

Immunol, 2007, 178(11): 7310-7316.

- [17] Smith PG, Tanaka H, Chantry A, et al. A novel co-operative mechanism linking TGF- β and Lyn kinase activation to imatinib resistance in chronic myeloid leukaemia cells [J]. *Oncotarget*, 2012, 3(5): 518-524.
- [18] Mccusker CT, Wang Y, Shah J, et al. Inhibition of experimental allergic airways disease by local application of a cell-penetrating dominant-negative STAT6 peptide [J]. *J Immunol*, 2007, 179(4): 2556-2564.
- [19] Li CC, Ye LP, Chen XF, et al. Expression of signal transducer and activator of transcription 6 in rat asthma model and the modulatory effect of dexamethasone [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2005, 43(7): 521-525.
- [20] Kelly-Welch AE, Hanson EM, Boothby MR, et al. Interleukin 4 and interleukin 13 signaling connections maps

[J]. *Sei*, 2003, 300(5625): 1527-1528.

- [21] Evans CM, Koo JS. Airway mucus: the good, the bad, the sticky [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 121(3): 332-348.
- [22] Simasko K, Chong AS, Jack H M, et al. Inhibition of JAK3 and STAT6 tyrosine Phosphorylation by the immunosuppressive drug leflunomide leads to a block in Ig-G1 production [J]. *J Immunol*, 1998, 160(4): 1581-1588.
- [23] Gomez G, Gonzalez-Espinosa C, Odom S, et al. Impaired Fc ϵ RI-dependent gene expression and defective eicosanoid and cytokine production as a consequence of Fyn deficiency in mast cells [J]. *J Immunol*, 2005, 175(11): 7602-7610.

(收稿日期: 2014-01-08 修回日期: 2014-03-22)

· 综 述 ·

β 受体阻滞剂在慢性心力衰竭中的临床应用

周长文¹综述, 罗素新²审校

(1. 重庆北部新区第一人民医院心内科 401121; 2. 重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

关键词: 心力衰竭; 肾上腺素能 β 受体拮抗剂; 心功能

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 17. 046

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)17-2226-03

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心血管疾病发展的严重终末阶段,具有高发率和高病死率的特点。随着社会人口老龄化的发展,CHF已成为心血管疾病患者发生终点不良事件的主要原因^[1]。自20世纪60年代以来, β 肾上腺素能受体阻滞剂(β 受体阻滞剂)已广泛应用于心血管系统疾病的治疗。 β 受体阻滞剂在心力衰竭、冠心病、高血压、心肌病、心律失常等心血管疾病的治疗中可发挥重要的作用。 β 受体阻滞剂是目前CHF治疗中最常用和有效的药物之一,不仅可缓解CHF患者的症状、增加运动耐量、提高生活质量,而且可降低CHF患者的死亡率。本文就 β 受体阻滞剂在CHF患者中的临床应用做一综述。

1 β 受体阻滞剂治疗 CHF 的作用机制

现有研究表明,导致CHF发生、发展的病理、生理过程是患者神经内分泌系统以及神经内分泌细胞因子的长期、慢性激活,导致心肌细胞损伤、重塑和功能障碍。因此,阻断神经内分泌系统长期过度激活,防止心肌重塑,维护心功能是治疗CHF的关键^[2]。心力衰竭患者体内去甲肾上腺素水平短期急剧上升可直接损伤心肌细胞,而长期慢性过度激活可介导心肌重塑,这就是应用 β 受体阻滞剂治疗CHF的基础理论。 β 受体阻滞剂与正性肌力药物不同,它降低心肌细胞的耗氧及抑制CHF患者交感神经活性、抑制心室重构,发挥其生物学效应,达到改善心功能的目的。

β 受体阻滞剂具有很强的负性肌力,曾一度禁用于CHF患者。现有大量研究表明 β_1 受体是 β 受体阻滞剂保护心脏的主要作用靶点。由于心力衰竭患者中 α_1 受体和 β_2 受体作用增强,而 β_1 受体作用逐渐减弱,因此临床中应用兼有 β_1 受体、 β_2 受体和 α_1 受体阻断作用的非选择性的 β 受体阻滞剂可更有

效抑制交感活性,抑制儿茶酚胺导致的心肌细胞损伤和凋亡,阻断并逆转心室重构,从而保护、改善心功能;同时通过阻断 α_1 受体,降低外周血管阻力,并扩张冠状动脉,增加心肌血供,抵消因 β 受体阻滞引起的心肌抑制作用,对CHF患者的治疗获益更大^[3]。

2 β 受体阻滞剂治疗 CHF 的循证医学证据

早在1999年超过2000例的大规模随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)研究表明,在CHF患者治疗中应用不同 β 受体阻滞剂,与安慰剂相比,均获得了卓越的疗效。发表在Lancet杂志上的CIBIS-II(cardiac insufficiency bisoprolol study II)研究,入选的主要是NYHA III级的重度CHF患者2647例,给予最大剂量10 mg/d比索洛尔口服,平均随访16个月。试验结果显示:研究对象总住院率降低20%($P=0.0006$),总死亡率降低34%($P<0.0004$);其中,因CHF急性加重的再住院率下降36%($P<0.0001$);猝死率降低44%($P=0.001$)。同年发表在Lancet杂志上的MERIT-HF(metoprolol CR/XL randomized intervention trial in heart failure)研究共纳入3991例NYHA心功能II~III级心脏病患者,给予琥珀酸美托洛尔缓释片最大剂量200 mg/d、平均剂量159 mg/d,平均随访18个月。美托洛尔缓释片组总死亡率降低34%($P=0.006$),其中不良心血管事件死亡率下降38%($P=0.0003$);特别是猝死率下降41%($P=0.0002$);HF引起的死亡率下降49%($P=0.0023$)。上述临床试验证实,比索洛尔或琥珀酸缓释美托洛尔均能显著降低死亡率达34%。

到目前为止已有逾2万例CHF患者应用 β 受体阻滞剂,约20个以上安慰剂RCT。入选者均有收缩性心功能障碍(LVEF<35%~45%),包括病情相对稳定的IV级、急性心肌

梗死(AMI)后 CHF,主要为 NYHA 心功能分级 II~III 级患者。这些试验结果均显示,长期联合应用 β 受体阻滞剂、利尿剂和血管紧张素转移酶抑制剂(ACEI)能改善 CHF 患者左心室功能,提高生活质量,减少住院次数和再入院率,使死亡率进一步下降 36%,提示两种神经内分泌系统同时被抑制可产生叠加的治疗效果。

心源性猝死是 CHF 患者死亡的主要原因。现有大量临床试验证实 β 受体阻滞剂可使 CHF 患者病死率显著下降 34%^[4],基础治疗联合卡维地洛,可降低轻、中度 CHF 患者病死率达 35%。针对重度 CHF(NYHA IV)应用 β 受体阻滞剂对终点事件影响的研究显示,可降低病死率达 35%, β 受体阻滞剂不适用于重度 CHF 的禁忌被打破^[5]。其他药物不能达到 β 受体阻滞剂降低 CHF 患者发生猝死风险的作用。COPERNICUS 研究显示,应用非选择性 β 受体阻滞剂可使重度 CHF 患者死亡率显著降低达 35%^[6]。

3 临床应用

3.1 适应证 (1)适用于除有禁忌或不能耐受的所有 CHF 患者:阶段 B、NYHA 心功能 I 级(LVEF<40%)的患者;NYHA 心功能 II、III 级;以及在严密监护下 NYHA 心功能 IV 级病情稳定(已无液体潴留并体重恒定,4 d 内未静脉用药)后需终身服药的患者。(2)应在利尿剂基础上,对于病情很稳定的患者可与 ACEI 联合应用。(3)尽早应用,有可能降低在延迟用药期间猝死的风险。

3.2 禁忌证 (1)绝对禁忌:高度心脏阻滞,除非已安装永久心脏起搏器;心率小于 50 次的窦性心动过缓;收缩压小于 85 mm Hg;哮喘或易变化的可逆性气道疾病。(2)相对禁忌:慢性阻塞性肺疾病(COPD)、外周血管性疾病(PAD)。

3.3 应用方法

3.3.1 应用时机的选择 及早和长期用药:无合并房颤的 CHF 患者应在利尿剂及 ACEI 等基础上尽早加用 β 受体阻滞剂,小剂量(目标量的 1/8~1/4)起始,缓慢增加剂量(4 周内逐渐增加到目标量),长时间维持目标剂量,避免突然停药。在 MDC 研究^[7]的亚组分析中得到的观点是:在 CHF 治疗中 β 受体阻滞剂应用越早、越及时,心功能恢复程度越好,恢复所需时间越短^[6]。在 LVEF 为 20%~39%组与 LVEF<20%组相比较的疗效性试验中,经过相同治疗时间的短期治疗后,LVEF 为 20%~39%组的射血分数(EF)值明显优于后者。2005 年 ACC/AHA“CHF 治疗指南”又指出:所有发生过急性心肌梗死(AMI)的患者均应使用 β 受体阻滞剂。因此,患者越早应用,受益越多。

3.3.2 β 受体阻滞剂在 CHF 合并心房颤动患者中的应用 心房颤动伴快速心室率的 CHF 患者应用 β 受体阻滞剂需要快速达标。为尽快降低心房颤动的心室率,可在较短时间内将 β 受体阻滞剂从小剂量调整至中高剂量,其最大目标剂量应能控制心室率在静息时 60~80 次/min,运动时 90~110 次/min,且在运动后心率呈缓慢增长^[8]。 β 受体阻滞剂应用在 EF 保留的 CHF 患者(LVEF>45%)中主要目的是:延长心室舒张期充盈时间、控制心室率和改善运动时血流动力学效应。

3.3.3 制剂的选择 慢性收缩性 CHF 治疗效果的 3 项大型临床研究(CIBIS II、MERIT-HF 和 COPERNICUS)分别应用琥珀酸美托洛尔缓释片、比索洛尔、和卡维地洛,结果分析显示,死亡率分别降低 34%、34%和 35%。因此,国外指南均推荐应用这 3 种 β 受体阻滞剂,但在疗效评估方面哪一种药物更

有效,现仍存在争议。2001 年有学者分别对美托洛尔和卡维地洛的疗效进行分析,发现在提高 CHF 患者 LVEF 方面,长期应用卡维地洛明显优于美托洛尔,从而提高患者的运动耐受能力,改善患者的生活质量^[9]。但也有试验结果表明,心力衰竭患者分别使用卡维地洛与美托洛尔,在改善症状、射血分数、运动耐量等方面的收益无明显差异^[10]。因此,这仍需要更多的大规模临床试验加以明确。

3.3.4 不良反应 一般情况下, β 受体阻滞剂的不良反应常见于老年人或大剂量药物使用的患者,并且可随着用药时间的延长而减轻^[11]。所有 β 受体阻滞剂共有的核心是 β_1 阻滞作用;因此所有 β 受体阻滞剂都有可能发生与 β_1 阻滞作用相关的不良反应,包括:心动过缓、疲乏、肢端发凉,少数病例(如心功能严重依赖高交感神经活性)可能出现 CHF 或症状性低血压。

3.4 与 ACEI 的联合应用

3.4.1 β 受体阻滞剂与 ACEI 的协同作用 β 受体阻滞剂和 ACEI 具有很好的协同作用,从不同的角度阻断 CHF 发生、发展过程中过度激活的神经内分泌系统。2001 年 ACC/AHA 指南认为:(1)两种药联合应用的效果大于单一的大剂量 ACEI;(2)ACEI 应用在先,应该同时包括必要的强心甙及足够量的利尿剂;(3)不需等待 ACEI 剂量递增至目标剂量,稳定后即可考虑加用 β 受体阻滞剂。COMET 研究共纳入 572 例轻度 CHF 患者,随机分为 3 组,一组为依那普利组($n=190$),一组单独使用卡维地洛组($n=191$),另一组为两种药物联合使用组($n=191$),观察第 6、12、18 个月左室重塑情况。结果显示,单药卡维地洛组与依那普利组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),联合用药组治疗效果最佳。

3.4.2 ACEI/ β 受体阻滞剂在 CHF 治疗中应用顺序 虽然 β 受体阻滞剂与 ACEI 治疗 CHF 的益处已十分明确,但它们的应用顺序对于 NYHA 分级心功能与左室功能的影响仍有一定争议。相关研究表明,ACEI 缺乏阻断交感神经系统和减慢心率的作用,缺少遏制室性早搏、心室颤动的作用,因此 ACEI 在 CHF 治疗中无减少心室颤动、猝死的功效。如果花费较长时间应用 ACEI 达到靶剂量后再联合应用 β 受体阻滞剂,将不能有效降低在这段时间内的猝死率。有研究认为在使用 ACEI 或 ARB 之前使用 β 受体阻滞剂能取得更好的治疗效果。同年 Willenheimer 等^[12]对 165 例 CHF 患者先给予依那普利,6 个月后再加用比索洛尔,155 例 CHF 患者先给予比索洛尔,6 个月后再联合应用依那普利,随访 1 年,分析显示两组有相似的联合死亡率、各种原因所导致的再入院率及主要终点事件发生率。提示按照指南推荐的先给予 ACEI 或先给予 β 受体阻滞剂具有一样的安全性和有效性。原因在于 CHF 的患者肾素-血管紧张素系统的激活晚于交感神经的激活,导致心功能恶化的细胞信号通路是由肾素-血管紧张素系统和独立于肾素-血管紧张素系统的 β 受体共同调节的。

2005 年在欧洲心脏病学会年会上公布了 CIBIS III 的试验结果,该研究共纳入 1 010 例 LVEF<35%、NYHA II~III 级、年龄大于或等于 65 岁、稳定 7 d 以上的 CHF 初期治疗患者。设计终点事件为研究结束时全因死亡率和所有原因住院率的复合终点。将研究对象随机分为 2 组,首先分别给予依那普利或比索洛尔滴定治疗,靶剂量单药维持治疗 26 周,再联合用药 6~8 个月。研究结果显示,两组疗效和安全性均无显著差异。二级终点分析,先用比索洛尔组 6 个月内因 CHF 住院率增

加,但在治疗随访 1.5 年后此差异即不存在;1 年时全因死亡率有显著降低趋势。最后结果也表明联合用药具有良好的治疗效果和安全性。

5 展 望

随着大型临床研究的循证医学证据积累,在整个 CHF 的治疗过程中, β 受体阻滞剂的地位更加受到重视。因此,应认真掌握其应用的适应证、禁忌证、应用时机以及应用原则,对每个 CHF 患者都应该早期个体化应用,尽量达标,坚持长期应用,以便延缓心脏重构,提高患者生活质量,减少猝死、改善远期预后,这即是 CHF 治疗指南的精神。

参考文献:

- [1] Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure[J]. *Eur Heart*, 1997, 18(2):208-225.
- [2] Wald DS, Law M, Morris JK, et. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials[J]. *Am J Med*, 2009, 122(3):290-300.
- [3] 陈瑾,胡大一,张麟,等.卡维地洛对心脏 β_1 、 β_2 和 α_1 受体自身抗体及心功能影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(6):498-501.
- [4] 田颖,祝善俊,王江.神经内分泌拮抗治疗慢性心力衰竭的几个热点问题[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(5):485-487.
- [5] 王宏宇,胡大一.冠心病的二级预防策略[J]. *中国医刊*, 2003, 38(7):61-62.
- [6] 李勇,诸俊仁. β 受体阻滞剂治疗慢性心力衰竭-COMET 研究的意义[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(5):466-468.

- [7] Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial Effect metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 1993, 342(12):1441-1446.
- [8] Aronow WS. Left ventricular diastolic heart failure with normal left ventricular aystolic function in older persons [J]. *Lab Clin Med*, 2001, 137(3):316-323.
- [9] Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadMer-gic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart [J]. *Circulation*, 1996, 94(6):2817-2825.
- [10] Kukin ML, Kahnan J, Cnarney RH, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure [J]. *Circulation*, 1999, 99(20):2645-2651.
- [11] Cruickshank JM, Higgins TJ, Pennart K, et al. The efficacy and tolerability of antihypertensive treatment based on atenolol in prevention of stroke and regression of left ventricular hypertrophy [J]. *Hum Hypertens*, 1987, 1(2):87-93.
- [12] Willenheimer R, van Veldhuisen OJ, Silke B, et al. Effect On survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with hisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS III) [J]. *Circulation*, 2005, 112(16):2426-2435.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2014-02-12)

· 综 述 ·

DNMT1 与 DNA 异常甲基化及肿瘤的关系

王倩综述,唐维平[△]审校

(南昌大学第二附属医院口腔科,南昌 330006)

关键词: DNA 甲基转移酶; DNA 异常甲基化; 肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.17.047

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)17-2228-04

DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMTs)是表观遗传学中催化并维持 DNA 甲基化的重要酶家族。在哺乳动物中它分为 3 个家族:DNMT1、DNMT2、DNMT3^[1-2]。DNMT1 是 DNA 进行复制修复并维持其正常甲基化的关键酶;DNMT2 主要是 tRNA 的甲基转移酶;DNMT3 包含有 3 个亚基,3a、3b 催化 CpG 岛从头甲基化转移酶而 3L 是一个调节蛋白^[3]。DNMT1 是 DNMT 酶家族中最重要也是目前研究最多的一种酶。众多研究发现 DNMT1 与 DNA 异常甲基化有关,并且二者与肿瘤的发生、发展也有密切关系。现就 DNMT1、DNA 异常甲基化与肿瘤的关系综述如下。

1 DNMT1 与 DNA 甲基化

1.1 DNMT1 的发现、基因结构及生物学功能

1964 年 Gold 和 Hurwit 等研究人员在大肠杆菌中提取的第 1 个 DNMT。1988 年 Bestor 等^[3]克隆出第 1 个真核生物 C5 胞嘧啶特异的 DNA 甲基转移酶,命名为 DNMT1。DNMT1 是由 1 616 个氨基酸残基编码成的蛋白质,其相对分子质量 183×10^3 ,定位在人染色体 19p13.2~13.3, cDNA 全长为 5 434 bp^[4]。目前的研究结果认为 DNMT1 包括 3 个结构域,即 C 端的催化端、N 端的某些蛋白识别的靶区域及未知区域^[5]。有学者发现 DNMT1 上调发生在 DNA 甲基化之前,也就是说 DNMT1 的上调可能是 DNA 发生异常甲基化的重要原因。另一方面研究人员利用 DNMT1 抑制剂作用于肿瘤细胞发现能够一定程度抑制肿瘤细胞生长,说明 DNMT1 和肿瘤有一定的关系,同时说明 DNMT1 作用 DNA 甲基化至肿瘤发生是一个可