

重组人脑利钠肽联合尼可地尔对缺血性心力衰竭患者心脏功能及血清一氧化氮、内皮素水平的影响[△]

李欣*, 李晓增, 乔香玲, 张青青, 苗博, 齐丽平[#](邢台市第三医院心内科, 河北邢台 054000)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)01-0038-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.01.010

摘要 目的:探讨重组人脑利钠肽与尼可地尔联合应用对缺血性心力衰竭患者心脏功能及血清一氧化氮(NO)、内皮素(ET-1)含量的影响。方法:筛选2019年5月至2020年3月邢台市第三医院收治的缺血性心力衰竭患者100例,采用随机数字表法将其分为对照组($n=50$)和研究组($n=50$)。对照组患者采用常规疗法+重组人脑利钠肽治疗,研究组患者在对照组的基础上加用尼可地尔进行治疗。观察治疗4周后两组患者的心脏功能,监测血清NO和ET-1含量变化和不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者的心脏功能均明显好转,但研究组患者的总有效率为96%(48/50),明显高于对照组的88%(44/50),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,研究组患者左心室收缩末期内径、左心室舒张末期内径明显低于对照组,而左心室射血分数则较对照组明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,研究组患者治疗后的血清NO含量明显升高,而血清ET-1含量则明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组、对照组患者的不良反应发生率分别为10%(5/50)、12%(6/50),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:重组人脑利钠肽与尼可地尔联合治疗缺血性心力衰竭的疗效显著,可从多途径改善患者的心功能,且不增加不良反应。

关键词 重组人脑利钠肽; 尼可地尔; 缺血性心力衰竭; 心功能

Effects of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide Combined with Nicorandil on Cardiac Function and Serum NO and ET-1 Levels in Patients with Ischemic Heart Failure[△]

LI Xin, LI Xiaozeng, QIAO Xiangling, ZHANG Qingqing, MIAO Bo, QI Liping (Dept. of Cardiology, Xingtai Third Hospital, Hebei Xingtai 054000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of recombinant human brain natriuretic peptide combined with nicorandil on cardiac function and serum nitric oxide (NO), endothelin (ET-1) levels in patients with ischemic heart failure. **METHODS:** Totally 100 patients with ischemic heart failure admitted into Xingtai Third Hospital from May 2019 to Mar. 2020 were extracted to be divided into the control group ($n=50$) and the study group ($n=50$) via the random number table. The control group was treated with conventional therapy + recombinant human brain natriuretic peptide, while the study group received nicorandil on the basis of the control group. The cardiac function of two groups was observed after treatment of 4 weeks, and the changes of serum NO and ET-1 levels and the occurrence of adverse drug reactions were monitored. **RESULTS:** The cardiac function of both groups was significantly improved, yet the total effective rate of the study group was 96% (48/50), significantly higher than that in the control group (88%, 44/50), with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the left ventricular end-systolic and end-diastolic diameters in the study group were significantly lower than those in the control group, while the left ventricular ejection fraction was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with the control group, the serum NO in the study group increased significantly after treatment, while the serum ET-1 decreased significantly, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions in the study group and the control group were respectively 10% (5/50) and 12% (6/50), with no statistically significant difference ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide combined with nicorandil in the treatment of ischemic heart failure is significant, which can improve the cardiac function in multiple ways without increasing the incidence of adverse drug reactions.

KEYWORDS Recombinant human brain natriuretic peptide; Nicorandil; Ischemic heart failure; Cardiac function

[△] 基金项目:河北省邢台市科技计划项目(No. 2019ZC151)

* 副主任医师。研究方向:心脏重症。E-mail: pantao197301@163.com

[#] 通信作者:主任医师。研究方向:冠心病、心力衰竭。E-mail: 1214942349@qq.com

缺血性心力衰竭是导致缺血性心脏病高发病率和死亡率的重要因素^[1];其病因多为冠状动脉被粥样硬化斑块堵塞而引起心肌细胞持续的血氧不足,进而引起心肌细胞死亡等,导致心脏功能低下甚至衰竭^[2-3]。扩张血管、提高血氧水平以及清除栓塞等是目前临床用于缺血性心力衰竭最常见的治疗方式^[2]。重组人脑利钠肽作为目前心力衰竭常用的扩张血管药,其扩张动静脉、降低心脏前后负荷的作用明显,且与其他药物联合治疗各类心力衰竭屡见报道^[4-7]。尼可地尔是腺苷三磷酸(ATP)敏感的钾通道激动剂,且具有扩张血管的作用,有研究表明,在心力衰竭常规治疗的基础上应用尼可地尔可有效改善心功能^[8-11]。然而,该药与重组人脑利钠肽联合治疗缺血性心力衰竭的临床疗效尚不清楚。本研究拟探讨上述两药联合治疗缺血性心力衰竭的疗效,为临床治疗心力衰竭提供更多的用药选择,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2019年5月至2020年3月邢台市第三医院(以下简称“我院”)收治的缺血性心力衰竭患者100例作为研究对象,其中男性患者57例,女性患者43例;年龄56~75岁,平均(62.75±7.34)岁。纳入标准:(1)由于缺血导致的心力衰竭患者;(2)年龄18~75岁。排除标准:(1)家族遗传病、严重内分泌疾病及肾功能不全者;(2)恶性肿瘤者;(3)心源性休克、严重肺病以及合并出血事件者。采用随机数字表法将入选的患者分为对照组和研究组。对照组50例患者中,男性28例,女性22例;平均年龄(62.18±8.16)岁。研究组50例患者中,男性29例,女性21例;平均年龄(63.40±6.57)岁。两组患者性别、年龄等基础资料相似,具有可比性。我院伦理委员会已审核并批准本研究,所有患者及家属均知情且签署了知情同意书。

1.2 方法

对照组患者采用利尿剂、洋地黄制剂、β受体阻断剂、醛固酮拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂等辅助药物治疗^[12-15](见表1);同时给予注射用重组人脑利钠肽(规格:0.5 mg/500 U),首剂量以1.5 μg/kg 静脉注射,然后借助于微量泵以7.5 ng/(kg·min)的速率持续泵入48 h,再根据患者症状进行2次给药^[16]。研究组患者在对照组的基础上加用尼可地尔片(规格:5 mg),1次5 mg,1日3次。两组患者均连续治疗4周。

表1 两组患者辅助药物使用情况(例)

Tab 1 Adjuvant medication in two groups (cases)

组别	利尿剂	洋地黄制剂	β受体阻断剂	醛固酮拮抗剂	血管紧张素转换酶抑制剂	其他制剂
研究组(n=50)	8	9	7	5	12	9
对照组(n=50)	9	10	6	5	11	9

1.3 观察指标

(1)临床疗效。(2)采用心脏彩超监测治疗前后两组患者左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)和左心室射血分数(LVEF)。(3)检测治疗前后两

组患者静脉血清一氧化氮(NO)、内皮素(ET-1)含量。(4)监测两组患者用药期间的不良反应。

1.4 疗效评定标准

(1)显效:患者临床症状消失且美国纽约心脏病学会心功能分级提高≥2级;(2)有效:患者临床症状得到改善且美国纽约心脏病学会心功能分级提高≥1级;(3)无效:患者症状无好转甚至加重^[17-18]。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件处理本研究数据,计数资料以率(%)表示,进行χ²检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行t检验;P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗4周后,研究组患者的总有效率为96%,明显高于对照组的88%,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组(n=50)	23 (46)	25 (50)	2 (4)	48 (96 [*])
对照组(n=50)	20 (40)	24 (48)	6 (12)	44 (88)

注:与对照组比较,*P<0.05

Note: vs. the control group, *P<0.05

2.2 两组患者治疗前后LVESD、LVEDD和LVEF水平比较

与治疗前比较,对照组、研究组患者治疗后的LVESD和LVEDD均明显降低,而LVEF则明显升高,差异均有统计学意义(P<0.05);与对照组比较,研究组患者治疗后LVESD明显降低,而LVEF则明显升高,差异均有统计学意义(P<0.05),见表3。

表3 两组患者治疗前后LVESD、LVEDD和LVEF水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of LVESD, LVEDD and LVEF levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	LVESD/(L/min)	LVEDD/(L/min)	LVEF/%
研究组(n=50)	治疗前	51.64±4.63	58.41±5.08	39.67±4.29
	治疗后	43.06±3.67 ^{#*}	52.47±5.12 [#]	48.05±4.33 ^{#*}
对照组(n=50)	治疗前	51.87±5.48	58.96±4.32	38.35±4.55
	治疗后	46.08±4.10 [#]	54.65±5.40 [#]	44.52±3.86 [#]

注:与本组治疗前比较,[#]P<0.05;与对照组比较,*P<0.05

Note: vs. the same group before treatment, [#]P<0.05; vs. the control group, *P<0.05

2.3 两组患者治疗前后血清NO和ET-1含量比较

与治疗前比较,研究组、对照组患者治疗后的血清NO含量明显升高,而ET-1含量明显降低,差异均有统计学意义(P<0.05);与对照组比较,研究组患者治疗后的NO明显升高,而ET-1含量明显降低,差异均有统计学意义(P<0.05),见表4。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

研究组、对照组患者的不良反应发生率分别为10%(5/50)、12%(6/50),差异无统计学意义(P>0.05),见表5。

表 4 两组患者治疗前后血清 NO 和 ET-1 含量比较 (x±s)

Tab 4 Comparison of serum NO and ET-1 between two groups before and after treatment (x±s)

组别	时间	NO/(μmol/L)	ET-1/(ng/L)
研究组 (n=50)	治疗前	68.23±6.48	90.08±10.29
	治疗后	74.63±5.56 ^{#*}	76.56±8.35 ^{#*}
对照组 (n=50)	治疗前	67.33±6.12	89.69±8.25
	治疗后	70.15±7.03 [#]	80.64±9.42 [#]

注:与本组治疗前比较,[#]P<0.05;与对照组比较,^{*}P<0.05

Note: vs. the same group before treatment, [#]P<0.05; vs. the control group, ^{*}P<0.05

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

Tab 5 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	头痛	恶心呕吐	低血压	轻度心律失常	合计
研究组 (n=50)	1(2)	1(2)	1(2)	2(4)	5(10)
对照组 (n=50)	2(4)	3(6)	1(2)	0(0)	6(12)

3 讨论

随着我国逐渐步入老龄化社会以及各种慢性病如冠心病、糖尿病等的发病率持续升高,我国各类心力衰竭患者数量也逐渐增多^[19]。缺血性心力衰竭是其中危害较大的一类,心肌血氧供应不足,会引起心肌细胞能量代谢障碍,导致心肌纤维化和心肌细胞重塑等病理改变,直接影响心脏收缩和舒张功能,因此,改善血液动力学、扩张血管和积极治疗疾病病因是治疗急性心力衰竭的首要原则^[20]。同时,要严格控制患者的血脂、血糖和血压水平,戒断烟酒,并根据具体症状给予抗血小板聚集、利尿剂、β受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂以及醛固酮拮抗剂等干预措施^[12]。本研究严格遵循《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[12],针对不同患者的具体病情以不同辅助药物为基础治疗,并对接受不同辅助药物的患者进行随机分组,确保两组患者具有可比性,保证治疗效应为研究药物疗效,与文献报道一致^[12-15]。

重组人脑利钠肽是国家一类新药,其氨基酸排列、空间结构和生物活性与人体内源性的脑钠肽相同,且具有扩张动静脉血管、降低心脏前后负荷、改善血液动力学、拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统以及心室重构等作用^[21-22]。此外,由于该药无正性肌力作用,不会增加心肌耗氧量,故多用于急性心力衰竭的治疗^[4]。尼可地尔属于烟酰胺衍生物,其不仅能够开放线粒体膜 K⁺通道、促进 ATP 生成而减少心肌缺血导致的细胞损伤,还可以经过体内代谢作用生成硝酸酯类药物,进而舒张血管平滑肌、扩张血管,减轻心脏负荷^[9]。此外,尼可地尔能够激活鸟苷酸环化酶,提高环鸟苷酸水平,增加心输出量及 LVEF,改善心功能^[11]。

大量的研究结果显示,重组人脑利钠肽在治疗缺血性心力衰竭时多与艾司洛尔^[16,23-24]、左西孟旦^[25-26]等联合应用,总有效率约为 90%~95%。本研究结果发现,重组人脑利钠肽与尼可地尔联合应用能够明显改善缺血性心力衰竭患者的临床症状,总有效率(96%)略高于文献报道的 90%~95%。LVEF 是评估心脏功能的重要指标,LVESD 和 LVEDD 均为心肌收缩能力的直接反映指标,也是心功能评价的常规参数。本研究结果发现,治疗后,研究组患者的 LVESD 和 LVEDD 均明显低

于对照组,而 LVEF 则较对照组明显升高,提示重组人脑利钠肽与尼可地尔联合应用在改善缺血性心力衰竭患者心功能方面的效果明显优于单用重组人脑利钠肽。同时,本研究结果发现,治疗后,研究组患者的血清 NO 含量较对照组明显升高,而 ET-1 含量则较对照组明显降低,这与尼可地尔和重组人脑利钠肽的药理作用密切相关,即两药联合应用,可通过多种途径改善心功能。此外,本研究也监测到两药联合应用并没有增加不良反应。

综上所述,重组人脑利钠肽与尼可地尔联合治疗缺血性心力衰竭的疗效显著,可从多途径改善患者的心功能,且不增加不良反应。

参考文献

- [1] Peng H, Abdel-Latif A. Cellular Therapy for Ischemic Heart Disease: An Update [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1201: 195-213.
- [2] 陈宗伟,唐明华. 分析曲美他嗪在缺血性心脏病心力衰竭治疗中的效果 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(3): 60.
- [3] 李帅,刘兵. 芪苈强心胶囊对缺血性心脏病心力衰竭患者左心功能及血清炎性细胞因子的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(3): 366-368.
- [4] 朱学花,申平鑫,蔡华. 稳心颗粒联合重组人脑利钠肽治疗终末期心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(5): 927-932.
- [5] 宋丹丹,姚凯. 炙甘草汤加味联合冻干重组人脑利钠肽治疗慢性心力衰竭 68 例 [J]. 河南中医, 2020, 40(05): 700-703.
- [6] 冯婧,鲁佳佳,赵琳. 重组人脑利钠肽联合左西孟旦对老年急性失代偿性心力衰竭患者心功能和血清 N 末端 B 型脑钠肽前体及和肽素水平的影响 [J]. 中国医药, 2020, 15(5): 665-668.
- [7] 林国强,张聪聪. 硝普钠联合冻干重组人脑利钠肽对急性失代偿性心力衰竭的疗效 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(11): 2025-2027.
- [8] 黄伟胜,罗森华,罗伟祥. 尼可地尔对慢性缺血性心脏病合并心力衰竭患者的临床疗效及安全性研究 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(15): 2544-2547.
- [9] 王方方,汪磊,刘琦,等. 尼可地尔对缺血性心脏病患者的临床治疗效果 [J]. 中外医学研究, 2020, 18(5): 121-122.
- [10] 王堃. 尼可地尔治疗慢性缺血性心脏病合并心力衰竭患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2020, 32(11): 8-10.
- [11] 阮钧. 尼可地尔对缺血性心脏病心力衰竭患者心功能的临床疗效观察 [J]. 心血管病防治知识: 学术版, 2020, 10(8): 38-39.
- [12] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [13] 王涛,黄晓红. 左西孟旦联合重组人脑利钠肽用于急性冠脉综合征患者急诊经皮冠状动脉介入术后泵衰竭早期的临床研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(7): 800-803.
- [14] 赵萍,张博,许杰. 左西孟旦与冻干重组人脑利钠肽治疗顽固性心力衰竭的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(14): 2921-2923.

(下转第 44 页)