

重组人脑利钠肽对行补救 PCI 术的急性前壁心肌梗死患者预后的影响

张克良 刘晓堃

摘要 **目的** 探讨急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死静脉溶栓同时给予重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP), 观察行补救 PCI 者术后心功能及主要心血管不良事件情况。**方法** 选择符合静脉溶栓治疗标准的急性前壁心肌梗死患者。尿激酶溶栓治疗时, 分为 rhBNP 组、常规治疗组。对于 ST 段降幅不足 50% 者转院行补救性 PCI, 观察心肌酶峰、心功能, 随访主要心脏不良事件(major adverse cardiac events, MACE)。**结果** 观察组酶峰水平平均低于对照组(114.89 ± 75.35 vs 178.93 ± 92.60 , $P < 0.05$), 心功能比较观察组优于对照组($P < 0.05$), MACE 事件低于对照组(21.1% vs 53.8%, $P < 0.05$)。**结论** 对于行补救性 PCI 的急性前壁心肌梗死患者早期使用 rhBNP 可减少心肌细胞坏死、改善左心室重构、改善心功能, 减少 MACE 发生率, 改善患者预后。

关键词 重组人脑利钠肽 急性心肌梗死 经皮冠状动脉介入治疗 心力衰竭 主要心血管不良事件
中图分类号 R541 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.044

Effect of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide on Outcomes of Patients with Acute Anterior Myocardial Infarction Receiving Rescue Percutaneous Coronary Intervention Zhang Keliang, Liu Xiaokun. The 2nd People's Hospital of Fengrun, Hebei 064000, China

Abstract **Objective** To observe heart function and major adverse cardiac events in patients with acute ST elevated anterior infarction receiving percutaneous coronary intervention (PCI) after failure of intravenous fibrinolysis in combination of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP). **Methods** Totally 451 patients with acute anterior infarction were recruited with the following inclusion criteria. Methods Patients receiving urokinase fibrinolysis were divided in to two groups, rhBNP group and routine group. Rescue PCI were performed after failure to fibrinolysis by transfer to PCI center. All patients receiving rescue PCI were further divided into two groups by receiving rhBNP (observation group) or not (control group). Creatine kinase (CK) and creatine kinase MB were measured. Transthoracic echocardiography was performed at 1 week, 4 weeks and 24 weeks after PCI. Major adverse cardiac events (MACE) such as recurrent angina pectoris, recurrent myocardial infarction, heart failure and cardiac shock had been observed until 24 weeks after PCI. All data were analyzed by SPSS 19.0 measurement data and quantitative data were expressed by mean $\pm$ standard deviation and numbers (n) respectively and compared with t test and chi-square test respectively. Before and after self control data in multiple time points were analyzed by one-way ANOVA. $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results** 108 patients were enrolled. CK and CK-MB in the observation group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). Echocardiogram data such as LVEDd, LVESd, left ventricular fractional shortening and left ventricular ejection fraction at 1 week, 4 weeks and 24 weeks time points in the observation group were better than that in the control group ($P < 0.05$). Incidence of MACE in the observation group was lower than that in the control group 24 weeks after PCI ($P < 0.05$). **Conclusion** Infusion of rhBNP earlier than rescue PCI in patients with acute anterior myocardial infarction could reduce damage to myocardial cells and improve both left remodeling of left ventricle and heart function, and could also lower incidence of MACE with improved outcomes.

Key words rhBNP; AMI; PCI; Heart failure; MACE

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)时有效的再灌注治疗是挽救缺血心肌、保护心功能的有效手段, 其中静脉溶栓治疗因其时间窗短、溶通率

低、易出血, 逐渐被急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)取代^[1]。即便如此, 仍有 10% ~ 30% 的患者出现心功能不全, 病死率较高^[2]。在基层医院先行静脉溶栓治疗, 对于 ST 段降幅不足 50% 者转院行补救 PCI 似乎是更好的选择。有研究显示, 在急诊直接 PCI 之后静脉应用重组

作者单位: 064000 唐山市丰润区第二人民医院内五科(张克良); 063000 华北理工大学附属唐山工人医院心内科(刘晓堃)
通讯作者: 刘晓堃, 电子信箱: frzkl001@126.com

人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)可改善心功能,改善预后^[3]。本研究旨在 PCI 之前应用 rhBNP,观察其对预后的影响。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2012 年 3 月~2014 年 8 月来自唐山市近郊 5 家二甲医院(丰润区第二人民医院、丰润区人民医院、丰润区中医院、唐钢医院、商业医院)的急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死患者,共 451 例。符合静脉溶栓标准:①由心肌缺血导致的持续性胸痛发作时间 $\geq 30\text{min}$;②心电图出现新的心肌缺血变化,即两个相邻胸前导联 ST 段抬高超过 0.2mV ;③典型胸痛发作至入院时间 $\leq 12\text{h}$;④能够理解并签署知情同意书。排除标准:①入院时查心电图发现伴完全性左束支传导阻滞者;②已经出现心源性休克;③既往有明确的心肌梗死病史者;④发病年龄 ≤ 18 岁或 ≥ 75 岁;⑤并发出血性疾病不适宜溶栓者;⑥行补救性 PCI 术前冠脉造影证实,溶栓后梗死相关动脉(Infarction related artery, IRA)已经再通;⑦造影提示冠脉病变为多支病变者;⑧伴发严重的肝、肾功能不全者。

2. 研究方法及观察指标:(1)分组方法、治疗方案:溶栓治疗时将患者分为 rhBNP 组、常规治疗组。溶栓开始后每 30min 复查 1 次心电图,至 120min 观察抬高的 ST 段下降情况。rhBNP 组降幅度未能达到 50% 者入观察组。而常规治疗组入对照组。(2)溶栓方案:尿激酶(国药准字 H10920040,南京南大药业有限责任公司)150 万单位,溶于 100ml 生理盐水中,由单独静脉通路 30min 内静点完毕。(3)rhBNP 使用方案:溶栓同时静脉注射 rhBNP(新活素,四川成都诺迪康生物制药公司生产)负荷剂量 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 90s 内注射完毕,之后 $0.0075\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉泵入 3h。依据血压,逐渐调整至 $0.015 \sim 0.030\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,持续至 72h。如用药过程中出现收缩压低于 90mmHg ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$),先将硝酸酯类药物减量,如停用后 5min 收缩压仍低于 90mmHg,再将 rhBNP 减量,必要时联用多巴胺 $5\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 起始,如仍不能维持血压则停用 rhBNP。(4)常规治疗方案:两组患者溶栓前均嚼服肠溶阿司匹林 300mg,如患者长期口服阿司匹林 100mg,每晚 1 次,则不再负荷。之后改为阿斯匹林肠溶片 100mg,每晚 1 次。两组均予负荷量氯吡格雷 600mg 口服,之后氯吡格雷改为 75mg,每晚 1 次口服。还包括应用硝酸酯类药物,依据血压、心率调整 ACEI、 β 受体阻滞剂药物剂量。无禁忌证时,

24h 内开始强化降脂治疗。(5)冠脉造影及介入治疗:溶栓后 ST 段降幅未达 50% 者,向家属介绍转院行补救 PCI 治疗的必要性,并签署知情同意书。120 急救车转运,以确保 60min 内到达唐山工人医院导管室。转院途中仍持续静脉泵入 rhBNP。常规经右侧桡动脉行补救性 PCI,如 IRA 开通后出现无复流现象,则按顺序使用抽吸导管、硝酸甘油、替罗非班^[4-6]。(6)观察指标 所有入选者均记录:性别、年龄、冠心病危险因素(高血压病、糖尿病、血脂水平)、心功能 killip 分级、发病到就诊时间、D-to-N 时间、转运时间、D-to-B 时间。冠状动脉病变情况、病变血管最小腔直径、IRA 前向血流 TIMI 分级、狭窄程度、植入支架数量、无复流情况。心电图检查包括:溶栓前、溶栓后 30、60、90、120min。心肌酶包括肌酸磷酸激酶(CK)、肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB)。检测时间:入院即刻,发病后 12、14、16、20、24、36、48h 心肌酶,出现心肌酶数值下降后不再化验。经胸二维超声心动图:分别于 PCI 术后 1、4、24 周,测定左室舒张末期内径、左室收缩末期内径、左室短轴缩短率、左室射血分数。所有的测量指标均选取 3 个连续心动周期的平均值。随访:至术后 24 周时 MACE(再发心绞痛、再发心肌梗死、心功能不全、心源性死亡等情况。4、24 周时患者门诊随访,其他时间每 4 周电话随访 1 次。

3. 统计学方法:所有数据用 SPSS 19.0 软件包进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数(n)表示,组间比较采用 χ^2 检验,多个时间点之间及自身前后比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:共收集 451 例急性前壁心肌梗死患者, rhBNP 组 219 例,常规治疗组 232 例,经排除再通者、冠状动脉造影显示为多支病变、PCI 术中死亡、失随访者,最终纳入统计分析病例 108 例,其中观察组 57 例、对照组 51 例。患者一般资料比较均无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

2. 冠状动脉造影及 PCI 术中情况:观察组与对照组比较侧支循环情况、PCI 前 TIMI 分级、PCI 术前后病变血管最小腔直径及植入支架数目比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术中无复流发生率,观察组 10.5% 优于对照组 27.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

表 1 患者一般资料[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

参数	观察组($n=57$)	对照组($n=51$)
年龄(岁)[$n(\%)$]	55.19 ± 10.83	59.90 ± 13.24
性别(男性)[$n(\%)$]	43(75.4)	37(72.5)
高血压[$n(\%)$]	26(45.6)	24(47.1)
2 型糖尿病[$n(\%)$]	21(36.8)	17(33.3)
血脂(mmol/L)		
总胆固醇	5.08 ± 1.16	4.95 ± 1.48
低密度脂蛋白	3.17 ± 1.21	3.43 ± 1.46
Killip 分级[$n(\%)$]		
Ⅰ级	21(36.8)	19(37.3)
Ⅱ级	28(49.1)	25(49.0)
Ⅲ级	8(14.0)	7(17.1)
发病到就诊时间(h)	7.86 ± 3.13	8.06 ± 2.51
D-to-N 时间(min)	41.32 ± 10.03	44.56 ± 8.62
转运时间(min)	42.10 ± 5.26	40.62 ± 5.39
D-to-B 时间(min)	75.70 ± 6.23	74.85 ± 6.42

3. 溶栓 120min 后 ST 段回落及术后心肌酶酶峰情况:两组患者溶栓 120min 后 ST 段降幅比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组心肌酶峰值水平比较低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3)。

4. 随访术后心功能情况:PCI 术后 1、4、24 周行二维超声心动图检查,观察左心室舒张末期内径、左

表 2 冠状动脉造影及 PCI 术中情况[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

参数	观察组($n=57$)	对照组($n=51$)
侧支循环 ≥ 2 级[$n(\%)$]	6(10.5)	5(9.8)
PCI 术前 TIMI 分级[$n(\%)$]		
0 级	40(70.1)	36(70.6)
1 级	17(29.9)	15(29.4)
病变处血管最小直径(mm)		
术前	0.85 ± 0.58	0.92 ± 0.61
术后即刻	2.99 ± 0.42	3.21 ± 0.37
植入支架数目	1.22 ± 0.11	1.24 ± 0.13
术中发生无复流[$n(\%)$]	6(10.5)*	14(27.5)

与对照组比较,* $P<0.05$

表 3 溶栓 120min 后 ST 段回落及术后心肌酶酶峰情况($\bar{x} \pm s$)

参数	观察组($n=57$)	对照组($n=51$)
120minST 段降幅(%)	38.16 ± 10.69	35.28 ± 10.15
CK 峰值(U/L)	2524.59 ± 834.71*	2975.82 ± 960.65
CK-MB 峰值(U/L)	114.89 ± 75.35*	178.93 ± 92.60

与对照组比较,* $P<0.05$

心室收缩末期内径、左心室短轴缩短率、左心室射血分数等指标,组间比较观察组各项均优于对照组同期,差异有统计学意义($P<0.05$,表 4)。

表 4 两组患者心功能情况($\bar{x} \pm s$)

参数	观察组($n=57$)			对照组($n=51$)		
	1 周	4 周	24 周	1 周	4 周	24 周
左心室舒张末期内径(mm)	50.63 ± 6.72*	51.47 ± 7.92*	52.76 ± 6.85*	54.71 ± 7.09	57.32 ± 9.81	59.41 ± 10.23
左心室收缩末期内径(mm)	32.75 ± 2.91*	33.98 ± 5.65*	35.56 ± 3.23*	35.06 ± 5.61	37.06 ± 8.64	39.65 ± 9.21
左心室短轴缩短率(%)	34.15 ± 3.28*	33.41 ± 5.97*	32.26 ± 7.31*	30.98 ± 4.05	26.92 ± 6.98	24.78 ± 7.29
左心室射血分数(%)	54.56 ± 5.91*	55.41 ± 7.92*	54.73 ± 5.68*	51.62 ± 8.52	48.79 ± 10.59	47.65 ± 10.12

与对照组同期比较,* $P<0.05$

5. 随访 MACE 发生情况:随访患者 PCI 术后 24 周时 MACE 总发生率,其中观察组心功能不全情况及 MACE 总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,表 5)。

表 5 两组患者 24 周时 MACE 发生率比较[$n(\%)$]

参数	观察组($n=57$)	对照组($n=51$)
再发心绞痛	4(7.4)	7(13.7)
再发心肌梗死	1(1.8)	3(5.9)
心功能不全	5(8.8)*	14(27.5)
心源性死亡	2(3.5)	5(9.8)
MACE	12(21.1)*	28(53.8)

与对照组比较,* $P<0.05$

讨 论

大量研究表明,尽早开通 IRA,可明显改善患者的左心室功能并降低病死率。早期再灌注治疗是静脉溶栓治疗,但目前临床再通率最多达到 85%。如改用冠脉造影评价前向血流达到 TIMI 3 级者最多不过 50%^[7]。20 世纪 90 年代以来,AMI 后直接进行 PCI 可使 90% 以上的 IRA 前向血流达到 TIMI 3 级,以成为现阶段重要的治疗手段^[8]。在首次医学接触 90min 内开通 IRA,仅在中心医院能够实现。对于基层医院先行静脉溶栓治疗,对于 IRA 未再通者,转至中心医院行补救性 PCI 似乎是更理想的选择。

rhBNP 是应用基因工程技术生产的,与内源性 BNP 具有相同氨基酸三级结构及生物学活性的多肽

类物质^[9]。在 AMI 患者中应用成为近期研究的热点,美国加州大学医学中心研究显示,通过采用冠状动脉造影及血管内超声的方法,观察 rhBNP 对冠状动脉血流的影响,发现静脉给药 30min 后血液流体力学情况即可迅速改善,冠状动脉管腔可扩大 15%,冠状动脉循环阻力下降 23%,使冠状动脉血流增加 35%和心肌耗氧量也下降 8%,激活 K_{ATP} 通道,限制急性心肌梗死面积的进一步扩大;增加心肌供血、供氧,从而改善心脏功能,防止左心室重构。并且同时发现, rhBNP 改善血流动力学效果与硝酸甘油相当,在神经激素拮抗作用方面与 ACEI 和 β 受体阻滞剂也有类似的作用^[10]。

但 AMI 患者 PCI 术前应用 rhBNP 能否改善心功能及预后,此类研究未见报道。本研究显示,对于行补救性 PCI 的急性前壁心肌梗死患者早期应用 rhBNP,可改善术中无复流的发生,术后心肌酶峰均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),显示早期应用 rhBNP 后可降低 PCI 术中无复流发生率,减少了再灌注损伤,从而减少心肌细胞坏死。rhBNP 可通过作用于 PKG/CGMP/PKG 和 MEK/ERK 等多条信号通路来抑制 TGF- $\beta 1$ 的诱导促纤维化的作用,减缓心肌间质细胞的纤维化的过程,使得心功能的恶化过程减缓。而血清中 TGF- $\beta 1$ 水平被认为是心源性猝死的危险因子^[11]。随访患者术后 24 周总 MACE 发生率,观察组明显低于对照组(21.1% vs 53.8%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。分类比较心功能不全发生情况也明显优于对照组(8.8% vs 27.5%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示其在降低心脏负荷、改善左心室重构、抑制交感神经系统激活、抑制心肌细胞纤维化等方面疗效显著,明显改善心功能,降低 MACE 事件发生率,从而改善预后。

本研究显示,急性前壁心肌梗死患者早期使用

rhBNP 可以降低 PCI 术中无复流发生率,减少心肌细胞坏死。随访发现,PCI 术前早期应用 rhBNP 能够改善左心室重构、明显改善心功能。明显减少 MACE 发生率,明显改善患者预后。但样本量偏少,期待在今后的研究中进一步扩大样本量探讨其内在机制。

参考文献

- 1 Fox K, Ford I, Steg P G, *et al.* Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left - ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double - blind, placebo - controlled trial[J]. *The Lancet*, 2008, 372(9641): 807 - 816
- 2 杨跃进. 冠心病介入治疗进展[J]. *中国循环杂志*, 2013, 6(18): 405 - 406
- 3 陈丹,黄仑,尚怡君. 急性心肌梗死直接 PCI 联合静脉应用重组人脑利钠肽对左室重构和功能的影响[J]. *吉林医学*, 2011, 1(32): 11 - 13
- 4 董鹏,王斌,李楠,等. 替罗非班在急性经皮冠状动脉介入术中抗血小板作用的疗效及安全性[J]. *实用心脏肺血管壁杂志*, 2007, 15(2): 102 - 103
- 5 陈丹. 血栓抽吸导管联用替罗非班和重组人脑利钠肽治疗急性心梗疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2012, 28(7): 149
- 6 张东风,宋现涛. 无复流研究进展—从基础到临床[J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 5(31): 630 - 631
- 7 袁龙,郝文君,李占全. 脑利钠肽在急性冠脉综合征临床应用的研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 12(27): 979 - 981
- 8 颜红兵,霍勇. 急性心肌梗死介入治疗临床研究进展[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 10(22): 642 - 645
- 9 陈华,王晓惠,金伟华. 新活素[J]. *中国新药杂志*, 2006, 5(15): 394
- 10 谢洪智,朱文玲. 重组人脑利钠肽和硝酸甘油治疗急性失代偿性心力衰竭疗效和安全性的随机、开放、平行对照的多中心临床研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34: 222 - 226
- 11 魏子寒,杨国杰. 重组人脑利钠肽对心力衰竭患者血浆 TGF- $\beta 1$ 和 PDGF 抗体水平的影响[J]. *郑州大学学报:医学版*, 2011, 3: 452 - 454

(收稿日期:2016 - 03 - 09)

(修回日期:2016 - 04 - 02)

(上接第 155 页)

- 8 Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C - reactive protein[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 98(2): 199 - 206
- 9 Su L, Han B, Liu C, *et al.* Value of soluble TREM - 1, procalcitonin, and C - reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 157
- 10 张剑,张宁,刘宏,等. C 反应蛋白和降钙素原检测对感染性休克患者的临床应用价值[J]. *中国急救医学*, 2011, 31(5): 444 - 446
- 11 Barati M, Alinejad F, Bahar MA, *et al.* Comparison of WBC, ESR,

CRP and PCT serum levels in septic and non - septic burn cases[J]. *Burns*, 2008, 34(6): 770 - 774

- 12 刘杜姣,黄超,刘东,等. 脓毒症严重程度与降钙素原浓度的定量关系研究[J]. *中国急救医学*, 2013, 33(9): 769 - 773
- 13 邢豫宾,戴路明,赵芝焕,等. 血清降钙素原和常用炎症指标结合 SOFA 评分对脓毒症早期诊断和预后价值的评价[J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(1): 23 - 28
- 14 刘慧琳,刘桂花,马青变. 降钙素原对急诊脓毒症患者早期诊断的价值[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(5): 298 - 301

(收稿日期:2015 - 10 - 16)

(修回日期:2015 - 11 - 25)