

# 美托洛尔治疗风湿性心脏病的临床疗效及对患者外周血 细胞因子及调节性 T 细胞的影响

王莹

(盘锦职业技术学院, 辽宁 盘锦 124010 E-mail: vovcorr@126.com)

**摘要:**目的 探讨美托洛尔治疗风湿性心脏病的临床疗效及对患者外周血中细胞因子及调节性 T 细胞(Treg 细胞, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞)的影响及其临床意义。方法 将 96 例风湿性心脏病患者随机分为观察组和对照组, 每组 48 例。对照组给予强心、扩血管等常规治疗, 观察组在此基础上给予美托洛尔口服治疗, 观察两组治疗后的心功能改善情况, 比较两组外周血中细胞因子及调节性 T 细胞变化。结果 两组治疗后心功能、LVEDD、LVESD 及 LVEF 等各项指标较治疗前均有显著改善( $P < 0.05$ ); 且治疗后与对照组相比, 观察组临床疗效更为显著, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 美托洛尔治疗风湿性心脏病可显著改善患者心功能, 提高风湿性心脏病患者 TGF- $\beta$ 1、IL-10 及调节性 T 细胞水平, 降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平。

**关键词:** 美托洛尔; 风湿性心脏病; 细胞因子; 调节性 T 细胞

**中图分类号:** R971.94 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2015)06-0793-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2015.06.011

由于风湿热活动, 累及心脏瓣膜而造成的心脏瓣膜病变称为风湿性心脏病<sup>[1]</sup>, 严重威胁着患者的身体健康及生活质量<sup>[2-3]</sup>。美托洛尔为心脏选择性肾上腺素受体阻断剂, 临床广泛应用于心血管疾病的治疗<sup>[4]</sup>。本研究以 2014 年 2 月~2015 年 2 月期间我院收治的 96 例风湿性心脏病患者为研究对象, 观察美托洛尔治疗风湿性心脏病的临床效果及患者外周血中细胞因子及调节性 T 细胞的变化, 现整理报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月~2015 年 2 月期间我院收治并确诊的风湿性心脏病患者 96 例, 随机分为观察组和对照组, 每组 48 例, 观察组男 23 例, 女 25 例, 平均年龄(38.3±6.5)岁, 其中单独二尖瓣狭窄 26 例, 二尖瓣狭窄合并关闭不全 22 例, 阵发性房颤 16 例, 持续性房颤 20 例, 窦性心律 12 例。对照组男 22 例, 女 26 例, 平均年龄(37.3±6.8)岁, 其中单独二尖瓣狭窄 23 例, 二尖瓣狭窄合并关闭不全 25 例, 阵发性房颤 18 例, 持续性房颤 19 例, 窦性心律 11 例。比较两组年龄、性别、疾病类型等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 方法 对照组给予硝酸异山梨酯常规扩血管治疗, 硝酸异山梨酯片(上海复旦复华药业有限公司; 国药准字 H31021370), 剂量: 10 毫克/次, 3 次/日; 观察组在此基础上给予空腹口服酒石酸美托洛尔(阿斯利康制药有限公司, 国药准字 H32025391), 初始剂量 12.5 mg, 每日 2 次, 2 周内未出现不良反应则可加大服用剂量至 100 mg。

1.3 观察指标及检测方法 通过 ASU3000 型彩色多

普勒超声心动图测定左心室舒张末内径(LVEDD)和左心室收缩末内径(LVESD), 并计算左心室射血分数(LVEF)(%); 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定 TGF- $\beta$ 1、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等细胞因子浓度水平, 严格按照说明书进行操作; 采用流式细胞仪检查门内 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞亚群, 计算 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞/CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的比值。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理分析, 计量数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 计量资料的比较采用  $t$  检验, 计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组心功能 NYHA 分级、6 min 步行距离比较 两组治疗后心功能、6 min 步行距离较治疗前均有显著改善, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组心功能与对照组相比有所下降, 6 min 步行距离与对照组相比, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组治疗前后心功能 NYHA 分级、6 min 步行距离变化比较

组别	n	NYHA 分级 改善 2 级以上 (n, %)	6 min 距离步行( $\bar{x} \pm s, m$ )	
			治疗前	治疗后
观察组	48	43(89.58)	302.6±148.7	513.9±62.8 <sup>a</sup>
对照组	48	35(72.92)	301.5±151.8	426.5±77.3 <sup>a</sup>
$t/\chi^2$		5.389	0.036	6.080
P		0.020	0.971	0.000

注: 与治疗前相比, a:  $P < 0.05$

2.2 两组 LVEDD、LVESD 及 LVEF 比较 两组治疗后 LVEDD、LVEF 较治疗前均有显著改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后观察组 LVEDD 与对照组相比下降更为显著,LVEF 与对照组相比提高更为显著,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),但治疗后两组 LVESD 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),

见表 2。

2.3 两组细胞因子及调节性 T 细胞比较 治疗后观察组 TGF- $\beta$ 1、IL-10 及调节性 T 细胞显著高于对照组各指标,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),TNF- $\alpha$ 、IL-6 均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 两组治疗前后 LVEDD、LVESD 及 LVEF 变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LVEDD(mm)		LVESD(mm)		LVEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	60.31 $\pm$ 12.94	53.64 $\pm$ 9.85 <sup>a</sup>	50.15 $\pm$ 11.62	48.65 $\pm$ 10.58 <sup>a</sup>	33.54 $\pm$ 4.65	48.61 $\pm$ 9.86 <sup>a</sup>
对照组	48	60.58 $\pm$ 11.59	57.82 $\pm$ 10.36 <sup>a</sup>	49.94 $\pm$ 10.97	47.73 $\pm$ 11.24 <sup>a</sup>	34.18 $\pm$ 5.15	42.19 $\pm$ 10.34 <sup>a</sup>
t		-0.108	-2.026	0.091	0.413	-0.639	3.113
P		0.914	0.046	0.928	0.681	0.524	0.002

注:与治疗前相比,a: $P < 0.05$

表 3 两组治疗后细胞因子及调节性 T 细胞比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TGF- $\beta$ 1	IL-10	TNF- $\alpha$	IL-6	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T/	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup>
		(pg/ml)	(pg/ml)	(ng/L)	(ng/L)	lymphocyte	Treg/CD4 <sup>+</sup> T
观察组	48	31.6 $\pm$ 0.4	12.8 $\pm$ 2.3	31.2 $\pm$ 18.6	8.9 $\pm$ 3.8	5.1 $\pm$ 0.5	2.6 $\pm$ 0.4
对照组	48	27.5 $\pm$ 2.5	11.3 $\pm$ 3.5	38.7 $\pm$ 17.2	10.5 $\pm$ 4.1	4.8 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.5
t		11.219	2.481	-2.051	-2.355	2.939	3.246
P		0.000	0.015	0.043	0.021	0.004	0.002

### 3 讨论

美托洛尔可有效增强风湿性心脏病患者心肌收缩能力,提高左室射血分数,降低心脏性事件发生率,在风湿性心脏病治疗中具有较高的应用价值<sup>[5-8]</sup>,本研究结果显示,治疗后观察组心功能 NYHA 分级、6 min 步行距离较对照组相比有显著改善;LVEDD 及 LVEF 与对照组相比亦有显著改善,表明美托洛尔对改善风湿性心脏病的心功能有积极促进作用。

调节性 T 细胞是机体维持免疫系统周围耐受的重要调控者,可通过辅助自身抗体构建良好的身体耐受状态,从而发挥其免疫抑制作用<sup>[9-11]</sup>。TNF- $\alpha$  和 IL-6 均属于炎性因子,而炎症在风湿性心脏病患者发病过程中起重要作用<sup>[12]</sup>。曾静等<sup>[13]</sup>研究表明,风湿性心脏病患者体内促炎因子显著增多,与正常健康人相比风湿性心脏病患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 浓度水平有所升高,CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞水平有所降低,根据上述观点可得出 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平监测应用于风湿性心脏病患者的诊断及治疗,可有效反映出患者的病情<sup>[14]</sup>。本研究治疗后观察组 TGF- $\beta$ 1、IL-10 及调节性 T 细胞显著高于对照组各指标,TNF- $\alpha$ 、IL-6 均显著低于对照组,提示美托洛尔对改善风湿性心脏病患者细胞因子及调节性 T 细胞水平有重要意义。

综上所述,美托洛尔可显著改善风湿性心脏病患者的心功能,对提高风湿性心脏病患者 TGF- $\beta$ 1、IL-10 及调节性 T 细胞水平,降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平有重要意义。进一步证实美托洛尔治疗风湿性心脏病临床疗效的显著性。

### 参考文献:

- [1] 刘文洲,周华富,孙宇,等. HCN2 与 HCN4 在风湿性心脏病二尖瓣狭窄患者并发心房颤动中的协同表达[J]. 临床心血管病杂志,2014,30(3):198-200.
- [2] Toor D, Vohra H. Immune responsiveness during disease progression from acute rheumatic fever to chronic rheumatic heart disease[J]. Microbes Infect,2012,4(12):1111-1117.
- [3] 胡细江,邵炜. 美托洛尔治疗风湿性心脏病心力衰竭的临床效果分析[J]. 中国当代医药,2013,20(32):30-31.
- [4] 陈文华,孙畅,张颖,等. 尼可地尔、谷氨酰胺、美托洛尔单独及合用对大鼠心肌缺血/再灌注损伤后心肌细胞抗凋亡和 HSP70 的影响[J]. 中国药理学通报,2014,30(9):1242-1246.
- [5] Gupta U, Mishra A, Rathore SS, et al. Association of angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with rheumatic heart disease in Indian population and meta-analysis[J]. Mol Cell Biochem,2013,

- 382(1-2):75-82.
- [6] 黄瑞娜,吴铿,叶少强,等. 可达龙联合琥珀酸美托洛尔缓释片对植入埋藏式自动心脏复律除颤器的致死性室性心律失常患者的疗效观察[J]. 临床心血管病杂志,2014,30(7):626-628.
- [7] 何中涵,周炜,陈曼华. 贝拉普利与琥珀酸美托洛尔治疗左室射血分数正常的心力衰竭临床观察[J]. 临床心血管病杂志,2011,27(9):667-669.
- [8] Guilherme L, Ferreira FM, Kohler KF, et al. A vaccine against *Streptococcus pyogenes*: the potential to prevent rheumatic fever and rheumatic heart disease[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*,2013,13(1):1-4.
- [9] 李树春,王槐. 影响美托洛尔治疗效果的药物基因组学研究进展[J]. 吉林大学学报:医学版,2013,39(2):423-426.
- [10] 周娜,光雪峰,张戈,等. 不同剂型美托洛尔片治疗中青年 1 级原发性高血压的临床观察[J]. 中华高血压杂志,2009,17(5):459-460.
- [11] 刘玉学,王巍,王欣,等. 心房纤维化程度对风湿性心脏病永久性心房颤动射频消融治疗疗效的影响[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2010,17(4):267-272.
- [12] 洪浪,王洪,陈章强,等. 球囊扩张术对风湿性心脏病二尖瓣狭窄合并三尖瓣反流患者的近中期疗效分析[J]. 临床心血管病杂志,2010,26(6):470-471.
- [13] 曾静,张俊. 风湿性心脏病患者外周血细胞因子和 Treg 的检测意义[J]. 海南医学院学报,2015,21(4):470-472.
- [14] 汪莲开. 风湿性心脏病患者的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞及细胞因子的改变及意义[J]. 中国免疫学杂志,2015,31(3):389-392.

收稿日期:2015-09-18;修回日期:2015-11-17

(上接第 790 页)

活肌纤蛋白-肌凝蛋白-ATP 系统所致<sup>[7]</sup>。肾上腺素抑制小肠收缩活动的原理有二,一是其与小肠的  $\alpha$  受体结合,使外流的钾离子增多,细胞膜发生超极化兴奋性降低;二是其与小肠  $\beta$  受体结合,激活细胞膜的腺苷酸环化酶,使肌浆中的钙离子浓度降低,促使小肠舒张所致<sup>[10]</sup>。本研究发现,核桃叶增强小肠收缩幅度的功能与乙酰胆碱的效果相当,核桃叶既能与乙酰胆碱联合增强小肠收缩幅度有协同作用,也能在一定程度上对抗肾上腺素抑制小肠收缩幅度的拮抗作用,核桃叶的这些作用机制是通过受体系统(M 受体、 $\alpha$  受体、 $\beta$  受体)发挥效应,还是通过影响第二信使系统发挥作用? 待于今后的进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 何丽波,高海合,尹正仙,等. 核桃叶抗氧化成分的动态分析[J]. 大理学院学报,2012,11(10):31-32.
- [2] 许青松,孟宇,陈新用,等. 核桃叶提取液对衰老模型小鼠记忆力的影响[J]. 延边大学医学学报,2008,31(1):22-24.
- [3] 许青松,陈新用,宋卫锋,等. 核桃叶水提取物对小鼠炎症及免疫功能的影响[J]. 延边大学医学学报,2008,31(2):93-95.
- [4] 宋庆,刘亭秀,李静,等. 核桃叶提取液对离体灌流蛙心活动的实验研究[J]. 中外医学研究,2015,13(2):3-5.
- [5] 陈世民,莫燕娜,赵善民,等. 实验生理科学[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社,2011:60.
- [6] 朱大年. 生理学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:316.
- [7] 郑素玲,王淑元,王亚亚. 乙酰胆碱对心肌和平滑肌的生理作用机制[J]. 唐山师范学院学报,2009,31(2):75-76.
- [8] 邓晓宇,邓福杰. 肾上腺素能受体的临床研究进展[J]. 山东医药,2010,50(9):109-110.
- [9] 刘亭秀,宋庆,李静,等. 核桃叶提取液对家兔离体小肠平滑肌收缩活动的影响[J]. 右江民族医学院学报,2015,37(1):11-13.
- [10] 黄文君,辛敏. 木香对家兔离体小肠平滑肌收缩的影响及机制研究[J]. 华夏医学,2014,27(1):24-26.

收稿日期:2015-09-22;修回日期:2015-12-07