

琥珀酸美托洛尔缓释片对冠心病无症状心肌缺血心率震荡和心率变异性的影响

张东旭¹, 张 骞², 吕凌燕², 熊 攀²

(1. 临清市人民医院心内科, 山东省临清市 252600 2. 聊城市第二人民医院, 山东省聊城市 252601)

[关键词] 琥珀酸美托洛尔; 无症状心肌缺血; 心率震荡; 心率变异性

[摘要] 目的 观察冠心病无症状心肌缺血心率震荡和心率变异性的改变及琥珀酸美托洛尔缓释片对心率震荡和心率变异性的影响。方法 对比观察美托洛尔治疗后的冠心病无症状心肌缺血患者心率震荡和心率变异性的改变, 与健康体检者对照。结果 治疗前, 治疗组震荡斜率值、震荡初始值、SDNN、SDANN及SDNN index明显低于对照组 ($P < 0.05$), MSSD和PNN50与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 震荡斜率值、震荡初始值、SDNN、SDANN及SDNN index明显高于治疗前 ($P < 0.05$)。结论 无症状心肌缺血患者存在心率震荡和心率变异性异常, 美托洛尔可改善无症状心肌缺血患者心脏自主神经的调节功能。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Metoprolol Succinate Sustained-Release Tablets on Heart Rate Turbulence and Heart Rate Variability to Silent Ischemia with Coronary Heart Disease

ZHANG Dong-Xu, ZHANG Qian, LV Ling-Yan, and XIONG Pan

(1. Department of Cardiology, People's Hospital of Linqing city, Linqing 252600, China; 2. The Second People's Hospital of Liaocheng city, Liaocheng 252601, China)

[KEY WORDS] Metoprolol, Silent Myocardial Ischemia, Heart Rate Turbulence, Heart Rate Variability

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of metoprolol succinate sustained-release tablets on heart rate turbulence (HRT) and heart rate variability (HRV) to silent ischemia with coronary heart disease. **Methods** The changes of heart rate turbulence and heart rate variability to silent ischemia with coronary heart disease in treatment with metoprolol were investigated. **Results** The TS and TO in treatment group were both lower than those of control group ($P < 0.05$). The TS and TO after treatment were higher than those of before treatment. SDNN, SDANN and SDNN index before treatment in treatment group except MSSD and PNN50 were lower than those of control group ($P < 0.05$). SDNN, SDANN and SDNN index after treatment in treatment group were increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** HRT and HRV in the patients of silent ischemia with coronary heart disease is abnormal and metoprolol can improve the heart autonomic nerves function.

无症状心肌缺血 (silent myocardial ischemia, SM I)是指无临床症状,但客观检查有心肌缺血表现的冠心病,是冠心病预后不良的高危因素。心率震荡 (heart rate turbulence, HRT)和心率变异性 (heart rate variability, HRV)作为心脏自主神经功能无创性的检测方法,对预测心血管疾病的预后有重要意义。本研究旨在观察冠心病无症状心肌缺血患者 HRT 和 HRV 的改变及琥珀酸美托洛尔缓释片对 HRT 及 HRV 的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

心内科住院或心血管专科门诊患者 84 例,男 46 例,女 38 例,年龄 60~85 岁,均行 24 h 动态心电图记录分析诊断为冠心病无症状心肌缺血。其中 34 例有原发性高血压,28 例有糖尿病,19 例有原发性高血压合并糖尿病,均正规服用相同降压药物及胰岛素降糖治疗,观察期间血压及血糖均控制稳定。动态心电图检测无症状心肌缺血的诊断标准:ST 段呈水平或下斜型下移 ≥ 1 mm; ST 段改变连续出现时间 > 1 min; 下次发作需在前次 ST 段恢复基线至少 1 min^[1]。入选标准:全部入选者 24 h 动态心电图记录有符合 HRT 检测标准的室性早搏以及此早搏前 2 个后 20 个均为窦性心率,并排除非窦性心率、无室性期前收缩及动态心电图记录的数据不

[收稿日期] 2009-09-16 [修回日期] 2009-11-05

[作者简介] 张东旭,副主任医师,研究方向为心血管疾病,Email 为 zhangdongxu2@163.com。张骞,主治医师,研究方向为心脏病的介入治疗。吕凌燕,主治医师,研究方向为心脏病的介入治疗。

足或缺失的患者。对于伴有下列情况者均不入选:

急性心肌梗死近期(1个月内); ④失代偿性心功能不全; ④病窦综合征或房室传导阻滞等缓慢型心律失常; 血压过低(收缩压 < 100 mmHg); 心房颤动或其他严重心律失常; 慢性阻塞性肺病或哮喘患者。对照组为 80 例心内科体检者, 男 46 例, 女 34 例, 年龄 39 岁 ~ 87 岁, 平均 70.1 ± 9.5 岁, 经病史询问、体检、胸部 X 线、超声心动图、心电图、动态心电图等检查排除心脏器质性及功能性疾病, 两组年龄、性别构成差异无统计学意义。

1.2 治疗方法

所有患者均给予口服阿司匹林 75 mg/d 普伐他汀 20 mg/d 琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司生产, 商品名倍他乐克缓释片)每天 1 次, 第一、二周每次 23.75 mg 第三周增至每次 47.5 mg 疗程 8 周。治疗期间, 患者未有服用其他药物情况, 所有患者均完成实验。

1.3 观察指标

对所有受试者采用美国 DMS 公司的 12 导同步动态心电监测系统连续 24 h 记录, 应用动态心电图分析系统记录回放, 对 HRT、HRV 进行分析。检出符合条件的室性期前收缩(PVS), PVS 为前 2 个和后 20 个搏动均为窦性心律, 计算震荡初始(TO)值, $TO = (RR_1 + RR_2) - (RR_{-1} + RR_{-2}) / (RR_{-1} + RR_{-2})$, TO 的中性值为 0。TO 值 > 0 时, 表示 PVS 后初始窦性心率减速; TO 值 < 0 时, 表示 PVS 后初始窦性心律加速。震荡斜率(TS)是定量分析 PVS 后是否存在窦性心律减速的参数。测定 PVS 后的前 20 个窦性心律的 R-R 间距值, 并以 R-R 间距值的序号为横坐标, 以 R-R 间距值为纵坐标, 绘制 R-R 间距的分布图, 再以任意连续 5 个窦性心率的 R-R 间距值作为回归线, 正向的最大斜率为 TS 值。TS 值的中性值为 2.5 ms/R-R 间距, TS 值 > 2.5 ms/R-R 间距值

时, 表示窦性心率减速。HRV 有 5 个时域: 间期标准差(SDNN), 24 h 内全部正常心动周期标准差; ④24 h 内连续 5 min 节段平均正常 R-R 间距标准差(SDANN); ④连续正常 R-R 间距差的均方根(MSSD); 两个相邻 R-R 间距标准差 ≥ 50 ms 的心搏数占所分析信息间期内心搏数的百分比(PNN50)。

1.4 统计学方法

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 美托洛尔治疗后震荡初始值和震荡斜率值的改变

治疗组治疗前 TS 值和 TO 值均低于对照组 ($P < 0.05$), 治疗后 TS 值和 TO 值明显高于治疗前 ($P < 0.05$ 表 1)。

表 1 美托洛尔治疗后 TS 值和 TO 值的改变

分 组	TS	TO (ms)
治疗组 ($n = 84$)		
治疗前	$-0.0031\% \pm 0.0042\%$ ^a	4.46 ± 5.91 ^a
治疗后	$-0.0196\% \pm 0.0383\%$ ^b	10.31 ± 9.19 ^b
对照组 ($n = 80$)	$-0.0276\% \pm 0.0317\%$	11.37 ± 9.76

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$ 与治疗前比较。

2.2 美托洛尔治疗后心率变异性的改变

治疗组治疗前 SDNN、SDANN 和 SDNN index 明显低于对照组 ($P < 0.05$), MSSD 和 PNN50 与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后 SDNN、SDANN 和 SDNN index 明显高于治疗前 ($P < 0.05$ 表 2)。

表 2 美托洛尔治疗后 HRV 的改变 (ms)

分 组	SDNN	SDANN	SDNN index	MSSD	PNN50
治疗组 ($n = 84$)					
治疗前	102.57 ± 34.12 ^a	89.67 ± 33.56 ^a	25.67 ± 15.34 ^a	46.21 ± 14.23	10.34 ± 7.34
治疗后	122.73 ± 33.56 ^b	106.34 ± 35.23 ^b	48.02 ± 14.22 ^b	35.19 ± 15.06	12.44 ± 5.98
对照组 ($n = 80$)	124.23 ± 37.44	111.43 ± 35.66	50.11 ± 16.72	37.11 ± 17.68	13.28 ± 10.23

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$ 与治疗前比较。

3 讨论

HRT 是指 PVS 后窦性心律规律出现的双重作

用即先加速后减速, 目前已成为器质性心脏病者危险分层的预后新的重要心电学诊断预测指标^[2]。HRV 是指在窦性心率一定时间内周期改变的现象,

反映神经体液与窦房结相互作用的平衡关系。HRT 是对一次室性早搏的反应,是由极弱的内源性刺激触发的压力反射性调节的结果,所以 HRT 可以更好地评价自主神经系统功能。HRT 的变化与自主神经系统的活动有关,而迷走神经具有自主神经系统抗心律失常的保护作用,所以 HRT 现象能够反映迷走神经的功能状态,当迷走神经的功能正常存在时提示这种保护性机制完整,当其减弱或消失时可能提示这种保护性机制已被破坏^[3]。HRV 是指窦性心率在一定时间内周期性改变的现象,是反映交感-副交感神经张力及其平衡的重要标志。它不仅反映心脏自主神经的调节功能,而且可作为一个独立的心源性猝死危险性的预测指标^[4]。HRV 的检测方法是时域和频域分析,24 h 时域分析与频域分析高度相关,且重复性好。

研究表明,治疗组患者治疗前均存在 HRT 与 HRV 的异常,提示无症状心肌缺血患者有自主神经功能失衡,美托洛尔治疗后 HRT 和 HRV 得到明显改善。这种 HRT 现象的异常可能是由于心肌缺血、缺氧造成心脏自主神经损害,迷走神经张力减弱,交感神经活性增加从而引起心室肌电不稳定,降低室颤阈值,促进恶性心律失常或心源性猝死的发生。动物实验表明,心肌缺血时能兴奋心脏迷走-交感神经传人纤维,可发生多样性自主神经系统调节异常^[5]。由于自主神经平衡的破坏与心源性猝死有一定的内在连锁关系,而且室性早搏本身就有致心律失常的潜在作用,预示着无症状心肌缺血患者猝死的危险度将会增加。

无症状心肌缺血的防治日益受到临床重视, β 受体阻滞剂是预防心肌梗死后心性猝死的一个唯一有效药物^[6],美托洛尔属 β_1 受体阻滞剂已广泛用

于临床。琥珀酸美托洛尔缓释片是美托洛尔的新型制剂,具有持续的药物恒速释放系统,克服了美托洛尔平片药代动力学方面的某些不足,只需每天给药 1 次,即可获得 24 h 的平衡血药浓度和均一的阻滞作用,大大提高了疗效。有报道,美托洛尔缓释片给药 1 次,即可提供均衡的血压和心率下降,可控制晨间血压升高,心率增快,更有效地降低心血管事件和改善预后^[7]。此外,美托洛尔缓释片可延缓动脉硬化的进展,具有独立于他汀类药物之外的抗动脉粥样硬化作用。无症状心肌缺血患者存在 HRT 和 HRV 异常,提示无症状心肌缺血患者存在自主神经系统功能的受损,由于自主神经系统在心源性猝死的发生中起着非常重要的作用,本组有限病例的初步观察,表明美托洛尔缓释片能有效地改善心肌缺血状态,缓解无症状心肌缺血的发作,恢复自主神经的均衡性,有助于防止室性心律失常及猝死发生。

[参考文献]

- [1] 丁继虎. 82例老年无症状心肌缺血的 12导联动态心电图分析[J]. 重庆医学, 2008, 37(24): 2 877-878
 - [2] Lanza GA, Sgueglia GA, Angeloni G, et al. Prognostic value of heart rate turbulence and its relation to inflammation in patients with unstable angina pectoris [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(8): 1 066-072
 - [3] Camey RM, Freedland KE. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease [J]. *Cleve Clin J Med*, 2009, 76(Suppl 2): S13-17
 - [4] 孙智娜. 糖尿病患者窦性 HRT 与 HRV 的临床分析[J]. 实用心电学杂志, 2008, 17(6): 447-448
 - [5] 于锋, 单德仲, 王兴帮. 冠心病患者心率变异与冠状动脉病变和心肌缺血的关系[J]. 中华高血压杂志, 2007, 15(3): 248-249
 - [6] 李育鹏, 吕键, 张国慧, 等. 美托洛尔对不稳定型心绞痛患者血清细胞因子和心肌缺血影响的研究 附 40例报告[J]. 新医学, 2009, 40(3): 171-173
 - [7] 龙富秋. β 受体阻滞剂在心血管疾病中的应用[J]. 吉林医学, 2009, 29(13): 1 125-126
- (此文编辑 文玉珊)