 0.05$); 观察组的心功能等级较对照组显著改善 ($P < 0.05$); 观察组的左室射血分数 (LVEF) 为 (68.2 ± 2.8) %, 与对照组 LVEF (67.0 ± 2.5) % 相比有升高趋势, 但无显著差异 ($P > 0.05$)。结论 曲美他嗪能改善老年 HFNEF 患者的心功能, 缓解心力衰竭症状。

[中图分类号] R541.6

[文献标志码] A

Efficacy of trimetazidine in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction

CHEN Lei-min, CAO Lin, JIANG Jin-quan, CHEN Lian, XU Zong-yu

(Shanghai Second People's Hospital, SHANGHAI 200011, China)

[KEY WORDS] trimetazidine; heart failure; left ventricular ejection fraction; echocardiography

[ABSTRACT] AIM To investigate the efficacy of trimetazidine (TMZ) in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction (HFNEF). METHODS After received routine treatment of 6 weeks, 98 patients with HFNEF were divided into control group ($n = 50$) and observation group ($n = 48$). The patients were given conventional treatment or TMZ treatment (20 mg, po, tid) in the control group and the observation group, respectively. All patients underwent echocardiography and echocardiographic indices were recorded before and 12 months after the treatment. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac function (NYHA classification) were examined. RESULTS Both left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and NT-proBNP levels were significantly decreased in the observation group compared with the control group ((41.8 ± 2.8) mm vs. (43.7 ± 2.6) mm, $P < 0.05$; (782 ± 238) pg·mL⁻¹ vs. (873 ± 252) pg·mL⁻¹, $P < 0.05$ respectively). Compared with the control group, cardiac function in patients treated with TMZ was significantly improved ($P < 0.05$). No significant difference between the two groups was noted in LVEF, though TMZ treatment trended towards enhanced LVEF ((68.2 ± 2.8) % vs. (67.0 ± 2.5) %, $P > 0.05$).

[收稿日期] 2012-10-22

[接受日期] 2013-05-20

[作者简介] 陈雷旻, 男, 主治医师, 本科, 主要从事心血管病研究, E-mail: ch_lm2001@sina.com

CONCLUSION TMZ improves the cardiac function of patients with HFNEF and alleviates the symptoms of heart failure.

2004 年国内研究发现左心室射血分数正常的心力衰竭 (heart failure with normal left ventricular ejection fraction, HFNEF) 占全部心力衰竭住院病例的 34.1%^[1]。在 Framingham 心脏研究中, HFNEF 的死亡率略低于左心室射血分数降低的心力衰竭 (heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, HFREF), 分别为 22% ~ 29% 和 26% ~ 32%^[2]; HFNEF 和 HFREF 的再住院率和院内并发症在两者间无明显差别; 在已过去的 20 年中, HFREF 生存率得到明显改善, 而 HFNEF 的治疗却驻足不前^[3]。HFNEF 人群发病率高于我们以往的认识, 预后也比预想的差。本研究观察 2010 年 8 月—2011 年 10 月在本院就诊治疗的心力衰竭 (心衰) 患者口服曲美他嗪 (trimetazidine) 治疗 HFNEF 的效果, 并探讨其临床意义。

资料与方法

一般资料 收集 HFNEF 患者 98 例, 其中冠心病 80 例, 高血压性心脏病 14 例, 扩张性心肌病 4 例。简单随机表法分为对照组 ($n = 50$) 和观察组 ($n = 48$)。两组患者年龄、性别、肝功能、肾功能、心肌损伤物标记物 (肌钙蛋白)、左室射血分数 (LVEF)、血压及基本治疗药物使用及有关参数无显著差异 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。
纳入标准 采用 2007 年欧洲的专家共识^[4], 符合 HFNEF 诊断: (1) 有充血性心力衰竭的体征或症状, 并排除心脏瓣膜病、缩窄性心包炎和其他非心脏疾病; (2) 左心室收缩功能正常或轻度异常

(LVEF > 50%); (3) 左心室舒张功能异常即有左室充盈压升高的证据。

排除标准 肝、肾功能不全; 对曲美他嗪过敏者; 血流动力学不稳定者 [收缩压 < 100 mmHg, 收缩压 ≥ 180 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥ 110 mmHg]; 慢性阻塞性肺病; 先天性心脏病; 血液系统疾病; 肿瘤或免疫系统疾病; 明确的急、慢性感染等; 入选前 1 个月及研究进行过程中出现急性心肌梗死。

给药方法 两组患者入选后均使用血管紧张素转换酶抑制药 (ACEI) 或血管紧张素受体拮抗药 (ARB)、 β 受体阻滞药等抗心力衰竭常规治疗 6 周, 心衰症状稳定后进行随机分组。对照组继续使用原药物 (ACEI/ARB、 β 受体阻滞药) 治疗, 观察组停用原药物 (遇血压升高的患者使用钙通道阻滞药等其他降压药物控制, 保证患者血压平稳), 改用餐后口服盐酸曲美他嗪片 (每片 20 mg, 北京万生药业有限责任公司生产, 批号: 20100331) 20 mg, 每日 3 次。两组观察时间均为 12 个月。

指标检测 于分组时和治疗后 12 个月, 清晨空腹采血采用免疫荧光法检测 N 末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP); 采用 Mylab50 彩色超声仪 (探头频率: 2.5 MHz ~ 4.0 MHz) 观察患者的 LVEF、左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室收缩末期内径 (LVESD)、左室重量 (LVMA) 等指标。评估两组患者治疗前、后的心功能等级 (NYHA 分级)^[5]。

统计学方法 所有数据采用 SPSS 12.0 统计软件包处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用正态

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组 ($n = 50$)		观察组 ($n = 48$)	
	治疗前	治疗后 12 个月	治疗前	治疗后 12 个月
年龄/岁	74 \pm 6	75 \pm 6	72 \pm 5	73 \pm 5
性别/例				
男	23	23	22	22
女	27	27	26	26
收缩压/mmHg	142 \pm 9	130 \pm 6	138 \pm 9	134 \pm 7
舒张压/mmHg	62 \pm 5	58 \pm 4	60 \pm 5	61 \pm 6
左室射血分数/%	62.7 \pm 3.3	67.0 \pm 2.5	63.0 \pm 3.7	68.2 \pm 2.8
丙氨酸转氨酶/U·L ⁻¹	32 \pm 3	29 \pm 2	33 \pm 4	29 \pm 3
天冬氨酸转氨酶/U·L ⁻¹	38 \pm 4	32 \pm 3	36 \pm 4	30 \pm 2
肌酐/ μ mol·L ⁻¹	98 \pm 9	92 \pm 7	90 \pm 12	86 \pm 8
尿素氮/mmol·L ⁻¹	8.5 \pm 3.9	8.8 \pm 4.0	9.0 \pm 4.7	8.7 \pm 4.2
肌钙蛋白 I/ng·mL ⁻¹	0.09 \pm 0.03	0.05 \pm 0.01	0.07 \pm 0.04	0.06 \pm 0.01

经 t 检验: 与对照组比较, 均 $P > 0.05$

性检验及方差分析, 两组比较采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为有显著差异。

结 果

曲美他嗪对 HFNEF 患者血清中 NT-proBNP 的影响 治疗前, 对照组和观察组患者血清中的 NT-proBNP 分别为 $(1\ 366 \pm 316)$ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(1\ 407 \pm 333)$ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 组间比较无显著差异 ($P > 0.05$); 治疗 12 个月后, 分别降低到 (873 ± 252) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (782 ± 238) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$)。

曲美他嗪对 HFNEF 患者心脏功能指标的影响 治疗 12 个月后, 对照组和观察组的 LVESD 较治疗前有所降低、LVEF 略有增加 ($P < 0.05$), LVMA 有降低趋势 ($P > 0.05$), 组间比较均无显著差异 ($P > 0.05$); 两组 LVEDD 均显著降低, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后心脏功能指标变化 $\bar{x} \pm s$

组别	n	时间	LVEDD/mm	LVESD/mm	LVEF/%	LVMA/g
对照	50	治疗前	46.1 \pm 3.3	32.5 \pm 2.2	62.7 \pm 3.3	197.8 \pm 18.1
		治疗后 12 个月	43.7 \pm 2.6	30.7 \pm 2.1	67.0 \pm 2.5	195.7 \pm 17.1
		差值	-2.4 \pm 0.7 ^b	-1.8 \pm 0.1 ^b	4.3 \pm 0.8 ^b	-2.1 \pm 1.0 ^a
观察	48	治疗前	47.2 \pm 3.4	32.3 \pm 2.0	63.0 \pm 3.7	196.5 \pm 17.8
		治疗后 12 个月	41.8 \pm 2.8	30.1 \pm 2.2	68.2 \pm 2.8	193.8 \pm 16.6
		差值	-5.4 \pm 0.6 ^{bc}	-2.2 \pm 0.2 ^{bd}	5.2 \pm 0.9 ^{bd}	-2.7 \pm 1.2 ^{cd}

LVEDD: 左室舒张末期内径, LVESD: 左室收缩末期内径, LVEF: 左室射血分数, LVMA: 左室重量。经 t 检验: 与治疗前比较, ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$; 与对照组比较, ^c $P > 0.05$, ^d $P < 0.05$

治疗效果比较 治疗 12 个月后, 观察组大部分患者自述气促症状减轻, 心衰发作间期延长, 活动耐力增强。观察组心功能明显改善, 心功能 II 级患者人数增加, 心功能 III 级患者人数减少, 两组比较差异显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后心功能评级人数变化 例 (%)

组别	n	时间	心功能 (NYHA 分级)		
			I 级	II 级	III 级
对照	50	治疗前	2 (4)	28 (56)	20 (40)
		治疗后 12 个月	8 (16) ^b	28 (56) ^a	14 (28) ^b
观察	48	治疗前	2 (4)	28 (58)	18 (38)
		治疗后 12 个月	17 (35) ^{bc}	23 (48) ^{cd}	8 (17) ^{bc}

经 χ^2 检验: 与治疗前比较, ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$; 与对照组比较, ^c $P > 0.05$, ^d $P < 0.05$

讨 论

近年来, 有研究^[6]表明心肌能量的减少、心肌储能物的减少和氧自由基代谢的加强发生在慢性

心衰的各个时期, 心肌能量代谢紊乱引起脂肪酸氧化代谢异常、细胞葡萄糖代谢异常等, 是慢性心衰发病的高危因素^[7], HFNEF 处于心衰的早期, 同样存在心肌能量代谢紊乱和细胞葡萄糖代谢异常。

目前国内主流的 HFNEF 治疗主要是以控制血压、控制心室率、降低心脏前负荷、治疗心肌缺血病因为主, 基础治疗为利尿剂、ACEI/ARB、 β 受体阻滞药及心脏 PCI 术。但在实际临床工作中我们也发现上述治疗对相当一部分患者并没有达到满意的临床效果, 特别是老年 HFNEF 患者, 过度使用利尿剂和 ACEI 会发生低血压。改善心肌能量代谢是一种 HFNEF 治疗的新途径^[8]。曲美他嗪是一种具有抗缺血作用的哌嗪类衍生物, 通过减少细胞内氢、钙、钠离子的超载, 提高乳酸的利用率, 减少细胞内酮体的产生, 能有效降低缺氧所致的细胞内酸中毒, 保证了离子泵的正常功能和细胞膜上钠-钾流的正常运转, 维持细胞内环境的稳定, 从而保护心肌细胞^[9]。再者, 曲美他嗪还可以抑制细胞内 pH 值和 ATP 的降低, 减少心肌缺血时多核中性粒细胞的移动和浸润, 抑制自由基对心肌细胞的损害^[10], 增加心肌细胞对低氧应激的耐受能力, 使其抗心肌缺血作用增强, 能使 HFNEF 患者的心肌细胞能量输出增加, 室壁张力增加, 心功能评级改善, 这也在本研究中得到验证。观察组患者 LVEDD 有所降低, NT-proBNP 下降, 反应心室的容量负荷下降, 结合 LVEDD 和 NT-proBNP 两项指标的降低, 说明患者的心脏舒张功能得到改善。在使用曲美他嗪后, 我们观察到 HFNEF 患者的 LVESD 缩小, LVEF 轻微增加, 主要是因为本研究入选的患者多为 LVEF 正常的患者, 因此曲美他嗪在改善 LVEF 上疗效并不明显。鉴于本研究样本量较小, 观察时间较短, 还有待于大规模样本、设计更严格的临床试验来进一步验证相关的数据结果。

同时, 我们在临床研究发现曲美他嗪对于老年患者的血压影响小, 在观察组治疗过程中未出现因药物引起低血压而导致的心、脑、肾脏器供血不足等不良反应, 且观察组中无明显肝功能、肾功能损伤, 不良反应少, 药物使用安全性较好。

综上所述, 曲美他嗪治疗 HFNEF 患者的心功能指标有较为明显的改善, 同时也缓解了患者的心衰症状, 改善了患者的生活质量, 值得临床医疗中借鉴使用。

[参考文献]

- [1] 张运. 舒张性心力衰竭的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2004, 23(12): 51-57.
- [2] BHATIA RS, TU JV, LEE DS, *et al.* Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(26): 260-269.
- [3] OWAN TE, HODGE DO, HERGES RM, *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(26): 251-259.
- [4] PAULUS WJ, TSCHOPE C, SANDERSON JE, *et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(16): 2539-2550.
- [5] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 165.
- [6] 庄海周, 沈璐华. 慢性心力衰竭与心肌能量代谢[J]. 心血管病进展, 2004, 25(6): 466-470.
- [7] 杨东艳, 郭志刚, 宋静华, 等. 冠心病心功能不全急性非体外循环冠脉旁路移植术2例[J]. 天津医药, 2010, 19(1): 77-78.
- [8] 黄震华. 心力衰竭的代谢治疗进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(4): 241-244.
- [9] 黄震华. 抗心肌缺血新药曲美他嗪[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(6): 469-471.
- [10] 林有为, 林楚连, 郑启东. 曲美他嗪对改善慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 中国现代医生, 2011, 49(4): 83-84.

[文章编号] 1007-7669(2013)07-0564-05

(-)-antofine 及其新型衍生物体外抗乳腺癌活性

吴多明, 陈英, 武力

(兰州大学第一医院 乳腺病科, 甘肃 兰州 730000)

[关键词] (-)-antofine; 紫杉醇; 乳腺肿瘤; 体外研究

[摘要] 目的 研究 (-)-antofine 及其新型衍生物抗乳腺癌活性。方法 以高黎芦酸和 3-苄氧基大茴香醛为初始原料设计合成一系列新型 (-)-antofine 衍生物, 经熔点、电喷雾电离质谱 (ESI-MS)、氢核磁共振 ($^1\text{H-NMR}$) 和碳核磁共振 ($^{13}\text{C-NMR}$) 等方法表征后, 通过四甲基偶氮唑盐比色法测定其对人乳腺癌细胞 MCF-7 和大鼠扩散乳腺癌细胞 F3 的半数抑制浓度 (IC_{50}), 并与紫杉醇、母体 (-)-antofine 作对比。结果 衍生物 5a、5b、5c、5e、5f、5h 对 MCF-7 细胞的 $\text{IC}_{50} > 0.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 对 F3 细胞的 $\text{IC}_{50} > 0.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 均大于紫杉醇和母体 (-)-antofine 的 IC_{50} 。(-)-antofine 衍生物 5g 对 MCF-7 细胞和 F3 细胞的 IC_{50} 分别是 $[(0.41 \pm 0.02)$ 、 $(0.32 \pm 0.04) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}]$, 与紫杉醇 $[(0.46 \pm 0.02)$ 、 $(0.38 \pm 0.03) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}]$ 比较无显著差异 ($P > 0.05$); 小于 (-)-antofine $[(0.62 \pm 0.01)$ 、 $(0.57 \pm 0.02) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}]$, 比较有显著差异 ($P < 0.05$)。衍生物 5d 对 MCF-7 细胞和 F3 细胞的 IC_{50} 分别是 $[(0.48 \pm 0.01)$ 、 $(0.42 \pm 0.02) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}]$, 与紫杉醇的 IC_{50} 比较无显著差异 ($P > 0.05$); 小于 (-)-antofine 的 IC_{50} , 比较有显著差异 ($P < 0.05$)。结论 (-)-antofine 衍生物 5d 和 5g 表现出优良的体外抗乳腺癌活性, 均优于母体 (-)-antofine。

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

Anti-breast cancer activity of (-)-antofine and its novel derivatives *in vitro*

WU Duo-ming, CHEN Ying, WU Li

[收稿日期] 2012-11-15 [接受日期] 2013-05-03

[作者简介] 吴多明, 男, 主治医师, 硕士, 主要从事乳腺疾病基础与临床研究, E-mail: wudm78@163.com