

重组人脑利钠肽联合参附注射液治疗急性心肌梗死 伴急性心力衰竭的疗效评价

王环宇,张福宸,张立敏,李婷婷,张明亮

[摘要] **目的:**评价重组人脑利钠肽(rhBNP)和参附注射液联合治疗急性心肌梗死(AMI)伴急性心力衰竭(AHF)病人的有效性和安全性。**方法:**将符合AMI伴AHF诊断标准并排除心源性休克的病人随机分为rhBNP治疗组(rhBNP组)和rhBNP联合参附注射液治疗组(联合组),各31例。比较2组治疗前后血压、心率、尿量、呼吸困难程度、神经内分泌激素水平和超声心动图指标的变化及临床终点事件、不良反应发生率。**结果:**与rhBNP组比较,联合组舒张压和心率下降程度差异无统计学意义($P>0.05$);治疗期间每24h的尿量均增多明显($P<0.01$);明显改善呼吸困难($P<0.01$);神经内分泌激素的水平明显下降($P<0.01$)。用药后6个月,联合组LVEF明显升高($P<0.01$);LVEDD有轻度减小($P<0.05$)。与rhBNP组比较,联合组低血压的发生率较低($P<0.05$);在保证收缩压130~90 mmHg及舒张压80~60 mmHg的情况下,2组病人均未出现肾功能不全或原有肾功能不全加重。**结论:**rhBNP能有效抑制AMI伴AHF病人的神经内分泌激素的激活,改善血流动力学;rhBNP联合参附注射液治疗更有利于改善呼吸困难的程度,控制心衰,更有助于左心室收缩功能的恢复。

[关键词] 心肌梗死;心力衰竭;重组人脑利钠肽;参附注射液

[中图分类号] R 542.22 [文献标志码] A DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.01.018

Effect of recombinant human brain natriuretic peptide combined with Shenfu injection in the treatment of acute myocardial infarction complicated with acute heart failure

WANG Huan-yu, ZHANG Fu-chen, ZHANG Li-min, LI Ting-ting, ZHANG ming-liang

(Department of Cardiology, Jiamusi Central Hospital, Jiamusi Heilongjiang 154002, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of the recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) combined with Shenfu injection in treating acute myocardial infarction (AMI) complicated with acute heart failure (AHF). **Methods:** Sixty-two patients with AMI complicated with AHF were randomly divided into the rhBNP treatment group and rhBNP combined with Shenfu injection treatment group (combination group) (31 cases each group). The blood pressure, heart rate, 24 hours urine output, dyspnea grade, plasma concentration of neuroendocrine hormone, ultrasonic cardiography parameters and incidence rate of adverse reaction between two groups before and after treatment were compared. **Results:** Compared with the rhBNP group, the differences of the diastolic pressure decreasing degree were not statistically significant ($P>0.05$), the 24 hours urine output increasing was obvious ($P<0.01$), the dyspnea improvement was significant ($P<0.01$), and the neuroendocrine hormone decreasing was obvious in combination group ($P<0.01$). After 6 months of treatment, the left ventricular ejection fraction significantly increased ($P<0.01$), and the left ventricular end-diastolic dimension slightly decreased ($P<0.05$). Compared with the rhBNP group, the incidence rate of hypotension in combination group was lower ($P<0.05$). Under the SBP for 130 to 90 mmHg and DBP for 80 to 60 mmHg, no renal insufficiency or renal insufficiency aggravating in two groups was found. **Conclusions:** The rhBNP can effectively inhibit the activation of neuroendocrine hormone, and improve hemodynamics in patients with AMI complicated with AHF. The rhBNP combined with Shenfu injection can effectively improve the dyspnea, control heart failure, and promote the recovery left ventricular ejection fraction in patients with AMI complicated with AHF.

[Key words] myocardial infarction; heart failure; recombinant human brain natriuretic peptide; Shenfu

心力衰竭为急性心肌梗死(AMI)最常见的并发症之一,其预后差,是临床的急危重症,亦是增加死亡率的重要因素^[1]。单纯西药治疗仍有较高的病

死率,如何进一步降低AMI合并心力衰竭的死亡率是临床亟待解决的问题。参附注射液系采用红参、附片提取精制而成,具有回阳救逆、温阳固脱之功效^[2];重组人脑利钠肽作为国家一类新药,对心力衰竭有较好的疗效。本研究联合参附注射液及重组人脑利钠肽探索中西药结合治疗AMI合并心力衰竭的新方法。现作报道。

[收稿日期] 2016-04-07 [修回日期] 2017-09-15

[作者单位] 黑龙江省佳木斯市中心医院 心血管内科,154002

[作者简介] 王环宇(1976-),男,硕士,副主任医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2010年7月至2012年5月在我院心内科住院的符合本研究入选标准的AMI病人62例,其中男32例,女30例;年龄29~58岁。入选标准(1)符合WHO的AMI诊断标准:持续性胸闷或胸痛>30min;心电图2个或2个以上相邻导联典型的ST-T改变且有动态演变;心脏损伤标志物(cTnT、CK-MB)的升高及动态演变。(2)Killip分级Ⅱ级、Ⅲ级。Ⅱ级:心力衰竭、肺淤血表现为啰音不超过肺野一半;Ⅲ级:严重心力衰竭,肺水肿伴湿啰音满布肺野。排除标准(1)心源性休克,血容量不足或任何其他临床情况禁忌给予血管扩张剂者;(2)AMI后机械性并发症者;(3)药物过敏体质者;(4)24h内服用过昔多芬者;(5)需要机械通气者或严重肝肾功能不全者。退出研究:病人在药物最低维持剂量的情况下仍出现低血压,并排除血容量不足等其他原因。

1.2 方法 入选病人随机分为注射用重组人脑利钠肽(rhBNP)治疗组(rhBNP组)和rhBNP联合参附注射液治疗组(联合组),各31例。rhBNP组先静脉推注rhBNP(西藏药业)负荷剂量,1.5 μg/kg在90s内推注完,续以0.0075 μg·kg⁻¹·min⁻¹持续静脉泵入48h。在保证收缩压(SBP)130~90mmHg及舒张压(DBP)80~60mmHg的情况下,维持剂量可滴定至0.015~0.030 μg·kg⁻¹·min⁻¹。联合组rhBNP使用方法相同,同时联合应用参附注射液治疗7d,参附注射液(国药准字Z51020664)用量:5%葡萄糖注射液250mL+参附注射液40mL静脉滴注,每天1次。2组治疗期间均禁用洋地黄、多巴胺、多巴酚丁胺和米力农等正性肌力药物及利尿剂,2组病人均接受相同条件的抗凝、抗血小板聚集、调脂及ACEI/ARB、β受体阻断剂等正规药物治疗。

1.3 观察指标及检测方法 (1)心脏损伤标志物:肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(cTnT)在治疗开始48h内每8h抽血检测1次,随后每天抽血检测1次至7d。(2)治疗前及治疗后24h、48h、72h的心率、SBP、DBP、每天尿量和血清钠、钾、肌酐浓度及呼吸困难程度的评估。呼吸困难程度的评分:平卧位4分,夜间阵发性呼吸困难3分,半坐位2分,端坐呼吸1分。呼吸困难改善程度:计算治疗前后呼吸困难分分之差。明显好转3分,中度好转2分,轻度好转1分;没有变化0分;轻度恶化-1分,中度恶化-2分,重度恶化-3分。(3)神经内分泌激

素测定。血N端前脑钠肽(NT-proBNP)检测:治疗前及治疗后24h、48h、10d,仪器:罗氏e601型(Roche公司cobas e601),试剂:NT-proBNP检测试剂盒(Roche公司);血浆去甲肾上腺素(NE)水平采用改良荧光法测定;血浆肾素(PRA)、内皮素(ET)活性采用放射免疫分析法测定,超敏C反应蛋白(hsCRP)采用乳胶增强比浊法测定,均于治疗前及治疗后10d检测。(4)超声心动图(UCG):治疗前及治疗后10d、6个月。根据美国超声心动图协会推荐的测量方法,采用GE Vivid E9彩超诊断系统。在二维超声的指引下取左室长轴切面,测取左心室舒张末期内径(LVEDD)。左心室射血分数(LVEF)由左心室舒张末期容量(EDV)和左心室收缩末期容量(ESV)计算得出,EDV及ESV的测定采用Simpson法。(5)临床终点事件:死亡、院内心衰恶化(Killip分级增加≥1级)和心衰恶化再住院。

不良反应的观察:过敏、低钾血症、新出现肾功能不全或原有肾功能不全加重(血肌酐比基线水平升高≥10%)、低血压、室性心律失常等。随访:采用门诊方式对入选病人每月随访2~3次共6个月。

1.4 统计学方法 采用方差分析、*q*检验、*t*检验和χ²检验及Fisher's确切概率法。

2 结果

2.1 2组病人基础临床资料的比较 2组病人的基础临床资料差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表1)。rhBNP组有1例严重低血压退出研究,联合组无退出研究病例。rhBNP组31例病人中29例接受了成功的心肌再灌注治疗(经皮冠状动脉介入术后血流TIMI 3级),其中前降支病变18例,联合组31例病人中27例接受了成功的心肌再灌注治疗,其中前降支病变19例。2组病人接受心肌再灌注治疗的比例、前降支病变病例差异均无统计学意义(χ²=0.74, 0.07, $P > 0.05$)。联合组cTnT峰值(3.18±0.78)ng/mL,明显低于rhBNP组(3.91±0.76)ng/mL($t=3.71, P < 0.01$)。

2.2 2组用药前后临床情况的比较 与治疗前比,2组病人用药后的SBP、DBP和HR较3个时点均有所下降($P < 0.01$),HR的下降幅度在2组间差异无统计学意义($P > 0.05$),但rhBNP组SBP和DBP的下降幅度大于联合组($P < 0.05 \sim P < 0.01$);与治疗前比较,2组病人呼吸困难评分均有所增加($P < 0.05 \sim P < 0.01$),且联合组的增加量高于rhBNP组($P < 0.01$);与治疗前比较,2组治疗后血K⁺、Na⁺和

血肌酐均无明显变化($P>0.05$)。联合组治疗期间每 24 h 的尿量明显多于 rhBNP 组($P<0.05$)(见表 1)。

2.3 2 组用药前后血 NT-proBNP、NE、PRA、ET 及 hsCRP 水平的比较 2 组用药前血 NT-proBNP、NE、

PRA、ET 及 hsCRP 水平水平差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后 10 d 2 组 5 项指标均明显降低($P<0.01$),且联合组的下降幅度高于 rhBNP 组($P<0.01$)(见表 2)。

表 1 2 组用药前后临床情况的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	用药前	用药后 24 h	用药后 48 h	用药后 72 h	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> _{组内}
SBP/mmHg								
联合组	31	128.1 ± 13.0	111.4 ± 6.8**	113.5 ± 6.8**	109.3 ± 6.5**	29.66	<0.01	75.932
rhBNP 组	30	126.8 ± 10.6	100.5 ± 6.3**	99.6 ± 6.7**	99.8 ± 5.6**	94.69	<0.01	57.073
<i>t</i>	—	0.43	6.49	8.04	6.11	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	—
DBP/mmHg								
联合组	31	75.3 ± 7.4	69.5 ± 4.5**	67.1 ± 5.8**	68.2 ± 7.0**	10.59	<0.01	39.415
rhBNP 组	30	75.6 ± 8.6	67.0 ± 3.8**	65.7 ± 4.6**	65.1 ± 3.8**	23.22	<0.01	31.002
<i>t</i>	—	0.15	2.34	1.04	2.14	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	—	—	—
HR/(次/分)								
联合组	31	91.2 ± 10.4	78.6 ± 7.0**	71.6 ± 5.1***△△	71.2 ± 6.7***△△	47.43	<0.01	57.014
rhBNP 组	30	92.5 ± 12.3	81.5 ± 5.6**	72.8 ± 5.4***△△	72.2 ± 5.9***△△	43.94	<0.01	61.650
<i>t</i>	—	0.45	1.78	0.89	0.62	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	—	—	—
血 K ⁺ /(mmol/L)								
联合组	31	3.96 ± 0.24	4.03 ± 0.22	4.11 ± 0.25	4.04 ± 0.32	1.72	>0.05	0.072
rhBNP 组	30	3.92 ± 0.23	4.06 ± 0.24	4.12 ± 0.27	4.11 ± 0.22	1.40	>0.05	0.061
<i>t</i>	—	0.66	0.51	0.15	0.99	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	—	—	—
血 Na ⁺ /(mmol/L)								
联合组	31	137.3 ± 4.6	132.7 ± 5.4	135.6 ± 8.5	136.2 ± 6.5	1.90	>0.05	41.210
rhBNP 组	30	135.8 ± 5.2	130.9 ± 3.5	132.2 ± 5.8	131.8 ± 6.8	1.67	>0.05	29.790
<i>t</i>	—	1.19	1.54	1.82	2.58	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	—	—	—
呼吸困难/分								
联合组	31	2.34 ± 0.80	3.32 ± 0.56**	3.48 ± 0.54**	3.68 ± 0.36***△	31.95	<0.01	0.340
rhBNP 组	30	2.28 ± 0.84	2.74 ± 0.67*	2.85 ± 0.74**	3.52 ± 0.54***△△##	15.77	<0.01	0.501
<i>t</i>	—	0.29	3.67	3.81	3.61	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	—
尿量/mL								
联合组	31	—	2 065.8 ± 264.3	2 088.5 ± 315.6	2 076.4 ± 312.1	0.05	>0.05	88 954.752
rhBNP 组	30	—	1 810.8 ± 253.6	1 854.2 ± 256.5	1 808.1 ± 270.5	0.30	>0.05	67 758.493
<i>t</i>	—	—	3.84	3.18	3.58	—	—	—
<i>P</i>	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	—
血肌酐/(μmol/L)								
联合组	31	109.3 ± 21.3	105.5 ± 12.0	103.8 ± 22.3	101.3 ± 20.7	0.92	>0.05	380.872
rhBNP 组	30	105.4 ± 22.4	104.7 ± 18.4	106.6 ± 20.4	103.3 ± 17.4	0.15	>0.05	389.810
<i>t</i>	—	0.70	0.20	0.51	0.41	—	—	—
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	—	—	—

q 检验:与用药前比较 ** $P<0.01$;用药后 24 h 比较△△ $P<0.01$

表2 2组用药前后血 NT-proBNP、NE、PRA、ET 及 hsCRP 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	用药前	用药后 10 d	$\bar{d} \pm s_d$	t	P
NE/(ng/mL)						
联合组	31	0.49 ± 0.03	0.35 ± 0.06	-0.14 ± 0.04	19.49	<0.01
rhBNP 组	30	0.48 ± 0.04	0.41 ± 0.08	-0.07 ± 0.06	3.49	<0.01
t	—	1.11	3.32	139.44	—	—
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	—	—
PRA/(mg · L ⁻¹ · h ⁻¹)						
联合组	31	1.75 ± 0.26	1.30 ± 0.21	-0.45 ± 0.08	31.32	<0.01
rhBNP 组	30	1.76 ± 0.19	1.49 ± 0.09	-0.27 ± 0.09	16.43	<0.01
t	—	0.17	4.61	31.69	—	—
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	—	—
ET/(pg/mL)						
联合组	31	55.3 ± 12.6	31.5 ± 10.1	-23.8 ± 10.5	12.62	<0.01
rhBNP 组	30	54.3 ± 8.6	43.5 ± 9.6	-10.8 ± 6.9	8.57	<0.01
t	—	0.36	4.75	13.87	—	—
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	—	—
NT-proBNP/(pg/mL)						
联合组	31	10 542 ± 110	3 227 ± 201	-7 315 ± 786	51.82	<0.01
rhBNP 组	30	10 392 ± 128	5 374 ± 126	-5 018 ± 678	40.54	<0.01
t	—	4.91	50.15	29.86	—	—
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	—	—
hsCRP/(mg/L)						
联合组	31	24.4 ± 3.2	8.2 ± 1.5	-16.2 ± 4.2	21.48	<0.01
rhBNP 组	30	24.8 ± 4.1	13.5 ± 3.7	-11.3 ± 3.8	16.29	<0.01
t	—	0.43	7.29	2.82	—	—
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	—	—

2.4 2组用药前后 UCG 指标的比较 治疗前 2组 LVEDD 和 LVEF 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 用药 6 个月后联合组 LVEDD 有所降低 ($P < 0.01$), 而 rhBNP 组治疗后 LVEDD 无明显变化 ($P > 0.05$); 治疗 6 个月后 2 组 LVEF 水平均有所升高 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$), 且联合组升高幅度大于 rhBNP 组 ($P < 0.01$) (见表 3)。

2.5 2组临床终点事件的比较 rhBNP 组有 1 例病人猝死, 有 1 例因为心力衰竭恶化再住院后死亡。rhBNP 组有 2 例在治疗期间心力衰竭明显恶化, 1 例心力衰竭明显好转后再恶化, 2 例心力衰竭恶化再住院。联合组猝死 1 例, 心力衰竭恶化再住院 1 例, 2 组病人临床终点事件的发生率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.03, P > 0.05$)。

2.6 2组不良反应的比较 rhBNP 组有 8 例发生低血压, 发生率为 26.67%, 其中 1 例在用药初期使用最低维持量仍会出现 (退出研究), 其余 7 例经调整

表3 2组用药前后 UCG 指标的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	用药前	用药后 10 d	用药后 6 个月	F	P	MS _{组内}
LVEDD/mm							
联合组	31	57.8 ± 3.8	56.5 ± 6.4	53.2 ± 3.2 ^{**△△}	7.97	<0.01	21.870
rhBNP 组	30	59.9 ± 4.4	59.6 ± 8.7	58.2 ± 6.8	0.52	>0.05	47.100
t	—	1.99	1.59	3.65	—	—	—
P	—	>0.05	>0.05	<0.01	—	—	—
LVEF/%							
联合组	31	35.8 ± 4.56	36.5 ± 3.36	42.2 ± 3.70 ^{**△△}	25.04	<0.01	15.260
rhBNP 组	30	36.2 ± 3.83	36.8 ± 2.69	38.9 ± 3.92 ^{*△}	4.85	<0.05	12.420
t	—	0.37	0.38	3.38	—	—	—
P	—	>0.05	>0.05	<0.01	—	—	—

q 检验: 与用药前组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与用药后 10 d 组比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

剂量后未再出现, 但使用最低剂量。联合组低血压发生 1 例, 发生率为 3.22%, 低于 rhBNP 组 ($P < 0.05$), 余均可使用正常剂量 $0.015 \sim 0.030 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。2 组均无低钾血症发生。rhBNP 组有 8 例在治疗过程中出现室性心律失常 (频发室性期前收缩、短阵室性心动过速), 联合组有 2 例出现室性心律失常, 发生率 6.45%, 低于 rhBNP 组的 26.67% ($P < 0.05$)。在保证 SBP 130 ~ 90 mmHg 至 DBP 90 ~ 60 mmHg 的情况下, 2 组病人均未出现肾功能不全或原有肾功能不全加重; 未发现对 rhBNP 及参附过敏的病人。

3 讨论

AMI 是对心脏结构和功能最具破坏性的急性病理损伤过程, 而并发心力衰竭后常使冠心病的自然转归发生质的恶化, 预后较差, 早期积极控制心力衰竭的进展, 是阻止左心室急性重构, 改善心室功能, 降低主要不良心血管事件的重要环节。B 型利钠肽 (BNP) 是一种肽类激素, 具有心脏、肾脏和激素性效应, 心力衰竭时心肌产生 BNP 是代偿反应之一, 它在维持心脏代偿状态、延缓心衰进程方面起重要的作用^[2]。近年研究发现, BNP 是与 NYHA 分级最密切相关的生化指标^[3], 可作为慢性心力衰竭 (CHF) 疗效监测的理想指标, 并用以指导 CHF 治疗。现已证实外源性 BNP 对急性心力衰竭病人具有很好的疗效, 2010 年中华医学学会心血管病学分会已将其列入急性失代偿性心力衰竭的治疗指南中^[4]。心力衰竭时容量和压力增加, 心肌过载和过度伸展导致 BNP 和其他调节因子释放, BNP 的心、肾和神经激素代偿效应可对抗其他激素 (NE、PRA、EP 等) 引起的

有害效应,减轻心脏的负荷。但在突发心肌坏死急性失代偿的情况下,心脏已不能维持足够高的代偿性激素水平了,神经激素适应平衡向高水平的有害调节因子倾斜,引起充血、灌注下降;且循环中的 BNP 降解很快,生理效应也明显减弱^[5],此时补充外源性 rhBNP 可成为 AMI 伴心力衰竭治疗新的方法选择^[6]。

MICHAELS 等^[7]的研究表明对心力衰竭病人行心内导管放置术,采用定量冠状动脉造影和冠状动脉窦多普勒导线测定基线冠状动脉血流量和心肌耗氧量,静脉注射脑利钠肽 30 min 后测定冠状动脉血流量增加 35%,冠状动脉循环阻力下降 23%,心肌耗氧量下降 8%。14% CHF 病人急性失代偿直接原因是急性冠状动脉综合征(ACS)导致的严重心肌缺血,在老年病人中由 ACS 导致的急性失代偿性心力衰竭的比例更高达 60%~70%^[8];冠心病病人即使没有发生有临床意义的血流动力学改变,其冠状动脉血流储备能力及血管内皮依赖的扩血管作用已下降,静脉注射 BNP 后对 ACS 的冠状动脉血供有重要的治疗意义^[5],尤其对小的冠状动脉阻力血管的扩张更有助于改善缺血状态下心肌的微循环血供,并可显著地降低心肌耗氧^[9]。

BNP 在血液循环动力容积和压力调节的保护性代偿机制中起重要作用,由于它对血流动力学的改善并不是基于细胞内 cAMP 和钙浓度的升高,无应用正性肌力药物的致心律失常作用,同时 rhBNP 可以抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,能降低心力衰竭病人的血浆醛固酮水平和 NE 分泌率,有直接抑制心脏交感神经活动的生理作用^[10],这些显然更有助于急性缺血性心力衰竭的治疗。rhBNP 还可抑制转化生长因子刺激引起的心脏成纤维细胞增殖,还可抑制炎症因子的表达和心肌肥厚增殖,有助预防心脏病理性重塑^[11]。

rhBNP 是一种通过重组 DNA 技术合成的、相对分子量为 3 464 000 的生物制剂,由于与心室肌产生的内源性多肽有相同的由 32 个氨基酸组成的序列,因此有相同的作用机制,能结合血管、肾以及其他组织上利钠肽受体,模拟内源性利钠肽效应。故 BNP 对心力衰竭病人的疗效除体现在血流动力学方面外,还具有促进尿钠排泄、保护肾脏、抗重塑作用。其主要的不良反应是剂量依赖性的低血压^[12]。既往的观察和本研究中 rhBNP 组都出现了低血压状态,虽然经调整剂量,低血压状态得以纠正,但相比较,联合组基本不需调整 rhBNP 剂量就可以达到治

疗效果,可以充分接受 rhBNP 的拮抗神经内分泌效应,且联用本身对 NT-proBNP、NE、PRA 及 ET 水平有更好的降低作用,对冠心病心肌梗死病人的预后产生了积极效果,这可以从联合治疗病人 6 个月后左心室 EF 及 LVEDD 的改善及临床终点事件的减少中得以体现。

中医学认为 AMI 属真心痛症或胸痹,主要病机为“阳微阴弦、本虚标实”,系心之气血阴阳不足导致气滞、血淤、寒凝等阻遏胸阳,闭塞心络,痹而作痛,合并心力衰竭表现为心阳暴脱,其以气虚为本,血瘀为标;阳虚为本,阴虚为标,治疗当以益气、温阳、散寒、止痛为主^[13]。具有益气、回阳救逆或温阳化气利水等功能的参附汤是治疗心肌梗死和心力衰竭的经典处方。参附注射液从此化载而来,是红参、黑附子之提取物。现代药理研究^[14]认为其主要成分为人参皂苷和去甲乌头碱,前者可以兴奋心肌,增强心脏收缩力,有与强心苷极为相似的强心作用,同时促进前列环素的合成和释放,扩张冠状动脉和肺动脉,增加血流,降低心肌耗氧量,促进血氧的输送及组织利用,改善心肌缺血,减少氧自由基及再灌注损伤,保护心肌细胞,提高机体适应性;后者不仅能刺激 β 受体加快传导,增加心肌收缩力同时能轻度兴奋 α 受体,恢复血管功能,对血压产生双向调节作用,二者共同达到改善缺血、稳压、抗心力衰竭的作用。此外参附注射液对心血管及缺血再灌注心肌保护的作用已在动物及人体内得到了广泛证实,它能直接灭活嘌呤氧化酶,清除自由基和超氧离子,抑制心肌坏死后产生的脂质过氧化物对传导系统的影响,亦可通过阻滞心肌细胞钙通道,降低细胞内游离 Ca^{2+} 浓度,减轻细胞钙超载,发挥抗心肌缺血和再灌注损伤的作用,减少心律失常的发生^[15],本研究也观察到联合组室性心律失常的发生率低于 rhBNP 组($P < 0.05$)。还有研究^[16]表明参附注射液与乳头肌的收缩有关,它能降低心肌细胞胞内静息电位的绝对值,并延长动作电位的第 3 期平台期的时间,增强乳头肌的收缩力。

CRP 作为急性 AMI 的致病因素之一,其主要通过凝血纤溶系统及炎症和补体系统发挥作用,CRP 作用于动脉内膜使血管通透性增加,可使内皮细胞产生较高水平的纤溶酶原抑制剂,引起动脉内皮损伤、功能紊乱最终导致血栓形成^[17]。本研究观察到参附注射液联合 rhBNP 较单用 rhBNP 可以明显减轻体循环过程中炎症因子的过度释放,降低 CRP 浓度及 ET,改善内皮功能紊乱,减轻对心肌的缺血/再灌

注损伤,降低 cTnT 峰值,改善预后。

综上,rhBNP 在治疗 AMI 合并心力衰竭时虽较硝酸酯类药物有较大的疗效优势^[18-19],但还有一定的应用局限,本研究采用联合参附注射液的方法抢救此类病人,取得了较理想的疗效,值得进一步深入研究和推广。

[参 考 文 献]

- [1] 陈红伟. 重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的临床疗效[J]. 中国校医,2017,31(8):605.
- [2] 唐娜,褚庆民. 参附注射液联合 rhBNP 治疗急性心力衰竭的临床观察[J/OL]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,(14):1733.
- [3] 张生友. 重组人脑利钠肽(rhBNP)联合左西孟旦治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的疗效[J]. 中国农村卫生,2017(10):94.
- [4] 刘树理,尤荣开,潘景业. BiPAP 联合重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死并发心力衰竭临床观察[J]. 浙江实用医学,2017,22(1):11.
- [5] 鞠延玲. 重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的疗效及安全性[J]. 中国现代药物应用,2016,10(24):90.
- [6] 沈长松. 重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心肌梗死合并心力衰竭效果观察[J]. 中国乡村医药,2016,23(24):38.
- [7] 杨铁骊,张卉,张小方,等. 参附注射液联合重组人脑利钠肽治疗急性左心衰竭 102 例疗效观察[J]. 中成药,2016,38(8):1875.
- [8] 孟凡祥. 参附注射液联合重组人脑利钠肽治疗硝酸盐干预后效果不佳扩张型心肌病的临床研究[J]. 现代药物与临床,2016,31(6):780.
- [9] 孙艳霞. 重组人脑利钠肽联合参附注射液治疗急性心肌梗死伴急性心力衰竭的临床治疗及疗效评价[J]. 当代医学,2016,22(15):144.
- [10] 赵进,赵强,吴同果. 重组人脑利钠肽联合参附治疗急性心肌梗死并泵衰竭的疗效评价[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(13):1413.
- [11] 王娟,张勇,何江,等. 阿托伐他汀联合重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(9):1182.
- [12] 王冬,王岩. 左西孟旦及重组人脑利钠肽联合治疗急性心肌梗死合并心功能不全患者的临床观察[J]. 中国药物经济学,2015,10(S2):101.
- [13] 龙双祁,刘彬,邹桂和,等. 替罗非班联合重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死伴心力衰竭患者的疗效分析[J/OL]. 中外医疗,2015,34(10):97.
- [14] 黄焯,周玲玲. 重组人脑钠肽联合参麦注射液治疗充血性心力衰竭 69 例临床分析[J]. 中国临床医生杂志,2015,43(2):53.
- [15] 陈泽芳. 无创呼吸机联合重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死并心力衰竭的研究[J]. 临床医学工程,2014,21(11):1439.
- [16] 廖佳芬,孔彬,王磊. 重组人脑利钠肽对中国人群急性心衰患者疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 武汉大学学报(医学版),2015,36(3):477.
- [17] 张利宣,李原,汪雁博,等. 重组人脑利钠肽对急性冠脉综合征伴心力衰竭患者神经内分泌激素和心功能的影响[J]. 中国药业,2015,24(7):29.
- [18] FERMAN GJ, COLLINS SP. Initial management of patients with acute heart failure[J]. Heart Fail Clin,2013,9(3):291.
- [19] EPELMAN SI, MANN DL. Communication in the heart: the role of the innate immune system in coordinating cellular responses to ischemic injury[J]. J Cardiovasc Transl Res,2012,5(6):827.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 58 页)

- [10] VERSTRAELEN FU, IN DEN KLEEF NJ, JANSEN L, *et al.* High-energy versus low-energy extracorporeal shock wave therapy for calcifying tendinitis of the shoulder: which is superior? A meta-analysis[J]. Clin Orthop Relat Res,2014,472(9):2816.
- [11] LOUWERENS JK, SIEREVELT IN, VAN NOORT A, *et al.* Evidence for minimally invasive therapies in the management of chronic calcific tendinopathy of the rotator cuff: a systematic review and meta-analysis[J]. J Shoulder Elbow Surg,2014,23(8):1240.
- [12] 商晓军,李欢,丁文鹤,等. 关节镜治疗钙化性冈上肌腱炎的疗效观察[J]. 中国矫形外科杂志,2015,23(17):1621.
- [13] 张军,刘丽艳,李虎. 手术治疗钙化性冈上肌腱炎[J]. 临床骨科杂志,2014,17(4):484.
- [14] 肖健,崔国庆,王健全. 肩袖钙化性肌腱炎的关节镜治疗[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版),2010,4(1):12.
- [15] BUESS E, STEUBER KU, WAIBL B. Open versus arthroscopic rotator cuff repair: a comparative view of 96 cases [J]. Arthroscopy,2005,21(5):597.
- [16] SEYAH I A, DEMIRHAN M. Arthroscopic removal of intraosseous and intratendinous deposits in calcifying tendinitis of the rotator cuff[J]. Arthroscopy,2009,25(6):590.
- [17] SEIL R, LITZENBURGER H, KOHN D, *et al.* Arthroscopic treatment of chronically painful calcifying tendonitis of the supraspinatus tendon[J]. Arthroscopy,2006,22(5):521.
- [18] 吴华,曹兴海,皇甫小桥,等. 关节镜手术治疗冈上肌钙化性肌腱炎的疗效[J]. 中华创伤骨科杂志,2013,15(10):906.
- [19] MAIER D, JAEGER M, IZADPANAH K, *et al.* Rotator cuff preservation in arthroscopic treatment of calcific tendinitis[J]. Arthroscopy,2013,29(5):824.
- [20] SIRVEAUX F, GOSSELIN O, ROCHE O, *et al.* Postoperative results after arthroscopic treatment of rotator cuff calcifying tendonitis, with or without associated glenohumeral exploration [J]. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot,2005,91(4):295.

(本文编辑 刘梦楠)