

· 临床研究 ·

美托洛尔注射液应用于老年非心脏手术患者围手术期的观察及对 Fas 细胞凋亡系统的影响

常 晶¹, 刘秀兰², 刘淼冰¹, 吴金玲¹, 陈 哲¹, 方向阳¹, 张 麟²(首都医科大学附属北京朝阳医院: ¹综合科, ²心内科, 北京 100020)

【摘要】目的 观察美托洛尔注射液应用于老年非心脏手术患者围手术期的疗效及其对 Fas 细胞凋亡系统的影响。**方法** 将 61 例连续入选的老年患者 (≥60 岁) 随机分为美托洛尔组 (n=30) 和安慰剂组 (n=31), 术前 4h 口服美托洛尔/安慰剂 25mg, 术后每日给予美托洛尔注射液/安慰剂 60mg, 分 4 次缓慢泵入, 直到患者可以口服药物, 改为 25mg/次, 2 次/d 口服。记录血压、心率、心电图及心肌型肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI), 用 ELISA 法测定 sFas、sFasL。结果 美托洛尔组与安慰剂组相比, 术后 CK-MB 和 cTnI 均有降低。[CK-MB: 6 h: (3.5±2.6) vs (7.4±8.1) IU/L, 1d: (4.3±4.1) vs (8.9±9.8) IU/L, 2d: (4.6±4.1) vs (9.7±8.8) IU/L, 3d (2.4±2.1) vs (7.8±7.5) IU/L, $P<0.05$; cTnI: 1d: (0.022±0.027) vs (0.045±0.031) μg/L, $P<0.05$]术后 ST-T 改变、心律失常较安慰剂组发生例数降低。sFas 和 sFasL 浓度美托洛尔组较安慰剂组在术后 3d 明显降低[sFas: 3d (3.7±2.4) vs (7.7±3.0) μg/L, $P<0.01$; sFasL (2.2±2.0) vs (7.0±2.7) μg/L, $P<0.01$]。结论 美托洛尔注射液应用于老年患者围手术期具有心脏保护作用, 可降低 sFas 和 sFasL 浓度, 具有一定的抗细胞凋亡作用。

【关键词】 老年人; 手术期间; 美托洛尔注射液; 细胞凋亡**【中图分类号】** R972**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1671-5403 (2011) 03-0233-04

Effects of perioperative intravenous administration of metoprolol in elderly patients undergoing non-cardiac surgery and its effects on Fas apoptotic system

CHANG Jing¹, LIU Xiulan², LIU Miaobing¹, WU Jinling¹, CHEN Zhe¹, FANG Xiangyang¹, ZHANG Lin²(¹General Department, ²Department of Cardiology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of perioperative intravenous administration of metoprolol in elderly patients undergoing non-cardiac surgery and its effects on apoptotic cytokines(sFas/sFasL). **Methods** Sixty-one consecutive elderly patients (≥ 60 years) undergoing non-cardiac surgery were randomly assigned to metoprolol(n=30) or placebo(n=31) groups. Patients received oral administration of metoprolol or placebo before surgery(25mg). After surgery, metoprolol or placebo was administrated intravenously(60 mg/d, including 4 injections), followed by oral administration(25 mg twice daily) when it was accepted for patients. Blood pressure, heart rate, electrocardiogram, MB isoenzyme of creatine kinase(CK-MB), and cardiac troponin- I (cTnI) were recorded. sFas and sFasL concentrations were determined by ELISA. **Results** Compared with placebo group, CK-MB and cTnI were significantly lower after surgery in metoprolol group [CK-MB(IU/L): 6 h: (3.5±2.6) vs (7.4±8.1); 1d: (4.3±4.1) vs (8.9±9.8); 2d: (4.6±4.1) vs (9.7±8.8); 3d: (2.4±2.1) vs (7.8±7.5), $P<0.05$; cTnI(μg/L): 1d: (0.022±0.027) vs (0.045±0.031), $P<0.05$]. There were fewer cases presenting with arrhythmia or ST-T change in metoprolol group than in placebo group. After surgery, sFas and sFasL concentrations were significantly lower in metoprolol group than in placebo group [sFas (μg/L): 1d: (5.4±2.4) vs (6.8±2.8); 2d: (5.6±2.7) vs (7.1±2.5); 3d: (3.7±2.4) vs (7.7±3.0); $P<0.05$. sFasL (μg/L): 1d: (5.1±2.8) vs (6.5±2.6); 2d: (5.1±3.0) vs (6.7±2.8); 3d: (2.2±2.0) vs (7.0±2.7), $P<0.05$]. **Conclusion** Perioperative intravenous administration of metoprolol has cardiac protection effects for elderly patients undergoing non-cardiac surgery. It can decrease sFas and sFasL concentrations so as to exert anti-apoptotic effects.

【Key words】 aged; perioperative; intravenous metoprolol; apoptosis

伴随人口老龄化和医疗技术的不断进步, 如今需进行非心脏手术的老年患者逐渐增多, 老年人因

患心脑血管等多种疾病对手术的耐受性差。美托洛尔可以降低交感兴奋, 减少手术应激等对心肌的毒

性作用,其应用于非心脏手术围手术期的益处已有实验证实^[1]。然而,部分老年患者进行胃肠道或胆道系统等手术时,术后需禁食水,不能口服药物,若应用美托洛尔注射液,其作用如何,其与 Fas 细胞凋亡系统之间的关系,本实验将进行初步探讨。

1 对象与方法

1.1 对象

连续选取北京朝阳医院住院患者中行非心脏手术的老年(≥ 60 岁)患者,其既往明确诊断冠心病,且预期手术时间 ≥ 1 h,术后需禁食水 ≥ 24 h。排除以下疾病患者: β 阻滞剂禁忌证[病态窦房结综合征、II度及以上房室传导阻滞、心率 < 50 次/min、收缩压 < 100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、PR 间期 > 0.24 s、严重外周血管疾病、哮喘等]、心功能 NYHA 分级 III/IV 级、欲行心脏外科手术、同时应用其他 β 阻滞剂。共入选 61 例,其中美托洛尔组 30 (男 14, 女 16) 例,年龄(72 ± 8)岁;安慰剂组 31 (男 13, 女 18) 例,年龄(72 ± 7)岁。术前征得患者及家属同意,签署知情同意书,之后采用计算机随机数字法分组。两组患者在年龄、性别、伴随内科疾病、手术类别、麻醉方式、手术时程、术后住院天数上无统计学差异。

1.2 方法

术前 4 h 口服美托洛尔/安慰剂 25 mg, 术后 6 h 内给予美托洛尔/安慰剂 15 mg (药品由阿斯利康制药有限公司提供, 5 mg/支, 预充剂型, 安慰剂为等量的生理盐水) 融入 0.9% 生理盐水至 40 ml, 40 ml/h 泵入, 每 6 小时一次。直到患者可以口服药物, 改为 25 mg/次, 2 次/d, 口服。用药前需心率 > 50 次/min 和收缩压 > 100 mmHg。记录一般临床资料及血压、心率变化。测定心肌型肌酸激酶同工酶 (MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB) (术后 6 h, 1 d, 2 d, 3 d) 和心肌肌钙蛋白 I (cardiotroponin-I, cTnI) (术后 1 d) 的变化, 记录术前、术后 6 h, 1 d, 2 d, 3 d 及出院前的心电图。采用 ELISA 法测定术后 6 h, 1 d,

2 d, 3 d 的 sFas、sFasL 浓度 (试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司)。

1.3 统计学处理

用 SPSS 17.0 和 PRISM 4.0 软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行正态性检验, 符合正态分布的组间比较用 t 检验或方差分析, 不符合正态分布的组间比较用非参数检验方法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血压心率变化

应用美托洛尔注射液约 10 min 显效, 30 min 心率明显降低, 60 min 达低点, 用药间隔停药 5 h 心率可以逐渐回升, 但较用药前低。再次用药患者心率可进一步降低并逐渐稳定 (图 1)。监测血压有类似变化 (表 1)。安慰剂组患者血压心率无大幅变化, 但随着术后时间的延长, 血压、心率有下降趋势。两组术后血压、心率分别比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。静脉用药期间, 美托洛尔组有 3 例 (10.3%) 出现显著性低血压 (血压 $< 90/60$ mmHg), 7 例 (24.1%) 窦性心动过缓 (< 60 次/min), 将药物减量或停药可缓解, 多在停药后 24 h 内恢复。

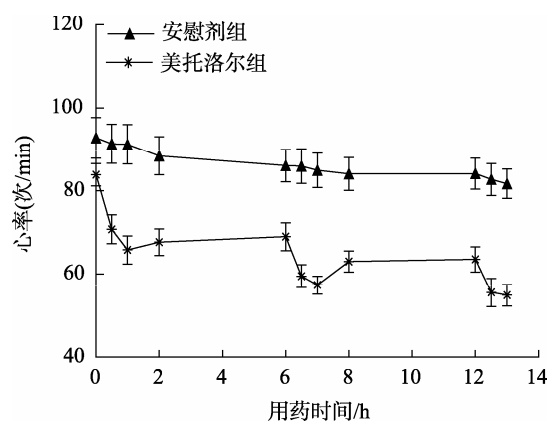


图 1 两组患者心率变化趋势图
与安慰剂组比较, * $P < 0.05$

表 1 两组患者血压变化

(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	舒张压				
		用药前	用药后 10 min	用药后 30 min	用药后 60 min	用药后 120 min
安慰剂组	31	85 ± 20	84 ± 18	82 ± 21	82 ± 20	78 ± 14
美托洛尔组	30	89 ± 16	79 ± 14	72 ± 12*	65 ± 10**	67 ± 10**
组别	n	收缩压				
		用药前	用药后 10 min	用药后 30 min	用药后 60 min	用药后 120 min
安慰剂组	31	142 ± 19	140 ± 19	139 ± 18	137 ± 17	136 ± 17
美托洛尔组	30	135 ± 22	126 ± 21*	118 ± 21**	112 ± 19**	119 ± 18**

注: 与安慰剂组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 两组患者术后 CK-MB 和 cTnI 比较

两组患者术后 CK-MB 在 1d, 2d 均较前有所升高, 3d 下降, 美托洛尔组较安慰剂组在术后 6h, 1d, 2d, 3d 均有所降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$; 表 2)。测定两组术后 1d 的 cTnI 值, 美托洛尔组 (0.022 ± 0.027) $\mu\text{g/L}$, 安慰剂组 (0.045 ± 0.031) $\mu\text{g/L}$ ($P=0.004$), 均未见 2 倍以上增高, 两组均无急性心肌梗死出现。

2.3 两组患者心电图变化比较

对比两组患者心电图变化, 美托洛尔组术后 ST-T 改变 1 例 (3.3%), 安慰剂组 11 例 (35.5%), 差异有统计学意义, 推测美托洛尔组心肌缺血发生

率较低。心房颤动、房性期前收缩、室性期前收缩两组分别为美托洛尔组 0 例 (0%)、2 例 (6.7%)、2 例 (6.7%), 安慰剂组 1 例 (3.2%)、6 例 (19.4%)、7 例 (22.6%)。

2.4 两组患者 sFas 和 sFasL 浓度变化

如表 3 所示, 美托洛尔组患者术后 6h, 1d, 2d, 3d 的 sFas 和 sFasL 浓度均较对照组降低, 但术后 6h 差异无统计学意义, 1d, 2d, 3d 则差异有统计学意义 ($P<0.05$), 且 3d 时明显降低, 此变化趋势与 CK-MB 的变化相近。观察美托洛尔组患者 sFas 和 sFasL 浓度变化, 可以看到患者术后 1d 均有所升高, 之后逐渐下降, 3d 时降至最低。

表 2 两组患者术后 CK-MB 比较

(IU/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	术后 6h	术后 1d	术后 2d	术后 3d
安慰剂组	31	7.4 $\pm$ 8.1	8.9 $\pm$ 9.8	9.7 $\pm$ 8.8	7.8 $\pm$ 7.5
美托洛尔组	30	3.5 $\pm$ 2.6*	4.3 $\pm$ 4.1*	4.6 $\pm$ 4.1**	2.4 $\pm$ 2.1**

注: 与安慰剂组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表 3 两组患者术后 sFas 及 sFasL 比较

($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	sFas			
		术后 6h	术后 1d	术后 2d	术后 3d
安慰剂组	31	5.7 $\pm$ 3.0	6.8 $\pm$ 2.8	7.1 $\pm$ 2.5	7.7 $\pm$ 3.0
美托洛尔组	30	5.4 $\pm$ 2.4	5.4 $\pm$ 2.4*	5.6 $\pm$ 2.7*	3.7 $\pm$ 2.4**

组别	n	sFasL			
		术后 6h	术后 1d	术后 2d	术后 3d
安慰剂组	31	5.3 $\pm$ 2.7	6.5 $\pm$ 2.6	6.7 $\pm$ 2.8	7.0 $\pm$ 2.7
美托洛尔组	30	4.9 $\pm$ 2.8	5.1 $\pm$ 2.8*	5.1 $\pm$ 3.0*	2.2 $\pm$ 2.0**

注: 与安慰剂组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

3 讨 论

老年患者进行非心脏手术时围手术期易发生心脏事件, 尤其 70 岁以上的老年患者更易出现围手术期心血管并发症, 80% 出现在术后 72 h 内^[2]。另有一项 412 例老年患者非心脏手术围手术期心肌梗死的调查, 发现围手术期急性心肌梗死发生率 2.4%^[3]。因此近年来有许多关于降低围手术期心血管事件的研究, β 阻滞剂美托洛尔是其中一个研究方向。本实验通过观察美托洛尔注射液应用于老年患者围手术期的变化, 发现围手术期应用美托洛尔注射液可以降低患者术后 CKMB 及 cTnI, 降低术后患者心电图 ST-T 改变的发生率, 提示心肌缺血发生率降低, 避免围手术期心血管事件的发生。最新的多中心试验 POISE 研究^[1]证实, 围手术期应用 β 阻滞剂能够降低心肌梗死及心律失常的发生率, 但增加了低血压及卒中的发生率, 考虑与其显著降低血压、心率有关。本实验亦观察到美托洛尔注射液用药期间部分患者会出现血压、心率明显下降 (心率 <50 次/min

或血压 $<90/60$ mmHg), 国外研究推荐围手术期应用 β 阻滞剂的目标心率为 60~80 次/min^[4], 因此需加强监测, 避免不良反应发生。

关于美托洛尔降低非心脏手术围手术期心肌缺血的机制目前主要观点为: (1) 直接拮抗手术应激带来的心肌损害, 改善心肌氧耗/氧供失衡, 降低心率, 使舒张期延长, 有利于心肌灌注; (2) 干预炎症反应过程, 减少斑块破裂^[5]; (3) 拮抗游离脂肪酸对心肌的毒性作用, 即降低其破坏心肌细胞膜而引起的钙负荷过多和心律失常^[6]。国内外已有关于美托洛尔与细胞凋亡关系的研究, 本实验选取与心肌细胞凋亡密切相关的 Fas 细胞凋亡系统^[7,8]进行了研究。Fas 系统主要由 Fas 及其配体 (FasL) 构成, 在结构上属于肿瘤坏死因子/神经生长因子受体超家族。通过试验可测得 sFas 和 sFasL 两种可溶性形式, 进而推测细胞凋亡程度。本实验证实美托洛尔可以降低非心脏手术围手术期 sFas、sFasL 浓度, 进而推测其可降低心肌细胞凋亡, 从而减少围手术期心肌缺血的发生, 避免围手术期心血管事件发生。

【参考文献】

- [1] POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2008, 371 (9627): 1839-1847.
- [2] 赵玉生, 王士雯, 马艳梅, 等. 老年非心脏手术围手术期心血管并发症危险因素分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2002, 1(2): 93-96.
- [3] 马艳梅, 王士雯, 赵玉生. 老年冠心病非心脏手术患者围手术期心肌梗死的特点及危险因素[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2007, 6(3): 168-171.
- [4] Ashton JN, Hatton KW, Flynn JD, et al. Perioperative beta-blockade in patients undergoing noncardiac surgery[J]. Orthopedics, 2010, 33(7): 488-491.
- [5] Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, et al. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(2): 412-417.
- [6] Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias[J]. Lancet, 1994, 343(8890): 155-158.
- [7] Hou YP, Wu JL, Fan Q, et al. Plasma concentration of Fas/Fas ligand and left ventricular function in response to metoprolol in conjunction with standard treatment[J]. Clin Sci, 2007, 112(5): 299-304.
- [8] 林继红, 甘润韬, 李为民, 等. 美托洛尔联合非诺特罗对心力衰竭大鼠 Fas 及 FasL 的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2008, 10(1): 47-49.

(编辑: 周宇红)

(上接 232 页)

1.2.2 PWV 检测 应用法国 Artech-Medical 公司研制生产的脉搏波速度测定仪专家型康普乐测定颈动脉-股动脉的 PWV (cfPWV)、颈动脉-桡动脉的 PWV (crPWV)。正常 cfPWV, crPWV 参考值均 $\leq 9\text{m/s}$ 。

1.2.3 hs-CRP 测定 空腹采血标本, 使用 Dade Behring 公司生产的特种蛋白免疫散射浊度分析仪 BNprospec 检测。正常参考值 $\leq 3\text{mg/L}$ 。

1.3 统计学处理

所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 13.0 软件包进行分析, 两组均数比较用 t 检验, 两组以上均数比较用方差分析。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组 PWV 及 hs-CRP 水平比较

观察组 crPWV [$(9.0 \pm 0.7)\text{m/s}$], cfPWV [$(14.2 \pm 0.8)\text{m/s}$] 和 hs-CRP [$(5.3 \pm 0.7)\text{mg/L}$] 水平明显高于对照组 [crPWV [$(7.5 \pm 0.7)\text{m/s}$]; cfPWV: [$(12.6 \pm 0.6)\text{m/s}$]; hs-CRP: [$(3.7 \pm 0.5)\text{mg/L}$]; $P < 0.05$]。

2.2 双瓣及以上瓣膜病变患者与单瓣膜病变患者 PWV 及 hs-CRP 水平比较

两个及两个以上瓣膜病变患者 68 例 crPWV [$(9.9 \pm 0.8)\text{m/s}$], cfPWV [$(14.9 \pm 0.6)\text{m/s}$] 和 hs-CRP [$(6.2 \pm 0.7)\text{mg/L}$] 与单瓣膜病变患者 84 例比较, 水平明显升高 [crPWV: [$(8.6 \pm 0.7)\text{m/s}$]; cfPWV: [$(13.3 \pm 0.6)\text{m/s}$]; hs-CRP: [$(5.0 \pm 0.7)\text{mg/L}$]; $(P < 0.05)$]。

2.3 瓣膜反流程度与 hs-CRP 水平的相关性

随着瓣膜反流程度增加, hs-CRP (轻度 68 例、中度 52 例、重度 32 例)瓣膜反流组的 hs-CRP 分别为 (4.57 ± 0.67) , (5.68 ± 0.36) , $(6.49 \pm 0.45)\text{mg/L}$, 水平明显升高 ($P < 0.05$), 提示 hs-CRP 水平与瓣膜反流程度有关。

2.4 crPWV, cfPWV 与 hs-CRP 的相关性

在 SDHVD 患者中, crPWV, cfPWV 均与 hs-CRP 呈正相关 ($r_1 = 0.505$, $P < 0.01$; $r_2 = 0.692$, $P < 0.01$)

3 讨 论

大量研究表明, PWV 与动脉粥样硬化具有明显相关性。另有报道, 瓣膜退行性变与动脉粥样硬化有相关性。本研究证实了心脏瓣膜退行性变与 PWV 有关。这可能与心脏瓣膜及其支架长期受血流冲击、磨损, 机械应力作用促进其钙化, PWV 越大, 心脏瓣膜这种钙化作用越明显, 临床表现 SDHVD 主要累及承受压力最高的左心瓣膜, 其中又以主动脉瓣的主动脉面和二尖瓣的心室面最明显。

hs-CRP 作为一种重要的炎症因子, 是机体非特异性炎症反应的敏感标记物之一。Helske 等^[1]观察到肥大细胞来源的炎症介质如转化生长因子 β_1 , 组织蛋白酶 G 参与了瓣膜钙化与狭窄的发生发展过程。本研究表明瓣膜退行性病变患者体内 hs-CRP 水平较对照组升高, 提示 hs-CRP 参与了瓣膜退行性病变发生发展过程, 与 Skowasch 等^[2]报道的退行性生物主动脉瓣病变与 hs-CRP 有关的研究一致。这可能由于细菌、病毒等致病微生物及其产物对血管内膜、心脏瓣膜表皮造成损伤, 从而引发脂质的沉着, 通过炎症细胞、细胞因子的介导, 形成慢性活动性炎症。

本研究还表明 PWV 和 hs-CRP 与 SDHVD 患者瓣膜病变数量有关, 且 hs-CRP 与瓣膜反流程度有关。在 SDHVD 患者中, PWV 与 hs-CRP 呈正相关, 提示循环中的炎症介质可能通过加速动脉硬化从而促进 SDHVD 的发生发展。因此, 及时控制 SDHVD 患者高危因素, 尽早预防, 降低其发病率, 对提高老年人生活质量意义重大。

【参考文献】

- [1] Helske S, Syväranta S, Kupari M, et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves[J]. Eur Heart J, 2006, 27(12): 1495-1504.
- [2] Skowasch D, Tuleta I, Steinmetz M, et al. Pathogen burden in degenerative aortic valves is associated with inflammatory and immune reactions[J]. J Heart Valve Dis, 2009, 18(4): 411-417.

(编辑: 周宇红)