

比索洛尔对心肌梗死患者淋巴细胞 β 受体影响的初步研究^①

董吁钢^{1②} 叶慧膺¹ 马虹¹ 张育君¹ 唐世聪¹
卢汉平² 吴乃允² 高锦辉² 郑惠贞²

(1 中山医科大学附属第一医院心内科,广州,510080

2 中山医科大学基础核医学教研室,广州,510089)

提 要 本文用随机方法观察比索洛尔(Bisoprolol)药物对30例心肌梗死患者的外周血淋巴细胞 β 受体密度(用放射性配基——受体结合分析方法测定)的影响。结果提示:服药3个月后患者外周血淋巴细胞 β 受体密度的高低可作为是否继续用药的依据,即当 β 受体密度上调时可能服用该药有效;当 β 受体密度无明显变化时则提示该药疗效差。

主题词 心肌梗死/药物治疗;比索洛尔/治疗应用;受体,肾上腺素能, β /药物作用

中图分类号 R542.22

β 受体阻滞剂可有效地用于心肌梗死(MI)的治疗和二级预防,但它是否适用于所有MI患者尚无明确的意见。国内目前尚无这方面的报道。作者观察了新一代高度选择性 β_1 受体阻滞剂比索洛尔(Bisoprolol)^[1]在MI的应用情况及它对外周血淋巴细胞 β 受体的影响,旨在为临床更合理地选用此类药物提供一定的依据。

1 材料和方法

1.1 病例选择

本研究自1993年5月至1994年5月我院心内科监护室收治的心功能I级和II级、临床无 β 受体阻滞剂禁忌症的急性心肌梗死(AMI)患者共60例,随机分为两组:比索洛尔治疗组及对照组。比索洛尔组有30例,男性24例,女性6例;年龄 62 ± 7 岁;心脏功能I级者22例,II级8例;下壁梗死12例,前壁梗死18例;合并慢性支气管炎2例。对照

组30例,男性23例,女性7例;年龄 61 ± 8 岁;心脏功能I级24例,II级6例;下壁梗死11例,前壁梗死19例;合并慢性支气管炎有3例。两组患者在年龄、性别、心脏功能、梗死部位、既往病史、住院时间(28~30d)、高峰肌酸磷酸激酶(比索洛尔组 879 ± 384 IU/ml,对照组 793 ± 412 IU/ml)等方面差异均无显著性($P > 0.05$)。

1.2 给药方法

所有患者入院后均按本院AMI常规治疗(主要药物为硝酸甘油、消心痛、Ticlid或阿斯匹林等),其中比索洛尔组加用比索洛尔(德国默克公司生产,商品名康可)每次口服2.5mg~5mg,每天1次,剂量根据患者心率和血压进行调整,效果要求用药后心率下降5~10次/min,血压 $\geq 12/8$ kPa(测量方法均在清晨安静时,每天1次,共4天,取平均值)。出院后比索洛尔组除继续服用比索洛尔外,其它用药与对照组基本一致(主要为消心痛和阿斯匹林)。所有患者在住院和随访期间

① 本课题为卫生部科研基金资助项目;

② 第一作者,1958年出生,男,博士,讲师

均未用 β 受体激动剂和其它 β 受体阻滞剂。

1.3 观察指标

1.3.1 外周血淋巴细胞 β 受体密度测定
参照军事医学科学院的方法^[2],在清晨、空腹、安静时采上肢静脉血 5ml,以肝素抗凝,用 PBS 缓冲剂 1:1 稀释后,缓慢滴于淋巴细胞分离液上,于 4℃ 以 400×g 的速度离心 40min,取中层淋巴细胞于试管中,用 PBS 缓冲液反复离心、洗涤 3 次,最后用 RPMI-1640 培养液悬浮并调整淋巴细胞浓度为 2~6×10⁸ 个/ml,镜检淋巴细胞分类 85% 以上,用伊红染色,其存活率 98% 以上。继之以 ³H-双氢心得舒(中国原子能研究所产品)为放射性配基,用放射性配基-受体结合分析方法,测定外周血淋巴细胞 β 受体密度的高低(其批内差异为 5.6%,批间差异为 7.8%)。测定时间从入院开始,每周 1 次共 4 次。服药 3 个月后再复查 1 次。

1.3.2 临床观察 观察患者泵功能、心率、心律、血压、血脂等变化,并进行 7 个月的随访,包括有否再次出现 MI、严重心律失常、猝死等情况。

1.4 统计学处理

采用 *t* 检验和 χ^2 检验,以均数±标准差

表示($\bar{x}\pm s$)。

2 结 果

2.1 两组患者外周血淋巴细胞 β 受体的变化

2.1.1 MI 1 个月,比较两组外周血淋巴细胞 β 受体的变化 见表 1。

表 1 两组患者 MI 1 个月外周淋巴细胞 β 受体变化(site/cell)($\bar{x}\pm s$)

时间(周)	比索洛尔组	对照组	P 值
1	3 614±1 987	3 514±2 093	>0.05
2	1 972±1 405	2 134±1 568	>0.05
3	1 106±645	1 316±604	>0.05
4	913±418	1 198±613	>0.05

注:正常人淋巴细胞 β 受体密度为 1 136±665site/cell

从表 1 中可见两组患者均在 MI 第 1 周淋巴细胞 β 受体密度明显升高,第 3 周基本恢复至正常水平。

2.1.2 服药 3 个月时两组患者外周血淋巴细胞 β 受体变化 见表 2。

表 2 服药 3 个月时两组患者外周血淋巴细胞 β 受体变化(site/cell)($\bar{x}\pm s$)

时 间	比索洛尔组		对照组	
	(n=26)	(n=1)	(n=23)	(n=4)
服药 1 个月	895±386	686	1 054±629	1 048±631
服药 3 个月	2 953±1 345 ¹⁾	549	1 208±712	1 219±576
P 值	<0.05		>0.05	

1)与其它各组比较,P<0.05

从表 2 中可见比索洛尔组服药 3 个月时淋巴细胞 β 受体变化可分为上调组和无明显变化组,而无明显变化组的 1 例患者在随访中动态心电图出现频发室性早搏伴阵发性心动过速,上调组则无心脏事件发生。在对照组中,无论有无症状发生其淋巴细胞 β 受体均无明显变化。

2.2 比索洛尔对 MI 预后的影响

在 7 个月的随访中,比索洛尔组和对照组均有 3 例失随访,随访率均为 90%,结果显示出院后比索洛尔组有 1 例动态心电图示频发室性早搏伴阵发性心动过速;而在对照组中发生猝死 2 例,再发 MI 1 例,动态心电图示频发室性早搏伴阵发性心动过速 1

例。从数字上看出心脏事件对照组多于比索洛尔组,而且对照组中还有猝死和再发MI,但由于样本数尚不够大, χ^2 检验差异无显著性($P>0.05$)。

2.3 比索洛尔对心脏功能和血脂的影响

每天口服2.5~5mg的比索洛尔对MI患者的心脏功能无明显影响,血脂亦无明显变化(用药前后总胆固醇为 5.34 ± 3.68 与 5.12 ± 3.94 mmol/L,三酸甘油酯为 2.01 ± 0.98 与 2.12 ± 1.23 mmol/L)。

3 讨论

Brodde等^[3]的研究显示,心肌细胞 β 受体与外周血淋巴细胞 β 受体有良好相关,从而建立了外周血淋巴细胞 β 受体可作为反映心肌细胞 β 受体状况的“窗口”理论。且这一理论在临床应用中得到进一步验证^[4,5],即当服用无内源性拟交感神经活性的非选择性 β 受体阻滞剂普萘洛尔和选择性 β_1 受体阻滞剂美托洛尔时,心肌和淋巴细胞 β 受体密度均上调。而在我们的实验中,服用无内源性拟交感神经活性的选择性 β_1 受体阻滞剂比索洛尔1个月内淋巴细胞 β 受体密度无明显变化,服药3个月后部分患者淋巴细胞 β 受体密度才增加。出现这种情况的可能机制是:淋巴细胞主要含 β_2 受体,比索洛尔是一种高度选择性 β_1 受体阻滞剂,但对 β_2 受体的阻滞作用很小,当短时间用药时,由于药物的高度选择性,它可能对淋巴细胞 β_2 受体无明显影响,但淋巴细胞的寿命相对较长,在长时间用药后比索洛尔亦可能导致淋巴细胞 β_2 受体的变化。

在服用比索洛尔3个月后外周血淋巴细胞 β 受体的密度变化分为两组:一组为临床有严重心律失常出现但受体密度无明显变化;另一组为受体密度增加而临床无心脏事件。出现淋巴细胞 β 受体密度增加有可能作为比索洛尔治疗有效的依据(因临床无心脏

事件),但对于无明显改变者则可能存在以下3种情况:①比索洛尔剂量不足。在随访中,我们曾考虑过可能存在此原因,故我们曾将出现心脏事件、淋巴细胞 β 受体无明显改变的患者的比索洛尔剂量从每天2.5mg调整为每天5mg,但1周后患者出现肌肉酸痛副作用,结果提示增加药物剂量会使患者出现药物副作用而不能耐受。②比索洛尔疗程尚短。③药物疗效差。综上所述结果提示:服药3个月后外周血淋巴细胞 β 受体密度变化有可能作为合理应用选择性 β_1 受体阻滞剂的依据,当应用选择性 β_1 受体阻滞剂后淋巴细胞 β 受体密度增加者可能使用该药有效,无明显变化者则可能不适于选用此类药物。

参 考 文 献

- 1 Simon G. Bisoprolol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs*, 1988, 36 : 256
- 2 单京瑞,傅国辉,吕宝璋. 外周血液淋巴细胞 β 肾上腺受体的放射性配基结合分析法. *军事医学院院刊*, 1988, 12 : 73
- 3 Brodde OE, Kretsch R, Ikezono K, et al. Human β -adrenoceptors: Relation of myocardial and lymphocyte β -adrenoceptor density. *Science*, 1986, 231 : 1584
- 4 Motpmra S, Deoghton NM, Zerkowski HR, et al. Chronic β_1 -adrenoceptor antagonist treatment sensitizes β_2 -adrenoceptors, but desensitizes M_2 -muscarinic receptors, in the human right atrium. *Br J pharmacol*, 1990, 101 : 363
- 5 Heilbrum SM, Shah P, Bristow MR, et al. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1989, 79 : 483

(1994-09-30 收稿 1995-01-20 修回)

A PRELIMINARY STUDY OF THE DIFFERENTIAL CHANGES OF THE β -ADRENOCEPTORS DENSITY IN CIRCULATING LYMPHOCYTES IN MYOCARDIAL INFARCTION BY BISOPROLOL

Dong Yugang¹ Ye Huiying¹ Ma Hong¹ Zhang Yujun¹ Tang Shichong¹
Lu Hanping² Wu Naiyun² Gao Jinhui² Zheng Huizhen²

(1 Division of cardiology, 1st Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080 2 Department of Experimental Nuclear Medicine, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510089)

The differential changes of β -adrenoceptors density in circulating lymphocytes in 30 patients with acute myocardial infarction treated were studied by bisoprolol the results suggested that the β -adrenoceptors density in lymphocytes after 3 months may shed light on benefit of continuing bisoprolol treatment. The increased β -adrenoceptors density suggests that bisoprolol may be useful for this patients. If the β -adrenoceptors density in lymphocytes shows no change, the bisoprolol may be useless for the patients.

Subject headings myocardial infarction/drug therapy; bisoprolol/therapeutic use; receptors, adrenergic, beta/drug effects

~~~~~  
(上接第 62 页)

## STUDY OF $\beta_2$ -MICROGLOBULIN IN SECRETORY OTITIS MEDIA

Li Tianying Xiong Guanxia Liu Xiuqin Zeng Xilan

(Department of Otolaryngology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510089)

Using radioimmunoassay method,  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG) was determined in middle ear effusion and serum from 40 cases of secretory otitis media. The mean concentration of  $\beta_2$ -MG was higher in the middle ear effusion samples than those in the serum ( $P < 0.01$ ). These data indicate a predominance of higher levels of  $\beta_2$ -MG in the middle ear effusion overall and suggest the deposit of  $\beta_2$ -MG may be one of the causes of effusion in otitis media.

**Subject headings** otitis media with effusion/etiology; beta 2-microglobulin/analysis; immunoassay