

· 论著 ·

β-受体阻滞剂通过线粒体氧化应激途径减轻老年重度心力衰竭患者心肌缺血再灌注损伤

郭亭亭*

商丘市第一人民医院 (河南 商丘 476100)

【摘要】目的 探究β-受体阻滞剂是否会对老年重度心力衰竭患者的临床效果和生存质量造成影响。方法 选择符合纳入要求的老年重度心力衰竭患者60例随机分为观察组和对照组2组，每组各30例患者，对照组和观察组分别通过常规药物利尿剂和洋地黄治疗、β-受体阻滞剂完成相应的治疗。评估治疗效果、生存质量和治疗期间药物带来的不良反应。在治疗后，通过超声心动图检测患者左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期直径(LVEDd)、左室收缩末期直径(LVESd)；利用实时PCR检测外周血过氧化物酶体增殖激活受体γ共激活因子1-α(PGC1α)、超氧化物歧化酶(SOD2)和柠檬酸合成酶(Cs)mRNA的表达量。结果 观察组和对照组治疗总有效率分别为96.67%和80.00%，并且在治疗2周后观察组的生存质量显著优于对照组($P<0.05$)。综合分析两组不良反应的发生率，差异则无统计学差异($P>0.05$)。观察组LVEDd和LVESd明显低于对照组($P<0.05$)，LVEF显著高于对照($P<0.05$)；与对照组相比，观察组PGC1-α、SOD2和Cs基因的表达式水平显著降低($P<0.05$)。结论 β-受体阻滞剂可减轻缺血再灌注所致线粒体的损伤，从而提高患者的治疗效果和生活质量。

【关键词】β-受体阻滞剂；老年重度心力衰竭；线粒体氧化应激；心肌缺血再灌注损伤；生存质量

【中图分类号】R541.6+2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.02.015

β-blockers Reduce Myocardial Ischemia-reperfusion Injury in Elderly Patients with Severe Heart Failure Through Mitochondrial Oxidative Stress Pathway

GUO Ting-ting*

Shangqiu First People's Hospital, Shangqiu 476100, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To investigate whether β-blockers affect clinical outcome and quality of life in elderly patients with severe heart failure. *Methods* Sixty elderly patients with severe heart failure who met the inclusion requirements were randomly divided into observation group and control group, with 30 patients in each group. The control group and observation group were treated with conventional drugs diuretics, digitalis and β-blockers, respectively. Evaluation of treatment efficacy, quality of life and adverse drug reactions during treatment. After treatment, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDd) and left ventricular end systolic diameter (LVESd) were measured by echocardiography. Real-time PCR was used to detect the mRNA expression levels of peroxisome-proliferation-activated receptor γ coactivator 1-α (PGC1α), superoxide dismutase (SOD2) and citrate synthase (Cs) in peripheral blood. *Results* The total effective rate of the observation group and the control group was 96.67% and 80.00%, respectively, and the quality of life of the observation group was significantly better than that of the control group after 2 weeks of treatment ($P<0.05$). Comprehensive analysis of the incidence of adverse reactions between the two groups showed no statistical difference ($P>0.05$). LVEDd and LVESd in observation group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$), and LVEF was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). Compared with the control group, the expression levels of PGC1-α, SOD2 and Cs genes in observation group were significantly decreased ($P<0.05$). *Conclusion* β-receptor blockers can reduce the mitochondrial damage caused by ischemia-reperfusion, thus improving the therapeutic effect and quality of life of patients.

Keywords: β-blocker; Elderly Patients with Severe Heart Failure; Mitochondrial Oxidative Stress; Myocardial Ischemia-reperfusion Injury; Quality of Life

老年重度心力衰竭是一种极其复杂的心血管疾病，老年人自身机能下降导致心脏结构或者功能出现异常，从而引发心室充盈以及心脏射血能力受损，出现重度心力衰竭，该病症的出现表明心脏疾病已到了终末阶段^[1]。在缺血心脏中，冠状动脉再灌注能有效地限制梗死面积。不幸的是，再灌注本身可能导致额外的损伤，称为“缺血/再灌注损伤(MIRI)”。缺血性心肌病的发病率逐渐上升，该病发病可由多种因素引起冠状动脉血流量减低，导致心肌血液供应受阻，营养不足和代谢物减少，造成心肌细胞损伤甚至死亡。研究表明，抑制过度炎症可减少梗死面积，改善MIRI损伤引起的心功能不全。研究发现^[2-3]，β-受体阻滞剂是治疗射血分数降低心衰患者的主要药物。然而，这类药物的使用不足仍有报道，特别是在存在心血管和非心血管合并症的情况下，即使它们不是β-受体阻滞剂处方的禁忌症。在存在合并症的情况下，β-受体阻滞剂的预后获益是相关的，实现最大耐受剂量是提高其良好预后作用的一个重要目标^[4]。研究表明，β-受体阻滞剂对缺血再灌注心肌具有保护作用，还可通过抑制氧化应激保护心肌免于受损。β-受体阻滞剂主要通过清除氧自由基、抑制氧自由基生成

及抑制三价铁离子诱导的氧化作用来发挥抗氧化作用。本研究选取了60例老年重度心力衰竭患者，从而探究β-受体阻滞剂是否会对老年重度心力衰竭患者的临床效果和生存质量造成影响。

1 资料与方法

1.1 材料 β-受体阻断剂采用酒石酸美托洛尔片(倍他乐克)(阿斯利康制药有限公司，国药准字H32025390)，利尿剂采用托拉塞米片(特苏敏)(南京正科医药股份有限公司，国药准字H20052493)，洋地黄类药物采用洋地黄毒苷片剂(浙江金华康恩贝生物制药有限公司，国药准字H33021566)。

1.2 方法

1.2.1 患者资料 选取2018年8月至2021年5月于我院治疗的重症心力衰竭老年患者60例，其中男性患者38例，女性患者22例，平均年龄(65.13±4.57)岁。

纳入标准：入选患者均符合重症心力衰竭临床诊断标准；年龄均>60岁；静息状态下心率<60次/min且收缩压<90mmHg；患者本人及其家属均已签署知情同意书。排除标准：对于β-受体阻

【第一作者】郭亭亭，女，住院医师，主要研究方向：心脏重症。E-mail: edc80000@126.com

【通讯作者】郭亭亭

滞剂表现出禁忌症的；无法正常交流的；由于各种原因中途推出本次研究的。

1.2.2 研究分组 选择符合纳入要求的老年重度心力衰竭患者60例随机分为观察组和对照组2组，每组各30例患者，对照组和观察组分别通过常规药物利尿剂和洋地黄治疗、β-受体阻滞剂完成相应的治疗。

1.2.3 对照组治疗 采用常规西药托拉塞米片(特苏敏)和洋地黄毒苷片剂，时刻监测患者的心率、血压以及药物的副作用等从而调整用药剂量。

1.2.4 观察组治疗 患者在常规组治疗的基础上给与β-受体阻滞剂阿替洛尔治疗，初始用药剂量为每次6.25mg，2次/d。此后则根据患者的临床症状表现给与用药调整，每种1次，用药量增加6.25~12.5mg，2~3次/d。

1.3 观察指标

1.3.1 两组患者治疗效果比较 两组患者治疗效果主要包括显效、好转和无效3种，其中显效是指心脏功能改善至2级以上，静息心率<80次/min，且临床症状改善显著；有效是指患者的心脏功能经过改善后达到了1级，并且静息心率的范围为80~90次/min，不存在明显的临床症状；无效则是指患者的心脏功能与之前一样，未见任何改善。

1.3.2 治疗2周后两组患者生存质量评分比较 采用生活质量评估量表对两组患者治疗2周后生活质量进行评价。量表的共计为100分，评估后的总分越高，代表生存质量越好。

1.3.3 两组患者治疗后药物不良反应发生率比较 不良心血管事件包括严重心律失常、血压下降和肝功能异常，在统计发生数量的基础上计算发生率(%)=发生人数/总人数。

1.3.4 实时PCR检测 晨起采集受试者外周血5mL。过氧化物酶体增殖激活受体γ共激活因子1-α(PGC1α)、超氧化物歧化酶(SOD2)和柠檬酸合成酶(Cs)基因参与线粒体，发挥重要作用。通过实时

PCR检测这些基因的mRNA表达。Trizol法提取总RNA，逆转录后cDNA实时PCR扩增。用ABI 7900体系定量测定荧光强度。读取CT值并采集熔解曲线。CT值≥40为阴性。分别记录靶基因和内参照基因的CT值。通过2-CT法计算了基因表达的差异，及CT=待测样品的靶基因被测试的样品的内部参数进行测试，CT值。实验重复三次。逆转录酶进行反向转录(表1)。使用LightCycler 480 SYBR Green I Master系统进行qPCR分析，扩增条件如表2所示，引物设计如表3所示，反应体系如表4所示。引物设计如表3所示，反应体系如表4所示。

表1 反转录体系

5×PrimeScript Buffer	4μL
1×PrimeScript RT Enzyme Mix I	1μL
Oligo dT Primer (50μM)	1μL (25pmol)
Random 6 mers (100μM)	1μL (50pmol)
Total RNA	1μL
RNase Free dH2O	12μL

表2 反应条件

步骤	温度	时间
预变性	95℃	10 min
变性	94℃	30 s
退火/延伸	60℃	1 min
融解曲线分析	95℃	15 s
	60℃	1 min
	94℃	15 s
	60℃	15 s
	60℃	15 s

表3 引物设计

基因	上游	下游
SOD2	5' - TGGACAAACCTGAGCCCTAA-3'	5' - GACCCAAAGTCACGCTTGATA-3'
Cs	5' - GCACGCCAGTGCTTCTTC-3'	5' - CATGCTGCTGTCTGAAGGTC-3'
PGC1α	5' - CCAAACCCACAGAGAACAGAA-3'	5' - TCTGGGGTCAGAGGAAGAGA-3'
GAPDH	5' - GCATGGCCTTCCGTGTTCTACC-3	5' - GCCGCCTGCTTCACCACCTTCT-3'

表4 反应体系

5×PrimeEx Taq TM II (2×)	12.5μL
PCR Forward Primer (10μM)	1μL(0.4μM)
PCR Reverse Primer(10μM)	1μL(0.4μM)
DNA模板	2μL
dH ₂ O(灭菌蒸馏水)	8.5μL
Total	25μL

1.4 统计学方法 本文数据均使用SPSS统计分析软件进行。数据表示为连续变量的($\bar{x} \pm s$)，分类变量的百分比表示为频率。使用的统计方法是采用事后分析的单向方差分析(ANOVA)，对于正态分布的数据采用Kruskal-Wallis检验，对于异常分布的数据采用独立的t检验和Mann-Whitney U检验。 χ^2 检验用于分类变量。P<0.05即为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 观察组和对照组治疗总有效率分别为96.67%和80.00%，差异有统计学意义(P<0.05)，见表5。

表5 两组患者治疗效果比较

组别	患者数	显效	好转	无效	总有效率(%)
观察组	30	16	13	1	96.67
对照组	30	10	14	6	80.00
χ^2 值					13.389
P值					0.001

2.2 治疗2周后两组患者生存质量评分比较 观察组生存质量评分显著高于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)，见表6。

2.3 两组患者治疗后药物不良反应发生率比较 观察组和对照组不良反应发生率分别为13.33%和16.67%，差异无统计学差异(P>0.05)，见表7。

2.4 不同处理组心功能的变化 观察组LVEDd和LVESd明显低于对照组(P<0.05)，LVEF显著高于对照(P<0.05)，见表8。

2.5 两组患者治疗后线粒体功能的变化 与对照组相比，观察组PGC1-α、SOD2和Cs基因的表达式水平显著降低(P<0.05)，见表9。

3 讨论

重度心力衰竭是一个巨大的健康问题，影响着500多万美国人和全世界数百万人，常发于老年患者，其发病是由于心肌收缩能力出现的降低形成了心排量无法达到机体自身代谢的实际需求量，导致机体出现肺循环等不良症状^[5]。当患者出现了重度心力衰竭，如果不能尽快的得到有效治疗，病情无法得到遏制，就会导致其他并发症的发生，严重威胁着患者的生命健康^[6-8]。临床上，通过常规手段治疗老年重度心力衰竭的药物虽然可以有效改善患者临时的临床症状，但其长期治疗效果并不十分理想，且影响患者的预后和生活质量^[9-11]。

β-受体阻滞剂的药理学类别包括具有不同药代动力学和药效学特征的分子，其保护作用可能远远超出心血管系统，虽然所有这些化合物都有肾上腺素能受体的药理阻断作用，但每一种化合物都具有特定的药理特性，包括依赖于肾上腺素能受体亚型的作用选择

表6 治疗2周后两组患者生存质量评分比较

组别	躯体功能	社会功能	认知功能	情绪功能	角色功能	整体功能
观察组	54.63±3.41	63.76±3.48	54.46±3.26	54.46±5.34	62.12±3.43	55.54±2.67
对照组	41.28±5.58	43.76±4.57	40.98±2.75	42.23±4.09	52.98±5.65	43.14±3.80
t值	7.843	6.095	7.775	7.893	8.032	6.535
P值	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

表7 两组患者治疗后药物不良反应发生率比较

组别	严重心律失常	血压下降	肝功能异常	总发生率(%)
观察组(n=30)	1	2	1	4(13.33)
对照组(n=30)	3	1	1	5(16.67)
χ^2 值				0.378
P值				0.442

表8 不同处理组心功能的变化

组别	LVEDd(cm)	LVESd(cm)	LVEF(%)
观察组(n=30)	0.60±0.11	0.61±0.13	61.38±4.32
对照组(n=30)	0.82±0.13	0.70±0.12	48.21±3.92
t值	8.456	8.321	9.032
P值	0.001	0.001	0.001

表9 实时定量PCR检测线粒体功能相关基因的变化

组别	SOD2 mRNA	Cs mRNA	PGC1-a mRNA
观察组(n=30)	0.62±0.12	0.72±0.16	0.65±0.12
对照组(n=30)	0.45±0.16	0.53±0.15	0.34±0.12
t值	9.436	8.356	8.002
P值	0.001	0.001	0.001

性、固有拟交感神经活性、脂溶性、药代动力学特征、还有其他影响临床效果的辅助特性。在特定的患者群体中，如那些高血压主要由交感神经过度激活引起的年轻个体，强有力的证据表明 β 受体阻滞剂是一种非常合理的一线治疗^[12]。在治疗老年患者重度心力衰竭期间给与 β -受体阻滞剂治疗，临床效果显著，同时还可以减缓心率以及降低心肌的耗氧量，从而积极改善心肌缺血症，防止交感神经发生激动并将上调 β -受体的水平^[13]。 β -受体阻滞剂因其负性肌力作用而广泛应用于高血压和缺血性心脏病，几十年的心脏发病机制的研究和认识表明，重塑不再局限于收缩功能障碍，还包括神经内分泌异常。因此， β -受体阻滞剂作为心脏的治疗药物被引入由于其抑制神经激素的能力而导致的重塑。与此同时， β -受体阻滞剂在治疗重度心力衰竭时还能够改善心肌的重构，起到间接抑制心肌重塑的作用，降低患者猝死的发生率，改善左心室的结构和功能，有效提高左心室的射血分数^[14-15]。本研究中采用的酒石酸美托洛尔片(倍他乐克)是一种选择性 $\beta(1)$ -肾上腺素能拮抗剂，自1975年以来广泛使用，倍他乐克已被证明能有效降低高血压和冠心病患者的心血管事件和死亡率。本研究结果表明，观察组和对照组治疗总有效率分别为96.67%和80.00%，并且在治疗2周后观察组的生存质量显著优于对照组，即治疗总有效率和生存治疗之间的差异均有显著的统计学意义($P<0.05$)。但是综合分析两组不良反应的发生率，差异则无统计学差异($P>0.05$)。由此表明， β -受体阻滞剂可有效改善老年重度心力衰竭近期治疗效果，应用价值较高。

本研究进一步发现，观察组LVEDd和LVESd明显低于对照组($P<0.05$)，LVEF显著高于对照($P<0.05$)；与对照组相比，观察组PGC1-a、SOD2和Cs基因的表达式水平显著降低($P<0.05$)。笔者分析认为，线粒体是ATP合成中最重要的细胞器，是细胞存活能量来源。PGC-1 α 是过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激活子

1(PGC1)家族的成员。研究表明，PGC1- α 可增加线粒体呼吸，增强线粒体氧化能力，降低ROS的毒性，促进组织和细胞的代谢平衡^[16]。CS是一种涉及三羧酸的调节酶的酸循环^[17]；SOD2主要负责清除超氧阴离子自由基和抗自由基对细胞的损伤^[18]。上述3个基因水平与线粒体功能密切相关。本研究发现，缺血再灌注损伤后，这些基因的表达水平和线粒体超微结构显著降低。结构损伤提示线粒体功能受损，而 β -受体阻滞剂酒石酸美托洛尔片(倍他乐克)处理可能通过增加PGC1- α 、Cs和SOD2基因的表达来减少线粒体，如PGC1- α 的高表达，从而促进线粒体合成和增强线粒体氧化，减少机体结构和功能损害，从而改善心肌功能。

综上所述， β -受体阻滞剂在治疗老年重度心力衰竭方面表现出积极的效果，不仅提高了治疗效果和生活质量，同时还具有较高的安全性，值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 杨春悦, 张刚, 贾露莎, 等. 大剂量呋塞米持续静脉泵入治疗老年重度心力衰竭患者的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(10): 4-8.
- [2] 潘有龙, 李晓莉. 通心络胶囊联合 β -受体阻滞剂及其他抗心衰药物对老年高血压合并慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(2): 32-34.
- [3] 王跃明. β 受体阻滞剂联合常规抗心力衰竭药物治疗心力衰竭的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(13): 10-12.
- [4] 贾魁, 李志娟, 邢适颖. β 受体阻滞剂治疗对慢性心力衰竭患者的影响研究[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(4): 555-557.
- [5] 苏棣, 谢燕梅, 任冠麒. β 受体阻滞剂治疗慢性重症充血性心力衰竭疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(6): 160-161.
- [6] 陆颜. 常规抗心力衰竭药物联合 β 受体阻滞剂应用于心力衰竭治疗中的效果分析[J]. 中国医药科学, 2021, 11(3): 112-114+155.
- [7] 韩玉华, 孟丽华. 心力衰竭患者应用血管紧张素转换酶抑制剂联合 β -受体阻滞剂治疗对患者临床疗效、生活质量以及心脏功能的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(33): 93-94.
- [8] 刘伟. β -受体阻滞剂联合常规抗心衰药物治疗充血性心力衰竭的临床价值研究[J]. 中国实用医药, 2020, 15(26): 124-126.
- [9] 许虹娟. 常规抗心力衰竭药物联合 β -受体阻滞剂在心力衰竭中的治疗效果[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(17): 2333-2335.
- [10] 孙鹭. β -受体阻滞剂治疗心力衰竭对心功能及生存质量的影响[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(13): 160-162.
- [11] 戴伟鑫, 黄菲, 高鹏. 沙库巴曲缬沙坦联合 β 受体阻滞剂治疗心力衰竭的疗效观察[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(12): 93-95.
- [12] 阿依帕夏·艾沙. β 受体阻滞剂治疗心力衰竭的疗效及安全性探究[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(10): 80-82.
- [13] 廖火城, 刘建平, 郑如义, 等. 早期应用 β 受体阻滞剂治疗重度心力衰竭患者的疗效和安全性评价[J]. 中国医药指南, 2020, 18(25): 1-4, 7.
- [14] 魏博. ACEI类药物联合 β 受体阻滞剂改善扩张型心肌病伴心力衰竭患者的预后分析[J]. 新疆医学, 2021, 51(6): 676-679.
- [15] 王燕萍, 李长平, 陈忠. 射血分数保留的心力衰竭的药物治疗进展[J]. 医学综述, 2021, 27(2): 369-374.
- [16] 韩勇, 沙杜鹃, 顾双双, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 辅助因子-1 α 对氧-糖剥夺神经元存活率及活性氧水平影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, (3): 323-326.
- [17] Zhang H, Li Y, Hou X, et al. Medium-chain TAG improve energy metabolism and mitochondrial biogenesis in the liver of intra-uterine growth-retarded and normal-birth-weight weanling piglets[J]. British Journal of Nutrition, 2016, 115(9): 1.
- [18] Peterman E M, Sullivan C, Goody M F, et al. Neutralization of mitochondrial superoxide by superoxide dismutase 2 promotes bacterial clearance and regulates phagocyte numbers in zebrafish[J]. Infection & Immunity, 2015, 83(1): 430-440.

(收稿日期: 2022-06-17)

(校对编辑: 姚丽娜)