

冻干重组人脑钠肽对急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗后预后的影响[△]

周 静, 李 飞, 高 峰, 白怀生, 李晓莉

(延安大学附属医院心脑血管病医院心内科三病区, 陕西延安 716000)

摘要:目的 研究冻干重组人脑钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)对急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及主要心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的影响。方法 选择 2013 年 9 月至 2015 年 3 月入院的急性心肌梗死患者共 120 例。按随机数字表法随机分为实验组(急诊 PCI 治疗+冻干 rhBNP, $n=60$)和对照组(单纯急诊 PCI 治疗, $n=60$)。观察两组在急诊 PCI 治疗中 TIMI 血流分级, 判定无复流现象发生的情况, 监测两组术前及术后血浆 BNP 浓度, 观察两组术后及第 30 天的 LVEF, 以及术后住院期间及 30 d 内 MACE 的发生率。结果 在急诊 PCI 治疗中, 实验组 TIMI 血流及 TIMI 血流计帧(corrected TIMI frame count, cTFC)明显优于对照组, 实验组无复流发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。实验组术后及第 30 天 LVEF 均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。实验组住院期间 MACE 的发生率(3.3%)及随访 30 d 内 MACE 的发生率(1.67%)均低于对照组(15%和 11.67%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 急性心肌梗死患者急诊 PCI 治疗同时静脉使用冻干 rhBNP, 可以减少患者在急诊 PCI 治疗中梗死相关动脉无复流现象的发生, 降低术后 BNP 浓度, 增加术后及第 30 天的 LVEF 且可以减少住院期间及后期随访 30 d 内 MACE 的发生率。

关键词:冻干重组人脑钠肽; 脑钠肽; 无复流; 左心射血分数; 主要心血管事件

中图分类号: R542.2²

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2016)01-0019-04

Effect of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide on prognosis in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

ZHOU Jing, LI Fei, GAO Feng, BAI Huai-sheng, LI Xiao-li

(The Third Ward Department of Cardiology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

Abstract: **Objectives** To explore the effect of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) on no-reflow, thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) blood flow, brain natriuretic peptide (BNP), left ventricular ejection fraction (LVEF) and major adverse cardiovascular events (MACEs) in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 120 cases with acute myocardial infarction admitted to Yan'an University Affiliated Hospital from September 2013 to March 2015 were selected. They were randomly divided into experiment group (emergency PCI+lyophilized rhBNP treatment, $n=60$) and control group (sole PCI treatment, $n=60$). TIMI flow grade, no-reflow phenomenon, plasma concentration of BNP, LVEF at the 30th day after PCI and incidence of MACE during hospitalization were observed and compared between the two groups. **Results** TIMI flow, corrected TIMI frame count (cTFC) and incidence of no-reflow incidence in experiment group were obviously lower than those in control group during emergency PCI ($P<0.05$). LVEFs after PCI and LVEFs at the 30th day after PCI in experiment group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). Incidences of MACE during hospitalization and 30-day-follow-up in experiment group were obviously lower than those in control group (3.3% vs. 15%, $P<0.05$; 1.67% vs. 11.67%, $P<0.05$). **Conclusions** Patients with acute myocardial infarction used lyophilized rhBNP intravenously have a lower incidence of no-reflow phenomenon during PCI, lower postoperative plasma concentration of BNP, increased LVEF after PCI and increased LVEF at the 30th day after PCI, and lower incidence of MACE.

Key words: lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide; brain natriuretic peptide; no-reflow; left ventricular ejection fraction; major adverse cardiovascular events

[△]基金项目: 2013 年延安市市级科技计划项目(项目编号: 2013-kw02)。

作者简介: 周静(1984-), 女, 主治医师, 讲师, 研究方向为冠心病的基础与临床。

近年来,急性心肌梗死成为心源性死亡的最主要原因之一。经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗能够尽早、有效地开通梗死相关动脉(infarction related artery, IRA),使缺血的心肌组织恢复血流灌注,提高患者的存活率及改善预后,成为目前治疗急性心肌梗死最有效的方法之一。但是 PCI 治疗过程中往往出现狭窄或闭塞的血管已经开通,且排除病变部位内膜撕裂、管壁夹层、心外膜血管痉挛等机械并发症,但是仍然不能恢复正常血流的现象,即无复流现象。有研究表明,急诊 PCI 治疗中大约 30% 的患者出现无复流^[1]。出现无复流的患者心源性猝死、心肌梗死、心力衰竭等严重主要心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率远远高于未出现无复流的患者,从而严重影响了 PCI 治疗的效果^[2]。同时,急诊 PCI 治疗后患者心功能不全及 MACE 的发生也是影响患者预后及生活质量的重要原因。本研究观察冻干重组人脑钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)对急性心肌梗死患者急诊 PCI 治疗后心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及 MACE 的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取延安大学附属心脑血管医院 2013 年 9 月至 2015 年 3 月入院急诊行 PCI 治疗的患者 120 例,按照入院序号根据随机数字表将其分为实验组(急诊 PCI 治疗+冻干 rhBNP, $n=60$)和对照组(单纯急诊 PCI 治疗, $n=60$)。入选标准:(1)症状持续不缓解的严重胸痛 ≥ 30 min 以上;(2)心电图改变;(3)心肌坏死标志物升高;(4)心功能 I ~ II 级,发病在 12 h 内,及行急诊 PCI 治疗,并签署知情同意书。排除标准:既往合并陈旧性心肌梗死、心肌病、瓣膜病、风湿性心脏病、先天性心脏病、慢性充血性心力衰竭以及合并肺、肝、肾及脑部疾患患者。

1.2 研究方法

所有患者术前常规给予阿司匹林肠溶片 300 mg、氯吡格雷 600 mg 口服,予以急诊 PCI 治疗。实验组(急诊 PCI 治疗+静脉应用小剂量冻干 rhBNP 组):术前给予冻干 rhBNP 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量静

脉推注,再以 0.075 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持静脉泵入 72 h(根据血压及时调整剂量),同时辅以常规药物治疗。对照组(单纯急诊 PCI 治疗组):常规急诊 PCI 治疗及常规药物治疗。均经桡动脉或股动脉穿刺成功后经鞘管注入肝素 3 000 IU,以 Judkin's 方法行冠状动脉造影,图像使用 30 帧/s 记录,术中植入药物洗脱支架,造影显示支架贴壁良好无残余狭窄为 PCI 治疗成功。实验药物静脉注射冻干 rhBNP(新活素)为成都诺迪康生物制药有限公司生产,规格 0.5 mg/支。

1.3 观察指标

(1)比较两组 PCI 治疗中 TIMI 血流分级及 TIMI 血流计帧(corrected TIMI frame count, cTFC)。(2)入院后于肘静脉抽血检测 BNP 浓度,术后 24 h 内再次采集静脉血检测 BNP 浓度以作对照。BNP 浓度检测方法:采用荧光免疫法一次性快速定量测定,检验试剂盒“博适”为石家庄洵众生物科技有限公司产品。(3)通过彩色多普勒超声心动图监测两组患者术后及第 30 天的 LVEF 变化。(4)观察术后住院期间及 30 d 内 MACE 发生率。

1.4 判定指标

(1)由两名有经验的高年资介入治疗医师判定 TIMI 血流分级。0 级:无再灌注,闭塞血管远端无血流;1 级:造影剂部分可以通过梗死相关动脉狭窄处远端,但不能完全充盈;2 级:梗死相关动脉狭窄远端可以完全充盈但造影剂显影慢,消除也慢;3 级:如同正常冠状动脉血流情况,造影剂可以完全充盈梗死相关动脉狭窄远端且迅速消失^[3]。(2)无复流:在心外膜冠状动脉闭塞已经解除或消除的情况下,缺血部分的心肌微循环尚不能完全恢复正常的现象。PCI 治疗中血管开通后造影显示 TIMI 血流分级 < 2 级,并排除血栓、残余狭窄、夹层、痉挛等影响血流的情况^[4]。(3)cTFC:造影剂到达梗死相关动脉远端显影帧数的需要量。造影剂到达梗死相关动脉远端所需要的血管造影帧数越多,血流速度越慢,无复流发生的概率就越大^[5]。(4)BNP 浓度 > 100 pg/mL 为有阳性意义。(5)MACE:包括任何原因引起的死亡、复发性心肌梗死、罪犯血管的再次血运重建、心绞痛的频繁发作。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以率

表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组年龄比较,差异无统计学意义 [(56.7±6.7)岁 vs. (59.6±6.5), $t=-1.602, P=0.115$]。两组其他基线资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),详见表 1。

表 1 两组基线资料比较 [n=60, n(%)]

| 组别 | 男 | 吸烟 | 高血压 | 高血脂 | 糖尿病 |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 实验组 | 32(53.3) | 32(53.3) | 22(36.7) | 36(60.0) | 14(23.3) |
| 对照组 | 42(70.0) | 60(100) | 46(76.7) | 30(50.0) | 24(40.0) |
| χ^2 值 | 0.098 | 0.373 | 0.068 | 0.162 | 0.308 |
| P 值 | 0.475 | 0.356 | 0.473 | 0.471 | 0.362 |

2.2 两组血流情况比较

实验组急诊 PCI 治疗中 cTFC 明显优于对照组,差异有统计学意义 [(43.73±4.34)帧 vs. (47.83±7.81)帧, $t=-3.554, P=0.001$]。实验组急诊 PCI 治疗中 TIMI 血流分级优于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组 PCI 治疗中 TIMI 血流分级比较 [n=60, n(%)]

| 组别 | TIMI 2~3 级 | TIMI 0~1 级 |
|------------|------------|------------|
| 观察组 | 57(95.0) | 3(5) |
| 对照组 | 50(83.3) | 10(16.7) |
| χ^2 值 | - | 4.227 |
| P 值 | - | 0.04 |

2.3 两组经皮冠状动脉介入治疗前、后血浆脑钠肽浓度比较

实验组 PCI 治疗前血浆 BNP 浓度高于术后,差异具有统计学意义 ($t=3.584, P=0.001$)。实验组和对照组术前 BNP 浓度比较,差异无统计学意义 ($t=1.049, P=0.296$)。对照组 PCI 治疗前、后血浆 BNP 浓度比较,差异无统计学意义 ($t=0.091, P=0.928$),详见表 3。

表 3 两组 PCI 治疗前、后血浆 BNP 浓度比较 [n=60, pg/mL]

| 组别 | 术前 | 术后 |
|-----|------------|-------------|
| 观察组 | 321.8±31.2 | 153.0±48.1* |
| 对照组 | 342.4±29.3 | 321.8±27.4 |

注:与同组术前比较, * $P<0.05$

2.4 两组经皮冠状动脉介入治疗后左心室射血分数比较

实验组 PCI 治疗后 LVEF 高于对照组,差异具有统计学意义 ($t=3.347, P=0.001$);实验组 PCI 治疗后第 30 天的 LVEF 高于对照组,差异具有统计学意义 ($t=3.456, P=0.001$),详见表 4。

表 4 两组 PCI 治疗后及第 30 天的 LVEF 比较

| 组别 | [n=60, $\bar{x}\pm s, \%$] | |
|-----|-----------------------------|-----------|
| | 术后 | 术后第 30 天 |
| 观察组 | 48.8±6.1* | 50.0±5.1* |
| 对照组 | 40.6±7.3 | 44.6±7.4 |

注:与对照组比较, * $P<0.05$

2.5 两组住院期间主要心血管事件发生率比较

实验组住院期间 MACE 发生率 (3.3%) 及随访 30 d 内 MACE 发生率 (1.67%) 均低于对照组 (15% 和 11.67%), 差异有统计学意义 (3.3% vs. 15%, $\chi^2=4.904, P=0.027$; 1.67% vs. 11.67%, $\chi^2=4.821, P=0.028$), 详见表 5。

表 5 两组住院期间及随访 30 d 内 MACE 发生情况 [n=60]

| MACE | 实验组 | | 对照组 | |
|-----------|------|-----------|------|-----------|
| | 住院期间 | 随访 30 d 内 | 住院期间 | 随访 30 d 内 |
| 任何原因的死亡 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 复发性心肌梗死 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| 靶病变再次血运重建 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 频繁心绞痛的发作 | 1 | 1 | 4 | 3 |

3 讨论

随着急性心肌梗死早期再灌注治疗手段的增多与完善,患者急性期病死率大幅度下降,但急性心肌梗死后无复流以及心力衰竭的发病率、病死率明显增加。所以,急性心肌梗死后预防无复流的发生,积极控制心力衰竭的发展,改善患者预后,提高生活质量越来越引起临床医生的重视。

急性心肌梗死发生后尽早开通梗死相关血管是抑制左心室重构、预防心力衰竭最有效的措施之一^[6,7]。也有临床试验观察证实单纯开通梗死相关血管实现缺血心肌再灌注,并不能完全防止心力衰竭的发生,只能减轻其程度^[8]。同时,虽经有效的 PCI 治疗早期开通罪犯血管,但仍有一部分患者出现无复流现象,不仅影响组织的有效灌注,还严重影响急性冠状动脉综合征患者的预后及生活质量。而无复流的发生机制十分复杂,目前国

内、外学者多考虑与内皮缺血损伤及炎症反应、微血管栓塞、白细胞趋化、氧自由基、微血管痉挛等有关。

心房和心室均合成和释放 BNP, 但心脏释放的 BNP 60% 来自心室, 心肌缺血、坏死、损伤、心室壁张力和压力过高等可刺激 BNP 的合成和释放。Morita 等^[9]和 Arakawa 等^[10]发现急性心肌梗死后约 6 h 血浆 BNP 浓度明显升高, 并逐渐上升, 24 h 左右达到高峰, 48 h 内均明显升高, 大约在 5 d 后形成第二个高峰, 此后逐渐下降, 但在心肌梗死后第 4 周仍明显高于对照组。急性心肌梗死后 BNP 浓度明显升高, 实际上起到心脏自我调节、自我保护、代偿心功能衰竭的作用, 是一个对急性组织损伤的急性期反应。还有研究表明, 在左心室功能正常的情况下, 组织缺氧本身也可以触发 BNP 释放。由此, 推测无复流时心肌细胞缺氧严重可能导致血浆 BNP 浓度增加, 从而提出 BNP 是无复流的独立预测因子^[11]。Krishna 等^[12]研究不存在心功能障碍的急性冠状动脉综合征患者, 发现高血浆 BNP 浓度患者 PCI 治疗后出现 TIMI 1~2 级血流情况要高于低 BNP 浓度组, 提示 BNP 浓度与冠状动脉血流灌注密切相关。

BNP 的基因重组药物 (rhBNP) 是一种通过重组 DNA 技术合成的、分子量为 3 464 Da 的生物制剂, 与内源性多肽有相同的序列, 故而有相同的作用机制。rhBNP 在心力衰竭中的临床应用已得到专家的认同和肯定。目前关于 rhBNP 治疗急性心肌梗死的疗效和安全性的报道较少, 但已有的研究表明, rhBNP 可以扩张冠状动脉, 提高冠状动脉血流量, 增加心肌供血、供氧, 改善心脏功能; 激活 K_{ATP} 通道, 限制急性心肌梗死面积的扩大; 保护心室功能, 抗心脏重构。而且, rhBNP 具有与硝酸甘油类似的改善血流动力学作用, 与血管紧张素转移酶抑制剂 (ACEI) 和 β 受体阻断药有相似的神经激素拮抗作用。

本研究得出实验组 TIMI 血流及 cTFC 明显优于对照组, 实验组无复流发生率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。实验组 PCI 治疗前血浆 BNP 浓度高于术后, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组 PCI 治疗前、后血浆 BNP 浓度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。实验组 PCI 治疗后及第 30 天的 LVEF 均高于对照组, 住院期间及随访 30 d 内的 MACE 发生率均低于对照组, 且差异

有统计学意义 ($P < 0.05$)。

以上结果提示, 随着理论认识的深入, rhBNP 应用除常规治疗心力衰竭以外, 其在预防急性心肌梗死患者术中无复流的发生、术后心功能不全及 MACE 的发生方面也崭露头角。rhBNP 将对急性心肌梗死患者的治疗提供一种新的思路。本研究存在样本量偏小等问题, 所得结论仅供临床参考, 有待大样本、多中心临床观察的进一步证实。

参考文献:

- [1] 王江友, 李浪. 冠状动脉无复流现象防治的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(9): 993-995.
- [2] 杨华, 信栓力, 常超, 等. 急性心肌梗死急诊介入治疗无复流的研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2013, 22(5): 525-527.
- [3] 张东风, 宋现涛, 吕树铮, 等. 急性 ST 段抬高心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗无复流现象相关因素分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2013, 21(5): 305-309.
- [4] 苏笑赢, 黄定. 经皮冠状动脉介入治疗术后冠状动脉无复流研究进展[J]. 中国全科医学, 2013, 16(4C): 1319-1323.
- [5] VRACHATIS A D, ALPERT M A, GEORGULAS V P, et al. Comparative efficacy of primary angioplasty with stent implantation and thrombolysis in restoring basal coronary artery flow in acute ST segment elevation myocardial infarction: quantitative assessment using the corrected TIMI frame count [J]. *Angiology*, 2001, 52(3): 161-166.
- [6] 邓志华, 袁勇, 董剑廷, 等. 急诊 PCI 对急性前壁心肌梗死患者左室重构形成的影响[J]. 广东医学, 2008, 29(3): 422.
- [7] 徐杰, 钱忠萍, 凌晨, 等. PCI 治疗急性心肌梗死患者血小板 CD36 和 CD63 双阳性率检测及其临床意义[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(21): 3455-3457.
- [8] 秦涛, 郭文怡. 急性心肌梗死后的左心室重构[J]. 心脏杂志, 2000, 12(2): 12-13.
- [9] MORITA E, YASUE H, YOSHIMURA M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1993, 88(1): 82-91.
- [10] ARAKAWA N, NAKAMURA M, AOKI H, et al. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size[J]. *Cardiology*, 1994, 85(5): 334-340.
- [11] 杨佳, 刘增长. 经皮冠状动脉介入治疗无复流现象研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(6): 780-784.
- [12] KRISHNA A, KAPOOR A, KUMAR S, et al. Elevated B-Type natriuretic peptide levels in patients undergoing coronary stenting[J]. *J Invasive Cardiol*, 2011, 23(6): 240-245.

(收稿日期: 2015-07-09)