

- [13] Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P, et al. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup[J]. *Blood*, 2002, 99(10): 3517-3523.
- [14] Lin P, Chen L, Luthra R, et al. Acute myeloid leukemia harboring t(8;21)(q22;q22): a heterogeneous disease with poor outcome in a subset of patients unrelated to secondary cytogenetic aberrations[J]. *Mod Pathol*, 2008, 21(8): 1029-1036.
- [15] Schlenk RF, Benner A, Krauter J, et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18): 3741-3750.
- [16] 方艳红, 刘红星, 童春容. 89 例成人融合基因 AML1/ETO 阳性急性髓系白血病长期生存分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(3): 750-755.
- [17] Tomizawa D, Tabuchi K, Kinoshita A, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine are effective for childhood acute myeloid leukemia: long-term outcome of the children with AML treated on two consecutive trials of Tokyo Children's Cancer Study Group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49(2): 127-132.
- (收稿日期: 2016-04-14 修回日期: 2016-05-27)
- 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.029

## 曲美他嗪联合运动康复治疗老年慢性心力衰竭的疗效分析\*

吴依霖<sup>1</sup>, 黄伟<sup>2△</sup>

(1. 大理大学临床医学研究生学院, 云南大理 671000; 2. 大理大学昆明附属医院老年病科, 昆明 650000)

**[摘要]** **目的** 探讨曲美他嗪联合运动康复对老年慢性心力衰竭患者的心率变异性(HRV)疗效影响。**方法** 81 例老年慢性心力衰竭患者随机分为曲美他嗪组(27 例)、运动康复组(27 例)和曲美他嗪联合运动康复治疗组(27 例)。曲美他嗪组予口服曲美他嗪 20 mg, 3 次/天, 运动康复组根据个体心肺运动试验结果制订运动处方治疗, 联合治疗组采用两者联合治疗。分析 3 组患者治疗前及治疗 3、6 个月的 HRV、左室射血分数(LVEF)和 6 min 步行距离(6MWD)。**结果** 联合治疗组与运动康复组比较: HRV 时域指标即 24 h 内全部窦性心搏 QRS 波间距离(RR)间期的标准差(SDNN)、24 h 内连续 5 min 一段的正常 RR 间期平均值的标准差(SDANN)增加[组间差异分别为(30.42±8.45)ms、(31.70±6.74)ms,  $P<0.05$ ]; LVEF 及 6MWD 指标增加( $P<0.05$ )。联合治疗组与曲美他嗪组比较: SDANN 增加[组间差异为(37.98±6.74)ms,  $P<0.05$ ]; LVEF 及 6MWD 指标增加( $P<0.05$ )。**结论** 联合治疗可使老年慢性心力衰竭患者获得更多裨益。

**[关键词]** 慢性心力衰竭; 曲美他嗪; 运动康复; 心率变异性; 老年人

**[中图分类号]** R541.6

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4554-05

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心脏血管疾病终末阶段的危重临床综合征,严重影响老年心血管患者的生存预后。心脏康复是改善心脏病预后的综合二级预防方案,运动康复是主要的内容<sup>[1]</sup>。运动康复已证实具有提高患者的运动耐力、改善内皮功能、降低交感神经张力等效能;但是否具有提高心排出量、改善左室重构的效果尚无定论<sup>[2-3]</sup>。另一方面,近年多篇荟萃分析亦说明在 CHF 患者上应用曲美他嗪可以改善患者心功能<sup>[4-6]</sup>。本文以曲美他嗪药物治疗、运动康复及两者联合治疗为干预措施,目的在于观察三者对老年 CHF 患者心率变异性、心功能的临床影响并初步探讨可能的机制。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取云南省第二人民医院老年病科 2013 年 10 月至 2014 年 10 月收治的稳定老年 CHF 患者 81 例(男 39 例,女 42 例),平均年龄 75 岁。入选病例均符合 2014 中华医学会分会 CHF 诊断标准。根据相关的 CHF 运动康复指南,患者同时满足:不患有严重的肝、肾疾病或影响运动的肌肉关节疾病;纽约心脏病协会(NYHA)心功能在 II~III;左室射血分数(LVEF)在 30%~45%;排除 CHF 患者运动康复的禁忌证(包括新发房颤、有外科适应证的返流性心脏瓣膜病等)。患者随机分成曲美他嗪组 27 例、运动康复组 27 例和联合治疗组

27 例。研究对象取得受试对象的知情同意。3 组性别、年龄、动态心电图指标、纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级、LVEF、6 min 步行距离(6MWD)等基线资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 3 组的一般资料比较

项目	曲美他嗪组 (n=27)	运动康复组 (n=27)	联合组 (n=27)
性别(男/女, n/n)	13/14	13/14	13/14
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	75.2±6.3	76.5±5.2	74.5±4.8
心功能分级( $\bar{x}\pm s$ )	3.1±0.2	3.1±0.3	3.2±0.3
LVEF( $\bar{x}\pm s$ , %)	35.3±5.1	35.5±4.8	34.1±4.5
6MWD( $\bar{x}\pm s$ , m)	169.3±37.8	139.0±43.1	156.4±41.8
冠心病(n)	21	19	20
高原性心脏病(n)	19	18	17
糖尿病(n)	8	5	6
药物使用率(%)			

\* 基金项目:云南省高层次卫生技术人才培养专项经费(D-201218)。 作者简介:吴依霖(1985-),在读硕士,主要从事老年心血管疾病的  
研究。 △ 通讯作者, E-mail: hw797@qq.com。

续表 1 3 组的一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	曲美他嗪组 (n=27)	运动康复组 (n=27)	联合组 (n=27)
ACEI	88.9	92.6	85.2
ARB	11.1	7.4	14.8
$\beta$ 受体阻滞剂	70.4	74.1	66.7
地高辛	66.7	55.6	63.0
利尿剂	88.9	85.2	96.3

ACEI:血管紧张素抑制剂;ARB:血管紧张素 II 受体拮抗剂。

**1.2 方法** 3 组老年 CHF 患者均按 2014 中华医学会分会 CHF 诊断治疗指南予标准化治疗:控制血压达标、药物抗心衰治疗[血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂、利尿剂、地高辛]。 $\beta$ 受体阻滞剂为琥珀酸美托洛尔缓释片(选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂),剂量为 11.875~95.000 mg/d,控制患者静息心室率在 55~65 次/分。曲美他嗪组在标准化治疗基础上加用口服曲美他嗪片(北京万生药业有限责任公司),每次 20 mg,3 次/天。运动康复组则根据相关慢性心力衰竭运动指南及个体心肺运动测试结果制订合适的运动康复处方治疗<sup>[2]</sup>。采用定期随访、医生监督下社区或家庭为主的运动锻炼,以有氧运动快步行走为主要运动方式;运动强度为 60%~80% 心率储备(heart rate reserve, HRR),使用运动测心率手表监测运动强度,运动前后予 5~10 min 呼吸运动及伸展运动;运动时间为 30 min,频率为 3~4 次/周。联合治疗组予口服曲美他嗪 20 mg,3 次/天联合运动康复治疗。

**1.3 评估指标** 在试验前及试验进行的第 3、6 个月测定受试对象的动态心电图、心脏彩超及 6MWD。动态心电图采用随身携带的三导联 holter 记录仪,使用相关系统进行分析,受试对象在检查当天需避免过度劳累、精神紧张、饮用咖啡或者失眠等,保持正常的日常活动。剔除非窦性心律搏动(如阵发性房颤、起搏心律、室性早搏等),符合有效记录时间达到 20 h 以

上且窦性心律须占 80% 以上才能纳入统计结果,本研究选择以下心率变异性(heart rate variability, HRV)观察指标:(1)RR,为两个窦性心搏 QRS 波间距离(单位为 ms);(2)时域指标,SDNN 为 24 h 内全部窦性 RR 间期的标准差(单位为 ms),SDANN 为 24 h 内连续 5 min 一段的正常 RR 间期平均值的标准差(单位为 ms),rMSSD 为相邻 RR 间期之差的均方根值(单位为 ms),PNN 50% 为相邻 RR 间期差值大于 50 ms 的心搏数占总 RR 间期数的百分比;(3)频域指标,LH 为频段 0.04~0.15 Hz 的频谱成分,HL 为 0.15~0.40 Hz 的频谱成分。心脏彩超则使用飞利浦 CX50 彩色多普勒超声诊断仪,患者采取仰卧体位并由 Simpson 公式计算出左室射血分数。

**1.4 统计学处理** 统计分析采用 SPSS 13.0 分析软件,正态分布计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,非正态分布资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,重复测量两次以上的组间计量资料比较应用单因素重复测量方差分析(重复因素为时间),两两比较采用 LSD-t 检验;每个组治疗前后的比较应用配对 t 检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 各组试验前后的数据比较**

**2.1.1 曲美他嗪组患者治疗后的第 3、6 个月** 心率变异时域指标 SDNN、SDANN 较治疗前升高,但治疗后第 6 个月较治疗前比较两者差异无统计学意义( $P>0.05$ );心功能指标 LVEF 和 6MWD 较治疗前增加( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.1.2 运动康复组患者治疗后的第 3、6 个月** 心率变异各指标中只有频域指标 HF 较治疗前比较升高( $P<0.05$ );LVEF 较治疗前差异统计学无意义( $P>0.05$ );6MWD 较治疗前增加( $P<0.05$ ),见表 3。

**2.1.3 联合治疗组患者治疗后的第 3、6 个月** 心率变异指标时域指标 SDNN、SDANN 和频域指标 HF 均较治疗前增加( $P<0.05$ );心功能指标 LVEF 及 6MWD 均较治疗前有改善( $P<0.05$ ),见表 4。

表 2 曲美他嗪组患者治疗 3、6 个月与入院时各项指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

时间	RR(ms)	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)	PNN 50%(ms)	LF(Hz)	HF(Hz)	LVEF(%)	6MWD(m)
治疗前	877.32±230.82	102.15±39.76	80.84±20.07	44.91±18.08	6.18±4.26	512.99±212.61	172.06±91.22	36.15±3.65	175.96±38.89
第 3 个月	871.29±255.89	116.98±28.08	89.48±17.93	44.47±15.52	6.49±3.50	538.79±220.81	176.19±85.98	41.77±4.78	288.79±23.73
第 6 个月	860.59±177.51	104.38±36.42	84.14±14.91	46.02±17.46	6.64±2.49	517.22±191.97	184.08±86.46	42.92±5.38	339.00±25.00
$P_1$	0.723	0.000	0.000	0.665	0.233	0.135	0.444	0.000	0.000
$P_2$	0.236	0.171	0.098	0.591	0.296	0.743	0.245	0.000	0.000

$P_1$ :治疗前与治疗第 3 个月比较; $P_2$ :治疗前与治疗第 6 个月比较。

表 3 运动康复组患者治疗 3、6 个月与入院时各项指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

时间	RR(ms)	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)	PNN 50%(ms)	LF(Hz)	HF(Hz)	LVEF(%)	6MWD(m)
治疗前	888.29±134.95	91.53±30.94	90.45±22.43	42.62±17.72	8.07±3.50	477.89±221.62	151.55±85.82	36.26±4.13	138.31±35.24
第 3 个月	902.56±168.17	94.09±27.49	90.85±27.59	42.58±14.92	8.31±3.85	508.21±182.50	284.10±157.90	36.09±3.61	287.48±94.67
第 6 个月	916.25±199.50	87.46±31.34	91.98±23.87	40.98±14.20	7.87±3.25	478.34±203.44	246.47±126.95	36.83±3.38	328.55±55.06
$P_1$	0.146	0.243	0.816	0.980	0.231	0.170	0.000	0.244	0.000
$P_2$	0.073	0.071	0.405	0.253	0.226	0.972	0.000	0.072	0.000

$P_1$ :治疗前与治疗第 3 个月比较; $P_2$ :治疗前与治疗第 6 个月比较。

表 4 联合组患者治疗 3、6 个月与入院时各项指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	RR(ms)	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)	PNN 50%(ms)	LF(Hz)	HF(Hz)	LVEF(%)	6MWD(m)
治疗前	806.07±200.94	91.36±31.46	89.77±32.29	50.86±19.17	6.59±2.65	546.53±134.22	147.32±65.20	34.24±3.53	164.54±41.92
第 3 个月	814.68±252.81	134.33±30.64	128.14±30.34	49.49±20.23	6.80±2.36	536.00±135.13	215.67±97.01	46.08±4.97	354.55±66.01
第 6 个月	779.45±156.27	138.64±25.41	150.48±31.92	50.54±16.10	6.56±2.61	529.83±129.06	226.70±82.41	49.96±4.82	376.04±55.78
$P_1$	0.641	0.000	0.000	0.423	0.092	0.456	0.000	0.000	0.000
$P_2$	0.061	0.000	0.000	0.834	0.821	0.396	0.000	0.000	0.000

$P_1$ : 治疗前与治疗第 3 个月比较;  $P_2$ : 治疗前与治疗第 6 个月比较。

表 5 3 组间治疗前后的各项指标多重比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	RR(ms)	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)	PNN 50%(ms)	LF(Hz)	HF(Hz)	LVEF(%)	6MWD(m)
曲美他嗪组-运动康复组									
$\bar{x} \pm s / M(P_{25}, P_{75})$	-60.00(-106.50, 25.50)	16.81±8.45	17.00(5.00, 23.00)	3.00(-3.00, 8.00)	-1.65±0.86	35.00(-11.50, 90.50)	-49.93±26.20	3.89±1.15	16.47±13.63
95%CI	-138.81~73.55	-0.004~33.62	-19.68~7.14	-5.78~11.93	-3.35~0.058	-61.20~139.91	-102.23~2.38	1.60±6.18	-10.68~43.62
$P$	0.542	0.050	0.355	0.491	0.058	0.472	0.061	0.001	0.231
联合治疗组-运动康复组									
$\bar{x} \pm s / M(P_{25}, P_{75})$	-102.30±53.33	30.42±8.45	31.70±6.74	8.24±4.45	-1.43±0.85	73.00(-45.50, 148.50)	-41.17±26.27	7.03±1.15	46.93±13.63
95%CI	-208.48~3.88	13.60~47.23	18.29~45.11	-3.70~14.02	-3.14~0.27	-46.75~145.36	-93.48~11.13	4.74±9.33	19.78~74.08
$P$	0.059	0.001	0.000	0.250	0.098	0.340	0.121	0.000	0.001
联合治疗组-曲美他嗪组									
$\bar{x} \pm s / M(P_{25}, P_{75})$	-69.66±53.33	13.61±8.45	37.98±6.74	5.16±4.45	0.40(-0.50, 1.65)	46.00(-71.00, 93.50)	0(-18.50, 38.50)	3.14±1.15	30.46±13.63
95%CI	-175.85~36.51	-3.21~30.42	24.57~51.39	-3.70~14.02	-1.49~1.91	-81.60~110.51	-43.55~61.06	0.86±5.44	3.31~57.61
$P$	0.195	0.111	0.000	0.250	0.806	0.765	0.740	0.008	0.028

**2.2 3 组间心率变异性指标及心功能指标的多重比较** 曲美他嗪组较运动康复组比较 LVEF 增加 ( $P < 0.05$ )。联合治疗组与运动康复组比较: 心率变异性时域指标 SDNN、SDANN 增加[组间差异分别为(30.42±8.45)ms、(31.70±6.74)ms; 95%CI 分别为 13.60~47.23 ms、18.29~45.11 ms,  $P < 0.05$ ]; 心功能 LVEF 及 6MWD 指标增加 ( $P < 0.05$ )。联合治疗组与曲美他嗪组比较: 心率变异性指标 SDANN 增加 [(37.98±6.74)ms, 95%CI 为 24.57~51.39 ms,  $P < 0.05$ ]; 心功能 LVEF 及 6MWD 指标增加 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

### 3 讨论

CHF 的发病机制中, 自主神经系统的紊乱也是其中重要的因素之一, 包括交感神经的增高及迷走神经的下降<sup>[7-8]</sup>。HRV 反映在心电记录上的窦性心律连续起搏间的时长变化, 主要意义在于评估自主神经对心脏的控制变化, 是临床上的一项易操作无创性指标, 是近年来心电图应用史上的热点之一<sup>[9]</sup>, 与心血管疾病尤其是急性心肌梗死及心力衰竭后的病死率、恶性心律失常和猝死密切相关<sup>[8, 10-13]</sup>, 近期亦有研究表明降低的 HRV 与急性冠脉综合征早期的抑郁<sup>[14]</sup>、多器官功能衰竭综合征<sup>[15]</sup>的炎症播散程度相关。时域指标 SDNN 及 SDANN 在预测治疗后的失代偿心力衰竭患者存活率及死亡风险方面有很重要的作用。根据相关文献报道, CHF 患者中, SDNN 数值越低, 相对危险度越高, 每年病死率越高<sup>[12]</sup>; 增高 SDNN 数值, 病死率下降<sup>[13]</sup>。本研究发现, 曲美他嗪联合以快走为运动方式的有氧运动康复治疗较单一的药物治疗或运动康复治疗均能使老年 CHF 患者心率变异指标 SDNN、SDANN 得到不同程度的改善, 这对提高患者的长期存活率及降低死亡风险有一定的裨益。同时, 联合治疗较单一运动或单一曲美他嗪治疗均能

提高 CHF 患者的 LVEF 及 6MWD, 患者的心功能及活动量的增加对于患者在日常生活中的症状改善(包括呼吸困难、喘息、疲乏等)也起到一定的作用。

曲美他嗪作为 CHF“代谢治疗”的一个代表药物, 近年来关于曲美他嗪在 CHF 中的应用研究均说明曲美他嗪对 CHF 患者有提高 LVEF、改善纽约心功能分级、降低 BNP、CRP 等作用<sup>[4-6, 16]</sup>, 但是否降低全因病死亡率及提高运动时间尚无共识<sup>[4-6]</sup>。Gunes 等<sup>[17]</sup>则发现在以缺血为病因的心力衰竭患者中加用曲美他嗪的优化药物治疗能使患者的 SDNN、SDANN 指标增高, Cera 等<sup>[18]</sup>则指出口服曲美他嗪能使冠状动脉缺血性患者的 QTc、Tpeak-Tend 离散度减低, 这提示曲美他嗪在 CHF 中有尚未发现的抗心律失常作用。本研究结果提示曲美他嗪治疗在增加老年 CHF 患者心功能及活动量同时, 心率变异指标 SDNN、SDANN 于治疗后第 3 个月得到提高, 但增高的趋势并未持续至治疗后第 6 个月。

CHF 患者的运动康复是在 1980 年后期发展起来的, Coats 等<sup>[19]</sup>首次报道, 运动康复可以提高稳定的 CHF 患者的运动耐力并改善交感迷走神经平衡。近数十年来, 大量临床研究已经证实运动康复能显著降低 CHF 患者的病死率及住院率和心血管事件病死率及住院率<sup>[2, 20, 21]</sup>。Keteyian 等<sup>[3]</sup>则对运动康复对于 CHF 患者的作用进行了荟萃分析并总结: 运动康复提高患者的运动耐力, 改善内皮功能, 降低交感神经张力, 提高骨骼肌力度和耐力, 具有改善骨骼肌氧化酶活性等化学方面的效能。具有可能的效果有: 提高心排出量, 改善左室重构, 改善 LVEF 及左室舒张末容量, 降低血浆神经激素水平、改变骨骼肌组织学特点、抗炎作用。中等强度的有氧运动是除药物治疗外被证实的有效抑制交感神经的方法之一<sup>[22-24]</sup>, 监督下的

有氧运动、阻力运动和以家庭为主的运动计划都能使 CHF 患者的 HRV 指标得到改善,包括在控制呼吸(20 次/分,代表迷走神经)、保持站立(代表交感神经)情况下的 LF/HF 比值<sup>[8]</sup>。同时也有研究称未见运动康复的阻力训练对自主神经功能有调节作用<sup>[22]</sup>,高强度间歇运动方式较持续有氧运动方式两者均未见 HRV 指标变化<sup>[25]</sup>。本文中通过 6 个月以家庭为主的中等强度快速步行的运动康复训练方式可使老年 CHF 患者的 HRV 指标 HF 增加,余指标,包括时域的 SDNN、SDANN、PNN 50%、rMSSD 和频域指标 LH 无明显变化;患者的运动量指标 6MWD 增加,但并无伴随心功能指标 LVEF 的增加。

本研究证明口服曲美他嗪的优化药物方案联合中等强度的有氧运动康复治疗可改善老年 CHF 患者的长期预后并改善心功能,提高活动量。这对老年 CHF 患者在心脏康复过程中有一定的临床指导意义。从能量代谢方面而言,曲美他嗪通过抑制 3-酮酰辅酶 A 硫解酶(3KAT)活性,将心肌能量利用自脂肪酸氧化供能向葡萄糖氧化转化,利用有限的氧产生更多 ATP,优化心肌能量代谢;CHF 患者心肌细胞中存在“能量饥饿”,参与运动康复的 CHF 患者各器官对能量的需求更大;是否曲美他嗪满足了更高能量需求?运动康复降低了 CHF 患者循环中的儿茶酚胺,增强迷走神经活动,改善依赖内皮系统的血管舒张并调节植物神经,是否加强了曲美他嗪的抗心律失常作用?联合治疗的作用机制仍需要进一步的基础研究及探讨。

#### 参考文献

- [1] Stephens MB. Cardiac rehabilitation[J]. *Am Fam Physician*, 2009, 80(9):955-959.
- [2] Papatheanasiou G, Tsamis N, Georgiadou P, et al. Beneficial effects of physical training and methodology of exercise prescription in patients with heart failure[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2008, 49(4):267-277.
- [3] Keteyian SJ, Pina IL, Hibner BA, et al. Clinical role of exercise training in the management of patients with chronic heart failure[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2010, 30(2):67-76.
- [4] Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure[J]. *Heart*, 2011, 97(4):278-286.
- [5] Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(10):913-922.
- [6] Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e94660.
- [7] Brack KE, Winter J, Ng GA. Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation—tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(4):389-408.
- [8] Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, et al. Improvements in heart rate variability with exercise therapy[J]. *Can J Cardiol*, 2010, 26(6):303-312.
- [9] Yang XL, Liu GZ, Tong YH, et al. The history, hotspots, and trends of electrocardiogram[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(4):448-456.
- [10] Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2013, 56(2):153-159.
- [11] Harris PRE, Stein PK, Fung GL, et al. Prognostic value of heart rate turbulence for risk assessment in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, 9:465-473.
- [12] Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart)[J]. *Circulation*, 1998, 98(15):1510-1516.
- [13] Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure)[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(1):24-28.
- [14] Harris PR, Sommargren CE, Stein PK, et al. Heart rate variability measurement and clinical depression in acute coronary syndrome patients: narrative review of recent literature[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10(10):1335-1347.
- [15] Schmidt H, Lotze U, Ghanem A, et al. Relation of impaired interorgan communication and parasympathetic activity in chronic heart failure and multiple-organ dysfunction syndrome[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(3):367-373.
- [16] Fragasso G, Rosano G, Baek SH, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 163(3):320-325.
- [17] Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with heart failure[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2009, 93(2):154-158.
- [18] Cera M, Salerno A, Fragasso G, et al. Beneficial electrophysiological effects of trimetazidine in patients with postischemic chronic heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010, 15(1):24-30.
- [19] Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, et al. Effects of physical training in chronic heart failure[J]. *Lancet*, 1990, 335(8681):63-66.
- [20] O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2009, 301(14):1439-1450.
- [21] Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH)[J]. *BMJ*, 2004, 328(5 Suppl 1):

S189.

- [22] McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, et al. Effects of exercise training in patients with heart failure; the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT)[J]. *Am Heart J*, 2002, 144(1):23-30.
- [23] Gademan MG, Swenne CA, Verwey HF, et al. Effect of exercise training on autonomic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2007, 13(4):294-303.
- [24] Ricca-Mallada R, Migliaro ER, Piskorski J, et al. Exercise

training slows down heart rate and improves deceleration and acceleration capacity in patients with heart failure [J]. *J Electrocardiol*, 2012, 45(3):214-219.

- [25] Koufaki P, Mercer TH, George KP, et al. Low-volume high-intensity interval training vs continuous aerobic cycling in patients with chronic heart failure: a pragmatic randomised clinical trial of feasibility and effectiveness [J]. *J Rehabil Med*, 2014, 46(4):348-356.

(收稿日期:2016-06-23 修回日期:2016-08-11)

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.030

## 脑出血患者血清基质金属蛋白酶和氧化-抗氧化因子的动态变化研究\*

匡涛<sup>1</sup>, 刘旭<sup>2</sup>, 朱家伟<sup>2</sup>, 王勇<sup>2</sup>

(1. 务川昇辉医院神经外科, 贵州遵义 564300; 2. 贵州航天医院神经外科, 贵州遵义 563003)

**[摘要]** 目的 观察脑出血患者血清基质金属蛋白酶(MMP)、氧化-抗氧化因子的动态变化, 探讨其在脑出血后神经损伤机制中的作用及其临床意义。方法 选择 48 例急性脑出血患者, 测定入组时、发病后 6、12、24、48 h 两组血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、氧化-抗氧化因子(T-AOC), 比较不同发病时间、年龄组、高血压分级、神经功能缺损程度血清 MDA、SOD、T-AOC 水平。检测发病后 6、12、24、48、72 h, 7、14 d 血清 MMP-2、MMP-9 水平, 选择 60 例健康体检者作为对照组。结果 发病后 6 h 内患者血清 MMP-2、MMP-9、MDA 即出现上升, 血清 T-AOC 水平于发病 12 h 内显著高于对照组, 而后又呈逐渐下降趋势 ( $P < 0.05$ ), SOD 从发病 12 h 后呈逐渐下降趋势 ( $P < 0.05$ )。MMP-9、MMP-2 水平在脑出血后 120 h 达最高值, 后又逐渐下降, 至 14 d 仍显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。脑出血发病 6 h 血清 MMP-9、MMP-2 均与血清 SOD、T-AOC 呈负相关, 与 MDA、年龄、血压分级、神经功能缺损程度呈正相关 ( $P < 0.05$ )。结论 通过监测 MMP-2、MMP-9 及 MDA、SOD、T-AOC 水平的动态变化, 可为脑出血预后及临床降压治疗提供评估预测价值。

**[关键词]** 脑出血; 基质金属蛋白酶; 氧化应激; 预后

**[中图分类号]** R651.1

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4558-04

脑出血是神经外科常见疾病之一, 其往往发病急骤, 病情变化迅速, 有较高的病死率和致残率, 严重威胁患者生命健康<sup>[1-2]</sup>。脑出血可在脑组织中形成血肿占位, 对血肿周围脑组织产生直接损伤。同时, 脑组织在出血后可导致局部血流发生变化, 脑组织局部水肿, 引起炎症因子、凝血酶和细胞因子等一系列继发性改变, 均可对脑组织产生损伤。近年有研究发现, 基质金属蛋白酶(MMP)和氧化应激产物在脑出血的继发性损伤中发挥重要作用<sup>[3-5]</sup>。但二者的联合动态监测在脑出血的病理生理过程中的作用研究报道较少。本研究监测了脑出血患者血清 MMP 和氧化-抗氧化因子的动态变化, 旨在探讨二者联合监测在脑出血后神经损伤中的作用及其临床意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 1 月至 2014 年 12 月于贵州航天医院神经外科住院治疗的急性高血压脑出血患者 48 例, 所有患者均符合以下纳入标准: (1) 均符合全国第四届脑血管病学术会议制订的关于急性脑出血的诊断标准, 并经颅脑 CT 或 MRI 确诊; (2) 均为首次出血, 且发病 6 h 内入院; (3) 出血量基底节区小于 30 mL, 脑叶小于 20 mL, 小脑小于 10 mL。入院时根据脑 CT 片按照多田氏公式计算出血量: 出血量 (mL) =  $\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽}(\text{cm}) \times \text{高}(\text{cm})$ ; 且所有患者均拒绝接受手术或神经介入治疗, 仅给予保守治疗; (4) 呼吸、循环功能稳定; (5) 患

者或其家属签署《知情同意书》。排除标准: (1) 合并恶性肿瘤、肝肾功能不全、免疫系统疾病、脑梗死、脑血管畸形和颅脑外伤等疾病者; (2) 近期有感染情况或入院后合并感染者; (3) 应用影响免疫功能的药物, 尤其是皮质类固醇药物。脑出血组 48 例患者中男 30 例, 女 18 例, 年龄 42~79 岁, 平均 (61.3 ± 14.5) 岁。出血部位: 基底节区者 31 例, 脑叶者 12 例, 小脑者 5 例。出血量 4.5~27.2 mL, 平均 (16.3 ± 5.7) mL。48 例脑出血患者中, ≤45 岁组 8 例, 46~65 岁组 16 例, ≥66 岁组 24 例。根据高血压分级标准, 48 例脑出血患者包括 I 级高血压 (140~159/90~99 mm Hg) 组 10 例, II 级高血压 (160~179/100~109 mm Hg) 组 15 例, III 级高血压 (≥180/110 mm Hg) 组 23 例。根据神经功能缺损程度 48 例患者分为轻度组 15 例, 中度组 20 例, 重度组 13 例。同时选取 60 例同期于本院行健康查体者作为对照组, 其中, 男 40 例, 女 20 例, 年龄 40~77 岁, 平均 (59.4 ± 13.1) 岁。两组在年龄、性别构成方面比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 方法** 所有患者入院时均按照统一的调查表记录年龄、性别、高血压病史 (年)、意识障碍程度, 均进行详细的神经系统检查, 评估神经功能缺损程度 (CSS) 评分。所有脑出血患者于当时行头颅 CT 检查, 并于 5~7 d 后复查头颅 CT。脑出血组患者分别在入组时及发病后第 6、12、24、48、72、120 h, 7、14 d

\* 基金项目: 贵州省遵义市科技局科研项目 [遵市科合社字 (2011) 36 号]。 作者简介: 匡涛 (1978—), 主治医师, 硕士, 主要从事神经外科基础及临床方面的相关研究。