

重组人脑利钠肽对急性心肌梗死后急性心力衰竭循环内分泌激素及左室功能的影响

陈茂华¹ 薄小萍¹ 羊镇宇¹

【摘要】 目的:了解重组人脑利钠肽(rhBNP)对急性心肌梗死(AMI)后急性失代偿性心力衰竭(HF)患者循环内分泌激素及左室功能的影响,并评判其临床疗效和安全性。方法:AMI并发急性失代偿性HF患者58例,随机分为rhBNP组26例和硝酸异山梨酯组32例,在标准抗缺血、抗HF治疗的基础上,持续静脉应用rhBNP或硝酸异山梨酯48h,分别于治疗前和治疗后6h、24h及72h,检测血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)和醛固酮(ALD)浓度;治疗前及治疗后72h测定血BNP、超声心动图测定左室舒张末期径(LVDd)及左室射血分数(LVEF);同时比较30d内主要不良心脏事件(MACE)的发生情况。结果:与硝酸异山梨酯组比较,rhBNP组血浆PRA、AngⅡ、ALD治疗6h后即降低(均 $P<0.05$),72h时仍保持较低水平(均 $P<0.01$);治疗后72hBNP下降($P<0.01$),LVDd及LVEF明显改善($P<0.05$, $P<0.01$),30dMACE事件发生率rhBNP组显著低于硝酸异山梨酯组($P<0.05$)。结论:rhBNP对AMI伴HF患者的血浆肾素、AngⅡ和ALD水平有快速而持续的抑制作用,可以显著改善左室功能,同时降低30d内MACE事件发生率。

【关键词】 心肌梗死;重组人脑利钠肽;硝酸异山梨酯;心力衰竭

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1001-1439(2012)07-0508-03

Efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide on endocrine hormone and left ventricular function of acute heart failure patients from acute myocardial infarction

CHEN Maohua¹ BO Xiaoping¹ YANG Zhenyu¹

(Department of Cardiology, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214023, China)

Corresponding author: CHEN Maohua, E-mail: mzam909@163.com

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) on endocrine hormone and left ventricular function of acute decompensated heart failure (ADHF) patients resulted from acute myocardial infarction (AMI). **Method:** Fifty-eight patients with AMI-ADHF were randomly divided into rhBNP group ($n=26$) and isosorbide mononitrate group ($n=32$). They were all received standard anti-ischemic and anti-heart failure treatment. We detected plasma renin activity (PRA), angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) and aldosterone (ALD) concentration before treatment and after 6, 24 and 72 hours. Blood BNP, left ventricular end-diastolic diameter (LVDd) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were determined before treatment and after 72 hours. All patients were followed up for 1 month to record the main adverse cardiac event (MACE). **Result:** Compared with isosorbide mononitrate group, plasma PRA, Ang Ⅱ, ALD were significantly decreased at 6 h ($P<0.05$), and still remained the lower level at 72 h. Blood BNP was decreased ($P<0.05$), LVDd and LVEF were improved significantly ($P<0.05$, $P<0.01$) at 72 h. MACE were lower in rhBNP group within 30 days than those of isosorbide mononitrate group ($P<0.05$). **Conclusion:** In patients with AMI-ADHF, rhBNP can inhibit plasma renin, Ang Ⅱ and ALD, significantly improve left ventricular function and reduce the rate of the MACE within 30 days.

Key words myocardial infarction; recombinant human brain natriuretic peptide; isosorbide mononitrate; heart failure

心力衰竭(HF)是心血管疾病中引起死亡的最主要原因,急性心肌梗死(AMI)是临床上公认的导致急性HF常见原因之一,AMI早期肾素-血管紧

张素-醛固酮系统(RAAS)激活,引发心室重构,导致HF。脑利钠肽(BNP)具有利尿、扩张血管平滑肌、抑制心肌纤维化、拮抗继发性的RAAS系统和交感神经系统激活等作用,显示其对HF时血流动力学的压力和容积的重调发挥有益的影响。国内外以往的重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)治疗性的

¹南京医科大学附属无锡市人民医院心脏中心(江苏无锡, 214023)
通信作者:陈茂华, E-mail: mzam909@163.com

临床研究中,较少将AMI作为其病因对象进行研究,本试验通过对比研究,观察静脉滴注rhBNP对AMI急性HF患者循环内分泌激素及左室功能的影响,并评估其疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 入选标准 ①2007-12-2010-11在我院心脏中心CCU病房住院的首次发病的AMI伴急性失代偿性HF患者58例;②年龄≤80岁,符合WHO的AMI诊断标准,发病12~24h;③接受标准抗缺血治疗,包括溶栓和急诊经皮冠状动脉介入治疗,药物治疗包括阿司匹林、ADP受体拮抗剂、糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂、低分子肝素、他汀类、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂等。

1.1.2 排除标准 ①心源性休克、血容量过低或任何其他临床情况禁用血管扩张剂;②严重瓣膜性心脏病、心肌病、心包炎、原发性肺动脉高压等;③AMI后机械并发症;④就诊前半个月内有重大手术或严重外伤史;⑤伴发糖尿病、脑卒中、高尿酸血症、免疫系统疾病、妊娠;⑥严重肝肾功能不全、肿瘤及需要机械通气。

1.2 方法

入选患者随机分为两组:rhBNP组26例,男18例,女8例,48~76岁,给予rhBNP(商品名新活素,成都诺迪康生物制药有限公司)1.5 μg·kg⁻¹静脉推注后,以0.0075~0.01 μg·kg⁻¹·min⁻¹静脉微泵注射48h;硝酸异山梨酯组32例,男22例,女10例,45~78岁,给予硝酸异山梨酯(商品名异舒吉,优时比制药)10~100 μg·min⁻¹,静脉微泵注射48h。两组患者给药前多巴胺、多巴酚丁胺、静脉血管扩张剂至少停用30min,米力农停药2h,此前已连续给予静脉血管扩张剂超过4h的患者不纳入本研究。两组患者治疗48h内均禁用洋地黄、多巴酚丁胺和米力农等正性肌力药物,硝酸异山梨酯组可视情况使用呋塞米。

观察指标:两组患者入院后常规描记18导联心电图,检测血常规、肾功能、心肌酶、肌钙蛋白(TnI)等。治疗前和治疗后6h、24h及72h,采用放射免疫分析法测定血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)和醛固酮(ALD)浓度。治疗前及治疗后72h测定血浆BNP浓度、超声心动图检查测量左室舒张末期径(LVDd)及左室射血分数(LVEF)。所有患者随访30d,比较主要不良心脏事件(MACE)的发生情况。

1.3 统计学处理

应用SPSS13.0软件进行统计分析,计量资料数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析法(经检验指标方差齐,且符合正态分布),组

间率的比较采用 χ^2 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者一般资料比较见表1。

2.2 循环内分泌激素的比较

循环内分泌激素的比较见表2。

2.3 疗效比较

疗效比较见表3。

2.4 MACE发生率

30d MACE事件,rhBNP组恶性心律失常1例,再发心力衰竭2例,死亡1例;硝酸异山梨酯组恶性心律失常2例,再发心力衰竭3例,死亡3例;总MACE发生率rhBNP组为15.4%,硝酸异山梨酯组为25.0%,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 其他不良反应

rhBNP组有1例出现低血压,经调整用药速度后症状消失,1例出现恶心;硝酸异山梨酯组2例出现血压下降,2例出现头痛,两组不良反应发生率分别为7.69%、12.50%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 两组患者一般资料比较

临床特征	$\bar{x} \pm s$	
	rhBNP组 (26例)	硝酸异山梨酯组 (32例)
年龄/岁	67.1±9.0	66.2±8.5
男/例(%)	18(69.2)	22(68.8)
体质指数	23.89±1.91	24.05±1.85
伴糖尿病/例(%)	7(26.9)	9(28.1)
ST段抬高型/例(%)	21(80.8)	26(81.3)
收缩压/mmHg ^{a)}	105.8±9.1	103.6±8.6
舒张压/mmHg	70.2±6.5	67.9±5.3
心率/(次·min ⁻¹)	92.5±8.2	93.1±8.5

^{a)} 1 mmHg=0.133 kPa。

3 讨论

研究证实,在急性冠状动脉综合征患者中,心肌缺血坏死,功能受损,心肌细胞由于代偿等作用机制使心室局部张力发生改变,激活心脏利钠肽系统,引起血浆BNP水平升高^[1],但BNP分泌增加不足,及患者循环中存在对内源性BNP的抵抗等因素,使内源性BNP水平在临床上并不能够充分纠正和拮抗HF所引起的血流动力学障碍和循环神经内分泌激素的过度激活,因此一旦出现HF,运用既能改善心功能,又能改善伴随的神经内分泌紊乱,且不增加心肌耗氧量的强心药,显得尤为重要。rhBNP是应用生物重组技术生产的,与人类内源性BNP结构等同的肽类物质,2001年8月美国食品

表 2 两组循环内分泌激素的比较
 Table 2 Endocrine hormones in circulation

	rhBNP 组(26 例)			
	治疗前	6 h	24 h	72 h
PRA/(ng · ml ⁻¹ · h ⁻¹)	8.25 ± 1.37	6.39 ± 1.42	5.04 ± 1.46 ¹⁾³⁾	3.87 ± 1.38 ²⁾⁴⁾
Ang II/(pg · ml ⁻¹)	81.10 ± 16.49	65.30 ± 14.51	49.20 ± 14.08 ¹⁾³⁾	45.20 ± 12.60 ¹⁾³⁾
ALD/(pg · ml ⁻¹)	176.90 ± 65.32	159.30 ± 61.20	107.90 ± 61.20 ¹⁾³⁾	86.50 ± 35.40 ²⁾⁴⁾
	硝酸异山梨酯组(32 例)			
	治疗前(32 例)	6 h	24 h	72 h
PRA/(ng · ml ⁻¹ · h ⁻¹)	8.19 ± 1.69	7.98 ± 1.59	7.71 ± 1.56	7.82 ± 1.67
Ang II/(pg · ml ⁻¹)	83.30 ± 17.45	78.30 ± 15.22	80.90 ± 15.31	79.60 ± 14.90
ALD/(pg · ml ⁻¹)	180.40 ± 85.30	174.20 ± 72.20	179.30 ± 46.80	169.80 ± 34.00

与治疗前比较,¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01;与硝酸异山梨酯组比较,³⁾P<0.05,⁴⁾P<0.01。

表 3 两组左室功能相关指标比较
 Table 3 Left ventricular function indicators

	rhBNP 组(26 例)		硝酸异山梨酯组(32 例)	
	治疗前	72 h	治疗前	72 h
BNP/(pg · ml ⁻¹)	871.4 ± 141.3	450.8 ± 106.0 ²⁾⁴⁾	865.9 ± 135.4	535.4 ± 107.7 ¹⁾
LVDd/mm	56.2 ± 6.3	47.7 ± 5.2 ¹⁾³⁾	57.1 ± 7.8	53.6 ± 14.9
LVEF/%	38.5 ± 4.0	49.2 ± 3.5 ¹⁾⁴⁾	39.0 ± 3.9	41.1 ± 3.0

与治疗前比较,¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01;与硝酸异山梨酯组比较,³⁾P<0.05,⁴⁾P<0.01。

及药品管理署批准用于临床,成为近 15 年来唯一获准应用于临床治疗 HF 的药物^[2],2005 年欧洲心脏病学会亦将其列入 HF 的治疗指南^[3]。

rhBNP 的疗效优于传统的硝酸酯类,这是因为 rhBNP 不仅具有与硝酸酯类治疗 HF 相似的作用机制,即降低心脏前、后负荷,更重要的是, rhBNP 与特异性的利钠肽受体相结合,促进细胞内环磷酸鸟苷的浓度升高及平滑肌细胞的舒张,迅速降低全身动脉压、右房压、肺毛细血管楔压,直接增加心输出量而不增加心肌耗氧^[4];可以逆转恶化的神经内分泌环境,降低内皮素、ALD 和去甲肾上腺素水平;提高肾小球滤过率、抑制近曲小管对钠的重吸收,发挥排钠利尿的作用;尚未发现硝酸酯类药物常见的耐药现象;rhBNP 的这些特点使其成为目前救治 HF 较为理想的药物。

George 等^[5]的动物研究已经显示,心肌梗死后静脉持续给予 rhBNP 可以减轻心肌重构、改善左室收缩功能。也有研究指出,血浆 BNP 水平可作为评价急性左心力衰竭治疗疗效及其预后的可靠指标之一,72 h 内血浆 BNP 水平显著下降,提示疗效肯定,近期预后良好^[6]。本实验说明 rhBNP 对 AMI 后失代偿性 HF 患者心功能的改善优于单硝酸异山梨酯。

同时我们发现,静脉注射 rhBNP,肾素、Ang II 及 ALD 水平在 6 h 时即下降,24 h 时下降明显,且一直持续到治疗后至少 72 h,证实 rhBNP 对急性失代偿性的 RAAS 的过度激活有明显而持续的抑制作用,与国内相关文献报道相近,因肾素、Ang II

和 ALD 等循环内分泌激素对心肌的急性炎症反应具有明显的介导和促进作用,这显示出 rhBNP 不但改善 HF 临床症状,同时在阻抑 HF 后异常心室重构方面发挥重要作用。

参考文献

- [1] 林敏川,高好考,栾荣华.脑利钠肽对急诊冠状动脉介入治疗急性心肌梗死左室结构和功能的评估价值[J].临床心血管病杂志,2010,26(7):523-525.
- [2] WITTELES R M, KAN D, CHRISTOPHERSON D, et al. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007,50:1835-1840.
- [3] NIEMINEN M S, BOHM M, COWIE M R, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2005,26:384-416.
- [4] COLUCCI W S, ELKAYAM U, HORTON D P, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group[J]. N Engl J Med, 2000,343:246-253.
- [5] GEORGE I, XYDAS S, KLOT Z. Long-term effects of B-type natriuretic peptide infusion after acute myocardial infarction in a rat model[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010,55:222-226.
- [6] 何玲玲,余文龙,高琪乐,等.血浆 B 型利钠肽动态变化对急性左心衰患者短期预后及死亡风险预测价值[J].临床心血管病杂志,2009,25(3):216-218.

(收稿日期:2011-12-11)