

重组人脑利钠肽对急性 ST 段抬高型心肌梗死再灌注后早期心律失常患者治疗效果及保护作用分析

卫展扬¹, 苏少辉¹, 林玉萍¹, 曾 国^{2*}

(1. 东莞市人民医院心血管内科, 广东 东莞 523000; 2. 南华大学医学部)

摘要: **目的** 观察重组人脑利钠肽(rhBNP)对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)再灌注后早期心律失常患者治疗效果及保护作用。 **方法** 选择本院行直接经皮冠脉介入治疗术(PCI)的急性 STEMI 患者 68 例患者,随机分为两组,每组各 34 例。对照组给予常规药物治疗,观察组在对照组基础上 PCI 术前 30min 给予 rhBNP。记录两组再灌注心律失常发生率,PCI 术前及术后 72 天测定血浆脑利钠肽(BNP)及血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6(IL-6)、肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB),术后 24 h 内及术后 3 个月测定超声心动图测定左室舒张末期直径(LVEDd)、射血分数(EF)。 **结果** 用药后,与对照组相比,观察组窦性心动过缓、室性心动过速、二度以上房室传导阻滞、窦性停搏、频发室早发生率显著降低;术后,与对照组比较,BNP、CK-MB、CRP、TNF- α 、IL-6 显著降低,LVEDd 减小,EF 显著增高。 **结论** rhBNP 可有效抑制心室重构,抑制炎症水平过度升高,保护心功能。

关键词: ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠脉介入治疗术; 重组人脑利钠肽; 再灌注心律失常

中图分类号:R541.7 文献标识码:A

Analysis of curative and protective effects of rhBNP patients with early arrhythmia after reperfusion of acute ST elevation myocardial infarction

WEI Zhanyang, SU Shaohui, LIN Yuping

(Department of cardiology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To explore the curative effect and protective effect of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) in patients with early arrhythmia after reperfusion of acute ST elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods Sixty-eight patients with acute STEMI who were treated by direct percutaneous coronary intervention (PCI) in our hospital were randomized into two groups with 34 cases in each group. The control group was treated with routine drugs while the observation group, based on the treatment in the control group, was treated with rhBNP at 30min before PCI, intravenous administration of rhBNP. The incidence rates of reperfusion arrhythmias in both groups were recorded. Before PCI and at 72 day after PCI, plasma brain natriuretic peptide (BNP), serum C reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) were determined. At 24 hours and 3 months after operation, the left ventricular end diastolic diameter (LVEDd) and ejection fraction (EF) were determined by echocardiogram. **Results** Compared to the control group, the incidence rates of sinus bradycardia, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, grade two atrioventricular block, sinus arrest and frequent ventricular premature beat in the observation group were lower. The BNP and CK-MB of the observation group after operation were lower than that in the control group. The LVEDd, CRP, TNF- α and IL-6 in the observation group after operation was lower while EF was higher. **Conclusion** RhBNP may effectively inhibit ventricular remodeling, the excessive increase of inflammatory level, protect cardiac heart function.

Key words: ST elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; brain natriuretic peptide; reperfusion arrhythmia

收稿日期:2016-10-20;修回日期:2017-02-24

基金项目:东莞市区域性急性心肌梗死现代救治体系的构建(2015108101022)

* 通讯作者, E-mail: 1317575106@qq.com.

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 占急性冠状动脉综合征的 29%~47%, 经皮冠脉介入治疗术 (PCI) 是临床治疗急诊再灌注时间窗内 STEMI 患者的首选方案, 利于早期开通梗死相关血管, 促使心肌血复流, 减少心肌梗死面积, 保护心功能^[1]。然而, 介入治疗后易导致再灌注损伤, 据了解, 再灌注心律失常的发生率为 50%~80%, 以短暂的加速性室性自主心律失常最为常见^[2]。再灌注心律失常的发生机制为缺血心肌血流再灌注时, 受中性粒细胞激活、氧自由基增多、微血管损伤的影响, 易致电解质紊乱, 儿茶酚胺分泌增加, 环磷酸腺苷水平升高, 可能引起再灌注心律失常, 影响疾病预后。因此, 临床应重视对 STEMI 患者再灌注心律失常的防治, 预防恶性心脏事件。重组人脑利钠肽 (rhBNP) 对心肌缺血大鼠再灌注损伤有保护作用, 但关于 rhBNP 对 STEMI 患者再灌注心律失常的预防作用的报道较少。对此, 本文探讨 rhBNP 对 STEMI 患者再灌注心律失常的发生率的影响及作用机制, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月~2015 年 6 月医院直接行 PCI 治疗的 STEMI 患者 68 例作为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 各 34 例。观察组中, 男性 21 例, 女性 13 例, 年龄 42~75 岁, 平均 (62.48±3.58) 岁; 发病至 PCI 时间 50 min~10 h, 平均 (4.81±1.33) h; 合并疾病: 15 例高血压, 7 例糖尿病。对照组中, 男性 19 例, 女性 15 例, 年龄 40~76 岁, 平均 (61.58±4.03) 岁; 发病至 PCI 时间 40 min~9 h, 平均 (4.47±1.08) h; 合并疾病: 18 例高血压, 8 例糖尿病。两组患者性别、年龄、发病至 PCI 时间、合并疾病比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准 ①符合 2010 年中华医学会心血管病学分会提出的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[3] 中拟定的 STEMI 诊断标准; ②发病至 PCI 开始时间 <12 h; ③选择性冠状动脉造影 (CAG) 显示梗死相关动脉血流分级为 0~1 级; ④入院前心电图证实无心律失常; ⑤经医院伦理委员会通过, 患者及家属了解并自愿签署知情同意书。排除标准: ①急性非 ST 段抬高型心肌梗死; ②严重肝肾功能障碍、心源性休克; ③ PCI 手术禁忌症, 或 PCI 术前已行溶栓治疗; ④合并急慢性感染、自身免

疫性疾病、活动性出血、恶性肿瘤、血液系统疾病、凝血功能障碍; ⑤血流动力学不稳定; ⑥近期手术史或外伤史。中途退出标准: 用药后出现异常, 如血压急性降低、室速、血肌酐升高等不能耐受患者。

1.3 治疗方法 所有研究对象均行 PCI 术治疗, 术前均给予阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 600 mg 口服。对照组术前及术后给予抗血小板、调脂、 β 受体阻滞剂等常规治疗。观察组在对照组基础上 PCI 术前 30 min 给予 rhBNP 治疗, 90 s 内静脉给予 rhBNP 负荷剂量 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 随后以 0.007 5 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 持续静脉泵入 48 h。所有研究对象均密切监测心律、血压等。

1.4 观察指标 ①入院时均行心电图检查, 介入术中及术后 72 h 维持心电监护, 记录再灌注心律失常的发生率, 包括窦性心动过缓、心室颤动、二度以上房室传导阻滞、窦性停搏、频发室早。②术前及术后 72 h 行空腹静脉采血, 测定采用酶联免疫吸附法测定脑利钠肽 (BNP)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6), 测定肌酸磷酸激酶同工酶 (CK-MB); ③术后 24 小时内及术后 30d 均行超声心动图检测, 测量左室舒张末期直径 (LVEDd)、射血分数 (EF)。

1.5 统计学方法 采用统计学软件 SPSS19.0 中处理数据, 计数资料采用 (%) 表示, 行 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后再灌注心律失常发生率比较 用药后, 观察组 34 例患者中, 有 5 例患者出现低血压而退出观察。观察组窦性心动过缓、室性心动过速、心室颤动、二度以上房室传导阻滞、窦性停搏、频发室早发生率低于对照组, 差异有显著性 ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 两组手术前后 BNP、CK-MB 比较 两组术前 BNP、CK-MB 比较差异无显著性 ($P>0.05$), 两组术后 BNP 升高、CK-MB 下降, 与术前比较差异有显著性 ($P<0.05$); 观察组术后 BNP、CK-MB 低于对照组, 差异有显著性 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组手术前后超声心电图指标比较 两组术后 24 小时内 LVEDd、EF 比较, 差异无显著性 ($P>0.05$), 两组术后 30 天 LVEDd 下降, EF 上升, 同组

表 1 两组术后再灌注心律失常发生率比较(n,%)

组别	n	窦性心动过缓	室性心动过速	心室颤动	二度以上房室传导阻滞	窦性停搏	频发室早
观察组	29	4(13.79)	5(17.24)	1(3.45)	2(6.89)	3(10.34)	9(31.03)
对照组	34	18(52.94)	20(64.52)	6(17.65)	9(26.47)	12(35.29)	22(64.71)
χ^2		10.903	10.225	4.017	5.314	4.745	8.5
P		0.001	0.001	0.04	0.021	0.029	0.004

手术后 24 小时和 30 天差异有显著性($P<0.05$);观察组术后 LVEDd 低于对照组,EF 高于对照组,差异有显著性($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组手术前后 BNP、CK-MB 比较

组别	n	观察时间	BNP(pg/mL)	CK-MB(U/L)
观察组	29	术前	151.26±24.71	69.63±8.22
		术后	213.6±102.21 ^{ab}	31.85±5.61 ^{ab}
对照组	34	术前	146.38±19.22	66.29±9.64
		术后	330.1±113.91 ^a	36.37±7.20 ^b

与术前比较,a; $P<0.05$;与对照组术后比较,b; $P<0.05$

表 3 两组手术前后超声心电图指标比较

组别	n	观察时间	LVEDd(mm)	EF(%)
观察组	29	术后 24 h	58.64±5.06	45.09±7.23
		术后 30 天	48.67±4.09 ^{ab}	56.52±8.07 ^{ab}
对照组	34	术后 24 h	57.22±6.31	44.18±6.38
		术后 30 天	52.33±5.25 ^a	50.17±7.22 ^a

与术前比较,a; $P<0.05$;与对照组术后比较,b; $P<0.05$

2.4 两组手术前后炎症因子比较 两组术前 CRP、TNF- α 、IL-6 比较差异无显著性($P>0.05$),两组术后 CRP、TNF- α 、IL-6 均上升,同组干预前后比较,差异有显著性;观察组术后 CRP、TNF- α 、IL-6 低于对照组,差异有显著性($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组手术前后炎症因子比较

组别	n	观察时间	CRP(mg/L)	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)
观察组	29	术前	17.36±4.95	23.49±4.57	21.59±2.58
		术后	24.85±6.30 ^{ab}	37.54±8.19 ^{ab}	28.16±4.11 ^{ab}
对照组	34	术前	18.21±5.28	25.51±5.65	20.06±3.12
		术后	34.75±5.97 ^a	49.82±9.26 ^a	42.68±5.21 ^a

与术前比较,a; $P<0.05$;与对照组术后比较,b; $P<0.05$

3 讨 论

急性 STEMI 是由冠状动脉血栓或易损斑块破裂导致血管腔闭塞,使得心肌灌注中断或减低,导致

心肌细胞缺血或坏死。PCI 是临床治疗急性 STEMI 的首选方案,可促使相关梗死动脉再通,重建心肌灌注,缩小梗死面积,保护心功能。然而,临床中发现,部分急性 STEMI 患者心肌缺血再灌注时,往往会伴随再灌注损伤。再灌注心律失常是缺血心肌再灌注损伤的一种,推测与氧自由基增多、中性粒细胞激活、细胞内钙离子超载、心肌缺血持续时间、心肌梗死面积等有关,若治疗不当,部分可发展为恶性心律失常,危及生命^[4]。

BNP 以心室分泌为主,具有扩张血管、抑制肾上腺皮质释放、阻断肾素—血管紧张素—醛固酮系统、参与血压调节、抑制血管平滑肌增生等多种生理作用。一旦心肌受损,心肌内储存的 BNP 前体释放并转化为有活性的 BNP。饶志荣,等^[5]研究发现,BNP 水平与心肌梗死程度也存在一定相关性,挽救濒死心肌后,BNP 水平会明显下降。多项研究报告,BNP 常用于心力衰竭诊断中^[6]。近年来,随着临床的深入研究,发现 BNP 在抑制心室重塑中有积极作用。CK-MB 主要有心肌细胞分泌,骨骼肌、脑组织等也可分泌,是反应心肌损伤程度的指标,与心脏不良事件的发生有一定关系。超声心动图是评估心脏功能的重要指标,便于临床检测心功能变化。有研究指出,LVEDD、EF 对梗死后心律失常的发生有预测意义^[7]。

研究报告,多数急性 STEMI 会伴随炎症水平升高,可能与心肌缺血导致心肌细胞坏死,炎症细胞浸润,并释放大量的促炎性因子有关^[8]。CRP、TNF- α 、IL-6 属于炎症标志物,其中 CRP 是一种急性时相蛋白质,正常生理状态下,CRP 水平较低;一旦病理状态,CRP 水平会明显升高,是反应机体炎症反应的重要指标。TNF- α 为一种多功能炎症因子,可参与炎症、细胞坏死形成,还能诱导血管内皮素产生导致血管壁损伤。IL-6 主要由激活的炎症细胞分泌,属于炎症细胞分化的重要调节因子,可促使激活的巨噬细胞分化和浸润,上调黏附分子,加重炎症反应。马晶茹,等^[9]研究指出,急性 STEMI 患者术后炎症因子进一步增高,可能加重再灌注损伤。

Saeed, 等^[10]研究指出, 缺血心肌再灌注后, 梗死部位的炎症反应会进一步加重, 导致血管内皮损伤, 造成冠脉血流降低, 出现无复流现象, 加重心肌电生理的不均一性, 继而导致再灌注心律失常。因此, 临床应重视对直接行 PCI 治疗的 STMEI 患者术后炎症水平的控制, 减轻再灌注损伤程度。

rhBNP 是一种通过重组 DNA 技术合成的生物制剂, 与内源性脑利钠肽具有相同的氨基酸组成和排列, 有相似的空间结构和生物活性。静脉给予 rhBNP 后可迅速与利钠肽受体结合, 具有抗张动脉血管、减轻心脏负荷、增加心输出量、抗纤维化、抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统等作用, 能够改善患者血流动力学, 减轻心肌细胞纤维化, 抑制心脏重塑^[11]。多项研究证实, rhBNP 在改善心肌缺血再灌注损伤方面有积极作用^[12]。董少元, 等^[13]研究发现, rhBNP 可减轻由心肌梗死再灌注造成的恶性心律失常。本组研究中, 观察组再灌注心律失常的发生率低于对照组, 观察组 BNP、CK-MB、CRP、TNF- α 、IL-6 低于对照组, LVEDd 低于对照组, EF 高于对照组, 说明 rhBNP 可降低急性 STMEI 患者 PCI 术后炎症水平, 保护心功能, 降低再灌注心律失常发生率。

综上所述, rhBNP 可降低急性 STMEI 患者 PCI 术后再灌注心律失常发生率, 可能与炎症水平降低、心肌再灌注损伤减轻、心肌保护作用有关。

参考文献:

[1] 杨宁, 司定然, 商惠萍, 等. PCI、CCU 对治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的临床意义[J]. 医学临床研究, 2015, 32(12): 2362-2365.
[2] 王文龙. 胺碘酮对急性心肌梗死溶栓术后再灌注心律失常的防治作用[J]. 河北医学, 2016, 22(7): 1162-1163.

[3] 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, 2010, 38(8): 675-690.
[4] 吴炎. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术中再灌注心律失常的临床分析[J]. 中国医药科学, 2012, 2(13): 188-188.
[5] 饶志荣, 方快发, 刘文兵, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死介入治疗对脑利钠肽及心室重构的影响[J]. 海南医学, 2013, 24(7): 946-948.
[6] 周明俊, 库洪希, 李振龙, 等. 冠心病心绞痛患者血清 hs-CRP 和 BNP 水平的变化及临床意义[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2015, 12(1): 93-95.
[7] 安佰富, 张广成, 张雪莲, 等. 重组人脑利钠肽对 ST 段抬高型心肌梗死再灌注损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(22): 5582-5584.
[8] 邓志华, 袁勇, 冯力, 等. 重组人脑利钠肽对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心功能及炎症因子的影响[J]. 中国医药导报, 2012, 9(30): 54-55.
[9] 马晶茹, 金霞, 谭力力, 等. 急性广泛前壁心梗患者介入手术中和术后重组人脑利钠肽干预的研究[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(7): 602-605.
[10] Saeed SA, Waqar MA, Zubairi AJ, et al. Myocardial ischaemia and reperfusion injury: reactive oxygen species and the role of neutrophil [J]. JCPSP, 2005, 15(8): 507-14.
[11] 阮秋香, 王安才. rhBNP 对老年收缩期心力衰竭早期血浆 BNP 水平的影响[J]. 临床误诊误治, 2011, 24(6): 19-21.
[12] 王丽, 赵学忠, 于晓风, 等. 重组人脑利钠肽对大鼠实验性心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(6): 813-815.
[13] 董少元, 李学信, 屈艳玲. 重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死再灌注心律失常的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(10): 1178-1179.

(本文编辑: 秦旭平)