

## 早期应用螺内酯对行急诊介入治疗的急性心肌梗死患者的影响

戴士鹏<sup>1</sup> 马增才<sup>1</sup> 张建刚<sup>1</sup> 徐泽升<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨早期应用螺内酯治疗对行急诊介入治疗的急性心肌梗死(AMI)患者的短期影响。**方法:**入选行急诊介入治疗的AMI患者201例,在常规治疗的基础上随机分为螺内酯组100例及对照组101例。所有患者在治疗前及治疗后1、3个月检测血浆醛固酮和Ⅲ型前胶原肽(PⅢNP)、B型脑钠肽(BNP)及N端B型脑钠肽前体(NT-proBNP),统计BNP>200 pg/ml和(或)NT-proBNP>450(年龄<50岁)、>900(年龄50~75岁)、>1 800 pg/ml(年龄>75岁)的发生率。监测血钾、肾功能。**结果:**治疗1、3个月时两组血浆醛固酮均被抑制,螺内酯组被抑制得更明显(均 $P<0.05$ );两组PⅢNP水平均较治疗前显著增长,对照组较螺内酯组增长更明显(均 $P<0.05$ );BNP>200 pg/ml和(或)NT-proBNP>450(年龄<50岁)、>900(年龄50~75岁)、>1 800 pg/ml(年龄>75岁)的发生率,螺内酯组较对照组明显减少(均 $P<0.05$ )。两组均无严重高钾血症发生,螺内酯组低钾血症发生率较对照组明显减低( $P<0.05$ )。**结论:**对行急诊介入治疗的AMI患者早期应用螺内酯可进一步降低血浆醛固酮、PⅢNP水平,减少BNP和(或)Pro-BNP升高的发生率,且在严格监测下应用安全。

**[关键词]** 急性心肌梗死;螺内酯;血浆Ⅲ型前胶原肽;醛固酮;B型脑钠肽

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.006

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

### Effects of early spironolactone treatment in patients with acute myocardial infarction expecting to proceed primary percutaneous coronary intervention

DAI Shipeng MA Zengcai ZhANG JianganG XU Zesheng

(Department of Cardiology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, 006001, China)

Corresponding author: XU Zesheng, E-mail: CZ-XZS@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the effects of early spironolactone treatment in patients with acute myocardial infarction expecting to proceed primary percutaneous coronary intervention. **Method:** There were 201 acute myocardial infarction patients expecting to proceed primary percutaneous coronary intervention were enrolled and randomly assigned to spironolactone group ( $n=100$ ) and control group ( $n=101$ ). The plasma aldosterone and N-terminal procollagen III propeptide (PⅢNP), brain natriuretic peptide (BNP) and N-Terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) were examined, as well as the incidences of BNP>200 pg/ml and/or NT-proBNP>450 (age<50 years), >900 (age 50-75 years), >1 800 pg/ml (age>75 years) were calculated before and after 1, 3 months of therapy. The serum potassium and renal function were monitored. **Result:** After 1 and 3 months of treatment, plasma aldosterone was suppressed in the two groups, and spironolactone group was suppressed more significantly ( $P<0.05$ ); PⅢNP increased significantly in the two groups and control group increased more significantly ( $P<0.05$ ); the incidence of BNP>200 pg/ml and/or NT-proBNP>450 (age<50 years), >900 (age 50-75 years), >1800 pg/ml (age>75 years) in spironolactone group was lower than that in control group ( $P<0.05$ ). There was no severe hyperkalemia occurred in the two groups, the incidence of hypokalemia in spironolactone group was significantly lower than that in control group. **Conclusion:** Early treatment of spironolactone can depress plasma aldosterone and PⅢNP, inhibit the elevation of BNP and (or) Pro-BNP in patients with acute myocardial infarction expecting to proceed primary percutaneous coronary intervention. It is safe in rigorous monitor.

**Key words** acute myocardial infarction; spironolactone; procollagen III propeptide; aldosterone; brain natriuretic peptide

近几十年来,随着急诊经皮冠状动脉介入治疗的广泛开展,急性心肌梗死(acute myocardial in-

farction, AMI)患者的短期预后得到显著改善<sup>[1-2]</sup>。尽管目前AMI的治疗中血管紧张素转换酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitors, ACEI)和 $\beta$ 受体阻滞剂已得到广泛应用,但在AMI发生的短期内,患者血浆醛固酮水平仍显著提高。

<sup>1</sup>沧州市中心医院心内二科(河北沧州,006001)  
通信作者:徐泽升,E-mail: CZ-XZS@163.com

醛固酮水平的升高,对 AMI 患者短期和长期预后均存在有害的影响。醛固酮可使钠潴留,钾、镁丢失增加患者恶性心律失常的风险。同时醛固酮影响内皮功能,抑制神经元对儿茶酚胺的再摄取,加速心肌细胞坏死、心肌细胞间胶原沉积,导致心室重构的发生<sup>[3]</sup>。醛固酮升高预示患者预后不良<sup>[4]</sup>。既往研究发现,早期应用醛固酮受体拮抗剂——依普利酮比晚期应用的获益更大<sup>[5]</sup>。本研究的目的是明确早期应用醛固酮受体拮抗剂螺内酯治疗对行急诊介入治疗的 AMI 患者的短期影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选择 2013-10—2015-10 就诊于我院的 AMI 患者 211 例,随机分为对照组(106 例)和螺内酯组(105 例),入选标准:符合急性 ST 段抬高型心肌梗死的诊断标准<sup>[6]</sup>;发病在 12 h 以内;行急诊冠状动脉介入治疗。排除标准:心源性休克或收缩压 $<90$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);血钾 $>5.0$  mmol/L;血肌酐 $>2.0$  mg/dl(180  $\mu$ mol/L);入院前 1 个月内应用醛固酮受体拮抗剂治疗。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 所有患者入院后即刻给予阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg。螺内酯组入院后即刻给予螺内酯 20 mg 口服,随后在常规治疗的基础上给予螺内酯每日 20 mg 口服。对照组仅给予常规治疗。本研究中所有应用 ACEI 治疗的患者均用依那普利,所有应用  $\beta$  受体阻滞剂治疗的患者均用美托洛尔。

**1.2.2 检测指标** 治疗前及治疗后 1、3 个月分别检测血浆醛固酮、Ⅲ型前胶原肽(N-terminal pro-collagen III propeptide, PⅢNP)、B 型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、N 端 B 型脑钠肽前体(N-Terminal B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)。PⅢNP 检测采用 ELLAS 法,仪器使用日立 7600 全自动生化分析仪,试剂盒购自瑞士 ROCHE 公司。醛固酮检测采用放射免疫分析法,试剂盒购自北方生物技术研究所。BNP 采用干式快速荧光免疫法定量检测,测试仪器为美国 Biosite 公司 Triage 检测仪。NT-proBNP 采用 RocheCobas h 282 快速诊断仪测定。统计治疗 1、3 个月后 BNP $>200$  pg/ml 和(或)NT-proBNP $>450$ (年龄 $<50$ 岁), $>900$ (年龄 50~75 岁), $>1800$  pg/ml(年龄 $>75$ 岁)的发生率。监测血钾、肾功能。如临床和其他药物的改变可能影响血钾或肾功能,应在出现变化后 72 h 监测血钾和肾功能。统计两组患者血钾 $>5.5$  mmol/L 和 $\geq 6.0$  mmol/L 及肾功能恶化(血肌酐较上次化验增长 $>50\%$ )和由于肾功能恶化需要透析治疗的发生率。

### 1.3 统计学处理

所用数据运用 SPSS16.0 进行统计,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,组内治疗前后比较用配对  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  表示具有统计学差异。

## 2 结果

螺内酯组 1 例死于心力衰竭,1 例死于心脏破裂,1 例不能定期随访,2 例因乳房发育不能耐受螺内酯治疗而退出本研究。对照组 2 例死于恶性心律失常,1 例死于心力衰竭,2 例不能定期随访而退出本研究。共 201 例患者完成本研究,其中螺内酯组 100 例,对照组 101 例。

### 2.1 患者基线情况

两组间基线年龄、性别、体重、心率、血压、心血管疾病的危险因素和心肌梗死的罪犯血管(前降支、回旋支和右冠的分支血管闭塞归类于其主支)等无统计学差异,两组数据均衡,具有可比性。见表 1。

表 1 患者基线情况

Table 1 Baseline data

指标	$\bar{x} \pm s$	
	对照组 (101 例)	螺内酯组 (100 例)
年龄/岁	53.6 $\pm$ 14.9	55.7 $\pm$ 16.1
男:女/例	75 : 26	73 : 27
体重/kg	70.7 $\pm$ 14.8	69.5 $\pm$ 16.8
心率/(次 $\cdot$ min <sup>-1</sup> )	84.6 $\pm$ 13.7	86.6 $\pm$ 16.7
收缩压/mmHg	124.6 $\pm$ 21.1	125.8 $\pm$ 20.2
舒张压/mmHg	75.5 $\pm$ 11.8	76.6 $\pm$ 12.7
罪犯血管/%		
前降支	38.6	41.0
回旋支	31.7	32.0
右冠	29.7	27.0
冠心病危险因素/%		
高血压	52.8	55.0
糖尿病	40.6	45.0
血脂异常	33.7	32.0
吸烟	56.4	53.0

### 2.2 药物应用情况

两组患者急性期和亚急性期 ACEI、 $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素受体拮抗剂及排钾利尿剂应用比例及剂量均差异无统计学意义。见表 2。

### 2.3 治疗前后 BNP 和 NT-pro-BNP 变化

两组间治疗前 BNP 和 NT-pro-BNP 水平无统计学差异。治疗 1 个月后,BNP $>200$  pg/ml 和(或)NT-pro-BNP $>450$  pg/ml(年龄 $<50$ 岁)、 $>900$  pg/ml(年龄 50~75 岁)、 $>1800$  pg/ml 的患者,螺内酯组(5 例)较对照组(21 例)明显减少( $P < 0.05$ )。这一影响在治疗 3 个月时持续存在(5 例:

19例,  $P < 0.05$ )。

表2 急性、亚急性期心血管药物治疗情况

Table 2 Cardiovascular drugs in acute and subacute stage

药物	$\bar{x} \pm s$	
	对照组 (101例)	螺内酯组 (100例)
用药比例/%		
利尿剂	16.8	15.0
ACEI	66.3	69.0
血管紧张素受体阻断剂	12.9	12.0
$\beta$ 受体阻滞剂	77.2	81.0
药物剂量/mg		
ACEI <sup>a)</sup>	4.9 $\pm$ 0.4	5.1 $\pm$ 0.4
$\beta$ 受体阻滞剂 <sup>b)</sup>	38.6 $\pm$ 14.6	36.2 $\pm$ 13.9

<sup>a)</sup>依那普利; <sup>b)</sup>美托洛尔。

#### 2.4 治疗前后醛固酮和 PⅢNP 水平

两组治疗前血浆醛固酮和 PⅢNP 水平均无统计学差异。治疗后, 两组醛固酮水平均较治疗前显著降低, 螺内酯组降低更明显(均  $P < 0.05$ ); 两组 PⅢNP 水平均显著增长, 对照组增长更明显(均  $P < 0.05$ )。见表3。

表3 治疗前后血浆醛固酮和 PⅢNP 的变化

Table 3 Levels of plasma aldosterone and PⅢNP

组别	ng/ml, $\bar{x} \pm s$	
	醛固酮	PⅢNP
对照组(101例)		
治疗前	70.9 $\pm$ 10.3	207.7 $\pm$ 24.1
治疗1个月	61.3 $\pm$ 9.7 <sup>1)</sup>	310.5 $\pm$ 28.9 <sup>1)</sup>
治疗3个月	56.6 $\pm$ 8.1 <sup>1)</sup>	286.2 $\pm$ 26.8 <sup>1)</sup>
螺内酯组(100例)		
治疗前	68.2 $\pm$ 11.5	216.4 $\pm$ 25.5
治疗1个月	51.2 $\pm$ 8.9 <sup>1)2)</sup>	278.1 $\pm$ 27.6 <sup>2)</sup>
治疗3个月	45.2 $\pm$ 7.5 <sup>1)2)</sup>	254.9 $\pm$ 25.7 <sup>2)</sup>

与同组治疗前比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组同时时间点比较, <sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

#### 2.5 血钾及肾功能情况

两组均无严重高钾血症(血钾  $\geq 6.0$  mmol/L)发生。螺内酯组高钾血症(血钾  $> 5.5$  mmol/L)病例数较对照组增多(5例: 3例,  $P > 0.05$ ), 低钾血症(血钾  $< 3.5$  mmol/L)较对照组减少(2例: 9例,  $P < 0.05$ )。两组患者均无肾功能恶化发生。

### 3 讨论

AMI后患者有效循环血量减少, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活使醛固酮合成和释放增加, 醛固酮的增加可使心排血量增加, 但同时可引起水钠潴留、电解质紊乱而导致严重心律失常, 心肌及血管间质胶原沉积和纤维化增加室壁僵硬,

心室顺应性降低, 损伤舒张功能<sup>[3]</sup>。EPHESUS试验<sup>[7]</sup>证实加用醛固酮受体拮抗剂可在常规治疗的基础上进一步降低AMI伴射血分数降低的心力衰竭患者的全因死亡率。我国AMI指南<sup>[6]</sup>建议对AMI后、左室射血分数 $\leq 40\%$ 、有心力衰竭症状或既往有糖尿病史者应用醛固酮受体拮抗剂治疗。大量研究发现, 醛固酮在AMI发生的数小时内即显著升高, 从而导致急性不良反应的发生, 而早期应用醛固酮受体拮抗剂可改善患者的预后<sup>[4,8-9]</sup>。动物实验同样发现, 在冠状动脉结扎后即刻给予醛固酮受体拮抗剂比3d后给药, 可进一步促进梗死区神经血管的再生, 降低早期左室扩张功能不全的发生率<sup>[10]</sup>。但对于AMI行急诊介入治疗的患者, 由于伴发心力衰竭的概率小, 早期应用醛固酮受体拮抗剂治疗是否同样有效, 目前的研究较少。本研究证实早期应用螺内酯可降低患者血浆醛固酮、PⅢNP水平, 减少BNP和(或)pro-BNP升高的发生率, 且应用安全。

BNP和pro-BNP是AMI伴左室功能不全患者短期和长期预后的一个主要预测因子<sup>[11-12]</sup>。急性冠状动脉综合征患者缺血症状发作40h内BNP水平与10个月内的病死率显著相关, 同时与发展为心力衰竭和心力衰竭恶化的风险相关<sup>[13]</sup>。另一项研究发现, NT-proBNP是不伴有心力衰竭的AMI患者的病死率的一个重要预测因子<sup>[14]</sup>。本研究证实, 早期应用螺内酯后行急诊介入治疗的AMI患者BNP和(或)NT-proBNP升高的发生率较对照组显著降低, 间接证实对行急诊介入治疗的AMI患者早期应用螺内酯治疗可改善预后。

心肌梗死后心肌间质反应性纤维化, 其中不仅有梗死区胶原充填坏死心肌吸收后留下的间隙, 同时非梗死区也有胶原重构现象发生<sup>[15]</sup>。细胞间质重构可导致心脏收缩功能发生障碍, 是影响患者预后的重要因素<sup>[16]</sup>。PⅢNP的升高意味着胶原合成代谢的增强, 是心室重构的可靠指标。本研究证实, 治疗1、3个月时螺内酯组较对照组PⅢNP明显降低。间接证实对行急诊介入治疗的AMI患者早期应用螺内酯治疗可进一步改善心室重构。

本研究证实对行急诊介入治疗的AMI患者早期应用螺内酯治疗的安全性高。高钾血症(血钾  $> 5.5$  mmol/L)的发生率为5.0%(5/100), 与对照组没有统计学差异, 且没有严重高钾血症(血钾  $\geq 6.0$  mmol/L)发生。这一结果较EPHESUS试验<sup>[7]</sup>、EMPHASIS-HF试验<sup>[17]</sup>均低, 考虑与入选患者年龄低, 肾功能更好, 螺内酯用量较小相关。另外需要注意的是低钾血症的发生率螺内酯组(2.0%)较对照组(8.9%)明显减低。这点非常重要, 因为对AMI患者, 低钾血症与恶性心律失常及病死率的风险增加密切相关<sup>[18]</sup>。

本研究证实对行急诊介入治疗的 AMI 患者早期应用螺内酯,短期内可降低血浆醛固酮、PⅢ NP 水平,减少 BNP 和(或)pro-BNP 升高的发生率,且应用安全。对患者长期住院率和病死率的影响,还需要大规模临床试验进一步评估。

#### 参考文献

- [1] SABATE M, CEQUIER A, INIGUEZ A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380: 1482—1490.
- [2] MONTALESCOT G, ZEYMER U, SILVAIN J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial [J]. *Lancet*, 2011, 378: 693—703.
- [3] ZANNAD F, RADAUCEANU A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2005, 10: 71—78.
- [4] BEYGUI F, MONTALESCOT G, VICAUT E, et al. Aldosterone and long-term outcome after myocardial infarction: a substudy of the French nationwide Observatoire sur la Prise en charge hospitaliere, l'Evolution a un an et les caRacteristiques de patients presentant un infArctus du myocarde avec ou sans onde Q (OPERA) study[J]. *Am Heart J*, 2009, 157: 680—687.
- [5] ADAMOPOULOS C, AHMED A, FAY R, et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEsus trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11: 1099—1105.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 43(5): 380—393.
- [7] PITT B, REMME W, ZANNAD F, et al. Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1309—1321.
- [8] BEYGUI F, LABBE J P, CAYLA G, et al. Early mineralocorticoid receptor blockade in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction is associated with a reduction of life-threatening ventricular arrhythmia[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 73—79.
- [9] WEI J, NI J, HUANG D, et al. The effect of aldosterone antagonists for ventricular arrhythmia: a meta-analysis[J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33: 572—577.
- [10] FRACCAROLLO D, GALUPPO P, SCHRAUT S, et al. Immediate mineralocorticoid receptor blockade improves myocardial infarct healing by modulation of the inflammatory response[J]. *Hypertension*, 2008, 51: 905—914.
- [11] JANUZZI J L, VAN KIMMENADE R, LAINCHBURY J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27: 330—337.
- [12] RICHARDS A M, NICHOLLS M G, ESPINER E A, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, 107: 2786—2792.
- [13] DE LEMOS J A, MORROW D A, BENTLEY J H, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1014—1021.
- [14] OMLAND T, PERSSON A, NG L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2002, 106: 2913—2918.
- [15] SEZER M, ASLANGER E K, CIMEN A O, et al. Concurrent microvascular and infarct remodeling after successful reperfusion of ST-elevation acute myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Intervm*, 2010, 3: 208—215.
- [16] KUSAKARI Y, XIAO C Y, HIMES N, et al. Myocyte injury along myofibers in left ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009, 9: 951—955.
- [17] ZANNAD F, MCMURRAY J J, KRUM H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 11—21.
- [18] GOYAL A, SPERTUS J A, GOSCH K, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction[J]. *JAMA*, 2012, 307: 157—164.

(收稿日期:2016-05-28 修回日期:2016-07-23)