

[文章编号] 1007-3949(2004)12-05-0599-03

•临床研究•

## 卡维地洛对冠状动脉成形术后患者外周血内皮素及一氧化氮的影响

苏显明, 崔长琮, 王东琦

(西安交通大学第一医院老年心血管内科, 西安 710061)

[关键词] 内科学; 经皮腔内冠状动脉成形术; 内皮素; 一氧化氮; 血管内皮功能; 冠状动脉疾病; 卡维地洛

[摘要] 为探讨卡维地洛对冠心病患者经皮腔内冠状动脉成形术后血中内皮素及一氧化氮的影响, 本文选择经冠状动脉造影证实有一支或二支以上  $\geq 70\%$  狭窄需行经皮腔内冠状动脉成形术的患者 51 例, 随机分成卡维地洛组 28 例和常规治疗组 23 例, 测定经皮腔内冠状动脉成形术前后及用药前后外周血内皮素及一氧化氮含量。结果发现, 经皮腔内冠状动脉成形术后血中内皮素(卡维地洛组为  $84.9 \pm 14.7 \mu\text{g/L}$ 、常规治疗组为  $85.6 \pm 15.4 \mu\text{g/L}$ ) 较术前(卡维地洛组为  $70.6 \pm 12.8 \mu\text{g/L}$ 、常规治疗组为  $71.5 \pm 13.3 \mu\text{g/L}$ ) 增高; 一氧化氮(卡维地洛组为  $50.3 \pm 13.4 \mu\text{mol/L}$ 、常规治疗组为  $50.9 \pm 12.6 \mu\text{mol/L}$ ) 较术前(卡维地洛组为  $62.9 \pm 14.2 \mu\text{mol/L}$ 、常规治疗组为  $63.5 \pm 13.1 \mu\text{mol/L}$ ) 降低( $P < 0.05$ ); 卡维地洛组内皮素为  $74.6 \pm 15.6 \mu\text{g/L}$ , 较用药前( $84.4 \pm 14.9 \mu\text{g/L}$ ) 降低; 一氧化氮为  $62.7 \pm 12.8 \mu\text{mol/L}$ , 较用药前( $51.6 \pm 12.5 \mu\text{mol/L}$ ) 增高( $P < 0.05$ ), 常规治疗组内皮素和一氧化氮观察两周均无显著变化( $P > 0.05$ )。提示卡维地洛具有改善冠状动脉成形术后血管内皮功能的作用。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

### Effect of Carvedilol on the Levels of Endothelin and Nitric Oxide after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

SU Xiann-Ming, CUI Chang-Cong, and WANG Dong-Qi

(Geriatric and Cardiovascular Department, the First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

[KEY WORDS] Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty; Endothelin; Nitric Oxide; Vascular Endothelial Function; Carvedilol

[ABSTRACT] **Aim** To understand the effect of carvedilol on the coronary vascular endothelial function of the patients with coronary heart disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). **Methods** 51 cases, having one or more than two branches narrow ( $\geq 70\%$ ), were diagnosed by coronary angiography. These patients were divided randomly into carvedilol group ( $n = 28$ ) and control group ( $n = 23$ ) who did not take carvedilol. Endothelin (ET) and nitric oxide (NO) levels of peripheral blood were measured before and after PTCA, before and after two week by taking carvedilol. **Results** Compared with the ET (carvedilol group:  $70.6 \pm 12.8 \mu\text{g/L}$ , control group:  $71.5 \pm 13.3 \mu\text{g/L}$ ) and NO (carvedilol group:  $50.3 \pm 13.4 \mu\text{mol/L}$ , control group:  $50.9 \pm 12.6 \mu\text{mol/L}$ ) levels before PTCA, ET (carvedilol group:  $84.9 \pm 14.7 \mu\text{g/L}$ , control group:  $85.6 \pm 15.4 \mu\text{g/L}$ ) were markedly increased and NO (carvedilol group:  $50.3 \pm 13.4 \mu\text{mol/L}$ , control group:  $50.9 \pm 12.6 \mu\text{mol/L}$ ) were decreased after PTCA ( $P < 0.05$ ); compared with the ET ( $84.4 \pm 14.9 \mu\text{g/L}$ ) and NO ( $51.6 \pm 12.5 \mu\text{mol/L}$ ) levels before taking carvedilol, ET ( $74.6 \pm 15.6 \mu\text{g/L}$ ) were decreased and NO ( $62.7 \pm 12.8 \mu\text{mol/L}$ ) were increased after two weeks ( $P < 0.05$ ), but the ET and NO levels of the control group did not change in the period of two week observation ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Carvedilol may improve the coronary vascular endothelial function after PTCA.

经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)已成为冠心病患者的常规治疗方法,其成功率达 90% 以上<sup>[1]</sup>。然而有约 20%~40% 的患者在 PTCA 术后半年内发生再狭窄。所以寻求预防 PTCA 术后再狭窄的方法,成为

介入性心脏病学研究热点。卡维地洛是非选择性肾上腺素  $\beta$  受体阻断剂,研究发现该药有血管保护作用<sup>[2]</sup>。内皮素和一氧化氮(nitric oxide, NO)是一对对立统一的血管活性物质,二者的相对平衡可以维持正常的内皮功能,而内皮素异常增加和/或 NO 明显下移,均可使内皮功能失调,最终导致动脉粥样硬化的发生。为此,我们观察了国产卡维地洛对 PTCA 术后内皮素和 NO 的变化,以探讨其对血管内皮功能的作用。

[收稿日期] 2003-10-13

[修回日期] 2004-04-25

[作者简介] 苏显明,博士研究生,副教授,研究方向为老年冠心病诊治。王东琦,博士研究生,副教授,硕士研究生导师,研究方向为冠心病介入治疗。崔长琮,教授,博士研究生导师,研究方向为临床电生理及介入心脏病。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象的一般资料

51例患者均经冠状动脉造影证实有单支或二支以上>70%狭窄,病史1月~2年。每例入院时均经过询问病史、体格检查、X线检查、心电图、超声心动图以及相关实验室检查等,排除急性及亚急性心肌梗死、难以控制的高血压、外周血管疾病、肝肾疾病及炎症。将以上患者随机分为卡维地洛组28例(男性27例,女性1例,年龄 $65.4 \pm 9.5$ 岁)和常规治疗组23例(男性23例,女性0例,年龄 $67.4 \pm 6.6$ 岁)。两组临床一般情况及PTCA前血压、心率和血脂等均无统计学差异(表1, Table 1)。

表1. 两组患者的一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	卡维地洛组	常规治疗组	P 值
随机病例数	28	23	
性别 (男/女)	27/1	23/0	
年龄 (岁)	$65.4 \pm 9.5$	$67.4 \pm 6.6$	> 0.05
冠心病史(月)	$13.4 \pm 10.6$	$12.2 \pm 9.9$	> 0.05
伴高血压[例(%)]	17(63.0%)	14(60.9%)	> 0.05
伴糖尿病[例(%)]	10(37.0%)	8(34.8%)	> 0.05
收缩压 (mm Hg)	$132.8 \pm 7.0$	$134.1 \pm 6.6$	> 0.05
舒张压 (mm Hg)	$79.5 \pm 5.2$	$78.4 \pm 4.9$	> 0.05
心率 (次/min)	$74.9 \pm 5.5$	$75.0 \pm 3.9$	> 0.05
TC (mmol/L)	$4.67 \pm 0.59$	$4.70 \pm 0.54$	> 0.05
LDLC (mmol/L)	$2.79 \pm 0.32$	$2.81 \pm 0.30$	> 0.05
HDLC (mmol/L)	$1.50 \pm 0.21$	$1.48 \pm 0.32$	> 0.05
TG (mmol/L)	$1.07 \pm 0.25$	$1.04 \pm 0.22$	> 0.05
血糖 (mmol/L)	$5.37 \pm 0.43$	$5.41 \pm 0.52$	> 0.05

### 1.2 服药方法

常规治疗组患者在术后当日开始,用消心痛10 mg,每日三次;合心爽30 mg,每日三次;阿斯匹林100 mg,每日一次;共2周。卡维地洛组患者在常规治疗基础上给国产卡维地洛(山东齐鲁制药厂生产,批号970120)10 mg/d,分两次口服,共两周。

### 1.3 血标本采集及处理

两组病人分别于PTCA前一日、PTCA后1 h及术后(即治疗后)两周,空腹经肘静脉采血6 mL,注入含有2 g/L EDTA- $\text{Na}_2$  30 mL和抑肽酶40 mL试管中混匀,4℃ 3 kr/min离心10 min,分离血浆,立即冻存于-45℃低温冰箱中备测。

### 1.4 检测指标

测量前将样本置室温下复融,再次4℃ 3 kr/min离心5 min,取上清液。血浆内皮素和NO测定严格

按照试剂盒说明操作。

### 1.5 统计学处理

所有数据均输入计算机,用SAS软件包进行组间t检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

## 2 结果

### 2.1 血中内皮素及一氧化氮含量变化

两组患者PTCA前后血中内皮素1及一氧化氮含量见表2 (Table 2)。可见PTCA后1 h血中内皮素1含量增高,而NO降低,与术前比较均有显著性差异( $P < 0.05$ )。

表2. 经皮腔内冠状动脉成形术前后患者血中内皮素1及一氧化氮含量( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. ET and NO levels before and after PTCA

分 组	n	内皮素( $\mu\text{g/L}$ )		一氧化氮( $\mu\text{mol/L}$ )	
		PTCA 前	PTCA 后1 h	PTCA 前	PTCA 后1 h
常规治疗组	23	$71.5 \pm 13.3$	$85.6 \pm 15.4^a$	$63.5 \pm 13.1$	$50.9 \pm 12.6^a$
卡维地洛组	28	$70.6 \pm 12.8$	$84.9 \pm 14.7^a$	$62.9 \pm 14.2$	$50.3 \pm 13.4^a$

a:  $P < 0.05$ , 分别与PTCA前比较。

### 2.2 卡维地洛对经皮腔内冠状动脉成形术后血中内皮素及一氧化氮含量的影响

经过两周治疗,两组患者血中内皮素及一氧化氮含量见表3 (Table 3)。可见卡维地洛组患者血中内皮素较治疗前降低( $P < 0.05$ ),NO较治疗前升高( $P < 0.05$ );常规治疗组治疗后血中内皮素和NO较治疗前无统计学差异( $P > 0.05$ )。

表3. 卡维地洛对经皮腔内冠状动脉成形术后血中内皮素及一氧化氮含量的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. Effect of Carvedilol therapy on ET and NO levels

分 组	n	内皮素( $\mu\text{g/L}$ )		一氧化氮( $\mu\text{mol/L}$ )	
		治疗前	2周后	治疗前	2周后
常规治疗组	23	$85.2 \pm 15.4$	$80.9 \pm 15.2$	$50.9 \pm 12.3$	$53.2 \pm 12.3$
卡维地洛组	28	$84.4 \pm 14.9$	$74.6 \pm 15.6^a$	$51.6 \pm 12.5$	$62.7 \pm 12.8^a$

a:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较。

### 2.3 卡维地洛对血压、心率和血脂等的影响

经过两周治疗,两组患者血压、心率和血脂等指标见表4 (Table 4)。可见每日口服卡维地洛10 mg,心率有下降,较治疗前相比有显著性差异( $P < 0.01$ );其他指标与治疗前比较无显著性差异( $P > 0.05$ )。

表 4. 卡维地洛对患者血压、心率和血脂的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4. Effect of Carvedilol therapy on blood pressure and heart rate

项 目	常规治疗组 (n=23)		卡维地洛组 (n=28)	
	治疗前	两周后	治疗前	两周后
收缩压 (mm Hg)	134 ± 7	131 ± 7	133 ± 7	126 ± 6
舒张压 (mmHg)	78.4 ± 4.9	75.4 ± 4.2	79.5 ± 5.2	74.7 ± 4.4
心率 (次/min)	75.0 ± 3.9	72.9 ± 3.8	74.9 ± 5.5	63.0 ± 3.7 <sup>b</sup>
TC (mmol/L)	4.70 ± 0.54	4.70 ± 0.51	4.67 ± 0.59	4.68 ± 0.48
LDLC (mmol/L)	2.81 ± 0.30	2.80 ± 0.42	2.79 ± 0.32	2.77 ± 0.44
HDLc (mmol/L)	1.48 ± 0.32	1.50 ± 0.18	1.50 ± 0.21	1.51 ± 0.29
TG (mmol/L)	1.04 ± 0.22	1.03 ± 0.34	1.07 ± 0.25	1.05 ± 0.42

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , 与治疗前比较

### 3 讨论

在探索 PTCA 后血管再狭窄机理的研究中, 术后血管内皮损伤与血管活性物质之间相互关系的研究倍受关注<sup>[3-5]</sup>。NO 作为内源性血管舒张因子的主要成分, 能抑制血管壁同循环血中的一些活性因子, 从而抑制血管平滑肌细胞增殖, 防止内皮损伤及动脉粥样硬化形成<sup>[6]</sup>; 而内皮素可促进平滑肌细胞增殖、迁移, 增加新生内膜与中膜的比例, 促使动脉粥样硬化形成<sup>[7]</sup>。血管内皮功能正常情况下, 血中内皮素和 NO 的处于相对平衡状态。研究证实 PTCA 能够影响血中内皮素和 NO 水平, 表现在内皮素增加, NO 却减少, 打破了二者之间的相对平衡状态, 导致冠状动脉血管内皮功能紊乱, 成为 PTCA 后血管再狭窄不可忽视的因素之一<sup>[8]</sup>。从而使保护 PTCA 后血管内皮功能的研究越来越受到重视。

我们曾观察了 PTCA 术后外周血内皮素和 NO 的短时变化, 二者虽有相应改变, 但无统计学意义<sup>[5]</sup>。本组于 PTCA 后 1 h 采集外周血, 检测两组患者外周血中内皮素和 NO 水平, 发现内皮素增高, NO 下降明显, 分别与术前比较均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示内皮素和 NO 在 PTCA 术后即刻至 1 h 内变化较明显, 这可能与冠状动脉内皮遭破坏后, 大量内皮素释放入血, NO 产生被抑制有关。再一次证明 PTCA 对局部血管内皮功能有不同程度的破坏。

卡维地洛作为非选择性肾上腺素  $\beta$  受体阻断剂, 除治疗高血压和心力衰竭外, 该药还具有抗氧化损伤、抗自由基以及抑制平滑肌增生等作用, 动物实验<sup>[9]</sup>也发现该药可引起 NO 合成。曾有报道<sup>[10, 11]</sup>, 大鼠球囊成形术前后血管内膜的变化, 发现该药可明显抑制新生内膜的形成, 减轻动脉再狭窄。但其抑制平滑肌增生的确切分子机制仍不十分清楚。本组观察了 28 例患者 PTCA 后应用卡维地洛两周, 并

与常规治疗组进行了比较, 发现内皮素水平较用药前下降, 而 NO 较用药前升高, 有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。用药后二者的相应变化, 提示血管内皮功能有所改善, 卡维地洛抑制球囊成形术后新生内膜形成, 减轻动脉再狭窄是否与其改善血管内皮功能有关? 由于本组病例少, 尚需进行大量实验及临床研究。

本组还观察了卡维地洛治疗前后血压、心率、血脂的变化情况, 发现卡维地洛每日 10 mg, 服用两周后, 血压有所降低 (包括收缩压和舒张压), 但无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 血脂 (包括总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白及甘油三酯) 前后无明显变化 ( $P > 0.05$ ); 对心率有明显影响 ( $P < 0.01$ )。动物实验<sup>[12]</sup>表明小剂量卡维地洛可以阻滞  $\beta_1$  和  $\alpha_1$  受体, 大剂量是钙通道拮抗剂。阻滞  $\beta_1$  受体后直接引起心率减慢, 阻滞  $\alpha_1$  受体后, 降低外周血管阻力, 引起血压降低。本组心率用药前后变化明显而血压降低不明显, 可能与卡维地洛用量小有关。两周治疗过程中, 未发现休克、低血糖反应、窦性停搏以及房室传导阻滞等副作用。说明小剂量卡维地洛对 PTCA 后患者是安全的。

### [参考文献]

- [1] Anderson VH, Smalling RW, Serruys PW. Mechanical devices. In: Willerson JT and Cohn JF. Cardiovascular Medicine. New York, Edinburgh, London: Churchill livingstone, 1995: 617-651
- [2] Yue TL, McKenna PL, Cheng HY, Ruffolo RR, Feuerstein GZ. Carvedilol, a new antihypertensive agent, prevents oxidative injury to endothelial cells. *Hypertension*, 1993, **22** (12): 922-928
- [3] Ameli S, Kaul S, Castro L, Gemade J. Effect of percutaneous transluminal coronary angioplasty on circulating endothelin level. *Am J Cardiol*, 1993, **72** (10): 1352-356
- [4] 李亚俊, 宋剑南. 脂素胶囊对实验性动脉粥样硬化家兔内皮素及一氧化氮合酶基因表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (1): 4-8
- [5] 苏显明, 王东琦, 崔长琼. 经皮冠状动脉成形术对冠状动脉内皮功能的影响. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2002, **23** (1): 387-389
- [6] Cooke JP. Temperature-guided radiofrequency catheter ablation with very large distal electrodes. *Circulation*, 1993, **88** (6): 245-250
- [7] Douglas SA, Ohlstein EH. Endothelin-1 promotes neointima formation after balloon angioplasty in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, **22** (Suppl 8): S371-375
- [8] 宋治远, 何国祥, 舒茂琴. 经皮腔内冠状动脉成形术后血中内皮素与一氧化氮的变化. *第三军医大学学报*, 1998, **20** (3): 247-248
- [9] Kurosaki K, Ikeda U, Maeda Y, Kogulkin G, Louna P. Carvedilol stimulates nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, **32** (3): 333-339
- [10] Ohlstein EH, Douglas SA, Sung CP, Wechten LH. Carvedilol, a cardiovascular drug prevents vascular smooth muscle cell proliferation, migration, and neointimal formation following vascular injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90** (7): 6189-193
- [11] Douglas SA, Vickery-Clark LM, Louden C, Ohlstein EH, Sung CP. Acute pretreatment with carvedilol is sufficient for inhibition of neointima formation following rat carotid artery balloon angioplasty. *Pharmacol Commun*, 1994, **5** (1): 65-72
- [12] Ruffolo RR, Gellai M, Hieble JP. The pharmacology of carvedilol. *Eur J Clin Pharmacol*, 1990, **38** (Suppl 2): 82-88

(此文编辑 胡必利)