

重组人脑利钠肽在冠状动脉搭桥术中的应用效果分析

孙海磊, 严中亚, 葛建军, 赵智伟, 樊扬名, 蒋辉

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)心脏大血管外科, 合肥 230001]

[摘要] **目的** 研究应用冻干重组人脑利钠肽(rhBNP)在冠状动脉搭桥术围手术期中的应用效果。**方法** 回顾性分析接受冠状动脉搭桥手术并应用 rhBNP 治疗的 80 例患者病历资料。根据是否使用体外循环,分为体外循环组($n=45$)和非体外循环组($n=35$)。两组患者术后同时予以常规冠心病一级预防药物和冻干重组人脑利钠肽进行治疗。治疗后,比较分析两组疗效状况,并分析治疗前后 C 反应蛋白(CRP)和 B 型利钠肽(BNP)及左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期径(LVEDD)、左室收缩末期径(LVESD)等的差异,并随访调查两组患者不良反应发生状况。**结果** 体外循环组与非体外循环组治疗总有效率差异无统计学意义(91.11%比 91.43%, $P>0.05$)。治疗前,两组患者的 CRP 及 BNP 水平和相对表达量差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的 CRP 及 BNP 水平和相对表达量均显著降低,且非体外循环组 CRP 及 BNP 水平和相对表达量明显低于体外循环组,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者的 LVEF、LVEDD 及 LVESD 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的 LVEDD 及 LVESD 均明显降低,且非体外循环组 LVEDD 及 LVESD 水平明显低于体外循环组,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的不良反应发生率无显著性差异(6.67%比 11.43%, $P>0.05$)。**结论** 冻干重组人脑利钠肽治疗体外循环下冠脉搭桥和非体外循环下冠脉搭桥所致心力衰竭均有效果,且对非体外循环组冠脉搭桥所致心力衰竭患者的 CRP 及 BNP 及心室结构改善效果较体外循环冠脉搭桥心脏病患者更好。

[关键词] 冠状动脉旁路移植术;脑利钠肽;心力衰竭;体外循环

中图分类号:R654.2 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.05.024

Effect of rhBNP application in patients with coronary bypass graft Sun Hailei, Yan Zhongya, Ge Jianjun, Zhao Zhiwei, Fan Yangming, Jiang Hui (Department of Cardiac Surgery, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of rhBNP application during perioperative period of coronary bypass graft. **Methods** Eighty patients with coronary bypass graft were retrospectively analyzed in this study. They were divided into on-pump CABG group ($n=45$) and off-pump CABG group ($n=35$) according to the different operation. The patients of two groups were treated with coronary prevention drugs, and combined with rhBNP. The curative effect of two groups were analyzed and compared after treatment, and the C reaction protein, B type natriuretic peptide (BNP), left ventricular ejection fraction, left ventricular parameters (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end systolic diameter (LVESD) were compared before and after treatment. After treatment, the incidence of adverse reactions of the two groups was followed up. **Results** There was no significant difference in the total effective rate between the two groups (91.11% vs 91.43%, $P>0.05$). There was no significant difference between the CRP and BNP levels and the relative quantitative expression in two groups before treatment ($P>0.05$); CRP and BNP and the relative quantitative expression of the two groups were significantly decreased after treatment, and the CRP and BNP of off-pump CABG group were significantly lower than those of the on-pump CABG group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The LVEF, LVEDD and LVESD had no significant difference between the two groups before treatment ($P>0.05$); but the LVEDD and LVESD of the two groups were significantly decreased after treatment, and LVEDD and LVESD of off-pump CABG group were significantly lower than those of the on-pump CABG group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (6.67% vs 11.43%, $P>0.05$). **Conclusion** The rhBNP had positive effect on on-pump

基金项目:安徽省科技攻关课题(13010142198)

作者简介:孙海磊,医师,Email:shlay86@163.com

CABG and off-pump CABG, and the effect on CRP BNP and ventricular structure improvement of heart failure patients with off-pump CABG is better than patients with on-pump CABG.

[**Keywords**] Coronary artery bypass; Natriuretic peptide, brain; Heart failure; Extracorporeal circulation

近年来,随着我国人口老龄化程度的加剧,饮食结构发生巨大变化,冠心病发病率呈现逐年上升的趋势。冠状动脉搭桥手术成为重症冠心病患者存活的机会^[1-2]。B型利钠肽(BNP)是心脏压力负荷和容量负荷增加时产生的用于增强心肌收缩功能的内源性物质,临床研究显示,严重心力衰竭时期,患者会出现内源性BNP水平的相对不足^[3-4]。因此,需给予患者外源性的BNP用于心力衰竭失代偿期的治疗。多项研究均显示,采用冻干重组人脑利钠肽(rhBNP)对冠心病患者进行治疗,能显著改善患者心室重构状况^[5-6]。但对于应用不同手术方式的患者,冻干重组人脑利钠肽的应用效果尚不明确。本研究旨在进一步研究冻干重组人脑利钠肽对不同手术方式患者的疗效状况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年6月至2017年12月在我院接受冠状动脉搭桥手术同时应用冻干重组人脑利钠肽的80例患者病历资料。根据手术方式的不同,分为体外循环组($n=45$)和非体外循环组($n=35$)。两组均为单纯冠心病均为三支病变(前降支、回旋支、右冠),经心内科会诊后无法予以经皮冠状动脉介入术(PCI),同时不合并心脏瓣膜病。体外循环组患者中男28例,女17例;年龄范围61~79岁,年龄(72.2 ± 6.9)岁;非体外循环组患者中男23例,女12例;年龄范围64~80岁,年龄(72.0 ± 7.2)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 两组均给予常规冠心病药物进行治疗。在此基础上,给予两组患者冻干重组人脑利钠肽(成都诺迪康生物制药有限公司生产,规格:0.5 mg/支),首先以 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉冲击后,以 $0.0075 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度连续静脉滴注120 h。

1.3 观察指标 观察患者用药后使用C反应蛋白(CRP)和B型利钠肽(BNP)水平变化,并对两组患者左室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)水平进行检测。BNP的检测采用上海奥斯邦公司提供的酶联免疫试剂盒进行检测。CRP的检测采用德国西门子公司生产的BNII全自动蛋白分析仪进行分析。

LVEDD、LVESD的检测采用飞利浦公司IE33型号超声仪进行,并自动计算LVEF值。再对比两组患者临床中的疗效及不良反应情况分析。具疗效评价标准为^[7]:显效是指患者心功能分级恢复到二级以上;有效是指患者的心功能提高一级以上;无效是指患者心功能未达到明显改善,甚至出现加重趋势。

1.4 RT-PCR检测CRP和BNP在rhBNP治疗前后的表达 根据TRIzol reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)方法提取各样品RNA,将Trizol裂解液转入EP管中,室温放置15 min;在上述EP管中,加0.2 mL氯仿,用力震荡15 s,室温放置2~3 min,12 000 g,4℃离心15 min;取上层水相置于新EP管中,加0.5 mL异丙醇,室温放置15 min,12 000 g,4℃离心10 min;弃上清,加1 mL 75%乙醇,涡旋混合,5000 g,4℃离心5 min,弃上清,重复1次;RNA沉淀在室温自然干燥,Rnase-free water溶解RNA沉淀。在Nanodrop上测定RNA浓度及OD260/OD280值。利用Prime Script™ RT Master Mix kit (TaKaRa)试剂盒反转录成cDNA,1 μg RNA,2 μL 5×PrimeScript RT Master Mix,补充无RNase水至10 μL。反应程序为:37℃ 15 min,85℃ 5 s结束。

利用Real Time SYBR master mix kit (TaKaRa)和Step One real-time PCR system检测目的基因(CRP和BNP)表达,GAPDH为内参基因, $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 计算相对变化量。反应体系为20 μL,包括2×SYBR Green Premix Ex Taq II 10 μL、上下游引物各0.4 μL(25 pmol/L)、模板(cDNA)1 μL、ROX Reference Dye (50×) 0.4 μL,DEPC水7.8 μL。反应条件:95℃预变性5 min;95℃变性5 s,60℃退火及延伸34 s,扩增40个循环。

1.5 统计学处理 采用SPSS18.0软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;计数资料用例(%)表示,两组比较应用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后心功能改善情况比较 两组患者治疗后总有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表 1 两组患者治疗后临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
体外循环组	45	35(77.78)	6(13.33)	3(6.67)	41(91.11)
非体外循环组	35	25(75.00)	7(20.00)	3(12.50)	32(91.43)
χ^2 值					0.139
P 值					0.709

2.2 两组治疗前后 CRP 及 BNP 水平分析 治疗前,两组患者的 CRP 及 BNP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的 CRP 及 BNP 水平均显著降低,且非体外循环组 CRP 及 BNP 水平明显低于体外循环组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者心室各项参数记录 治疗前,两组患者的 LVEF、LVEDD 及 LVESD 差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的 LVEDD 及 LVESD 均明显降低,且非体外循环组 LVEDD 及 LVESD 水平明显低于体外循环组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组不良反应分析 两组患者的不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应情况分析[例(%)]

组别	例数	低血压	心律失常	室颤	合计
体外循环组	45	1(2.22)	2(4.44)	0(0.00)	3(6.67)
非体外循环组	35	2(5.71)	1(2.86)	1(2.86)	4(11.43)
χ^2 值		0.346	0.346	-	0.122
P 值		0.556	0.556	-	0.727

3 讨论

冠心病是严重危害我国公民健康的心血管疾

病,也是导致猝死的主要原因之一。患者具有为心脏肥大或扩大等临床表现,进而导致左心室收缩末期容积增大和射血分数降低^[8-9]。为进一步明确不同手术方式的诊疗效果,并对疗效状况进行评估,我院特展开本次研究。

rhBNP 注射用主要用来模拟内源性脑利钠肽的生物效应,大部分用于治疗患者的心力衰竭^[10]。rhBNP 主要功能是促进平滑肌松弛和增加环磷酸鸟苷(cGMP)浓度,使得动脉和静脉扩散,可拮抗心脏纤维细胞,血管平滑肌细胞和心肌细胞的醛固酮,对利尿医治带来的疗效和作用较好^[11-12]。rhBNP 具有血管扩张作用,促使钠排泄,利尿作用较好,防止心力衰竭的发展而带来不良的影响。因此, rhBNP 是一种有效的治疗心力衰竭的药物^[13]。

血浆 BNP 水平可作为心力衰竭及心功能不全的心力衰竭的指标^[14-15]。血浆 BNP 水平的下降表明患者出现明显的心功能衰退,同样 BNP 水平也是判断患者预后状况的重要指标。CRP 是机体受到组织损伤等炎症性刺激时肝细胞所产生的一种急性时相蛋白,临床研究显示心力衰竭患者全身多系统的循环障碍所致的低氧、低灌注、氧化应激状态均会刺激机体免疫系统产生较多免疫因子,进而诱导肝细胞合成 CRP。CRP 能反映心力衰竭患者治疗反应差状况,是患者症状改善及情况判断的独立检测指标^[16]。本研究中通过冻干重组人脑利钠肽治疗患者的 CRP 和 BNP 水平均明显降低。本研究结果表明:治疗前,两组患者血液中的 CRP 及 BNP 表达无显著性差异,治疗后,两组患者的 CRP 及 BNP 表达量均显著降低,且非体外循环组 CRP 及 BNP 水

表 2 两组治疗前后 CRP 及 BNP 水平分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP (ng/L)			BNP (pg/L)		
		治疗前	治疗后	P 值	治疗前	治疗后	P 值
体外循环组	45	9.62 ± 1.62	7.34 ± 1.83	0.023	2078.71 ± 202.73	1438.87 ± 176.28	0.014
非体外循环组	35	9.88 ± 1.55	6.81 ± 1.78 ^a	0.038	2182.94 ± 203.45	1123.24 ± 183.20 ^a	0.004

注:CRP 为 C 反应蛋白,BNP 为 B 型利钠肽;与非体外循环组比较,^a $P < 0.05$

表 3 两组患者的 LVESD、LVEDD 及 LVEF 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEF (%)			LVEDD (mm)			LVESD (mm)		
		治疗前	治疗后	P 值	治疗前	治疗后	P 值	治疗前	治疗后	P 值
体外循环组	45	32.23 ± 6.21	36.72 ± 7.52	0.011	152.62 ± 35.19	148.72 ± 30.72	0.002	114.52 ± 15.43	101.23 ± 13.92	0.009
非体外循环组	35	33.01 ± 7.12	39.78 ± 6.05 ^a	0.006	158.24 ± 30.62	131.23 ± 28.72 ^a	0.003	116.45 ± 15.39	93.23 ± 12.72 ^a	0.006

注:LVEF 为左心室射血分数,LVEDD 为左心室舒张末期内径,LVESD 为左心室收缩末期内径;与体外循环组相比,^a $P < 0.05$

平明显低于体外循环组。体外循环冠脉搭桥患者的采用新活素治疗后 BNP、CRP 水平改善较非体外循环心功能不全患者要差。

LVEF、LVEDD 及 LVESD 是常规用于评估患者心室结构的指标,心功能不全或者心力衰竭患者会存在 LVEF 水平的降低,和 LVEDD 及 LVESD 的增大。多项研究显示,冠心病心功能不全患者多存在 LVEF 的显著降低,心肌缺血位置、冠状动脉狭窄严重程度均会影响患者的心功能状况。在对体外循环组冠脉搭桥心功能不全患者治疗过程中需密切关注患者的心室重构状况,进而评估患者发生心力衰竭的风险性^[17]。在本研究中,体外循环组冠心病患者在常规心力衰竭各项症状外,心肌结构发生较大病变,采用冻干重组人脑利钠肽治疗后,患者的心肌损伤状况不能得到完全逆转,因此,患者心室结构各项指标改善效果不及非体外循环冠脉搭桥患者^[18],表明冻干重组人脑利钠肽治疗非体外循环下冠状动脉搭桥,较治疗体外循环下冠状动脉的心功能各项指标改善效果更佳,表明冻干重组人脑利钠肽对于非体外循环下冠状动脉搭桥患者的预后改善效果较好。

总之,冻干重组人脑利钠肽对非体外循环下冠状动脉搭桥患者所致心力衰竭患者的 CRP 和 BNP 及心室结构的改善效果较体外循环下冠脉搭桥患者更好。

参考文献

[1] 吉杨. 急诊 PCI 联合 rh-BNP 治疗对急性前壁心肌梗死患者神经内分泌指标及心功能的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(11):1054-1057.

[2] FEOLA M, MONTEVERDE M, VIVENZA D, et al. prognostic value of different allelic polymorphism of aldosterone synthase receptor in a congestive heart failure european continental ancestry population[J]. Arch Med Res, 2017,48(2):156-161.

[3] MONFORT A, DA SILVA K, VODOVAR N, et al. Clinical evaluation of the Heart Check system, a new quantitative measurement of fresh capillary BNP[J]. Biomark Med, 2015,9(12):1323-1330.

[4] 刘阳, 邱光钰. 重组人脑利钠肽联合连续性肾脏替代治疗心肾综合征难治性心力衰竭观察[J]. 中国药师, 2016,19(3):532-534.

[5] 陈爱军. 重组人 B 型钠尿肽联合替罗非班治疗急性心

肌梗死并心力衰竭[J]. 检验医学与临床, 2015, 22(10):1407-1408.

[6] 孙艺红, 胡大一. 非瓣膜病心房颤动患者全球抗凝注册研究中国亚组基线数据分析[J]. 中华心血管病杂志, 2014,42(10):846-850.

[7] 胡德喜, 陆东风, 林刚毅, 等. 雷公藤内酯醇洗脱支架对小型猪冠状动脉内膜增生及细胞分裂周期基因 2、基质金属蛋白酶 2 表达的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2014,17(4):380.

[8] POP D, SITAR-T2UT A V, PRČ OPCIUC L, et al. Renin genetic polymorphism in-heart failure patients[J]. Rom J Intern Med, 2015,53(1):37-43.

[9] REIBIS R, JANNOWITZ C, HALLE M, et al. Management and outcomes of patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction in cardiac rehabilitation centers[J]. Curr Med Res Opin, 2015,31(2):211-219.

[10] 隋宁. 新活素治疗心功能不全的疗效及安全性分析[J]. 实用药物与临床, 2015,17(5):535-538.

[11] 葛慧娟. 重组人脑利钠肽对于急性心肌梗死后老年心力衰竭患者疗效及预后的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016,36(3):602-604.

[12] 邹云丞, 吕云, 高彦等. 重组人脑利钠肽联合多巴胺治疗老年急性心力衰竭合并低血压的临床观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016,18(7):684-687.

[13] 朱永明. 重组人生长激素对心力衰竭大鼠心脏结构及功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2017,46(1):7-10.

[14] 程丽丹, 江一唱, 郭丽芬, 等. 重组人脑利钠肽辅助治疗老年急性左心心力衰竭的短期疗效与安全性观察[J]. 中国药师, 2016,19(8):1504-1507.

[15] 范利斌, 张战波, 许立, 等. 不同剂量重组人脑利钠肽联合小剂量多巴胺治疗慢性重度心功能不全并血压偏低患者 60 例疗效观察[J]. 检验医学与临床, 2016,13(8):1037-1039.

[16] 王占启, 李向欣, 贾辛未, 等. 急性前壁心肌梗死 Killip II ~ III 级患者直接 PCI 后重组人脑利钠肽干预对心肌重构的阻抑作用[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(17):4212-4214.

[17] 樊欣娜, 张晶, 付艳茹, 等. 重组人 B 型钠尿肽对急性心肌梗死伴心力衰竭模型心肌耗氧量的影响[J]. 天津医药, 2014,5(10):980-983.

[18] 王文俊, 钱海燕. 心动过速性心肌病的临床特点分析[J]. 中国临床保健杂志, 2014,17(5):523.

(收稿日期:2018-06-26)