

β 受体阻滞剂治疗小儿扩张型心肌病的疗效观察

门庆,温恩懿

(第三军医大学新桥医院儿科,重庆 400037)

[摘要] **目的** 观察 β 受体阻滞剂对小儿扩张型心肌病(DCM)的疗效。**方法** 对1995年至2015年在该院住院的DCM患儿61例进行回顾性分析,根据是否服用 β 受体阻滞剂,将患儿分为治疗组(服用 β 受体阻滞剂, $n=35$)和对照组(未服用 β 受体阻滞剂, $n=26$),初步观察 β 受体阻滞剂的疗效。**结果** 治疗后,治疗组心率、左心室舒张末期室内径(LVDD)、左心室收缩末期室内径(LVSD)、左心房内径(LA)较治疗前明显降低,射血分数(EF)明显升高($P<0.05$);对照组治疗后LVDD明显降低($P<0.05$),心率、右心室内径(RV)、LVDD、LVSD、LA、二尖瓣口血流速度(MV)及EF与入院前比较无明显变化($P>0.05$)。治疗后,治疗组心率、LVDD、LVSD、EF与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组心功能较对照组明显改善($P<0.05$)。治疗组中伴有高血压的患儿心功能改善程度明显好于血压正常患儿($P<0.05$)。治疗组中经卡维地洛治疗的患儿心功能改善程度明显好于美托洛尔治疗的患儿($P<0.05$)。**结论** β 受体阻滞剂可用于小儿DCM的治疗,对伴有高血压的DCM患儿疗效更佳,其中卡维地洛比美托洛尔疗效更加优秀。

[关键词] 心肌病,扩张型;肾上腺素能 β 受体拮抗剂;内皮缩血管肽类;药物治疗;心室功能;儿童;高血压

[中图分类号] R725.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)26-3655-03

Observation on effect of β -blocker in treating dilated cardiomyopathy in children

Men Qing, Wen Enyi

(Department of Pediatrics, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of β -blocker on dilated cardiomyopathy (DCM) in children. **Methods** Sixty-one children cases of DCM in this hospital from 1995 to 2015 were retrospectively analyzed and divided into the treatment group (taking β -blocker, $n=35$) and control group (non-taking β -blocker, $n=26$) according to whether taking β -blocker. The clinical effect of β -blocker was preliminarily observed. **Results** The heart rate, LVDD, LVSD and LA after treatment in the treatment group were significantly decreased compared with before treatment ($P<0.05$), while EF was significantly increased ($P<0.05$); LVDD after treatment in the control group was significantly decreased ($P<0.05$), while heart rate, RV, LVDD, LVSD, LA, MV and EF had no obvious change compared with before admission ($P>0.05$). The heart rate, LVDD, LVSD and EF after treatment had statistical difference between the treatment group and control group ($P<0.05$), the heart function after treatment in the treatment group was significantly improved compared with the control group ($P<0.05$). The heart function improvement degree after treatment in the patients with hypertension of the treatment group was significantly better than those with normal blood pressure ($P<0.05$). DCM with hypertension was significantly improved after treatment and was better than DCM without hypertension ($P<0.05$). The heart function improvement degree after treatment in the patients with carvedilol treatment was obviously better than that in the patients with metoprolol treatment ($P<0.05$). **Conclusion** β -blocker could be used in the treatment of DCM, its effect is especially good in DCM children patients with hypertension, in which the effect of carvedilol is better than that of metoprolol.

[Key words] cardiomyopathy, dilated; adrenergic beta-antagonists; endothelins; drug therapy; ventricular function; child; hypertension

小儿扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是一种较常见的心肌病,以左心室扩张和心肌收缩功能障碍为主要特征,也称之为充血性心肌病。小儿DCM年发病率约0.57/10万,近年有上升趋势,其并发心力衰竭(简称心衰)是引起患儿死亡的重要原因之一^[1-2]。DCM目前病因尚未明确,主要是对症处理的治疗方法,常在强心、利尿等常规治疗基础上合用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、钙离子拮抗剂等进行治疗。其中, β 受体阻滞剂对DCM的作用近年来受到越来越多的重视。本文旨在探讨 β 受体阻滞剂对小儿DCM的疗效,并对比分析美

托洛尔及卡维地洛两种不同类型的 β 受体阻滞剂对其心脏功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取1995年1月1日至2015年12月30日在本院住院的DCM患儿61例。诊断符合1995年WHO/IS-FC DCM诊断标准。其中,男29例,女32例,发病年龄(6.89 \pm 3.22)岁;婴儿期2例,幼儿期13例,学龄前期19例,学龄期20例,青春期7例;心肌病家族史4例。56例首次入院时已出现心脏扩大伴心衰症状和体征。根据是否服用 β 受体阻滞剂,将患儿分为治疗组(服用 β 受体阻滞剂, $n=35$)和对

对照组(未服用 β 受体阻滞剂, $n=26$),治疗组与对照组患儿年龄、性别、心功能、临床症状和体征等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患儿家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患儿均给予常规治疗,包括正性肌力药物、利尿剂、ACEI 等。治疗组在上述常规用药基础上加用了 β 受体阻滞剂(美托洛尔、卡维地洛),其中美托洛尔(起始剂量 0.1 mg/kg, 12 h 1 次)17 例,卡维地洛(起始剂量 0.1 mg/kg, 每天 1 次)18 例,疗程维持 6 个月,根据患儿的自身情况及病情变化适当调整药物剂量。

1.2.2 观察指标 (1)小儿心功能分级参照 Ross 标准(I 级:体力活动不受限,无症状;II 级:婴儿喂养时出现轻度气促或多汗,儿童体力活动时出现轻度呼吸困难,无生长发育受限;III 级:喂养或体力活动时出现明显气促或多汗,喂养时间延长,伴有生长发育受限;IV 级:休息时亦有气促、乏力、呻吟或多汗)。心功能疗效评价指标为:显效,心功能改善 2 级及以上;有效,心功能改善 1 级;无效,心功能无明显改善。(2)入院时在未使用任何影响血压药物情况下,患儿在清醒状态下按标准方法用汞柱式血压计测定右上肢肱动脉血压,连续测 3 次,取平均值。(3)治疗前后分别监测患儿安静状态的心率,并行彩色多普勒超声心动图检查。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件处理,先进行各变量

的正态性检验,单因素计量资料 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;等级资料用例数表示,进行秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心功能 治疗组明显心功能改善情况优于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 心功能改善情况[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效
对照组	26	2(7.69)	9(34.62)	15(57.69)
治疗组	35	1(2.86)	27(77.14)	7(20.00)

2.2 心率、彩色多普勒超声心动图检查 两组患儿治疗前,心率、前心率、右心室内径(RV)、左心室舒张末期前内径(LVDD)、左心室收缩末期前内径(LVSD)、左心房内径(LA)、二尖瓣口血流速度(MV)及射血分数(EF)组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组心率、LVDD、LVSD、LA 较治疗前明显降低,EF 显著升高,比较差异有统计学意义($P<0.05$);对照组治疗后 LVDD 明显降低($P<0.05$),心率、RV、LVDD、LVSD、LA、MV 及 EF 与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,治疗组心率、LVDD、LVSD、EF 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组心率、超声心动图各指标的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组($n=26$)		治疗组($n=35$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
心率(次/分钟)	129.36 \pm 21.39	120.88 \pm 20.25	130.09 \pm 23.87	109.81 \pm 20.82 ^{bc}
RV(mm)	15.55 \pm 3.28	13.92 \pm 2.86	16.09 \pm 3.46	14.56 \pm 3.25
LVDD(mm)	53.61 \pm 7.76	48.82 \pm 7.35 ^a	54.09 \pm 7.03	45.27 \pm 6.18 ^{bc}
LVSD(mm)	46.36 \pm 8.63	45.85 \pm 6.76	46.89 \pm 8.51	42.27 \pm 6.55 ^{ac}
LA(mm)	29.31 \pm 5.01	26.63 \pm 5.28	29.52 \pm 5.13	26.38 \pm 5.29 ^a
MV(m/s)	0.88 \pm 0.18	0.85 \pm 0.16	0.92 \pm 0.19	0.86 \pm 0.17
EF(%)	37.58 \pm 8.33	39.03 \pm 6.43	36.64 \pm 7.91	42.53 \pm 6.82 ^{bc}

^a: $P<0.05$,^b: $P<0.01$,与治疗前比较;^c: $P<0.05$,与对照组比较

2.3 血压 治疗组中,共有 19 例(54.29%)患儿伴发高血压。经治疗后,血压正常的患儿中有效者 10 例(62.5%),无效者 6 例(37.5%),无显著者;伴有高血压的患儿中有效者 17 例(89.48%),无效者 1 例(5.26%),显著者 1 例(5.26%)。伴有高血压的患儿心功能改善程度明显好于血压正常患儿($P<0.05$)。

2.4 美托洛尔与卡维地洛的疗效比较 经治疗后,予以卡维地洛治疗的患儿心功能改善程度明显好于美托洛尔治疗的患儿,比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 心功能改善情况[n(%)]

药品	n	显效	有效	无效
美托洛尔	17	0(0)	11(64.71)	6(35.29)
卡维地洛	18	1(5.56)	16(88.88)	1(5.56)

3 讨论

DCM 是以心脏扩张伴慢性心功能不全为特征的心肌病,占心肌病的 70%~80%^[3],预后较差。小儿 DCM 可发生于任何年龄,本研究中其发病高峰始于幼儿期,多见于学龄前期及学龄期,与文献报道一致^[4]。目前小儿 DCM 病因及发病机制尚未充分阐明,发病机制中遗传易感因素、病毒感染、自身免疫等在 DCM 发生、发展中起重要作用^[5-6]。

DCM 临床表现为慢性充血性 CHF、左室收缩功能下降、心律失常等,病程晚期以 CHF 最常见,病死率较高,本研究中 91.8% 的患儿伴有心衰,因此尽早治疗心衰能有效延缓 DCM 病情发展。研究发现,CHF 时肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统过度激活,对心肌产生直接的毒性作用,致心室功能恶化,心室重塑,心脏进行性扩张,心肌变性、坏死,基因异常表达,心肌 β 受体下调及功能失耦联等,其中心肌

细胞生长、基因表达异常及 β 受体自身抗体长期过度刺激与心肌病的发展关系密切,可能是引起心肌损害的重要原因;而 CHF 加重又进一步激活神经内分泌,形成恶性循环^[7-8]。

β 受体阻滞剂在心血管病专家共识中被列为 I 类、A 级神经内分泌抑制剂,近年来在心衰治疗中的地位越来越突出。多中心临床试验结果显示,长期应用 β 受体阻滞剂可预防 DCM 患儿病情恶化,改善临床症状和左心室功能^[9]。其作用机制包括:(1)解除 β_1 受体的可逆性下调。 β 受体阻滞剂可使移位的 β_1 受体复位,并使其恢复耦联,增加心肌对儿茶酚胺的反应性,改善心肌收缩功能。DCM 时 β 受体密度降低比缺血性心肌病更加明显,故 β 受体阻滞剂对 DCM 导致的心衰更有效。(2)降低异常心肌细胞内 Ca^{2+} 水平,并抑制儿茶酚胺释放,减轻心肌损伤。(3)抑制儿茶酚胺诱发的心动过速,增加副交感活性,减慢心率,抑制快速心律失常。(4)降低心肌耗氧量,改善心室功能。(5)减少肾素及精氨酸加压素释放,减轻血管收缩和钠水潴留,降低心脏负荷^[10]。因此, β 受体阻滞剂可在 DCM 的多个阶段发挥作用。本研究发现治疗组心功能改善及心率降低程度明显好于对照组;治疗后,对照组超声心动图的各项指标与入院前比较均无明显变化,而治疗组 LA 值明显缩小,提示常规治疗加用 β 受体阻滞剂,其疗效高于仅用常规治疗的患儿,使用 β 受体阻滞剂能改善 DCM 患儿的心功能,降低心率,使心腔缩小,改善预后。DCM 由于心功能不全代偿期交感神经系统兴奋,可诱发高血压,此类患儿对儿茶酚胺等缩血管活性物质敏感性较高,且多属低排高阻型心衰,适合 β 受体阻滞剂治疗。曾小林等^[11]发现伴发高血压的 DCM 患者对美托洛尔的耐受性较好,治疗后改善左心室重构更显著。本研究在均使用 β 受体阻滞剂的情况下,伴高血压的 DCM 患儿心功能改善程度明显高于血压正常者,亦提示 β 受体阻滞剂对伴高血压的 DCM 患儿疗效更佳。

美托洛尔与卡维地洛是临床常用的两种 β 受体阻滞剂,其中卡维地洛作为具有多种附加作用的第 3 代 β 受体阻滞剂,近几年来受到越来越多的关注。本研究发现使用卡维地洛的 DCM 患儿经治疗后心功能改善情况明显好于使用美托洛尔治疗的患儿,这可能与卡维地洛的一些特殊的药理特性有关。卡维地洛除可非选择性阻滞 β 受体(其 β 受体亲和力是美托洛尔的 11 倍)外,还具有 α_1 受体阻滞特性,可扩张外周血管及冠状动脉,降低心脏负荷,减少心肌细胞增殖及死亡,减轻去甲肾上腺素毒性,改善心功能。卡维地洛还有抗氧化、清除氧自由基的作用,可延缓心肌细胞凋亡,逆转心室重构^[12-13]。而美托洛尔仅为选择性 β_1 受体阻滞剂,不具备抗氧化特性。还有研究发现,美托洛尔在阻滞 β_1 受体的同时可使该受体上调,抵消了部分疗效。这使得总体上,卡维地洛更能有效地改善心脏功能。

综上所述,小儿 DCM 予以 β 受体阻滞剂治疗的效果显著,可改善心功能,降低心率,缩小心腔,改善预后,对伴有高血压的 DCM 患儿疗效更佳,其中卡维地洛比美托洛尔疗效更加优秀。

参考文献

[1] Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes,

and outcomes of dilated cardiomyopathy in children[J]. JAMA, 2006, 296(15):1867-1876.

- [2] Monteiro S, Franco F, Costa S, et al. Prognostic value of CA125 in advanced heart failure patients[J]. Int J Cardiol, 2010, 140(1):115-118.
- [3] 吴霏. 美托洛尔对扩张性心肌病心力衰竭患者的影响[J]. 中国医学创新, 2011, 8(15):25-26.
- [4] 王俊, 英李亚, 蕊崔涛, 等. 小儿扩张型心肌病的临床特点及治疗随访分析[J]. 中国药物与临床, 2008, 8(10):812-814.
- [5] Gerull B, Atherton J, Geupel A, et al. Identification of a novel frameshift mutation in the giant muscle filament titin in a large Australian family with dilated cardiomyopathy[J]. J Mol Med, 2006, 84(6):478-483.
- [6] Ruppert V, Nolte D, Aschenbrenner T, et al. Novel point mutations in the mitochondrial DNA detected in patients with dilated cardiomyopathy by screening the whole mitochondrial genome[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 318(2):535-543.
- [7] 姜波. β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗心衰的剂量观察[J]. 中国医学创新, 2011, 8(36):98-99.
- [8] Kohno T, Yoshikawa T, Yoshizawa A, et al. Carvedilol exerts more potent antiadrenergic effect than metoprolol in heart failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2005, 19(5):347.
- [9] De Maria R, Di Lenarda A, Gavazzi A, et al. Metoprolol-induced functional benefit in dilated cardiomyopathy is sustained over four years and favorably influences outcome[J]. Ital Heart J, 2001(2):130-138.
- [10] Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2004, 18(1):57.
- [11] 曾小林, 杨天伦. 美托洛尔治疗扩张型心肌病及高血压对左心室重构的影响[J]. 岭南心血管病杂志, 2008, 14(3):181-183.
- [12] Zhao Q, Wu TG, Jiang ZF, et al. Effect of beta-blockers on beta3 adrenoceptor or expression in chronic heart failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2007, 21(2):85-90.
- [13] Groote P, Delour P, Mouquet F, et al. The effects of beta-blockers in patients with stable chronic heart failure. Predictors of left ventricular ejection fraction improvement and impact on prognosis[J]. Am Heart J, 2007, 154(3):589-595.

(收稿日期:2017-02-14 修回日期:2017-06-06)