

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.07.022

参附注射液联合新活素对老年慢性心力衰竭患者心功能及血清 BNP、MMP-9、CypA 水平的影响 *

谢 进 胡 沛 许臣洪 李 欣 唐 冰

(华中科技大学同济医学院附属荆州医院 心血管内科 湖北 荆州 434020)

摘要 目的:研究参附注射液联合新活素对老年慢性心力衰竭患者心功能及血清 B 型利钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)、亲环素(cyclophilin, CypA)水平的影响。**方法:**选择 2015 年 6 月至 2017 年 5 月在我院进行治疗的慢性心力衰竭患者 100 例,根据治疗方案不同分为观察组和对照组,对照组给予新活素治疗,观察组以对照组为基础联合参附注射液治疗。治疗后,观察和比较两组的临床疗效、不良反应的发生情况及治疗前后血清 BNP、MMP-9、CypA、SCr 和 BUN 水平、LVEF、SV、LVEDD 的变化。**结果:**观察组总有效率显著高于对照组($P<0.05$),治疗后,观察组血清 BNP、MMP-9、CypA、SCr、BUN、LVEDD 水平及不良反应发生率均显著低于对照组($P<0.05$),LVEF、SV 均明显高于对照组($P<0.05$)。**结论:**参附注射液联合新活素治疗慢性心力衰竭可有效改善患者心功能,降低血清 BNP、MMP-9、CypA 水平,提高临床疗效,减少不良反应。**关键词:**参附注射液;新活素;慢性心力衰竭;心功能

中图分类号:R541.61 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)07-1306-04

Effect of Shenfu Injection Combined with Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide on Cardiac Function and Serum Levels of BNP, MMP-9 and CypA in Patients with Chronic Heart Failure*

XIE Jin, HU Pei, XU Chen-hong, LI Xin, TANG Bing

(Department of cardiovascular medicine, Jingzhou hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Jingzhou, Hubei, 434020, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of Shenfu injection combined with recombinant human brain natriuretic peptide on the cardiac function and serum BNP, MMP-9, CypA levels of patients with chronic heart failure. **Methods:** 100 cases of patients with chronic heart failure who were treated from June 2015 to May 2017 in our hospital were selected as research objects and divided into the observation group and the control group according to the different treatment, the control group was treated with recombinant human brain natriuretic peptide, while the observation group was treated with shenfu injection combined with recombinant human brain natriuretic peptide. After treatment, the clinical effect, incidence of adverse reactions, changes of serum BNP, MMP-9, CypA, SCr, BUN, LVEF, SV, LVEDD levels before and after treatment were compared between two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$); the serum BNP, MMP-9, CypA, SCr, BUN, LVEDD levels and incidence of adverse reactions of observation group were significantly lower than the those of the control group($P<0.05$). **Conclusion:** Shenfu injection combined with recombinant human brain natriuretic peptide can effectively improve the cardiac function, decrease the serum BNP, mmp-9 and CypA levels, enhance the clinical curative effect and reduce the adverse reaction in the treatment of patients with chronic heart failure.

Key words: Shenfu injection; Recombinant human brain natriuretic peptide; Chronic heart failure; Cardiac function

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)07-1306-04

前言

心力衰竭是由于各种心脏病所导致机体出现心功能障碍的一种综合征^[1]。因患者心脏收缩或(和)舒张功能出现异常,机体在适量静脉回流的情况下出现钠潴留、周围组织灌注不足等情况,最终导致心力衰竭。慢性心力衰竭指机体持续处于心力

衰竭状态,通常而言在心血管疾病发展到严重阶段均可诱发慢性心力衰竭^[2]。据相关统计学显示,我国心力衰竭病发率可达 0.9%,且此疾病 5 年生存率与癌症相当。现目前我国正处于老龄化阶段,而慢性心力衰竭在老年群体中属于高发疾病,因此选择一种有效且安全的治疗方案已成为医学界所关注的焦点。新活素为临床治疗心力衰竭的常用药物,具有利尿、利钠、扩张

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2008CDA052)

作者简介:谢进(1980-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:心血管病研究,电话:18107168180, E-mail: liguangmei68@sina.com

(收稿日期:2017-06-30 接受日期:2017-07-23)

血管等作用^[9]。且临床已证实新活素在治疗慢性心力衰竭具有明确疗效,但部分心力衰竭患者在使用新活素治疗后出现低血压与肾功能改变等症状,使其临床应用受到一定限制^[9]。因此,探寻在提高治疗疗效的同时避免不良反应的方法是临床所需。近年来,有关文献报道中药注射剂因药效快、针对性强、不良反应小等优点在慢性心力衰竭治疗中具有重要作用^[56]。本研究旨在探讨新活素加用参附注射液治疗老年慢性心力衰竭的临床疗效以及对心功能、血清 BNP、MMP-9、CypA 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 6 月至 2017 年 5 月在我院进行治疗的慢性心力衰竭患者 100 例,纳入标准:(1)病理检测符合慢性心力衰竭诊断标准^[7];(2)心功能均为 II-IV 级;(3)对本研究知情并同意,同时按要求复诊。排除标准:(1)患有先天性心脏疾病;(2)入院治疗 3 个月前伴有感染性疾病;(3)伴有风湿免疫性疾病。将入选患者根据治疗方案不同分为两组,观察组 50 例,其中男 26 例,女 24 例,年龄 62~76 岁,平均年龄(67.21±3.42)岁;病程 2~13 年,平均病程(6.12±3.53)年;基础病史:高血压性心脏病 13 例,冠心病 24 例,扩张型心肌病 5 例;高血压合并冠心病 8 例;其中心功能 II 级 14 例,III 级 26 例,IV 级 10 例。对照组 50 例,其中男 27 例,女 23 例,年龄 61~76 岁,平均年龄(66.54±3.12)岁;病程 2~14 年,平均病程(6.31±3.05)年;基础病史:高血压性心脏病 12 例,冠心病 23 例,扩张型心肌病 7 例;高血压合并冠心病 8 例;其中心功能 II 级 15 例,III 级 27 例,IV 级 8 例。两组患者性别、年龄、病程等方面相比差异均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有患者在入院治疗时均给予扩张血管、给氧、营养心肌

等基础治疗,对照组在基础治疗上使用新活素(长春宝华医药有限公司,0.5 mg/支,20151204)治疗,取 1.5 mL 5%葡萄糖注射液稀释新活素 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量静脉推注 3~5 min,之后以 0.0075 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 剂量持续滴注 72 h,速度控制为 0.01 $\mu\text{g}/(\text{min}\cdot\text{kg})$ 。观察组在对照组基础上加用参附注射液 100 mL,混合于 5%葡萄糖液 250 mL 静脉滴注,每天一次,连续治疗 3 日。

1.3 观察指标

1.3.1 检测方法 分别于治疗前后收集两组患者静脉血 5 mL,经离心处理后置于 -70℃ 环境中待检。其中 MMP-9 水平采用双抗夹心法进行检测;BNP 与 CypA 水平采用酶联免疫吸附检测;使用全自动生化分析仪检测 SCr 与 BUN 水平;采用彩色超声诊断仪测定 LVEF、SV、LVEDD。

1.3.2 疗效评价 疗效标准参照相关文献进行^[9]:(1)显效:治疗后心功能等级提高 2 级,无明显的呼吸困难,尿量增多;(2)有效:治疗后心功能等级提高 1 级,呼吸困难明显缓解;(3)无效:心功能无明显变化甚至加重。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 不良反应 治疗后使用水银柱血压计测量患者血压,高压低于 90 mmHg,低压低于 60 mmHg 则判定为低血压。

1.4 统计学分析

本研究数据选择 SPSS18.0 进行统计,计量资料的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 时表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后,观察组总有效率为 96%,显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between the two groups[n(%)]

Groups	n	Excellent	Progress	Invalid	Total effective
Observation group	50	20(40.0)	28(56.0)	2(4.0)	48(96.0) ^a
Control group	50	12(24.0)	29(58.0)	9(18.0)	41(82.0)

Note: Compared with the control group, ^a $P<0.05$.

2.2 两组治疗前后血清 BNP、MMP-9、CypA 水平的比较

治疗前,两组患者血清 BNP、MMP-9、CypA 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述指标水平均较治

疗前显著降低($P<0.05$);且观察组明显低于对照组($P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组治疗前后血清 BNP、MMP-9、CypA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the serum BNP, MMP-9 and CypA levels between the two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Time	BNP(ng/L)	MMP-9	CypA(ng/L)
Observation group	50	Before treatment	314.43±48.32	463.43±73.24	96.94±15.54
		After treatment	169.64±25.86 ^{ab}	187.53±30.85 ^{ab}	62.75±10.27 ^{ab}
Control group	50	Before treatment	313.64±45.49	462.75±70.43	95.84±15.21
		After treatment	241.42±38.35 ^b	297.42±43.43 ^b	73.68±11.43 ^b

Note: Compared with the control group, ^a $P<0.05$; Compared with before treatment, ^b $P<0.05$.

2.3 两组治疗前后心功能的比较

治疗前,两组患者心功能指标比较差异无统计学意义($P>0$ 。

05);治疗后,两组患者心功能均较治疗前有所缓解,且观察组 LVEF、SV 明显高于对照组, LVEDD 明显低于对照组($P<0.05$),

详见表 3。

表 3 两组治疗前后心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the cardiac function indexes between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time	LVEF(%)	LVEDD(mm)	SV(mL)
Observation group	50	Before treatment	43.21 $\pm$ 6.28	65.61 $\pm$ 6.83	66.23 $\pm$ 11.29
		After treatment	51.75 $\pm$ 7.31 ^{ab}	57.84 $\pm$ 7.32 ^{ab}	77.31 $\pm$ 12.12 ^{ab}
Control group	50	Before treatment	42.34 $\pm$ 6.12	64.94 $\pm$ 6.71	65.58 $\pm$ 10.15
		After treatment	48.34 $\pm$ 7.06 ^b	60.53 $\pm$ 6.16 ^b	70.17 $\pm$ 10.76 ^b

Note: Compared with the control group, ^aP<0.05; Compared with before the operation, ^bP<0.05.

2.4 两组治疗前后肾功能比较

(P>0.05); 治疗后, 观察组 SCr、BUN 水平较治疗前明显降低

治疗前, 两组患者 SCr、BUN 水平比较差异无统计学意义 (P<0.05), 而对照组以上指标无明显改善(P>0.05)。详见表 4。

表 4 两组治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of renal function indexes between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time	SCr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)
Observation group	50	Before treatment	100.32 $\pm$ 17.43	6.11 $\pm$ 1.04
		After treatment	91.48 $\pm$ 13.71 ^{ab}	4.97 $\pm$ 0.86 ^{ab}
Control group	50	Before treatment	99.86 $\pm$ 15.97	5.98 $\pm$ 0.69
		After treatment	101.42 $\pm$ 16.96	6.08 $\pm$ 1.02

Note: Compared with the control group, ^aP<0.05; Compared with before the operation, ^bP<0.05.

2.5 两组患者的不良反应发生状况比较

治疗后, 观察组有 2 例患者出现低血压, 对照组有 16 例患者出现低血压, 经对症治疗后均得到缓解, 观察组低血压发生率显著低于对照组(P<0.05)。

3 讨论

慢性心力衰竭是因机体存在心肌梗死、心肌病等初始损伤诱发心肌结构以及功能出现变化, 同时使神经内分泌以及细胞因子被过度激活, 从而导致心脏泵血或(和)充盈功能下降、各重要脏器功能障碍的一种综合疾病^[9], 是各种病因导致心脏病终末阶段, 也是导致各种心血管病患者死亡的主要原因。据相关研究显示, 神经内分泌激素与心肌重构间的恶性循环是导致慢性心力衰竭进展的关键因素^[10,11]。在中医学中, 慢性心力衰竭属 " 水肿 "、" 胸痹 " 等范畴, 本虚标实为此病的基本病机。参附注射液是由人参与附子两味中药的提取物混合而成, 具有益气固脱、回阳救逆的作用。据现代药理学研究显示, 人参中的人参皂甙可扩张冠状动脉以及促进前列环素释放, 通过提高心肌细胞环磷酸腺苷与环磷酸鸟苷的比值从而使心肌收缩力增强, 并可调节心率、冠状动脉血流以及心输出量; 同时可提高缺氧耐受力。附子中的去甲乌头碱有致 β 受体兴奋的作用, 可提高机体心肌收缩能力以及提高心肌细胞环磷酸腺苷水平, 同时可扩张血管, 使心脏前后负荷有所下降; 此外去甲乌头碱可刺激超氧化物歧化酶, 使心肌细胞膜脂质过氧化减轻, 从而对心肌细胞起到保护的作用。本研究中, 患者通过中西医结合治疗后, 其 LVEF、SV 显著升高, LVEDD 则显著降低, 相比与单纯使用新活素治疗而言, 其临床总有效率显著升高, 可高达 96%, 提示其可显著提高老年慢性心力衰竭的临床疗效, 改善患者心功能。

研究表明高水平的 MMP-9 可参与慢性心力衰竭患者心肌

损伤或(和)心肌重构, 从而加重心功能障碍^[12]。慢性心力衰竭患者血清 MMP-9 水平显著升高, 且随着其心功能的等级增加而增加^[13]。MMP-9 主要通过以下机制参与慢性心力衰竭发展过程: (1) 通过降解心肌细胞外基质中的正常胶原组织, 从而使心肌细胞外基质退化, 导致心肌细胞纤维化; (2) 促进 TNF- α 等因子的活性, 使心肌细胞受损; (3) 增加 MMPs 水平, 导致恶性循环, 加重心室重构^[14-16]。

CypA 是亲环素家族中的重要成员之一, 可与环孢素 A 相结合发挥其免疫抑制的作用; 通过促进血管平滑肌细胞增殖, 起到血管重塑的作用; 通过调节激酶活性及 PI3K 的作用, 促进新生血管平滑肌细胞的生长; 与氧化蛋白结合, 影响其抗氧化活性^[17,18]。在细胞水平, CypA 主要表达在细胞质, 当机体出现病变时, 能够促进其分泌, 发挥类似细胞因子的作用。在机体出现氧化应激反应时, CypA 水平可显著升高。可见, CypA 的信号通路位点与生长因子相似, 可激活 ERK1/2, 促进 DNA 合成, 从而抑制细胞凋亡^[19]。据相关文献报道^[20], CypA 可参与慢性心力衰竭发展, 慢性心力衰竭患者 CypA 水平均显著升高, 其机制可能是通过促进炎症介发挥其生物学功能。

BNP 是由 32 个氨基酸构成的多肽类激素, 主要来源于心室, 具有多种生物活性^[21]。血清 BNP 的水平与机体心室压力、激素调节系统状态有密切的关系, 在心室体积与压力增高时机体内 BNP 水平可增加, 并且增加的程度与心室扩张以及压力超负荷成正比。可见, BNP 水平能够反应心室功能的变化, 此种无创检测可作为临床早期诊断心力衰竭的依据之一。现代药理学研究显示 BNP 可调节肾功能, 同时对肾素-血管紧张素 II-醛固酮系统以及交感神经系统具有抑制效果, 松弛血管平滑肌细胞, 从而促进钠排泄, 减轻心脏负荷, 从而缓解病情^[22]。BNP 的分泌是机体进行自身调节的一种保护性机制, 因此在慢性心

力衰竭的治疗中及时补充外源性 BNP 可有效缓解患者病情。

新活素又称人脑利钠肽,通过基因重组技术制成的一种外源性 BNP,与内源性 BNP 具有相同的氨基酸序列以及生物活性^[23]。新活素在血浆中可与内皮细胞以及血管平滑肌鸟苷酸环化酶偶联受体二者相结合,使环磷酸鸟苷水平增加,促进平滑肌细胞的舒张;而磷酸鸟苷可扩张全身静动脉,使心脏前后负荷降低,最终达到改善心功能的目的。本研究结果显示患者在使用新活素治疗后心功能有效改善,且血清 BNP、MMP-9、CypA 水平均显著减低,与相关文献结论一致^[25]。但大量的临床研究显示患者在长时间使用新活素后均会出现不同程度的低血压,部分患者可出现肾功能障碍。

本研究中,患者通过中西医联合治疗后,其血清 BNP、MMP-9、CypA 水平与单纯使用新活素治疗相比均明显降低,且其 SCr 和 BUN 水平较治疗前则显著下降,提示参附注射液联合新活素治疗提高老年慢性心力衰竭患者临床疗效可能与其有效降低患者血清 BNP、MMP-9、CypA 水平有关,且对肾脏具有一定的保护作用。此外,联合用药患者低血压的发生率也明显低于单一用药患者,说明参附注射液可改善机体微循环,具有升压以及稳压的作用。

综上所述,参附注射液联合新活素治疗慢性心力衰竭可有效改善患者心功能,降低 BNP、MMP-9、CypA 水平,显著提高临床疗效,且可减少不良反应。

参考文献(References)

- [1] Schjødt I, Larsen P, Johnsen SP, et al. Risk factors for readmission to hospital in adult patients with heart failure and reduced ejection fraction: a systematic review protocol [J]. JBI Database System Rev Implement Rep, 2017, 15(6): 1561-1574
- [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] Lanfear DE, Li J, Abbas R, et al. Genetic Factors Influencing B-type Natriuretic Peptide-Mediated Production of Cyclic Guanosine Monophosphate and Blood Pressure Effects in Heart Failure Patients [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2015, 8(9): 545-553
- [4] Torres-Courchoud I, Chen HH. B-type natriuretic peptide and acute heart failure: Fluid homeostasis, biomarker and therapeutics [J]. Rev Clin Esp, 2016, 216(7): 393-398
- [5] Wang H, Zhang X, Yu P, et al. Traditional Chinese Medication Qiliqiangxin Protects Against Cardiac Remodeling and Dysfunction in Spontaneously Hypertensive Rats [J]. Int J Med Sci, 2017, 14(5): 506-514
- [6] Wang T, Lu M, Du Q, et al. An integrated anti-arrhythmic target network of a Chinese medicine compound, Wenxin Keli, revealed by combined machine learning and molecular pathway analysis [J]. Mol Biosyst, 2017, 13(5): 1018-1030
- [7] Zhang N, Liu J, Qiu Z, et al. Shenfu injection for improving cellular immunity and clinical outcome in patients with sepsis or septic shock [J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(1): 1-6
- [8] Hale GM, Hassan SL, Hummel SL, et al. Impact of a Pharmacist-Managed Heart Failure Postdischarge (Bridge) Clinic for Veterans [J]. Ann Pharmacother, 2017, 51(7): 555-562
- [9] Kaneko M, Narukawa M. Assessment of the Risk of Hospitalization for Heart Failure With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Saxagliptin, Alogliptin, and Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes, Using an Alternative Measure to the Hazard Ratio [J]. Ann Pharmacother, 2017, 51(7): 570-576
- [10] Maggioni AP. Uncovering difference: a glimpse at patients with heart failure in low-income and middle-income countries [J]. Lancet Glob Health, 2017, 5(7): e634-e635
- [11] Filippatos G, Farmakis D. How to Use Beta-Blockers in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Atrial Fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(24): 2897-2900
- [12] Li H, Yuan Z, Li S, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase 9 in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(4): 1100-1106
- [13] Han CK, Tien YC, Jine-Yuan Hsieh D, et al. Attenuation of the LPS-induced, ERK-mediated upregulation of fibrosis-related factors FGF-2, uPA, MMP-2, and MMP-9 by *Carthamus tinctorius* L in cardiomyoblasts [J]. Environ Toxicol, 2017, 32(3): 754-763
- [14] Zhang S, Wang Z. Effect of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) versus nitroglycerin in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(44): e4757
- [15] Zhang H, Wan Z, Yan X, et al. Protective effect of Shenfu injection preconditioning on lung ischemia-reperfusion injury [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(3): 1663-1670
- [16] Zhang Y, Tian D, Huang Y, et al. Pharmacokinetic evaluation of Shenfu Injection in beagle dogs after intravenous drip administration [J]. Acta Pharm Sin B, 2016, 6(6): 584-592
- [17] Farina B, Di Sorbo G, Chambery A, et al. Structural and biochemical insights of CypA and AIF interaction [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1138
- [18] Vidotto A, Morais AT, Ribeiro MR, et al. Systems Biology Reveals NS4B-Cyclophilin A Interaction: A New Target to Inhibit YFV Replication [J]. J Proteome Res, 2017, 6(4): 1542-1555
- [19] Su H, Li J, Chen T, Li N, et al. Melatonin attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy through the CyPA/CD147 signaling pathway [J]. Mol Cell Biochem, 2016, 422(1-2): 85-95
- [20] Hao P, Jiang F, Cheng J, et al. Traditional Chinese Medicine for Cardiovascular Disease: Evidence and Potential Mechanisms [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(24): 2952-2966
- [21] Di Tano G, Clerico A. The relationship between natriuretic peptides and neprilysin pathways: the clinical simplification against the complexity of biological systems [J]. G Ital Cardiol (Rome), 2017, 18(2): 95-100
- [22] Auensen A, Hussain AI, Falk RS, et al. 22 Associations of brain-natriuretic peptide, high-sensitive troponin T, and high-sensitive C-reactive protein with outcomes in severe aortic stenosis [J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179304
- [23] Pan Y, Lu Z, Hang J, et al. Effects of Low-Dose Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide on Anterior Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock [J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2017, 32(2): 96-103