

冻干重组人脑利钠肽对心肌梗死合并心力衰竭患者血管内皮功能和炎症因子的影响

董 劲, 党 群

汉中市中心医院心内二科, 陕西 汉中 723000

摘 要: **目的** 探讨分析冻干重组人脑利钠肽对心肌梗死合并心力衰竭患者血管内皮功能和炎症因子的影响。**方法** 选择2012年3月—2016年3月汉中市中心医院收治的266例心肌梗死合并心力衰竭患者, 随机分为对照组(128例)和观察组(138例)。对照组给予常规药物治疗, 观察组在对照组的基础上静脉滴注冻干重组人脑利钠肽3~5 d。观察比较两组患者的血管内皮功能、炎症因子的变化, 以及治疗总有效率。**结果** 治疗后2周, 观察组患者的内皮依赖性血管舒张功能(FMD)显著高于对照组($P < 0.05$); 观察组的血清NO显著高于对照组, 内皮素1显著低于对照组($P < 0.05$); 治疗5 d后, 观察组患者的血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)及血清肿瘤坏死因子(TNF- α)均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的治疗总有效率为89.1%, 显著高于对照组的60.2%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 冻干重组人脑利钠肽可促进血清NO的升高, 抑制内皮素1的升高, 利于心肌梗死合并心力衰竭患者血管内皮功能的改善, 抑制炎症因子的释放而进一步改善其心功能。

关键词: 冻干重组人脑利钠肽; 心肌梗死; 心力衰竭; 血管内皮功能; 炎症因子

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)03-0365-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.015

Effect of natriuretic peptide on vascular endothelial function and inflammatory factors of patients with heart failure complicating myocardial infarction

DONG Jin, DANG Qun

Department of Cardiology, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of natriuretic peptide on vascular endothelial function and inflammatory factors of patients with heart failure complicating myocardial infarction. **Methods** Two hundred and twenty-six patients with heart failure complicating myocardial infarction admitted into Hanzhong Central Hospital from March 2012 to March 2016 were randomly divided into experimental group ($n = 138$) and control group ($n = 128$). Patients in control group were treated with conventional drug, and patients in experimental group were treated with natriuretic peptide based on conventional drug treatment. The vascular endothelial function, contents of NO and eddthelin 1, and inflammatory factors including CRP, IL-6, and TNF- α were detected. **Results** After 2 weeks of treatment, the flow-mediated vasodilation (FMD) and NO in experimental group were remarkably higher than those in control group, and eddthelin 1 was significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). Additionally, CRP, IL-6, and TNF- α in experimental group were significantly lower than those in control group after treatment for 5 d ($P < 0.05$). **Conclusion** Natriuretic peptide could improve the vascular endothelial function of patients with heart failure complicating myocardial infarction via increasing the content of NO and decreasing content of eddthelin 1, and was benefit to cardiac function by inhibiting release of inflammatory factors.

Key words: natriuretic peptide; myocardial infarction; heart failure; vascular endothelial function; inflammatory factors

心肌梗死是冠心病危重类病症之一, 其病理机制为冠状动脉粥样硬化斑块发生破裂、出血以及血栓的形成, 进而引发冠状动脉血流不断减少甚至中

断, 最终导致心肌发生缺血和坏死^[1]。近年来, 随着经济社会的不断发展, 心肌梗死合并心力衰竭的发生率以及死亡率逐渐上升, 已严重威胁到人们的

收稿日期: 2016-09-19

作者简介: 董 劲(1973—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心内科。Tel: 15891069906 E-mail: dongjin_1973@medicinepaper.cn

生命安全^[2]。冻干重组人脑利钠肽(商品名新活素)常用于改善血管舒张、心功能等方面^[3]。鉴于此,本研究探讨分析了冻干重组人脑利钠肽治疗心肌梗死合并心力衰竭对患者血管内皮功能和炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 3 月—2016 年 3 月汉中市中心医

院收治的 266 例心肌梗死合并心力衰竭患者,其中男性患者 180 例,女性患者 86 例,年龄 30~75 岁,平均年龄(50.3±3.6)岁。所有患者的心功能 Killip 分级均在 II~III 级。排除外周血管病、急慢性炎症病变、肥厚心肌病、扩张型心肌病、恶性肿瘤等其他系统的严重疾病。将患者随机分为观察组(138 例)和对照组(128 例),两组患者基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n/例	男性患者/例	女性患者/例	Killip 分级	合并糖尿病/例	冠脉介入/例	静脉溶栓/例
对照	128	87	41	2.6±0.3	26	59	50
观察	138	93	45	2.5±0.2	29	62	53

1.2 治疗方法

对照组患者给予常规药物基础治疗,包括调节血脂、抗血小板、血管紧张素转换酶抑制剂以及 β 受体阻滞剂等。观察组在对照组的基础上加用冻干重组人脑利钠肽(成都诺迪康生物制药有限公司,规格 0.5 mg,批号 111219、141015)治疗。用药量依据收缩压进行调整,收缩压<120 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)时,给予 0.025 μ g/(kg·min)静滴 3~5 d;收缩压 $\geq$ 120 mmHg 时,则先缓慢注射 1.5 μ g/kg,随后以 0.025 μ g/(kg·min)持续静滴 3~5 d。

1.3 观察指标

1.3.1 内皮功能的测定 参照于熙滢等^[4]研究方法,治疗后 2 周,使用 LOGIQ 400 MR3 型高分辨率彩色多普勒血流诊断系统以及 7.0 MHz 高频超声探头探测右臂肘上 5~15 cm 处肱动脉的纵切面,测量肱动脉舒张末的内径,取 3 次测定的平均值。患者仰卧休息 8~10 min 后测定基础值(D_0)。随后进行反应性充气实验:血压计充气加压 300 mmHg,持续 4 min 后放气,1~2 min 内测定患者的肱动脉内径(D_1)。在测试过程中探头位置应保持固定,反应性充血后,血管内径的变化情况以首次测定基础值的百分比表示 $[\Delta D = (D_1 - D_0) / D_0]$ 。 ΔD 表示血流介导的内皮依赖性血管舒张功能(FMD)。本实验中所有受试者的肱动脉内径变异系数均为 3.5%。

1.3.2 血管内皮因子及炎症因子的测定 对所有患者治疗前、治疗后 2 周的血管内皮因子进行测定,

再分别于治疗前、治疗 5 d 后测定炎症细胞因子。分别于以上时间点的晨间空腹 12 h 后静脉抽血 4~6 mL,置于抗凝管,3 000 r/min 离心 10 min,取上清,保存于-80 °C 待测。血管内皮因子包括血清 NO 和内皮素 1(ET-1),炎症因子包括血清 C 反应蛋白(CRP)、血浆白细胞介素 6(IL-6)以及人肿瘤坏死因子 α (TNF- α),均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定。

1.4 疗效评价

显效:心功能改善 2 级及以上,心率恢复正常,体力活动正常,无呼吸困难或不明显,肺部湿罗音消失;有效:心功能改善 1 级,心率明显改善,体力活动轻度受限制,呼吸困难、肺腑湿罗音等现象减轻;无效:上述症状无明显改善或出现加重迹象。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 统计学分析

采用 SPSS13.0 统计学软件进行数据处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后的 FMD 变化情况

治疗前,两组 FMD 比较差异无统计学意义;治疗后 2 周,观察组的 FMD 较治疗前有明显升高,且显著高于对照组($P < 0.05$)。对照组治疗前后 FMD 无明显变化。见表 2。

2.2 两组治疗前后的血管内皮因子变化情况

治疗前,两组的血清 NO 和 ET-1 比较差异均无统计学意义。治疗后 2 周,观察组的血清 NO 较治

疗前明显升高,且显著高于对照组($P<0.05$);观察组的ET-1较治疗前明显降低,且显著低于对照

表2 两组治疗前后的FMD比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison on FMD between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	ΔD	
		治疗前	治疗后2周
对照	128	7.39 $\pm$ 2.11	9.07 $\pm$ 1.69
观察	138	7.23 $\pm$ 1.87	15.64 $\pm$ 1.41 [#]

与本组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后2周比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组治疗前后血清NO和ET-1的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison on serum NO and ET-1 before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	NO/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		ET-1/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后2周	治疗前	治疗后2周
对照	128	34.79 $\pm$ 4.87	36.15 $\pm$ 4.93	85.22 $\pm$ 8.03	83.31 $\pm$ 7.91
观察	138	35.03 $\pm$ 4.66	47.27 $\pm$ 5.07 [#]	85.74 $\pm$ 7.47	68.11 $\pm$ 7.05 [#]

与本组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后2周比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组治疗前后血清CRP、IL-6、TNF- α 的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison on serum CRP, IL-6 and TNF- α between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)		IL-6/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)		TNF- α /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	128	11.56 $\pm$ 1.71	9.98 $\pm$ 2.13	42.23 $\pm$ 5.19	36.46 $\pm$ 3.49	673.18 $\pm$ 83.30	495.66 $\pm$ 53.07 [*]
观察	138	11.69 $\pm$ 2.01	7.03 $\pm$ 1.87 [#]	41.89 $\pm$ 5.31	29.85 $\pm$ 3.61 [#]	659.54 $\pm$ 89.67	343.91 $\pm$ 47.92 [#]

与本组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后2周比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

表5 两组患者的疗效比较

Table 5 Comparison on curative effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	128	30	47	51	60.2
观察	138	68	55	15	89.1 [#]

与对照组比较: [#] $P<0.05$

[#] $P<0.05$ vs control group

3 讨论

近年来,心肌梗死合并心力衰竭的致死率逐年上升,尤其多发于中、老年人,已严重危害到人们的健康及生命^[5]。血管内皮是一种具备分泌包括免疫反应、炎症因子以及体内平衡等多种因子功能,且代谢非常活跃的组织^[6]。而钠肽,就是其所分泌激素的一种,广泛存在于心房、心室和血管内皮细胞,是一种重要的内源性多肽^[7]。谭锋等^[8]研究

表明,冻干重组人脑利钠肽具有与钠肽极其类似的生物作用,在利尿、扩张血管以及降低心肌细胞纤维化等方面均具有较好的效果。而心力衰竭是由于激素过度分泌而影响心肌细胞的更新,从而导致心肌的纤维化,进而影响心肌功能^[9]。鉴于此,抑制激素的过度分泌可能是治疗心肌梗死合并心力衰竭的一种有效方法。

2.3 两组治疗前后的炎症因子变化情况

治疗前,两组的血清CRP、IL-6及TNF- α 比较差异均无统计学意义。治疗5d后,观察组的3种炎症因子均较本组治疗前明显降低,且显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 两组治疗总有效率比较

观察组患者的治疗总有效率为89.1%,显著高于对照组的60.2%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

本研究中,治疗后2周,观察组与对照组的

FMD均有所升高,且观察组的FMD显著高于对照组($P<0.05$),表明心肌梗死患者的血管内皮功能会发生一定的损伤,可能作为一种重要的特征。而于熙莹等^[4]研究表明,NO作为机体内重要的信息、效应分子,具有极强的扩张以及抑制血小板黏附和聚集的作用。ET-1可一定程度上反映血管内皮的损伤程度。该两种物质是与血管内皮功能紧密相关的舒张因子和收缩因子。本研究结果显示,治疗后2周,两组的血清NO均较本组治疗前有所升高,且观察组显著高于对照组;两组的ET-1较本组治疗前均有所降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。这表明冻干重组人脑利钠肽治疗心肌梗死合并心力衰竭可能是通过促进血清NO的升高以及ET-1的降低而有效改善其血管内皮功能。

此外,刘春辉等^[10]研究显示,在心肌梗死患者体内坏死的心肌细胞可分泌大量炎症因子而诱发心肌的重构,而炎症介质可通过心肌细胞的坏死(或凋亡)而引发心肌纤维化,进而参与促进心理衰竭的进一步发展。本研究结果表明,治疗5d后,血清CRP、IL-6、TNF- α 均较本组治疗前有所降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$),表明冻干重组人脑利钠肽可通过抑制炎症因子的释放而改善心肌梗死合并心力衰竭患者的心功能。此外,观察组患者的治疗总有效率为89.1%,显著高于对照组的60.2%,比较差异具有统计学意义($P<0.05$),表明冻干重组人脑利钠肽在心肌梗死合并心力衰竭患者的治疗中有明显优势。

综上,冻干重组人脑利钠肽可通过促进血清NO的升高以及抑制ET-1的升高而有效改善心肌梗死合并心力衰竭患者的血管内皮功能,还可一定程度上抑制炎症因子的释放而进一步改善其心功能。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 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, 2015, 38(5): 675-690.
- [2] 蔡卫东, 李晓鲁, 毕延萍. 重组人脑利钠肽治疗老年急性心肌梗死合并心衰的疗效和安全性 [J]. 山东大学学报(医学版), 2010, 48(10): 92-94.
- [3] Schimmel A M, Barents M, de Jongste M J, et al. High Intraindividual Variation of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Urine of Patients with Stable Chronic Heart Failure: Comparison with Plasma [J]. Clin Chem, 2016, 31(12): 2151-2156.
- [4] 于熙莹, 周大亮, 郝丹, 等. 新活素对急性心肌梗死患者内皮功能影响的临床研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(1): 37-39.
- [5] Najafi F, Dobson A J, Hobbs M, et al. Temporal trends in the frequency and longer-term outcome of heart failure complicating myocardial infarction [J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(9): 879-885.
- [6] 王劲晟. 麝香保心丸联合法舒地尔治疗急性心肌梗死的临床疗效及其对微炎症状态、血管内皮功能的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(3): 84-86.
- [7] Plante E, Menaouar A, Danalache B A, et al. Treatment with brain natriuretic peptide prevents the development of cardiac dysfunction in obese diabetic db/dbmice [J]. Diabetologia, 2014, 57(6): 1257-1267.
- [8] 谭锋, 杨辉. 新活素对心肌梗死合并心力衰竭患者血管内皮功能的影响 [J]. 海南医学, 2016, 27(3): 371-373.
- [9] 索旺生, 孟英杰. 新活素治疗68例急性心肌梗死合并心力衰竭患者临床分析 [J]. 中国地方病防治杂志, 2014, 29(1): 225-226.
- [10] 刘春辉, 乔峰, 田学峰, 等. 新活素对急性心肌梗死伴心力衰竭患者炎症因子的影响 [J]. 内科急危重症杂志, 2011, 17(3): 145-146.