

重组人脑利钠肽联合托伐普坦治疗青中年急性心肌梗死合并心力衰竭的临床观察

李柏林¹, 邹育明¹, 梁明俊¹, 梁春娜¹, 谢富华^{2*} (1. 广东省开平市中心医院急诊科, 广东江门 529300; 2. 广州医科大学附属第二医院重症医学科, 广东广州 510000)

摘要: **目的** 分析比较重组人脑利钠肽(rh-BNP)联合托伐普坦治疗青中年急性心肌梗死合并心力衰竭的临床效果。**方法** 选择青中年急性心肌梗死合并心力衰竭患者90例, 随机分为对照组和观察组, 每组45例。两组均采用溶栓、扩张血管、强心、抗休克等基础治疗, 对照组采用rh-BNP治疗, 观察组采用rh-BNP联合托伐普坦治疗。观察两组患者心功能、呼吸困难的改善情况, 比较治疗前后两组患者肾功能与炎症指标的变化情况。**结果** 两组患者治疗后的心功能和呼吸困难均得到明显改善, 与对照组相比, 观察组患者治疗后脑钠肽(BNP)、心功能和呼吸困难分级降低($P<0.05$), 动脉血氧分压(PaO_2)、24 h尿量以及血清钠离子显著增高($P<0.05$ 或 0.01), 左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、肌酐和血清钾离子差异没有统计学意义($P>0.05$)。两组患者均没有明显不良反应($P>0.05$)。**结论** rh-BNP联合托伐普坦治疗青中年急性心肌梗死合并心力衰竭相较于单纯rh-BNP治疗, 能更好地改善心功能和呼吸功能, 对肾功能没有影响, 具有良好的临床应用价值。

关键词: 急性心肌梗死; 心力衰竭; 重组人脑利钠肽; 托伐普坦

中图分类号: R 541.6; R 542.22

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)06-0660-04

Clinical observation of recombinant human brain natriuretic peptide combined with tolvaptan in the treatment of acute myocardial infarction complicated with heart failure in the young and middle-aged

LI Bo-lin¹, ZOU Yu-ming¹, LIANG Ming-jun¹, LIANG Chun-na¹, XIE Fu-hua^{2*} (1. Department of Emergency Medicine, the Central Hospital of Kaiping, Jiangmen 529300, China; 2. Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China)

Abstract: **Objective** To analyze and compare the clinical effect of recombinant human brain natriuretic peptide (rh-BNP) combined with tolvaptan in the treatment of acute myocardial infarction (AMI) complicated with heart failure in the young and middle-aged. **Methods** Ninety young and middle-aged patients with acute myocardial infarction complicated with heart failure were randomly divided into Observation Group and Control Group, 45 patients in each group. All the patients were given basic treatment, such as thrombolysis, dilatation of blood vessels, cardiotonic and anti-shock. The Control Group was treated with rh-BNP while the Observation Group was treated with rh-BNP in combination with tolvaptan. The improvement in heart function and dyspnea of the two groups were observed, and the changes in renal function and inflammation indicators of the two groups were compared. **Results** Cardiac function and dyspnea of both groups was significantly improved after the treatment. Compared with the Control Group, the Observation Group had decreased brain natriuretic peptide (BNP), heart function grading and dyspnea grading ($P<0.05$) and had significantly increased blood oxygen partial pressure (PaO_2), 24-hour urine output and serum sodium ion ($P<0.05$ or 0.01). There was no statistical difference in left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac output (CO), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin- 1β (IL- 1β), creatinine and serum potassium ion ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with basic treatment, the rh-BNP combined with tolvaptan can effectively improve the cardiac function of patients, has no impact on renal function and has good clinical application value in the treatment of acute myocardial infarction complicated with heart failure.

Key words: acute myocardial infarction; heart failure; recombinant human brain natriuretic peptide; tolvaptan

收稿日期: 2018-09-07; 修订日期: 2018-11-07

作者简介: 李柏林(1983-), 男, 硕士, 主治医师。

通信作者: 谢富华(1980-), 男, 硕士, 副主任医师。

近年来随着生活节奏的加快,青中年急性心肌梗死的发病率日趋增高。寒冷、剧烈运动等刺激可诱导青中年人心肌梗死并发心力衰竭的发生^[1]。急性心肌梗死时,心肌细胞发生大面积的缺氧缺血性坏死,心电图呈明显的ST段改变,血清心肌酶显著增高^[2],采取多药联合紧急有效的救治方法非常关键^[3]。托伐普坦作为一种精氨酸加压素受体拮抗剂,可以降低加压素的表达和尿液的渗透压,促进体内尿液排出,防止体内血容量和心脏压力负荷过大,且不影响尿钾和血钾,用于常规利尿剂治疗效果不佳、低血钠和肾功能损害的患者,可快速降低其体质量,显著改善充血性心力衰竭相关症状^[4]。目前,关于托伐普坦的临床研究较多,但有关托伐普坦对青中年急性心肌梗死合并心力衰竭的相关研究较少。重组人脑利钠肽(rh-BNP)是一种新型复合物,由人利钠肽和脑利钠肽组成,前者可以有效扩张动静脉血管,降低心脏容量负荷,后者则可拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统^[5],能有效增加血管通透性,降低心脏容量负荷,增加心脏排出量^[6]。本研究主要探讨rh-BNP和托伐普坦联合应用对青中年患者治疗心梗合并心力衰竭的疗效,对心功能和呼吸困难的改善效果,以及对肾功能电解质的影响,并评价其安全性,以期获取心肌梗死合并心力衰竭治疗的有效方法。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2017年5月至2018年5月广东省两家三甲医院收治的90例急性心肌梗死合并心力衰竭患者。本研究经过了医院伦理委员会同意。纳入患者符合以下标准:(1)符合中华医学会心血管分会制定的急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)和心力衰竭的诊断标准;(2)按照美国纽约心脏协会(new york heart association, NYHA)心功能分级为Ⅱ~Ⅳ级。排除:(1)严重恶病质患者;(2)恶性心律失常患者;(3)严重肺部阻塞性疾病患者;(4)严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、严重贫血患者。患者均在病发后6 h内入住我院,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组45例。对照组男24例,女21例,年龄18~50岁,平均(36.60±8.40)岁,平均体质量为(61.96±8.65) kg;观察组男23例,女22例,年龄18~50岁,平均(35.89±7.72)岁,平均体质量为(59.18±8.03) kg。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

患者入住我院后均接受一系列的常规治疗。对照组患者在此基础上加用rh-BNP治疗,先给予1.0 μg/kg静脉冲击,之后按照0.75 μg/(kg·min)静脉滴注3~7 d^[7];观察组则在对照组治疗方法的基础上加用托伐普坦,剂量为15 mg/d,5 d为1个疗程^[8]。

1.3 检测方法和观察指标

(1)采用彩色多普勒超声诊断仪检测两组住院患者治疗10 d后的左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)变化,比较两组患者治疗后心功能的改善情况;(2)分别采集4~5 mL两组患者治疗前后静脉血,使用化学发光仪检测B型脑尿钠肽(BNP)、肌酐、钾离子、钠离子及C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)的变化,比较两组患者肾功能和体内炎症的改善情况;(3)分别采集两组患者治疗前和治疗10 d后的动脉血,检测动脉血氧分压(PaO₂),比较两组患者呼吸困难的改善情况;(4)观察记录两组患者治疗前和治疗10 d后的24 h尿量;(5)评估两组患者治疗前和治疗10 d后呼吸困难和心功能分级情况。急性心肌梗死引起的心功能不全采用Killip分级,Ⅰ级:无心力衰竭,没有心功能不全的临床表现;Ⅱ级:有心力衰竭,肺部啰音范围<50%肺野,出现第三心音,静脉压升高;Ⅲ级:严重心力衰竭,肺部啰音范围>50%肺野;Ⅳ级:心源性休克,低血压、外周血管收缩的表现,如少尿、发绀和出汗。呼吸困难分级,Ⅰ级:安静时无呼吸困难,活动时出现;Ⅱ级:安静时有轻度呼吸困难,活动时加重,但不影响睡眠和进食,无明显缺氧;Ⅲ级:明显吸入性呼吸困难,喉鸣音重,三凹征明显,缺氧和烦躁不安,不能入睡;Ⅳ级:呼吸极度困难,严重缺氧和二氧化碳增多,嘴唇苍白或发绀、血压下降、大小便失禁、脉细弱,进而昏迷。心力衰竭和呼吸困难Ⅰ~Ⅳ级分别对应1~4分,分数越高则说明心功能严重和呼吸困难的严重程度越高^[9]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件。计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用 t 或配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心功能改善及BNP的比较

两组患者治疗后心功能均得到显著改善($P<0.01$)。观察组的BNP水平和心功能分级均明显低

于对照组($P<0.05$),而LVEF和CO比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

2.2 两组患者治疗前后呼吸情况的比较

两组患者治疗后呼吸困难都得到不同程度的改善($P<0.01$)。相较于对照组,观察组患者的PaO₂升高、呼吸困难分级改善更为明显($P<0.05$),而两组在降低呼吸频率上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 两组患者治疗前后尿量和电解质水平的比较

两组不同药物治疗后患者的尿量减少得到明显改善($P<0.01$),血钠含量增加($P<0.01$),而肌酐和血钾含量差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组尿量的增加和血钠的恢复程度较对照组更为明显($P<0.01$),而肌酐和血钾的变化差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表3。

2.4 两组患者治疗前后炎症因子水平的比较

两组不同药物治疗后患者体内的炎症得到显著改善,观察组治疗后CRP、TNF- α 、IL-1 β 与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表4。

2.5 两组患者治疗期间不良反应的比较

两组药物治疗的患者在用药治疗期间,观察并记录其不良反应情况并进行对比,均没有出现肝肾损害、低血压休克等严重不良反应事件。

3 讨论

青中年急性心肌梗死合并心力衰竭起病急,伴随呼吸困难和心功能不全、心脏排血不足等,神经系统激活,B型脑尿钠肽大量释放入血^[10]。新型利尿剂托伐普坦通过拮抗加压素受体,排水不排钠,对低钠血症的急性充血性心衰效果显著,增加尿量的同时,避免一过性低血压的形成,不激活RAAS,不影响神经内分泌心房钠肽、去甲肾上腺素等的改变^[11]。重组人脑利钠肽也可以拮抗RAAS系统,因此两药合用可以有效地增加血管通透性,避免RAAS系统处于过度激活的状态,达到降低心脏容量负荷且加强心脏排出量的作用^[12]。本研究的两组患者采用重组人脑利钠肽治疗,均取得了显著的临床效

表1 两组患者治疗前后心功能改善情况及BNP的比较

($\bar{x}\pm s$, $n=45$)

组别	LVEF/%		CO/(L/min)		BNP/(ng/L)		心功能分级	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34.0 $\pm$ 2.2	43.2 $\pm$ 4.6 ^a	3.6 $\pm$ 0.3	4.2 $\pm$ 0.4 ^a	939.6 $\pm$ 122.3	454.3 $\pm$ 47.3 ^{ab}	3.4 $\pm$ 0.5	2.6 $\pm$ 0.6 ^{ab}
对照组	33.3 $\pm$ 2.4	41.2 $\pm$ 3.1 ^a	3.7 $\pm$ 0.2	4.1 $\pm$ 0.3 ^a	973.9 $\pm$ 125.9	480.4 $\pm$ 54.8 ^a	3.3 $\pm$ 0.6	2.9 $\pm$ 0.5 ^a

与同组治疗前比较: ^a $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: ^b $P<0.05$

表2 两组患者治疗前后呼吸情况的比较

($\bar{x}\pm s$, $n=45$)

组别	呼吸/(次/min)		PaO ₂ /kPa		呼吸困难分级	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	26.0 $\pm$ 3.6	18.1 $\pm$ 2.5 ^a	6.2 $\pm$ 0.6	7.7 $\pm$ 0.8 ^{ab}	3.4 $\pm$ 0.5	2.0 $\pm$ 0.7 ^{ab}
对照组	26.1 $\pm$ 3.7	19.6 $\pm$ 2.9 ^a	6.1 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 0.9 ^a	3.3 $\pm$ 0.5	2.4 $\pm$ 0.8 ^a

与同组治疗前比较: ^a $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: ^b $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后尿量和电解质水平的比较

($\bar{x}\pm s$, $n=45$)

组别	24 h尿量/mL		肌酐/ μ mol		钾/(mmol/L)		钠/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	803.6 $\pm$ 150.1	1 833.3 $\pm$ 527.4 ^{ab}	101.3 $\pm$ 12.8	102.2 $\pm$ 14.2	3.8 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.3	128.5 $\pm$ 5.0	136.7 $\pm$ 3.8 ^{ab}
对照组	801.8 $\pm$ 125.9	1 553.5 $\pm$ 434.0 ^a	101.7 $\pm$ 14.7	101.4 $\pm$ 11.8	3.9 $\pm$ 0.3	3.9 $\pm$ 0.3	128.4 $\pm$ 4.9	134.0 $\pm$ 4.0 ^a

与同组治疗前比较: ^a $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: ^b $P<0.01$

表4 两组患儿治疗前后炎症因子水平的比较

($\bar{x}\pm s$, $n=45$)

组别	CRP/(mg/L)		TNF- α /(μ g/L)		IL-1 β /(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	18.3 $\pm$ 4.7	3.9 $\pm$ 2.1 ^a	14.9 $\pm$ 4.9	6.3 $\pm$ 2.3 ^a	63.9 $\pm$ 11.0	22.4 $\pm$ 7.6 ^a
对照组	19.9 $\pm$ 6.0	4.3 $\pm$ 2.3 ^a	13.4 $\pm$ 5.0	6.5 $\pm$ 2.8 ^a	61.0 $\pm$ 13.7	21.0 $\pm$ 7.4 ^a

与同组治疗前比较: ^a $P<0.01$

果。重组人脑利钠肽利用与机体内B型脑尿钠肽具有相似的生物学活性,能够增加肾小球率过滤,达到利尿效果的同时减少了机体总血容量,降低心力衰竭时心脏的容量负荷,且没有其他正性肌力药物如洋地黄所致的心律失常等副作用^[13]。

本研究在基础治疗的前提下,通过单独使用重组人脑利钠肽或联合托伐普坦治疗急性心肌梗死合并心力衰竭患者,从患者心功能、呼吸困难缓解情况、肾功能及电解质改变等方面进行观察研究,结果显示,在基础治疗前提下单用重组人脑利钠肽治疗改善心功能和呼吸困难的疗效较好;但重组人脑利钠肽和托伐普坦联合治疗的观察组在降低B型脑尿钠肽水平、呼吸困难评分、改善心功能分级以及纠正心衰引起的尿量减少和低钠血症明显优于单用重组人脑利钠肽治疗的对照组($P<0.05$)。在改善机体炎症水平方面,两种治疗方法效果均较显著,差异无统计学意义,且在药物治疗期间均无明显不良反应。值得一提的是重组人脑利钠肽联合托伐普坦治疗时对患者的肾功能没有明显影响,治疗前后肌酐、钾离子均无明显变化,可以有效纠正低钠血症,减轻体内液体潴留,缓解心力衰竭症状^[14]。

综上所述,重组人脑利钠肽联合托伐普坦可以有效改善青中年急性心肌梗死合并心力衰竭的临床症状,避免了大剂量利尿剂的使用,降低了患者发生水电解质紊乱、低血压、肾功能损害等不良反应的几率。本研究项目亦存在一定的局限性,需要进一步研究两种药物的分子药理机制差异,同时随访两组患者的长期生存率和致残率,进一步验证结果的科学性。

参考文献:

- [1] George R, Menon V P, Edathadathil F, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery-incidence and predictors from a prospective observational cohort study at an Indian tertiary care centre[J]. *Medicine*, 2018, 97(19): e402-e408.
- [2] Olubamwo O O, Virtanen J K, Voutilainen A, et al. Association of fatty liver index with the risk of incident cardiovascular disease and acute myocardial infarction[J]. *Eur J Gastroen Hepat*, 2018, 30(9): 1047-1054.
- [3] Zemedikun D T, Gray L J, Khunti K, et al. Patterns of multimorbidity in middle-aged and older adults: an analysis of the UK biobank data[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 10(5): 1-10.
- [4] Oguri M, Ishii H, Ohguchi S, et al. Comparison of two dosing methods for immediate administration of tolvaptan in acute decompensated heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 3(10): 1634-1639.
- [5] 李善敬, 许锦荣, 苏成标, 等. 硝普钠联合缬沙坦治疗急性心力衰竭的效果观察及其对血栓弹力图和B型尿钠肽的影响[J]. *广东医科大学学报*, 2018, 36(3): 241-243.
- [6] Miao Z L, Hou A J, Zang H Y, et al. Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on the prognosis of patients with acute anterior myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a prospective, multi-center, randomized clinical trial[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(1): 54-63.
- [7] Torres-Courchoud I, Chen H H. B-type natriuretic peptide and acute heart failure: Fluid homeostasis, biomarker and therapeutics[J]. *Rev Clin Esp*, 2016, 216(7): 393-398.
- [8] Tajiri K, Tokimitsu Y, Ito H, et al. Survival benefit of tolvaptan for refractory ascites in patients with advanced cirrhosis[J]. *Dig Dis*, 2018, 36(4): 314-321.
- [9] 孙鸿. 血浆脑钠肽前体N-末端片段对心衰和呼吸困难的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(5): 832-834.
- [10] Abuzaanona A, Lanfear D. Pharmacogenomics of the natriuretic peptide system in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(6): 536-542.
- [11] 段班燕, 党书毅, 蒋学俊. 托伐普坦治疗慢性重度心衰的疗效研究[J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(8): 942-945.
- [12] Berghaus T M, Kutsch J, Faul C, et al. The association of N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide with hemodynamics and functional capacity in therapy-naive precapillary pulmonary hypertension: results from a cohort study[J]. *Bmc Pulm Med*, 2017, 17(1): 167-173.
- [13] 骆志鹏, 黄海荣, 王天文. 重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的近期效果观察[J]. *广东医科大学学报*, 2017, 35(1): 36-38.
- [14] Tahara T, Mori K, Mochizuki M, et al. Tolvaptan is effective in treating patients with refractory ascites due to cirrhosis[J]. *Biom Repo*, 2017, 10(7): 558-562.