

左西孟旦联合曲美他嗪治疗肺动脉高压患者的疗效及对心肌型脂肪酸结合蛋白表达的影响

陈秋玲¹, 厉菁²

1. 漯河市中医院急诊科, 河南 漯河 450052

2. 郑州市第七人民医院郑州市心血管病医院心内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨左西孟旦联合曲美他嗪治疗肺动脉高压(PH)患者的疗效对心肌型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)表达的影响。**方法** 采用回顾性、总结研究方法,选择2016年1月—2018年2月在漯河市中医院诊治的PH患者101例作为研究对象,根据治疗方法的不同分为观察组51例与对照组50例,对照组给予曲美他嗪治疗,观察组给予左西孟旦联合曲美他嗪治疗,两组都治疗观察1个月。比较两组临床疗效、心功能指标改善情况、肺动脉收缩压(PASP)及H-FABP变化情况。**结果** 治疗后观察组的总有效率为92.2%,对照组为72.0%,观察组显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者左室收缩末径(LVSD)、左室舒张末径(LVDD)、左室射血分数(LVEF)指标均明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者治疗后LVEF、LVSD指标明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组LVDD明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者PASP均低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组也低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清H-FABP水平均明显低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 左西孟旦联合曲美他嗪治疗PH能抑制H-FABP的释放,降低PASP,促进改善心功能,从而提高治疗效果。

关键词: 左西孟旦; 曲美他嗪; 肺动脉高压; 心肌型脂肪酸结合蛋白; 肺动脉收缩压

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)04-0720-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.025

Effect of levosimendan combined with trimetazidine on expression of cardiac fatty acid binding protein in patients with pulmonary hypertension

CHEN Qiuling¹, LI Jing²

1. Emergency Department, Luohe Hospital of Chinese Medicine, Luohe 450052, China

2. Cardiology Department, Zhengzhou Cardiovascular Hospital, The 7th Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of levosimendan combined with trimetazidine on the expression of cardiac fatty acid binding protein (H-FABP) in patients with pulmonary hypertension (PH). **Methods** From January 2016 to February 2018, 101 cases of PH patients treated in our hospital were selected and were divided into the 51 cases of experimental group and 50 cases of control group accorded to the different treatment methods. The control group were treated with trimetazidine, and the experimental group were given levosimendan combined with trimetazidine treatment. The changes of H-FABP were recorded. **Results** After treatment, the total effective rate of the experimental group were 92.2%, while that of the control group were 72%, the experimental group were better than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the LVEF, LVDD and LVSD in the experimental group compared before treatment were statistically significant ($P < 0.05$), the comparison of LVEF and LVSD in the control group were statistically significant before and after treatment ($P < 0.05$), and the difference of LVDD compared between the two groups after treatment were statistically significantly ($P < 0.05$). After treatment, the systolic blood pressure (PASP) of the experimental group and the control group were lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the experimental group were also lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum H-FABP of the experimental group and the control group were lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the experimental group were lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Levosimendan

收稿日期: 2018-11-27

第一作者: 陈秋玲(1978—),女,河南漯河人,本科,主治医师,研究方向为呼吸和心血管。E-mail: chenqiuling201805@163.com

combined with trimetazidine in the treatment of PH can inhibit the release of H-FABP, reduce PASP, and improve cardiac function, thereby improve the therapeutic effect.

Key words: Levosimendan; trimetazidine; pulmonary hypertension; cardiac fatty acid binding protein; pulmonary artery systolic blood pressure

肺动脉高压(Pulmonary Hypertention, PH)是以肺小动脉发生阻塞、肺动脉压力进行性增高为特点的恶性肺血管疾病,在临床上具有致残率高、预后极差的特点^[1-2]。PH的病因还不明确,病理改善为肺血管阻力进行性升高及肺血管结构重构,为此临床还无理想的治疗效果^[3-4]。目前对PH的治疗以对症治疗为主,降低患者的住院率和致死率,改善患者预后是理想的治疗方案,已经不仅限于控制症状^[5-6]。曲美他嗪为哌嗪类的衍生物,为一种脂肪酸 β -氧化抑制剂,可逆转代谢重构及结构重构,调节葡萄糖及脂肪酸在体内氧化比例,也间接增加NO的释放、抑制炎症因子浸润,从而改善血管内皮功能障碍^[7-8]。左西孟旦是 Ca^{2+} 增敏剂,可通过抗炎作用、正性肌力作用、扩血管作用等途径缓解病理条件下心肌收缩功能失调,缓解临床症状^[9]。早期诊断心肌缺血的生化标志物为心肌型脂肪酸结合蛋白(H-FABP),是一种存在于心肌组织中的可溶性蛋白质,由132个氨基酸组成,相对分子质量约15 000,与人体能量代谢有关,以运输细胞内长链脂肪酸的形

式参与到这一过程。除此之外当出现严重的心肌缺血时,还可参与脂肪酸的代谢调节,形成对心肌细胞的保护^[10-11],但是在PH中的作用机制还不明确。本文探讨左西孟旦联合曲美他嗪治疗PH对H-FABP表达的影响,以改善患者的预后。

1 临床资料

1.1 研究对象

采用回顾性、总结研究方法,选择2016年1月—2018年2月在漯河市中医院诊治的PH患者101例作为本次研究对象,纳入标准:临床诊断为PH,肺动脉收缩压(PASP) ≥ 30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);患者年龄20~70岁,签署了知情同意书;左室射血分数(LVEF) $\leq 50\%$;医院伦理委员会批准了此次研究。排除标准:3个月内曾参加其他临床研究者;不稳定心绞痛和严重的心律失常患者;对试验药物过敏或禁忌者;妊娠期妇女和哺乳期妇女;不能用血管扩张剂者或心源性休克、血容量不足者。根据治疗方法的不同分为观察组51例与对照组50例,两组患者的一般资料对比无显著差异,结果见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	年龄/岁	性别/例		心率/(次·min ⁻¹)	体质量指数/(kg·m ⁻²)	心功能分级/例		
					男	女			II级	III级	IV级
对照	50	126.20±18.55	74.20±5.33	56.33±1.45	30	20	68.20±5.82	21.44±2.55	19	21	10
观察	51	125.66±17.30	75.79±10.54	56.23±1.20	31	20	68.29±3.19	21.89±2.89	20	20	11

1 mmHg=0.133 kPa

1.2 治疗方法

对照组给予曲美他嗪治疗,盐酸曲美他嗪片[施维雅(天津)制药有限公司,国药准字H20055465,规格20 mg,生产批号:2009310、2010445、2012314],20 mg/次,3次/d。

观察组在对照组治疗的基础上给予左西孟旦治疗,给予左西孟旦注射液(齐鲁药业有限公司生产,国药准字H20100043,规格5 mL:12.5 mg,生产批号:6F002C54、6M005C54、7M006C54),初始剂量为12 $\mu\text{g}/\text{kg}$,然后以0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注24 h。

两组都治疗观察1个月,在治疗期间给予吸氧、镇静、抗感染、利尿,改善循环等治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 显效:症状及体征消失,心功能提高II级以上;有效:症状、体征缓解,心功能提高I级;无效:症状、体征无改善甚至加重,心功能提高不足I级甚至恶化。

总有效率=(有效+显效)/组内例数

1.3.2 心功能指标 在治疗前后采用GE公司的多功能彩色多普勒诊断仪检测左室收缩末径(LVSD)、左室舒张末径(LVDD)、LVEF等指标。

1.3.3 PASP 在治疗前后进行PASP的测定。

1.3.4 H-FABP 在治疗前后即刻空腹采集肘静脉全血5 mL,离心后分离上层血清,采用酶联免疫法

测定 H-FABP 水平。

1.4 统计方法

所有记录的计量数据与计数数据用 SPSS23.00 统计软件进行统计学处理,使用 $\bar{x} \pm s$ 、百分比、构成比、率等表示,对比为 t 检验与 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效对比

治疗后观察组的总有效率为 92.2%,对照组为 72.0%,观察组优于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),结果见表 2。

2.2 心功能指标对比

治疗前,两组 LVSD、LVDD、LVEF 指标无明显

差异。治疗后,观察组患者 LVSD、LVDD、LVEF 指标均明显改善,差异有统计学意义 ($P<0.05$);对照组患者治疗后 LVEF、LVSD 指标明显改善,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后,观察组 LVDD 明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),结果见表 3。

2.3 PASP 对比

治疗前,两组 PASP 无明显差异。治疗后两组患者的 PASP 均低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);观察组也明显低于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。结果见表 4。

2.4 H-FABP 对比

治疗前,两组 H-FABP 水平无明显差异。治疗后,两组患者血清 H-FABP 水平均明显低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);观察组血清 H-FABP 水平明显低于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),结果见表 5。

3 讨论

PH 既可以是一种疾病,又可认为是其他疾病的

表 2 两组疗效对比

Table 2 Comparison on efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	20	16	14	72.0
观察	51	40	7	4	92.2*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 3 两组治疗前后心功能指标对比

Table 3 Comparison on cardiac function indexes before and after treatment between two groups

组别	n/例	LVEF/%		LVDD/mm		LVSD/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	26.98±2.00	33.90±2.87*	35.89±2.98	33.23±2.00	31.78±2.67	26.11±2.81*
观察	51	26.45±1.88	34.56±2.11*	35.29±1.78	39.89±1.88**	31.87±2.19	25.98±2.11*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

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

表 4 两组治疗前后 PASP 对比

Table 4 Comparison on PASP before and after treatment between two groups

组别	n/例	PASP/mmHg	
		治疗前	治疗后
对照	50	54.00±12.58	38.29±11.49*
观察	51	54.05±10.48	27.32±8.22**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$ (1 mmHg=0.133 kPa)

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=0.133 kPa)

表 5 两组治疗前后 H-FABP 对比

Table 5 Comparison on H-FABP before and after treatment between two groups

组别	n/例	H-FABP/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	50	45.01±4.89	14.20±2.99*
观察	51	45.30±5.20	4.20±1.95**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

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

一种表现,是孤立的肺动脉血压增高。先天性PH主要由以下因素引起:由左向右分流、肺静脉压力增高、肺动、静脉异常及姑息性分流手术^[12]。后天性PH的形成过程概括如下:心力衰竭使得左室舒张末压和肺静脉压力升高,导致压力向后传导,引起PH^[13]。另外,PH会导致肺循环血液减少,右心的射血量显著降低,从而使得左室回心血量减少,增加了左心的后负荷,如此以来造成恶性循环^[14]。

PH的治疗以降低心室舒张末期压力,减轻静脉充血症状,增加心搏量、增加心肌收缩力为治疗原则,临床以药物治疗为主^[15]。曲美他嗪为哌嗪类药物,能选择性抑制线粒体酶,促进葡萄糖有氧氧化,抑制心肌缺血时游离脂肪酸的氧化,提高氧的利用效率,满足心肌细胞对氧的需求,达到治疗作用。左西孟旦可促进开放血管平滑肌ATP敏感型K通道,舒张肾动脉、内脏动脉、脑动脉、冠状动脉、肺动脉、外周静脉等,抑制Ca²⁺流进入,从而产生血管舒张^[16-17]。本研究显示治疗后观察组的总有效率为92.2%,对照组为72.0%,观察组优于对照组($P<0.05$)。观察组患者经过治疗后,LVSD、LVDD、LVEF指标与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),对照组患者治疗后LVEF、LVSD指标与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。比较两组患者治疗后的LVDD指标,差异也有统计学意义($P<0.05$)。有研究显示左西孟旦还可增加线粒体上的钾通道开放,恢复和稳定线粒体的膜电位,抵抗心肌缺血的损伤,保存高能磷酸盐和调节线粒体基质容积,从而改善心功能^[18]。

PH会影响气体扩散,导致内皮源性舒张因子与收缩因子平衡失调,主要是肺静脉压力的持续性升高,导致肺泡毛细血管屏障的损伤引起^[19]。当机体缺氧时会引起肺血管压力升高,这是由于缺氧时,肺内会产生多种生长因子,能直接刺激管壁平滑肌细胞、内膜弹力纤维及胶原纤维增生,导致血管重塑^[20],除此之外还会导致细胞内Ca²⁺含量增高,肌肉兴奋,直接使血管平滑肌收缩。曲美他嗪可清除氧自由基,增强对过氧化物的清除,减少细胞内酸中毒与钙超载,减少氧自由基的生成,从而对内皮细胞起到保护作用。左西孟旦可促进NO的形成,扩张血管增加血流量、抑制血小板黏附和聚集以及血栓的形成,达到改善心肌局部供血的目的^[20]。并且左西孟旦可抑制肿瘤坏死因子引起的炎症,降低单核细胞趋化因子1的表达,从而抑制肺血管的重塑^[21]。本研究显示治疗后观察组与对照组的PASP

显著低于治疗前($P<0.05$),观察组也显著低于对照组($P<0.05$)。左西孟旦的使用不会导致细胞内cAMP的浓度升高,也不会提高钙离子的浓度,因此不会影响心肌细胞电位,具有治疗安全性较高的特点。

H-FABP具有心肌特异性,多存在于心肌组织中。缺血损伤会改变心肌细胞膜的通透性,使得H-FABP能穿透细胞膜,导致血液中H-FABP浓度迅速升高^[22]。H-FABP参与了脂肪酸的信号转导,对心肌细胞内脂肪酸的氧化、酯化、摄入有调控作用,能维持细胞内脂肪酸含量的稳定^[23]。H-FABP也能促进花生四烯酸再酰化并转化为磷脂,能对抗氧自由基的损伤,从而保护了膜磷脂,可防止细胞器膜的损伤^[24]。本研究显示治疗后观察组与对照组的血清H-FABP显著低于治疗前($P<0.05$),观察组显著低于对照组($P<0.05$)。从机制上分析,左西孟旦能延长肌动蛋白和肌凝蛋白纤维的相互作用时间,能激活细胞膜上的K⁺通道开放,使细胞膜超极化,降低外周血管阻力,减轻心肌损害,改善急性失代偿期血流动力学与心功能,从而抑制H-FABP的释放^[25-26]。不过本研究也有一定的不足,比如研究样本少,对机制的分析还不够深入,将在下一步的研究中进行深入分析。

总之,左西孟旦联合曲美他嗪治疗PH能抑制H-FABP的释放,降低PASP,促进改善心功能,从而提高治疗效果。

参考文献

- [1] Burns M L, Stensvold H J, Risnes K, et al. Inotropic therapy in newborns, a population-based national registry study [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(10): 948-956.
- [2] Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 208.
- [3] 陈奇. 左西孟旦治疗慢性阻塞性肺疾病伴右心功能不全55例疗效研究 [J]. *中国药业*, 2015, 24(23): 76-77.
- [4] Gustafsson F, Guarracino F, Schwinger RHG. The inodilator levosimendan as a treatment for acute heart failure in various settings [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2017, 19 (Suppl C): C2-C7.
- [5] 刘亚巍, 尚进, 蒋知新, 等. 心肌型脂肪酸结合蛋白对发病早期肌钙蛋白阴性的冠状动脉综合征患者危险分层及预后评估 [J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(2): 133-137.
- [6] Jiang R, Zhao Q H, Wu W H, et al. Efficacy and safety of

- a calcium sensitizer, levosimendan, in patients with right heart failure due to pulmonary hypertension [J]. Clin Respir J, 2018, 12(4): 1518-1525.
- [7] Tavares-Silva M, Alaa M, Leite S, et al. Dose-response head-to-head comparison of inodilators dobutamine, milrinone, and levosimendan in chronic experimental pulmonary hypertension [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2017, 22(5): 485-495.
- [8] 王芳, 丁小云, 党群, 等. 心肌梗死患者血清 miR-148b 表达量与心肌损伤、心肌纤维化的相关性分析 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(14): 1885-1888.
- [9] Qiu J, Jia L, Hao Y, et al. Efficacy and safety of levosimendan in patients with acute right heart failure: A meta-analysis [J]. Life Sci, 2017, 1(184): 30-36.
- [10] 胡娟娟, 郝晓柯, 周铁城, 等. 心肌损伤标志物联合检测在急性心肌梗死早期诊断中的应用价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(11): 1545-1547.
- [11] Hansen MS, Andersen A, Holmboe S, et al. Levosimendan prevents and reverts right ventricular failure in experimental pulmonary arterial hypertension [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2017, 70(4): 232-238.
- [12] Lin X, Xu Z, Wang P, et al. Role of PiCCO monitoring for the integrated management of neurogenic pulmonary edema following traumatic brain injury: A case report and literature review [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2341-2347.
- [13] 高恺, 晁娇娇, 刘思伯, 等. 目标温度管理对脓毒性休克犬血流动力学和心脏型脂肪酸结合蛋白的影响 [J]. 医学综述, 2018, 24(2): 394-399.
- [14] Mishra A, Kumar B, Dutta V, et al. Comparative effect of levosimendan and milrinone in cardiac surgery patients with pulmonary hypertension and left ventricular dysfunction [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2016, 30(3): 639-646.
- [15] 廉湘琳, 杨国杰, 王二玲. 左西孟旦联合西地那非治疗慢性心力衰竭肺动脉高压的疗效观察 [J]. 中国实用医刊, 2013, 40(19): 14-16.
- [16] Guerrero-Orriach J L, Ariza-Villanueva D, Florez-Vela A, et al. Cardiac, renal, and neurological benefits of preoperative levosimendan administration in patients with right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension undergoing cardiac surgery: evaluation with two biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and neuronal enolase [J]. Ther Clin Risk Manag, 2016, 21(12): 623-630.
- [17] Nieto Estrada V H, Molano Franco D L, Valencia Moreno A A, et al. Reversion of severe mitral insufficiency in peripartum cardiomyopathy using levosimendan [J]. J Clin Med Res, 2015, 7(12): 998-1001.
- [18] 韩容, 赵志刚. 钙离子增敏剂左西孟旦临床应用进展及循证医学证据 [J]. 药品评价, 2016, 13(18): 8-14, 45.
- [19] Chan-Dominy A C, Rahiman S N, Anders M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and severe portopulmonary hypertension following liver transplantation: brief report [J]. Int J Artif Organs, 2015, 38(6): 337-342.
- [20] 王孝力. CD-UCG 联合血清 h-FABP、cTnI 水平检测对急性心肌梗死患者诊断符合率的影响 [J]. 河南医学研究, 2017, 26(16): 2975-2976.
- [21] Vildbrad M D, Andersen A, Holmboe S, et al. Acute effects of levosimendan in experimental models of right ventricular hypertrophy and failure [J]. Pulm Circ, 2014, 4(3): 511-519.
- [22] Babaev M A, Eremenko A A, Ziuliaeva T P, et al. Pharmacological and mechanical support of the myocardium in perioperative period in cardio-surgical patients with chronic heart failure [J]. Anesteziol Reanimatol, 2014(3): 34-39.
- [23] 齐洪娜, 张建军, 何佳起, 等. 舒血宁治疗严重脓毒症心肌抑制患者的效果及对心脏型脂肪酸结合蛋白和炎症因子的影响 [J]. 中国医药, 2017, 12(1): 36-40.
- [24] Qian H Y, Huang J, Yang Y J, et al. Heart-type fatty acid binding protein in the assessment of acute pulmonary embolism [J]. Am J Med Sci, 2016, 352(6): 557-562.
- [25] 戴小平. 血清 H-FABP、hs-CRP、cTnT 三者联合检测对心肌梗死的诊断价值及临床分析 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(9): 409-411.
- [26] Naito A, Tanabe N, Jujo T, et al. Pentraxin3 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a new biomarker for screening from remitted pulmonary thromboembolism [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113086.