

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.01.026

❖ 临床研究 ❖

# 不同剂量美托洛尔治疗对冠心病心绞痛患者血清髓过氧化物酶、基质金属蛋白酶-9 水平的影响

王海珍<sup>1</sup>, 胡兴兵<sup>1</sup>, 黄菊霞<sup>2</sup>

(安庆市第一人民医院, 1. 心内科; 2. 超声科, 安徽 安庆 246003)

**【摘要】目的:** 探讨冠心病心绞痛患者使用不同剂量的美托洛尔对血清髓过氧化物酶(MPO)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的影响。**方法:** 采用数表法, 将86例冠心病心绞痛患者随机分为低剂量组(100 mg/d)和高剂量组(200 mg/d), 每组各43例。两组均为空腹口服, 治疗4周。观察两组患者治疗前后的MPO、MMP-9、心绞痛持续时间、心率、左心室射血分数(LVEF)、疼痛评分及不良反应的发生率。**结果:** 治疗后高剂量组MPO、MMP-9指标水平低于低剂量组( $P < 0.05$ ), 两组患者心绞痛持续时间、疼痛评分、心率、LVEF指标及不良反应的发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:** 美托洛尔用于冠心病心绞痛的治疗可以降低体内MPO、MMP-9的水平, 且剂量越大影响越明显。

**【关键词】** 冠心病心绞痛; 美托洛尔; 血清髓过氧化物酶; 基质金属蛋白酶-9

**【中图分类号】** R541.4 **【文献标志码】** A

## Effects of different doses of metoprolol on serum myeloperoxidase and matrix metalloproteinase-9 in patients with angina pectoris

WANG Hai-zhen<sup>1</sup>, HU Xing-bing<sup>1</sup>, HUANG Ju-xia<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Ultrasound, the First People's Hospital of Anqing, Anqing 246003, Anhui, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effects of different doses of metoprolol on serum myeloperoxidase (MPO) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with angina pectoris. **Methods:** 86 patients with angina pectoris of coronary heart disease were randomly divided into low dose group (100mg/d) and high dose group (200mg/d), with 43 cases in each group. Both groups were treated with fasting for 4 weeks. The MPO, MMP-9, the duration of angina pectoris, heart rate, left ventricular ejection fraction (LVEF), pain score and the incidence of adverse reactions were observed in the two groups before and after treatment. **Results:** After treatment, the levels of MPO and MMP-9 in the high dose group were lower than those in the low dose group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the duration of angina pectoris, pain score, heart rate, LVEF index and the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Metoprolol can reduce the levels of MPO and MMP-9 in patients with angina pectoris, and the higher the dose, the more obvious the effect.

**【Key words】** Coronary heart disease angina pectoris; Metoprolol; Serum myeloperoxidase; Matrix metalloproteinase-9

据统计全球每年约有700万患者死于冠状动脉硬化性心脏病(简称“冠心病”),占死亡总数的12%<sup>[1]</sup>。随着我国人口老龄化和城市化的进程发展,心血管危险因素流行趋势明显,心血管疾病的发病率和死亡率均呈逐年上升趋势。据《中国心血管病报告2018》统计,我国冠心病患病人数约1100万<sup>[2]</sup>。心绞痛型冠心病为冠心病五大类中的一种分型,为冠状动脉狭窄、痉挛,使心肌发生短暂性的缺血缺氧,导致心前区、胸骨后出现压榨样、烧灼样疼痛。临床上已有大量的药物用于治疗冠心病心绞痛,如硝酸酯类、 $\beta$ 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂及中

医药方剂等<sup>[3-4]</sup>。美托洛尔为选择性 $\beta$ 受体阻滞剂,临床用于治疗儿茶酚胺水平过高或交感神经兴奋引起的高血压、心绞痛、心律失常、心肌梗死等,在冠心病心绞痛的治疗上应用十分广泛<sup>[5-6]</sup>。国内对美托洛尔的使用剂量普遍存在争议,多数以低剂量治疗为主。血清髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)与冠心病的发生、发展均有密切的关系,而相关研究报道还相对少见。本研究通过使用不同剂量的美托洛尔用于治疗冠心病心绞痛,观察患者MPO、MMP-9指标水平、心绞痛持续时间、心绞痛的

疼痛评分、心率及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等指标变化情况及不良反应发生率。现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 8 月至 2019 年 8 月安庆市第一人民医院收治的 86 例冠心病心绞痛患者,按随机数表法分为低剂量组和高剂量组,每组各 43 例。低剂量组中,男性 26 例,女性 17 例;年龄 46 ~ 74 岁,平均(58.42 ± 6.34)岁;合并基础疾病高血压 7 例,高血脂 5 例,糖尿病 3 例;心绞痛程度分级:Ⅰ级 14 例,Ⅱ级 14 例,Ⅲ级 15 例。高剂量组中,男性 23 例,女性 20 例;年龄 44 ~ 73 岁,平均(59.01 ± 6.51)岁;合并基础疾病高血压 8 例,高血脂 4 例,糖尿病 3 例;心绞痛程度分级:Ⅰ级 14 例,Ⅱ级 15 例,Ⅲ级 14 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经本院伦理会批准同意。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合文献<sup>[7]</sup>中冠心病心绞痛的诊断标准;(2)对美托洛尔不过敏;(3)近期末使用美托洛尔及  $\beta$  受体阻滞剂治疗;(4)治疗前未使用影响本研究的相关药物;(5)无肝脏、肾脏等相关疾病;(6)无沟通障碍或精神疾病;(7)患者或家属知情并已签署知情同意书。排除标准:(1)对本项研究的药物过敏;(2)依从性较差;(3)有沟通障碍或精神疾病;(4)合并哮喘及肝、肾等疾病及不能使用本研究药物的情形(如心动过缓、静息心率  $< 60$  次/min);(5)40 岁以下及 75 岁以上;(6)心绞痛Ⅳ级。

### 1.3 方法

所有患者常规接受降压、降脂、降血糖、抗凝、溶栓等药物治疗及饮食控制。两组患者在常规治疗基础上均使用酒石酸美托洛尔片(AstraZeneca UK Limited, 50 mg × 20 片)治疗 4 周,低剂量组每日 100 mg(2 次/d,每次 1 片),高剂量组每日 200 mg(2 次/d,每次 2 片),两组均为空腹口服。

### 1.4 观察指标

(1)MPO、MMP-9:于治疗前及治疗后抽取空腹状态下患者肘部静脉血 6 mL,离心(3 000 rpm,离心 30 min,4 °C 以下)后取上清液放于 -80 °C 冰箱中保存备用,通过酶联免疫吸附试验检测 MPO、MMP-9 水平。(2)心绞痛持续时间、心率及 LVEF 指标:于治疗前后记录患者心绞痛持续时间;于治疗前后采用超声心动图检测患者的心率及 LVEF 指标水平。

(3)心绞痛疼痛评分:疼痛评分于治疗前后采用西雅图心绞痛量表(seattle angina questionnaire, SAQ)测评,该量表共 19 条目,分 5 个维度[躯体活动受限程度(physical limitation, PL)、心绞痛稳定状态(anginal stability, AS)、心绞痛发作频率(angina frequency, AF)、治疗的满意度(treatment satisfaction, TS)、疾病认识程度(disease perception, DP)],对量表条目逐个评分及 SAQ 总分,再转化为标准积分=(实际得分 - 该方面最低得分)/(该方面最高分 - 该方面最低分) × 100,评分越高提示患者机体功能和生活质量越好<sup>[8-9]</sup>。(4)不良反应:记录患者出现药物不良反应的类型(心动过缓、低血压、头痛、头晕、呕吐、腹痛)及发生率。

### 1.5 统计学分析

用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料若符合正态分布,且方差齐,采用( $\bar{x} \pm s$ )来表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,治疗前后比较采用配对  $t$  检验。计数数据用[ $n(\%)$ ]来表示,组间比较用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者 MPO、MMP-9 指标水平比较

治疗前,两组患者 MPO、MMP-9 指标水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者 MPO、MMP-9 指标水平均低于治疗前( $P < 0.05$ ),高剂量组低于低剂量组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者 MPO、MMP-9 指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	MPO		MMP-9	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组( $n=43$ )	58.56 ± 8.64	16.55 ± 7.09 *	158.66 ± 25.64	49.12 ± 8.75 *
低剂量组( $n=43$ )	58.96 ± 8.05	21.52 ± 7.06 *	159.06 ± 25.12	54.35 ± 8.61 *
$t$ 值	0.222	3.257	0.073	2.794
$P$ 值	0.825	0.002	0.942	0.007

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

### 2.2 两组患者疼痛持续时间、心率、LVEF 指标比较

治疗前,两组患者心绞痛持续时间、心率、LVEF 指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组间心绞痛持续时间及心率指标水平小于治疗前( $P < 0.05$ ),LVEF 指标水平则高于治疗前( $P < 0.05$ );两组患者治疗后心绞痛持续时间、心率、LVEF 指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者 SAQ 评分比较

治疗前,两组患者 SAQ 评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者 SAQ 评分高

于治疗前( $P < 0.05$ ),高剂量组与低剂量组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组患者心绞痛持续时间、心率、LVEF 指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	疼痛持续时间(min)		心率(次/min)		LVEF(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组( $n=43$ )	5.98 ± 1.56	3.14 ± 1.08 *	82.12 ± 5.21	71.51 ± 5.32 *	45.12 ± 6.32	64.69 ± 5.32 *
低剂量组( $n=43$ )	5.95 ± 1.57	3.02 ± 1.09 *	81.64 ± 5.03	72.96 ± 5.65 *	44.59 ± 6.98	63.34 ± 5.11 *
$t$ 值	0.089	0.513	0.435	1.225	0.369	1.200
$P$ 值	0.929	0.609	0.665	0.224	0.713	0.234

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

表 3 两组患者 SAQ 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	FL		AS		AF		TS		DP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组( $n=43$ )	52.31 ± 5.64	72.56 ± 6.12 *	41.89 ± 6.09	65.01 ± 5.17 *	62.35 ± 5.21	77.56 ± 6.32 *	55.21 ± 6.76	69.55 ± 7.32 *	45.23 ± 5.76	59.34 ± 6.62 *
低剂量组( $n=43$ )	53.06 ± 5.05	71.23 ± 6.07 *	40.52 ± 6.06	64.52 ± 5.03 *	61.97 ± 5.33	78.01 ± 6.12 *	54.89 ± 6.69	68.72 ± 7.55 *	44.88 ± 5.87	59.69 ± 6.73 *
$t$ 值	0.650	1.012	1.046	0.445	0.334	0.335	0.221	0.518	0.279	0.243
$P$ 值	0.518	0.315	0.299	0.657	0.739	0.738	0.826	0.606	0.781	0.809

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 2.4 两组患者不良反应发生率比较

高剂量组不良反应总发生率高于低剂量组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生率比较 [ $n$ (%) ]

组别	心动过缓	低血压	头痛	头晕	呕吐	腹痛	总发生率
高剂量组( $n=43$ )	3(6.98)	2(4.65)	2(4.65)	2(4.65)	3(6.98)	2(4.65)	14(32.56)
低剂量组( $n=43$ )	2(4.65)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	1(2.33)	8(18.60)
$\chi^2$ 值							2.199
$P$ 值							0.138

## 3 讨论

冠心病是冠状动脉粥样硬化后引起管腔狭窄或闭塞,导致心肌缺血缺氧或坏死而致病,是临床导致死亡的常见因素。心绞痛症状也是冠心病患者需要防治的重点。MPO 是血红素过氧化物酶超家族中的一种,为髓细胞的特异性标志,存在于髓系细胞的嗜苯胺蓝颗粒中,其基因的多态性与机体多种疾病存在相关性。研究<sup>[10-11]</sup>发现 MPO 通过产生自由基和多种反应物质,可以促进冠状动脉中斑块形成和增加斑块的不稳定性,导致动脉粥样硬化进展加速。MMP-9 属基质金属蛋白酶家族成员,位于染色体 20q11.1-13.1,主要作用为降解和重塑细胞外基质,一般情况下细胞外基质所含的胶原具有弹性和韧性

可防止冠脉斑块破裂。在病理状态下 MMP-9 基因表达产物增多和活性变强,通过降解细胞外基质,从而破坏斑块的稳定性<sup>[12-13]</sup>。

冠心病患者在心肌缺氧的状态下进行无氧代谢,这种代谢的产物刺激心脏内的植物神经传入纤维,经胸椎交感神经节传入大脑,引起心绞痛。美托洛尔的临床应用有效地改善了冠心病患者心肌缺血区域的血流灌注,降低心肌细胞耗氧量和心绞痛的发作频率,延缓冠脉粥样硬化的进程。美托洛尔虽然临床应用广泛,但其用药剂量仍存在争议,小剂量对机体改善作用可能有一定的局限性,大剂量又会对患者的脏器产生压力,因此导致国内美托洛尔的平均用量明显低于西方各国<sup>[14]</sup>。

本研究发现,高剂量组 MPO、MMP-9 指标水平低于低剂量组,与陈龙飞等<sup>[15-17]</sup>研究结果相似。美托洛尔对 MPO、MMP-9 的影响也存在着明显的剂量效应关系,美托洛尔剂量越大对 MPO、MMP-9 降低的水平影响也越大。治疗后,两组患者的心率、LVEF、心绞痛持续时间及疼痛评分比较,差异无统计学意义,高剂量组患者不良反应的总发生率虽然高于低剂量组,但两组间的差异不明显。这表明美托洛尔有效治疗剂量内的差异对心率、LVEF、疼痛持续时间和疼痛评分影响不明显,也不足以证明剂量越高其副作用越大,这可能与本研究样本选取的数量较少和治疗周期较短有关。

综上所述,美托洛尔治疗冠心病心绞痛可以降低患者机体内 MPO、MMP-9 的水平,且剂量越大对二者的指标水平影响也越明显。本研究剂量分组较少,希望在以后的研究中通过增加剂量分组,扩大病例数和延长研究观察时间获得更加准确的数据,以增加用药的准确性和合理性。

#### 参考文献

[1] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(1): 13-35.

[2] 胡盛寿, 杨跃进, 郑哲, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.

[3] 刘卫涛, 谭雪峰. 硝酸酯类药物联合地尔硫(卓)治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 贵州医药, 2019, 43(4): 560-561.

[4] 孙勇, 于丽丽, 洪畅, 等. 血管紧张素转化酶抑制剂联合  $\beta$  受体阻滞剂治疗无心肌梗死冠心病心绞痛患者临床效果及安全性观察[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(10): 1106-1107.

[5] 刘亚军, 宋鑫. 美托洛尔对冠心病心绞痛病人心肌缺血总负荷及心率变异性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(12): 1869-1871.

[6] 陆松华, 梁日升, 宋广全. 美托洛尔治疗冠心病心绞痛患者 QT 离散度以及心率变异性的影响[J]. 心脑血管病防治, 2018, 18(3): 241-242, 253.

[7] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见心脑血管疾病诊治指南[M]. 北京: 科学出版社, 2006: 68-73.

[8] 张俊萍, 孟庆斌, 张新宇, 等. 双丹颗粒对冠状动脉粥样硬化性

心脏病患者西雅图心绞痛量表评分和 Adropin 蛋白水平的影响[J]. 中国医药, 2018, 13(10): 1453-1456.

[9] 谷丰, 王培利, 王承龙, 等. 基于西雅图心绞痛量表评价八段锦对冠心病介入术后病人生活质量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(16): 2281-2283.

[10] 李妍, 李芳, 肖婷, 等. 冠心病患者血清胱抑素 C 与髓过氧化物酶、Fractalkine 水平的变化及相关性[J]. 广东医学, 2016, 37(9): 1311-1314.

[11] 张艳, 雷雨婷, 周权, 等. 冠心病患者血清 MCP-1、MPO 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(23): 73-75.

[12] 陈丽芳, 宋晓华, 黄于朗, 等. PCI 对冠心病患者血清 MMP-9、hs-CRP、HMGB1 水平的影响及其预后分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(10): 1714-1717.

[13] 李妍, 曾欧, 李琳, 等. 冠心病患者血清 CysC、Lp-PLA2、MMP-9、PAI-1 水平变化及临床意义[J]. 山东医药, 2016, 56(33): 5-7.

[14] 高永红, 黎庆伟, 杨柳, 等. 不同剂量美托洛尔治疗 AMI 疗效及对心功能、血清 CK、CK-MB、Cys-C 和 GDF-15 水平的影响[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(20): 3026-3028.

[15] 陈龙飞, 吴钢, 许昌声, 等. 不同降压药对自发性高血压大鼠血压变异性及动脉粥样硬化的影响[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(5): 448-453.

[16] 朱迎春. 瑞舒伐他汀联合美托洛尔对心力衰竭患者血浆 MMP-2、MMP-9 水平和左心室功能的影响[J]. 贵州医药, 2018, 42(1): 52-54.

[17] 范宸榕, 郑琳, 林斌, 等. 美托洛尔联合曲美他嗪对冠心病并慢性心力衰竭患者心功能及血清基质金属蛋白酶-9 水平的影响[J]. 中国基层医药, 2019, 26(16): 1921-1924.

(收稿日期: 2020-09-24

修回日期: 2020-10-02)