

尼可地尔联合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的研究

甘玉虎

(河南省息县中心医院心内科 息县 464300)

摘要:目的:观察尼可地尔联合重组人脑利钠肽对急性心力衰竭 APACHE II 评分及血清胱抑素 C、可溶性 ST2 受体、脑钠肽表达作用。方法:选择 2018 年 2 月~2020 年 5 月收治的急性心力衰竭患者 102 例,按照随机数字表法分为 A 组和 B 组各 51 例。A 组患者采用尼可地尔联合重组人脑利钠肽治疗,B 组患者单用重组人脑利钠肽治疗。观察治疗前及治疗 24 h 后心功能指标(左心室舒张末内径、左心室收缩末内径、左心室射血分数、急性危重病健康状况、APACHE II 危重病评分系统表)以及血清胱抑素 C、可溶性 ST2 受体、脑钠肽水平。观察并记录治疗期间两组患者发生头痛、恶心、耳鸣、胃肠反应等药物不良反应例数。结果:治疗 24 h 后,两组患者左心室射血分数均较治疗前显著升高,且 A 组高于 B 组($P<0.05$);两组左心室舒张末内径、左心室收缩末内径、APACHE II 评分均较治疗前显著下降,且 A 组低于 B 组($P<0.05$);两组患者血清胱抑素 C、可溶性 ST2 受体、脑钠肽水平均较治疗前显著降低,且 A 组低于 B 组($P<0.05$);治疗期间两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:尼可地尔联合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭可明显改善患者心功能,缓解心室重构,且药物安全性较好,对患者预后康复有利。

关键词:急性心力衰竭;尼可地尔;心功能;重组人脑利钠肽

中图分类号:R541.61

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.06.005

急性心力衰竭(AHF)是由于心脏突发性结构、功能异常,局部心肌组织因心排血量骤然变化引起的灌注不足和急性淤血综合征。临床治疗 AHF 常以防止和延缓心衰发展为目标,缓解临床症状,改善长期预后^[1]。重组人脑利钠肽(rhBNP)与心室肌细胞分泌的内源性多肽较为相似,两者均具有相同氨基酸序列,因此具有相同机制,常用于治疗因活动呼吸困难的代偿性 AHF。尼可地尔作为改善微循环与组织缺血性效果显著的药物广泛应用于临床,但目前对于尼可地尔联合 rhBNP 治疗 AHF 的研究报告较为少见,本研究观察尼可地尔联合 rhBNP 对 AHF 患者心功能改善效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2018 年 2 月~2020 年 5 月收治的 AHF 患者 102 例,按照随机数字表法分为 A 组和 B 组各 51 例。A 组男 23 例,女 28 例;年龄 49~68 岁,平均(58.26±8.12)岁;美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级 II 级 31 例,III 级 20 例;其中冠心病 33 例,冠心病合并高血压 18 例。B 组男 24 例,女 27 例;年龄 49~68 岁,平均(58.34±8.51)岁;NYHA 心功能分级 II 级 30 例,III 级 21 例;其中冠心病 29 例,冠心病合并高血压 22 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。入组标准:符合《急性心力衰竭诊断与治疗标准》中 AHF 诊断标准^[2];心功能分级为 II~III 级;左室射血分数(LVEF)为 30%~40%。排除标准:对本研究药物过敏或严重过敏体质;伴有增加病死率性疾病,如心源性休克或明显严重感染等;合并其他免疫、血液类系统疾病或恶性肿瘤。患者及其家属均已知晓病情及治疗研究方案,签署知情同意后正

式纳入研究。

1.2 治疗方法 所有患者入院均给予常规检查并根据检查结果给予吸氧、血管紧张素、利尿剂等对症治疗。B 组患者采用注射用重组人脑利钠肽(国药准字 S20050033)治疗,首次静脉冲击剂量为 1.5 μg/kg,将 0.5 mg rhBNP 加入 0.9%氯化钠溶液稀释,取相应 1.5 μg/kg 浓度稀释液静脉推注,余液根据 0.007 5 μg/(kg·min)静脉泵入,随后给予维持量持续泵入 24 h,期间密切关注患者生命体征。A 组患者 rhBNP 用法用量同 B 组,加用注射用尼可地尔(国药准字 H20120069),以 4 mg 静脉推注,后维持 6 mg/h 静脉滴注 24 h,给药期间密切关注患者生命体征。

1.3 指标检测方法 治疗前及治疗 24 h 后两组患者心功能指标[左心室舒张末内径(LVEDd)、左心室收缩末内径(LVESd)、左心室射血分数(LVEF)]采用彩色多普勒超声显像检测仪进行测量;血清中血清胱抑素 C(CysC)、可溶性 ST2 受体(sST2)、脑钠肽(BNP)应用免疫定量分析法以及相关配套试剂盒进行监测。

1.4 指标评价标准 急性危重病健康状况采用 APACHE II 危重病评分系统表进行评估^[3],通过对患者生理指标水平、年龄分段及慢性病状态进行综合评估,总分 30 分,分数越高反应病情越严重,存活机会越小。

1.5 观察指标 观察治疗前及治疗 24 h 后心功能指标、急性危重病健康状况以及血清 CysC、sST2、BNP 水平变化。统计治疗期间两组患者头痛、恶心、耳鸣、胃肠反应等药物不良反应发生情况。

1.6 统计学分析 本研究数据均以 SPSS20.0 软件

分析, 心功能指标 (LVEF、LVEDd、LVESd)、急性危重病健康状况 (APACHE II 危重病评分系统表) 以及血清 CysC、sST2、BNP 水平等计量资料均用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 药物不良反应发生例数等计数资料均用 % 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心功能指标及急性危重病健康状况比较
治疗 24 h 后, 两组患者 LVEF 均较治疗前显著升高, 且 A 组显著高于 B 组 ($P < 0.05$); 两组 LVEDd、LVESd、APACHE II 评分均较治疗前显著下降, 且 A 组显著低于 B 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组心功能指标及急性危重病健康状况比较 ($\bar{x} \pm s$)						
组别	<i>n</i>	时间	LVEF (%)	LVEDd (mm)	LVESd (mm)	APACHE II (分)
A 组	51	治疗前	3758± 556	5745± 748	5169± 326	2075± 475
		治疗 24 h 后	4239± 584	5022± 663	4635± 214	1108± 266
		<i>t</i>	4260	5180	9779	12685
		<i>P</i>	<0001	<0001	<0001	<0001
B 组	51	治疗前	3746± 552	5761± 739	5166± 329	2115± 416
		治疗 24 h 后	3971± 542	5438± 689	4822± 225	1223± 237
		<i>t</i>	2075	2284	6164	13305
		<i>P</i>	0041	0025	<0001	<0001
		<i>t</i> 治疗后组间	2400	3107	4301	2305
		<i>P</i> 治疗后组间	0018	0003	<0001	0023

2.2 两组血清 CysC、sST2、BNP 水平比较
治疗 24 h 后, 两组血清 CysC、sST2、BNP 水平均较治疗前显著降低, 且 A 组显著低于 B 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 CysC、sST2、BNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	时间	CysC (mg/L)	sST2 (pg/ml)	BNP (ng/dL)
A 组	51	治疗前	1.21± 0.23	4287.25± 854.29	595.76± 19.53
		治疗 24 h 后	1.06± 0.14	3682.53± 658.37	475.28± 15.39
		<i>t</i>	3.978	3.342	16.861
		<i>P</i>	<0.001	0.001	<0.001
B 组	51	治疗前	1.22± 0.22	4288.59± 849.31	596.58± 20.82
		治疗 24 h 后	1.13± 0.13	3988.29± 655.42	513.36± 16.98
		<i>t</i>	2.515	1.990	22.121
		<i>P</i>	0.013	0.048	<0.001
		<i>t</i> 治疗后组间	2.617	2.350	11.867
		<i>P</i> 治疗后组间	0.010	0.021	<0.001

2.3 两组药物不良反应发生情况比较
治疗期间两组患者头痛、恶心、耳鸣、胃肠反应等药物不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组药物不良反应发生情况比较 [例 (%)]					
组别	n	头痛	恶心	耳鸣	胃肠反应
A 组	51	4 (7.84)	2 (3.92)	2 (3.92)	1 (1.96)
B 组	51	2 (3.92)	1 (1.96)	0 (0.00)	1 (1.96)
χ^2		0.177	0.000	0.510	0.510
P		0.674	1.000	0.475	0.475

3 讨论

AHF 发病主要机制为心脏负荷急性加重或原发性心肌损伤导致心室局部组织灌注不足缺血缺氧, 并引起微循环障碍淤血, 改变心肌细胞基质使降

解失衡^[4], 因此对患者实施及时有效的治疗方案尤为关键。

rhBNP 是经重组 DNA 技术人为合成的 BNP, 主要作用是血管平滑肌上相关受体结合, 促进平滑肌细胞舒张, 进而促进动脉血管扩张; 拮抗心肌细胞与血管平滑肌内相关激素, 抑制钠离子重吸收作用, 增强机体钠排泄作用, 明显降低心室后负荷; 降低肾素与醛固醇分泌水平拮抗垂体后叶与交感神经的保钠升压作用, 从而减小循环容量, 减轻心室前负荷, 并改善血管血流动力学平衡^[5]。尼可地尔属于类硝酸酯药物, 在改善心脏冠脉微循环上应用广泛, 主要作用是保护心肌, 减轻急性缺血再灌注损伤, 使心脏在药物缺血预适应过程中产生保护作用, 抑制氧自由基诱发的心脏顿抑, 舒张血管, 降低回心血量, 从而减轻心脏前负荷, 促进钾钙离子通道开放扩张微小冠状动脉, 促进微循环, 改善心肌灌注与心功能^[6]。

APACHE II 危重病评分包含的血钾、血钠等指标内容可反映 AHF 发病初期及预后情况, A 组联用尼可地尔后减轻患者心肌缺血再灌注损伤, 对心功能的恢复效果更好, 降低患者 APACHE II 评分, 预测 AHF 患者病死率较理想。sST2 是 AHF 发病引起心室重构中的重要参与因子。血清 CysC 水平是反映肾脏损伤指标, 由于肾功能与心血管之间的紧密联系, 还可反映 AHF 患者心衰严重程度, 与之呈正相关。BNP 是由心室肌细胞合成并分泌的激素, 在 AHF 患者体内呈现水平异常升高, 是临床诊断 AHF 重要灵敏性指标^[7]。本研究结果发现, 治疗 24 h 后 A 组患者心功能指标与 APACHE II 危重病评分均明显优于 B 组, A 组血清 CysC、sST2、BNP 水平也均显著低于 B 组, 提示患者心脏功能、血流动力学得到明显改善。尼可地尔可通过对钾、钙离子作用, 抑制细胞膜电位依赖性, 减轻缺血造成细胞钙离子超负荷, 降低心肌缺血性损伤, 扩张冠状动脉与微血管, 改善心室收缩功能, 对 LVEF 起到明显提升作用, 促进心功能恢复, 减小 LVEDd、LVESd 异常变化, 与王刚等^[8]学者所得结论相似。有研究指出, 尼可地尔能通过使心肌缺血性预适应降低交感神经兴奋, 促进术后心脏血流再灌注, 减少心肌损伤面积, 对血流动力学的积极作用有效缓解心肌缺血引起的心室重构, 抑制因免疫功能失衡引起的炎症细胞因子释放, 延缓心室重构引发的心脏功能障碍, 降低心室肌细胞合成并分泌的激素水平^[9], 进而降低血清中 CysC、sST2、BNP 等激素水平。且本研究中两组患者药物不良反应发生率差异不明显, (下转第 138 页)

前,两组日常生活能力评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者日常生活能力评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后日常生活能力评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	50	46.72± 6.56	60.82± 7.10	9.336	<0.05
观察组	50	46.68± 6.37	72.39± 7.02	11.783	<0.05
t		0.052	6.447		
P		0.853	<0.05		

3 讨论

阿尔茨海默病病理机制迄今尚未明确。但有研究显示,主要由于患者体内 β -淀粉样蛋白和记忆神经元减少,引发患者脑内神经递质乙酰胆碱含量下降,造成患者躯体功能及智能减退,并容易出现躁动不安、记忆力减退等精神行为症状,逐渐呈痴呆样发展,严重影响患者老年生活质量^[2]。阿尔茨海默病是一种老年性进行性中枢神经系统疾病,病程较长且伴随激惹、妄想、情感淡漠等精神异常及认知障碍,增加了患者及家属的心理负担及经济压力^[3]。因此,积极探索治疗阿尔茨海默病的有效方法,延缓疾病进展,改善患者日常生活能力,具有明显的临床意义。

近年来,临床上对阿尔茨海默病仍没有有效的治疗方法,通常采用奥氮平等控制阿尔茨海默病患者精神症状发展。奥氮平是一种治疗精神病药,能够对多种受体系统产生作用,具有广泛的药理学活性。有研究显示,奥氮平能够对五羟色胺、多巴胺产生拮抗作用,因而能够有效缓解患者焦虑、抑郁等负面情绪^[4]。此外,奥氮平还能选择性地阻止患者神经元异常放电,同时对涉及的纹状体通路影响很小,能够很好地控制患者的精神行为异常情况^[5]。但单一用药,患者认知功能及日常生活能力改善往往不显

著,而过量给药容易引发谵妄、痉挛、昏迷、呼吸抑制等不良反应。

多奈哌齐属于六氧吡啶类氧化物,通过抑制乙酰胆碱酯酶(AChE)活性,使突触间隙乙酰胆碱(ACh)分解减慢,从而提高 ACh 的含量,改善阿尔茨海默病患者认知功能障碍,促进阿尔茨海默病患者日常生活能力的恢复,是第二代特异可逆性中枢 AChE 抑制剂^[6]。本研究结果显示,治疗后观察组患者 MMSE 及 ADL 评分均高于对照组, BEHAVE-AD 评分低于对照组,表明采用奥氮平联合多奈哌齐对阿尔茨海默病患者进行治疗,可有效促进阿尔茨海默病患者日常生活能力及精神行为状态的改善。综上所述,采用奥氮平联合多奈哌齐治疗可改善阿尔茨海默病患者精神行为状态,提高其日常生活能力,改善患者的生活质量。

参考文献

[1]中国痴呆与认知障碍指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会.2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准[J].中华医学杂志,2018,98(13):965-970.
[2]Bodur O C ,Zkan E H,Olak Z,et al.Preparation of acetylcholine biosensor for tthe diagnosis of alzheimer's disease [J].Journal of Molecular Structure,2020:129168.
[3]Park D,J H Kim,H J Kim,et al.Multiplexed femtomolar detection of Alzheimer's disease biomarkers in biofluids using a reduced graphene oxide field-effect transistor [J].Biosensors&Bioelectronics, 2020:112505.
[4]李蕊,孟宏涛,崔海斌,等.复方苈蓉益智胶囊联合奥氮平治疗 AD 患者精神行为症状及临床分析[J].脑与神经疾病杂志,2020,28(5): 301-304.
[5]王培涓,吴郁琼,季磊.无抽搐电休克和抗精神病药物在阿尔茨海默病伴发精神行为症状治疗中的对照研究[J].南通大学学报(医学版),2019,(4):330-331.
[6]杨堃,张炜.利斯的明和多奈哌齐治疗阿尔茨海默病疗效与安全性的 Meta 分析[J].海峡药学,2020,32(2):114-117.

(收稿日期: 2020-10-20)

(上接第 12 页)且均未出现严重药物不良反应,停止用药后不良反应症状均得到明显缓解,说明尼可地尔联合 rhBNP 并不增加药物不良反应发生风险,安全性较好。

综上所述,尼可地尔联合 rhBNP 治疗 AHF 可明显促进心功能恢复,降低血清 CysC、sST2、BNP 水平,对患者远期预后有利,且无明显药物不良反应,安全性较好,有利于其预后康复。

参考文献

[1]王飞宇,刘晓梅,惠蓉.基于症状管理理论的急性心力衰竭患者延迟就医影响因素分析[J].新疆医科大学学报,2019,42(12):1640-1644,1649.
[2]中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性心力衰竭诊断和治疗指南[J].全科医学临床与教育,2010,8(5):484-489.
[3]程丽,刘德林,王敏娜,等.不同的危重症评分系统对于热射病患者预后的预测价值[J].中华劳动卫生职业病杂志,2020,38(6):456-459.

[4]罗伟刚,郭亮.血清肌钙蛋白 I、血浆脑钠肽及入院时收缩压水平在 AHF 患者治疗中的应用分析[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10 (12):1516-1519.
[5]查慰,王戈,谢婷,等.重组人脑利钠肽对重症心肌炎合并急性心力衰竭患者的疗效及炎症因子的影响[J].武汉大学学报(医学版), 2019,40(4):645-649.
[6]吴代琴,韦盈盈,郑红梅,等.尼可地尔对急性心肌梗死患者心肌损伤情况和心功能的影响[J].健康之友,2020,10(14):178,177.
[7]高蓉蓉,孔祥紫,李新立.评价心力衰竭预后的血清学指标研究进展 [J].中国循环杂志,2015,30(10):1030-1032.
[8]王刚,孙志军,蒋博.尼可地尔改善急性前壁心肌梗死伴心力衰竭患者 PCI 术后血流动力学研究[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10 (2):224-226.
[9]周红君,袁伟.尼可地尔对老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 BNP 水平与冠脉血流影响的研究[J].东南大学学报(医学版),2016,35 (3):405-409.

(收稿日期: 2020-10-19)