

左西孟旦联合 rh-BNP 对脓毒症致急性心力衰竭患者 心功能及细胞凋亡蛋白的影响分析

刘红娟

(河北省石家庄市第一医院重症医学科, 河北 石家庄 050000)

摘要: 分析左西孟旦联合重组人脑利钠肽(rh-BNP)治疗脓毒症致急性心力衰竭患者疗效及作用机制。130例脓毒症致急性心力衰竭患者均接受抗感染、强心、利尿等基础治疗措施。对照组($n=65$)患者在基础治疗的基础上给予左西孟旦联合多巴酚丁胺治疗,观察组($n=65$)患者在基础治疗的基础上给予左西孟旦联合 rh-BNP 治疗。结果显示两组患者经治疗后左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)均显著降低而射血分数(LVEF)均显著升高($P<0.05$),Bax 及 Caspase3 均显著降低而 Bcl2 明显升高($P<0.05$),心肌酶谱 LDH、CK-MB 及 CK 均显著降低($P<0.05$)。与对照组患者相比,观察组患者的上述指标变化更显著($P<0.05$)。两组患者的总不良反应发生率比较,差异无显著性($P>0.05$)。左西孟旦联合 rh-BNP 对脓毒症致急性心力衰竭患者心功能及心肌酶谱有显著的改善作用,且能明显调控异常的细胞凋亡蛋白表达。

关键词: 左西孟旦; 重组人脑利钠肽; 脓毒症; 急性心力衰竭; 心功能; 细胞凋亡蛋白

中图分类号:R631

文献标识码:A

Effect of levosimendan combined with rh-BNP on cardiac function and apoptotic protein in patients with sepsis-induced acute heart failure

LIU Hongjuan

(Department of Critical Care Medicine, Hebei Shijiazhuang First Hospital,
Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

Abstract: To investigate the effects of levosimendan combined with recombinant human brain natriuretic peptide (rh-BNP) on cardiac function and its effects on apoptotic protein levels in patients with sepsis-induced acute heart failure. 130 patients with acute heart failure received basic treatment measures including anti-infection, cardiotoxic therapy and diuresis. The control group patients ($n=65$) were treated with levosimendan combined with dobutamine on the basis of basic treatment. The observation group patients ($n=65$) were treated with levosimendan combined with rh-BNP on the basis of basic treatment. The results showed that the levels of LVEDD and LVESD were significantly decreased and the levels of LVEF were significantly increased in both groups ($P<0.05$) after treatment. The expression of Bax and Caspase 3 were decreased significantly while Bcl2 increased significantly ($P<0.05$) after treatment. LDH, CK-MB and CK of myocardium were significantly decreased ($P<0.05$) after treatment. Compared with the control group, these changes of the above indexes in the observation group were more significant ($P<0.05$). There was no statistical difference in the incidence of total adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). Levosimendan combined with rh-BNP can significantly improve cardiac function and myocardial enzymes in patients with sepsis-induced acute heart failure, and can significantly regulate abnormal apoptotic protein expression.

Key words: levosimendan; recombinant human brain natriuretic peptide; sepsis; acute heart failure; cardiac function; apoptotic protein

病引起的心室充盈以及射血能力下降的临床综合征,而脓毒症患者,尤其是老年脓毒症患者由于年龄、基础性疾病和器官功能的减退,极易发生心力衰竭^[2]。脓毒症致急性心力衰竭患者一旦治疗不及时,容易给患者造成严重的后果,甚至引起死亡。左西孟旦为钙离子增敏剂,可直接与肌钙蛋白结合发挥治疗心力衰竭的作用,能够增强心肌收缩力、增加心输出量、降低心肌耗氧量,但对心率和血压无明显不利影响,适用于传统治疗疗效不佳,并且需要增加心肌收缩力的急性失代偿心力衰竭的治疗^[3-4];重组人脑利钠肽可与体内利钠肽受体结合,升高环鸟苷酸水平、舒张平滑肌,用于急性失代偿心力衰竭患者的静脉治疗^[5-6]。本文分析左西孟旦联合重组人脑利钠肽(rh-BNP)对脓毒症致急性心力衰竭患者心功能及细胞凋亡蛋白的影响作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以本院 2016 年 1 月至 2018 年 12 月期间收治的脓毒症致急性心力衰竭患者为研究对象。纳入标准:所有患者均符合脓毒症诊治指南中关于脓毒症及脓毒症休克的诊断标准;所有研究对象均符合《心力衰竭国内外指南》中关于心力衰竭的诊断标准,且临床诊断为脓毒症引起;患者心功能分级为 III-IV 级;左心室射血分数(LVEF) $<50\%$;所有患者均知情同意并符合医院伦理委员会要求。排除标准:左西孟旦或 rh-BNP 药物过敏患者;并发恶性肿瘤患者;严重的肾脏或肝脏功能患者;严重的代谢系统疾病患者;中途退出或不同意本研究患者。130 例研究对象均接受抗感染、强心、利尿等基础治疗措施。对照组($n=65$)患者在基础治疗的基础上给予左西孟旦联合多巴酚丁胺治疗,观察组($n=65$)患者在基础治疗的基础上给予左西孟旦联合 rh-BNP 治疗。对照组患者中男 32 例,女 33 例,年龄 63~75 岁,平均(69.7±7.6)岁,其中心功能分级为 III 级患者 26 例,IV 级患者 39 例,观察组中男 34 例,女 31 例,年龄 63~77 岁,平均(69.3±8.8)岁,其中心功能分级为 III 级患者 28 例,IV 级患者 37 例。两组研究对象在性别比例、年龄分布及心功能的分级等一般资料方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

130 例研究对象均根据指南接受补液、抗感染、强心、利尿等基础治疗措施。对照组($n=65$)患者

在基础治疗的基础上给予左西孟旦($12\ \mu\text{g}/\text{kg}$,静脉滴注,同时根据患者的耐受情况给予每分钟 $0.2\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉泵入维持治疗,维持 24 h)联合多巴酚丁胺(初始剂量每分钟 $2\ \mu\text{g}/\text{kg}$,维持剂量每分钟 $0.2\ \mu\text{g}/\text{kg}$,维持 24 h)治疗。观察组($n=65$)患者在基础治疗的基础上给予左西孟旦($12\ \mu\text{g}/\text{kg}$,静脉滴注,同时根据患者的耐受情况给予每分钟 $0.2\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉泵入维持治疗,维持时间为 24 h)联合 rh-BNP($0.5\ \text{mg}$ 加入 50 mL 生理盐水中静脉滴注,初始剂量为 $1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$,每分钟 $0.0075\ \mu\text{g}/\text{kg}$,静脉泵入维持)治疗。

1.3 观察指标及方法

观察两组患者治疗前后心功能的变化:包括左室舒张末期内径(LVDD)、左室收缩末期内径(LVSD)和左室射血分数(LVEF)。酶联免疫吸附测定法分析患者治疗前后细胞凋亡蛋白 Bax(检测试剂盒购自 R&D 公司)、Bcl2(检测试剂盒购自 R&D 公司)及 Caspase3(检测试剂盒购自 Abcam 公司)的表达变化。血清中心肌酶(LDH、CK 及 CK-MB)水平检测采用全自动生化分析仪进行。检测试剂均购自罗氏,检测过程均按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计分析

应用 SPSS21.0 统计软件进行分析。计量资料采用平均数±标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料采用百分比表示,两组间比较采用卡方检验。以 $P<0.05$ 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的变化

两组患者经治疗后 LVEDD、LVESD 均显著降低而 LVEF 均显著升高($P<0.05$),且与对照组患者相比,观察组患者的上述指标变化更显著($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后细胞凋亡蛋白的表达变化

两组患者经治疗后 Bax 及 Caspase3 均显著降低而 Bcl2 明显升高($P<0.05$),且与对照组患者相比,观察组患者的上述指标变化更显著($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后心肌酶谱变化分析

两组患者经治疗后心肌酶谱 LDH、CK-MB 及 CK 均显著降低($P<0.05$),且与对照组患者相比,观察组患者的上述指标变化更显著($P<0.05$),见表 3。

表1 两组患者治疗前后心功能的变化

组别	LVEDD (mm)		LVESD (mm)		LVEF (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60.4±6.54	54.6±5.46 ^a	46.8±5.43	40.4±4.33 ^a	41.3±3.43	45.6±5.44 ^a
观察组	60.9±7.12	49.8±6.45 ^{ab}	47.1±6.12	38.7±3.90 ^{ab}	41.5±4.54	48.7±4.34 ^{ab}

与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ ($n = 65$)

表2 两组患者治疗前后细胞凋亡蛋白的表达变化

组别	Bax (ng/mL)		Bcl2 (ng/mL)		Caspase3 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3.98±0.84	2.45±0.71 ^a	3.65±0.65	4.45±0.74 ^a	3.31±0.78	2.87±0.90 ^a
观察组	3.82±0.74	2.12±0.44 ^{ab}	3.66±0.90	5.23±0.78 ^{ab}	3.26±0.69	2.22±0.68 ^{ab}

与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ ($n = 65$)

表3 两组患者治疗前后心肌酶谱变化分析

组别	LDH (U/L)		CK-MB (U/L)		CK (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	269.3±12.4	200.4±17.6 ^a	59.3±5.22	30.3±4.11 ^a	210.5±21.9	187.4±15.3 ^a
观察组	271.5±21.6	156.5±19.6 ^{ab}	60.2±7.32	18.3±2.32 ^{ab}	213.6±17.9	152.5±4.44 ^{ab}

与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ ($n = 65$)

2.4 两组患者治疗后不良反应发生情况

两组患者的不良反应包括头痛、低血压和恶心等,但总不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表4。

表4 两组患者治疗后不良反应发生情况 (例,%)

组别	头痛	低血压	恶心	不良反应发生
对照组	2(3.1)	1(1.5)	2(3.1)	5(7.7)
观察组	1(1.5)	2(3.1)	3(4.6)	6(9.2)
χ^2				0.765
P				>0.05

($n = 65$)

3 讨论

脓毒症是感染导致的全身炎症反应综合征,可由全身任何部位感染引起。急性心力衰竭是脓毒症的常见并发症,患者临床表现为左心室收缩功能障碍和心输出量降低。脓毒症致急性心力衰竭的具体机制尚不明确,但临床上患者的死亡率高,应引起足够的重视。

慢性心力衰竭采用冻干重组人脑利钠肽联合卡维地洛治疗,能有效改善心功能,抑制心室重构,减少不良心脏事件^[7],在缺血性心力衰竭患者治疗过程中重组人脑利钠肽能明显降低患者的外周血

管阻力^[8]。rh-BNP 治疗青中年急性心肌梗死合并心力衰竭、改善心功能和呼吸功能与其调节患者心肌酶的异常有一定的相关性^[9]。重组人脑利钠肽辅助治疗老年心力衰竭比硝酸甘油能更好地改善脑利钠肽、血肌酐水平,降低左心室收缩末期内径,增加左心室射血分数^[10],且 rh BNP 联合左西孟旦治疗效果明显,能有效改善患者左心室功能^[11]。在心力衰竭患者中脑利钠肽水平与患者的心室容积和压力负荷具有正相关性;心室肌合成的脑利钠肽能够抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统以及交感神经兴奋,拮抗内皮素系统,发挥扩张全身经脉和肺动脉及利尿的作用。心肌酶水平可有效提示心脏的损害程度,对全面、科学、有效的评估患者病情具有重要的参考价值。本研究中患者经治疗后心功能及心肌酶谱异常均得到明显的改善,提示左西孟旦联合 rh-BNP 对脓毒症致急性心力衰竭患者心功能及心肌酶谱有显著的改善作用。左西孟旦为钙离子增敏剂,能够通过直接与肌钙离子结合、增强心肌收缩力发挥作用,而此过程不影响患者的心肌耗氧量及心率。同时,左西孟旦具有较强的扩血管作用,尤其是外周血管扩张,进而降低心脏前负荷,改善心力衰竭。这可能是本研究中患者经治疗后 LVEDD、LVESD 均显著降低而 LVEF 均显著升高的机制。另外,左西孟旦具有磷酸二酯酶抑制作用,通过提高心肌细胞中 cAMP 水平发挥正性肌力

作用,这是改善患者心肌收缩舒张功能及射血分数异常的重要机制。人脑利钠肽为内源性多肽,通过与人体特异性的利钠肽受体结合后升高体内 cGMP 浓度。cGMP 为细胞内第二信使,具有扩张血管、减低动脉压和心脏前后负荷的药理活性。同时,重组人脑利钠肽可以拮抗心肌纤维和心肌细胞的内皮素和醛固酮及去甲肾上腺素系统,增加血管通透性,降低外周循环阻力。这也是本研究中患者心功能改善的重要原因。

细胞凋亡过程与心力衰竭和脓毒症的病理学过程密切相关,且可能是药物干预治疗的潜在途径^[12-13]。已有的研究证实黄芪甲苷能够明显改善心力衰竭大鼠心脏功能及血流动力学指标与其抑制心肌细胞凋亡有关^[14]。桂枝甘草汤能有效保护冠脉结扎致心力衰竭大鼠心肌功能,其作用机制可能与其抗脂质氧化,清除氧自由基进而抑制细胞凋亡过程有关^[15]。同时,比索洛尔能使心衰大鼠心功能得到显著好转,其机制可能与抑制细胞凋亡及相关蛋白表达有关^[16]。艾灸可以改善 CHF 大鼠心肌损伤也是通过降低 Bax、Fas、FasL 蛋白表达,上调 Bcl-2 表达实现的^[17]。同时,预先给予血必净注射液对脓毒症大鼠心肌细胞凋亡具有保护作用与血必净注射液能够降低心肌细胞氧化损伤、减少心肌细胞凋亡有关^[18]。心血管疾病通常最终会导致心力衰竭并引起心肌损伤,心室泵血和充盈功能的低下。而细胞凋亡是心力衰竭发病的重要环节。心力衰竭患者通常存在明显的心肌细胞过度凋亡和小血管平滑肌重塑及血管细胞凋亡现象。本研究中患者经治疗后心功能明显改善,而促凋亡蛋白均显著降低而抑制凋亡蛋白水平明显升高,提示左西孟旦联合 rh-BNP 对脓毒症致急性心力衰竭患者的改善作用可能与调控患者体内异常的细胞凋亡蛋白表达有关。左西孟旦为钙离子增敏剂,在其直接改善心功能的作用的基础上也能有效抑制细胞的凋亡。同时,左西孟旦提供心肌细胞中 cAMP 水平、调节第二信使的同时也抑制了细胞内凋亡信号的转导过程。重组人脑利钠肽可以拮抗心肌纤维和心肌细胞的内皮素和醛固酮及去甲肾上腺素系统,降低细胞凋亡的发生。

参考文献:

[1] 兰蕴平,于佳,刘蓉安,等.左西孟旦在脓毒症诱导急性心力衰竭患者中的应用研究[J].实用药物与临床,2018,21(12):1369-72.

[2] 彭小静,朱海东,喻欣.小剂量左西孟旦治疗老年脓毒症急性左心衰患者的临床观察[J].实用临床医药杂志,2015,19(17):145-6.

[3] 何浪,陈志平,陈宇宁,等.左西孟旦治疗老年扩张型心肌病合并肾功能不全患者的疗效和安全性分析[J].浙江医学,2019,41(4):359-61.

[4] 陈桐,沈敏.左西孟旦和米力农治疗对心力衰竭患者血管内皮因子、心室重构及心功能的影响[J].标记免疫分析与临床,2019,26(2):269-72.

[5] 王方明,刘秀丽.冻干重组人脑利钠肽对行经皮冠状动脉介入治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(2):25-9.

[6] 潘灵爱,黄晓波.左西孟旦联合重组人脑利钠肽治疗脓毒症心功能障碍的疗效及其对短期预后的影响[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(1):104-7.

[7] 陈旭杰.冻干重组人脑利钠肽联合卡维地洛对慢性心力衰竭患者 LVEF 及血清 BNP 水平的影响[J].北方药学,2019,16(4):79-80.

[8] 林明宽,刘浩,梁柳丹,等.无创血流动力学监测评价心脉隆注射液和冻干重组人脑利钠肽治疗缺血性心力衰竭的临床效果[J].中国医药,2019,1(1):18-21.

[9] 李柏林,邹育明,梁明俊,等.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[J].广东医科大学学报,2018,36(6):660-3.

[10] 于安石.重组人脑利钠肽辅助治疗老年心力衰竭的疗效及其对心功能指标的影响[J].广西医学,2018,40(24):2914-6.

[11] 李静,高天林,宋辉.重组人脑利钠肽联合左西孟旦对射血分数保留性心力衰竭患者左心室功能的影响[J].安徽医学,2018,39(12):1510-3.

[12] 戴榕,王超,周军,等.硫氢化钠对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及凋亡相关蛋白表达的影响[J].岭南心血管病杂志,2018,24(5):581-5.

[13] 赵婉君,张琪,杨冰心,等.缬沙坦对脓毒症大鼠心肌细胞凋亡的影响[J].精准医学杂志,2018,33(4):365-9.

[14] 李昌盛,戴河柳,杨贤义,等.黄芪甲苷对心力衰竭模型大鼠心肌细胞凋亡及 P-Cx43 表达影响的实验研究[J].临床和实验医学杂志,2018,17(12):1233-7.

[15] 申冬冬.桂枝甘草汤对心力衰竭大鼠心肌凋亡及心肌细胞 TGF-β1、ICAM-1 表达的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(4):932-5.

[16] 郭丽,邓萌.比索洛尔对心力衰竭大鼠 IL-10、IL-18、细胞凋亡及相关蛋白表达的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2018,39(6):632-4.

[17] 李丹,李庆玲,马强,等.艾灸对慢性心力衰竭大鼠心室质量指数及心肌组织凋亡相关蛋白表达水平的影响[J].针刺研究,2018,43(2):80-5.

[18] 孟繁魁,刘勇,罗泽坤,等.血必净注射液对脓毒症大鼠心肌细胞凋亡保护作用的机制研究[J].中国中医急症,2019,28(3):418-21.

(本文编辑:蒋湘莲)