

左西孟旦对急性失代偿心力衰竭患者心功能及 QRS 波时相和 C 反应蛋白的影响

汤华,傅广,黄树斌,陈慧娟,何仲春

(湖南长沙市第一医院心内一科,410005)

[摘要] **目的** 观察左西孟旦对急性失代偿心力衰竭患者心功能、QRS 波时相和 C 反应蛋白(CRP)的影响。**方法** 将 111 例急性失代偿心力衰竭患者按照随机数字表法分为研究组 56 例和对照组 55 例。两组均予标准常规治疗。研究组加用左西孟旦。治疗 7 d 后观察两组血浆脑利钠肽(BNP)、左室射血分数(LVEF)、心电图 QRS 波时相、CRP 的变化,判断疗效及不良反应。**结果** 两组治疗前血浆 BNP、LVEF、QRS 波时相、CRP 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后血浆 BNP、LVEF、QRS 波时相、CRP 均较治疗前明显改善($P<0.05$),且左西孟旦组改善更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。左西孟旦组总有效率明显高于对照组[91.1% (51/56)比 76.4% (42/55)],差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 左西孟旦可显著改善急性失代偿心力衰竭患者的症状,QRS 波时相缩短,CRP 下降,提高心功能,安全性好。

[关键词] 心力衰竭;强心药;C 反应蛋白质;心电图描记术

中图分类号: R541.61

文献标识码: A

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.05.022

The effects of levosimendan on acute decompensated heart failure and QRS duration and C-reaction protein

Tang Hua, Fu Guang, Huang Shubin, Chen Huijuan, He Zhongchun (Department of Cardiology, the First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of levosimendan on the acute decompensated heart failure, the QRS duration and C-reaction protein. **Methods** 111 cases of patients with acute decompensated heart failure were randomly divided into experimental group with 56 cases and control group with 55 cases. The two groups were both given conventional treatment and the experimental group was added with levosimendan treatment. The plasma brain natriuretic peptide (BNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), QRS duration and C-reaction protein changes after 7ds of two groups were observed, the curative effect and adverse reaction were evaluated. **Results** The total effective rate of the levosimendan group was significantly higher than that of the control group [91.1% (51/56) VS. 76.4% (42/55)], the difference was statistically significant ($P<0.05$). Plasma BNP, LVEF, QRS duration and CRP the two groups were not significant differences before treatment ($P>0.05$). The two groups plasma BNP, LVEF, QRS duration and CRP of two groups were significantly improved and the levosimendan group was more obviously improved after treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Levosimendan can significantly improve cardiac function in patients with acute decompensated heart failure, shorten QRS duration and decrease CRP with good safety.

[Key words] Heart failure; Cardiotonic agents; C-Reactive Protein; Electrocardiography

急性失代偿心力衰竭(ADHF)是在心脏功能异常(主要见于收缩功能不全,也可以见于舒张功能不全,心律失常等)的基础上,突然起病并迅速达到高峰的以呼吸困难为突出表现的临床综合征。发病时有生命危险,需要临床急诊妥善处理。左西孟旦注射液是一种新型正性肌力药物 Ca^{2+} 增敏剂,它不增加心肌耗氧量,能增强心肌收缩力,扩张外周血管和冠脉血管,从而改善患者心力衰竭(HF)的血流动

力学效应,明显改善患者的临床症状。国外报道^[1-3]左西孟旦能改善心力衰竭症状、降低心律失常及严重的心肌缺血事件、降低死亡率。本研究通过观察 ADHF 患者应用左西孟旦后血浆脑钠肽(BNP)、C 反应蛋白(CRP)、左室射血分数(LVEF)、心电图 QRS 波时相的变化,评价临床疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择我院 2014 年 3 月至 2016 年 2

月住院的 111 例急性失代偿心力衰竭患者,均符合纽约心脏病协会心功能Ⅲ~Ⅳ级,且超声心动图证实 LVEF≤40%。按照随机数字表法分为研究组 56 例,男 33 例,女 23 例;年龄(64.8±12.1)岁;对照组 55 例,男 34 例,女 21 例,年龄(63.9±15.2)岁。两组一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。排除严重原发性瓣膜病变、心包疾病、严重心律失常、心源性休克、血容量不足或不能用血管扩张剂、严重肾功能不全。患者均签署知情同意书,研究方案经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 两组在入院用药前测血浆 BNP、CRP、心电图 QRS 波时相,超声心动图检测 LVEF 等。均常规给予抗心力衰竭标准治疗,包括治疗原发病、限制水盐摄入,使用利尿剂、洋地黄、扩血管药物,使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB)及β受体阻滞剂等。观察组予左西孟旦注射液(齐鲁制药有限公司生产),初始负荷量 12 μg/kg,静脉注射,1 h 后增加至 0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹,持续 23 h。

1.3 观察指标 治疗过程中观察临床表现、生命体征、呼吸困难程度、肺部湿啰音、下肢水肿等体征。治疗前及治疗 7 d 后检测两组患者血浆 BNP、CRP、心脏彩色多普勒超声 LVEF、心电图 QRS 波时相,对病情进行评估。

1.4 疗效判定 显效为心功能改善 2 级以上;有效为心功能改善 1~2 级;无效为心功能改善不足 1 级或加重或死亡。总有效包括显效和有效。

1.5 统计学处理 应用 SPSS11.5 软件进行统计分析,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 左西孟旦组显效 21 例,有效 30 例,无效 5 例,总有效率为 91.1%(51/56)。对照组显效 14 例,有效 28 例,无效 13 例,总有效率为 76.4%(42/55)。左西孟旦组总有效率优于对照组,差异有

统计学意义($\chi^2=4.418,P=0.036<0.05$)。

2.2 两组治疗前后各指标比较 两组治疗前血浆 BNP、CRP、LVEF、QRS 波时相比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后血浆 BNP、CRP、LVEF、QRS 波时相均较治疗前明显改善,且左西孟旦组改善更明显,均差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 不良反应 左西孟旦组出现低血压 3 例,室性心律失常 2 例;对照组出现低血压 1 例,室性心律失常 2 例。两组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

血浆 BNP 主要来源于心室肌,心力衰竭时心脏容积负荷和(或)压力负荷增加,心室肌分泌 BNP 增多,血浆 BNP 浓度增高。研究认为 BNP 和 LVEF 独立相关,临床上普遍用 BNP 水平来判断心力衰竭的严重程度,BNP 越高,心功能越差,死亡率越高^[4-5]。

而血浆 C 反应蛋白是一种经典的急性时相反应蛋白,正常情况下含量极微量,在机体受到损伤或感染时血浆中急剧上升,传统认为 C 反应蛋白是一种非特异的炎性标志物^[6],近年来研究揭示 C 反应蛋白是心血管疾病最强有力的预示因子与危险因子^[7-8]。

心电图检查对于急性失代偿心力衰竭患者非常重要。QRS 波时相延长是引起心跳骤停,产生恶性心律失常的原因之一。它是标志心功能的重要指标,反应心室收缩同步性下降、心脏射血功能下降^[9]。

在急性心力衰竭早期阶段,主要目标是急性充血症状的控制,稳定血流动力学,维持组织灌注和氧合,从而保护心脏、肾脏和其他器官。主要传统治疗方法包括静脉使用袢利尿药,血管扩张药和(或)升压药。指南指出正性肌力药物可以有效缓解患者的症状,增加心排量,降低充盈压。但临床上应用的传统正性肌力药物能增加心肌耗氧量,影响心肌舒张,诱发心律失常,缺乏降低死亡率的证据,有些药物长期应用甚至增加死亡率^[10]。

表 1 两组急性失代偿心力衰竭患者治疗前后各指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血浆 BNP(ng/L)		CRP(mg/L)		LVEF(%)		QRS 波时相(ms)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55	6467.3±1568.4	4263.2±1549.6 ^a	5.48±2.46	4.38±1.75 ^a	39.1±9.1	47.7±9.6 ^a	151±12	150±12 ^a
左西孟旦组	56	6526.4±1723.3	1548.2±1425.6 ^{ab}	5.96±2.09	3.49±1.58 ^{ab}	38.6±8.6	53.6±5.2 ^{ab}	154±13	135±10 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$

左西孟旦是一种新型的正性肌力药物。其发挥 Ca^{2+} 增敏效应的分子学背景与其心肌肌丝内 Ca^{2+} 感受器肌钙蛋白 C 分子间的特殊交互作用有关。左西孟旦及其长寿命代谢产物 OR-1896 可产生多种有益的多效性作用。首先,激活平滑肌细胞膜上的 ATP-敏感性 K^+ 通道是一个强有力的血管舒张机制。其次,激活线粒体内的 ATP-敏感性 K^+ 通道则有可能使细胞作用范围扩大至线粒体 ATP 生成调节,与心脏保护效应的药理学机制有关。最后,左西孟旦可产生亚型-选择性磷酸二酯酶抑制效应。左西孟旦的心血管效应绝不仅仅是孤立的药物-受体交互作用,与其他类型正性肌力-血管扩张药物相比,还涉及其独有的有利的能量和神经激素改变^[11-12]。左西孟旦诱发的心脏保护效应可在急性应激条件下被动员,表现为急性抗心肌缺血和抗顿抑效应。另外,左西孟旦可调节细胞因子和神经内分泌信号作用^[13],这意味着其有可能减轻心肌细胞凋亡或心肌重塑^[14-16]。

本研究结果表明,急性失代偿心力衰竭患者经传统疗法加用新一代正性肌力药物左西孟旦治疗后,大部分患者心力衰竭症状明显改善,血浆 BNP 明显降低,C 反应蛋白降低,经超声心动图测定患者 LVEF 等左心功能指标均明显好转,心电图 QRS 波时相缩短,且不良反应发生率低,安全性良好。

参考文献

- [1] NIEMIEN MS, AKKILA J, HTSENFUSS G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure [J]. Am Coll Cardiol, 2000, 36(6): 1903-1912.
- [2] SLAWSKY MT, COLUCCI WS, GOTDIEB SS, et al. Acute-hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure: Smdy Investigators [J]. Circulation, 2000, 102(18): 2222-2227.
- [3] FOLLATH F, CLELAND JG, JUST H, et al. Efficacy and safety of intravenous faisure (the LIDO study): A randomised double blind trial [J]. Lancet, 2002, 360(9328): 196-202.
- [4] 徐忠东, 何伟雄, 赵一凡, 等. 左西孟旦影响心力衰竭患者 B 型利钠肽水平的 Meta 分析 [J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(10): 2027-2029.
- [5] 陆洋, 张跃明, 颜永进. 左西孟旦对急性心力衰竭患者 NT-proBNP 和炎症反应标志物的影响 [J]. 海南医学院学报, 2013, 19(11): 1515-1517, 1520.
- [6] SONG WP, GUO QH, JIA HD, et al. Effect of levosimendan on heart function and hs-CRP, IL-6, TNF- α , levels in elderly patients with acute myocardial infarction complicated heart failure [J]. J HMU, 2016, 22(12): 91-94.
- [7] 唐宇. 血浆 NT-proBNP 与 CRP 联合检测在陈旧性心肌梗死心力衰竭诊断中的应用价值 [J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(3): 410-413.
- [8] 冯泳涛, 周登全. 血浆 NT-proBNP 与 CRP 联合检测在 OMI 患者心力衰竭诊断中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(5): 553-554.
- [9] YONTAR OC, YILMAZ MB, YALTA K, et al. Acute effect of Levosimendan and dobutamine on QRS duration in Patients with Heart Failure [J]. Arq Bras Cardiol, 2010, 95(6): 738-742.
- [10] DEC GW. Acute decompensated heart failure shrinking role of inotropic therapy [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(1): 65-67.
- [11] 陈桂荣, 谢世全, 韩瑞鸿. 钙增敏剂左西孟旦的研究新进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(3): 198-199.
- [12] PARISSIS JT, PANOU F, FARMAKIS D, et al. Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure [J]. Am J Cardiol, 2005, 96(9): 423-426.
- [13] NAVARRI R, LUNGHETTI S, CAMELI M, et al. Neurohumoral improvement and torsional dynamics in patients with heart failure after treatment with levosimendan [J]. IJC Heart & Vasculture, 2015, 7: 153-157.
- [14] FEDELE F, BRUNO N, BRASOLIN B, et al. Levosimendan improves renal function in acute decompensated heart: possible underlying mechanism [J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(6): 281-288.
- [15] PARISSIS JT, PARASKEVAIDIS I, BISTOLA V, et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure [J]. Am J Cardiol, 2006, 98(11): 1489-1492.
- [16] PARISSIS JT, ADAMOPOULOS S, ANTONIADES C, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure [J]. Am J Cardiol, 2004, 93(10): 1309-1312.

(收稿日期: 2017-01-20)