

脑钠素 (BNP) 评价左心室重建术对急性心肌梗死后左心室重构的影响

白向锋¹⁾, 吴明乐²⁾, 张桂敏¹⁾, 段玉印¹⁾, 杨百辉¹⁾, 陶杰¹⁾

(1) 昆明医科大学第一附属医院心脏大血管外科, 云南昆明 650032; 2) 四川省南充市中心医院心胸外科, 四川南充 637000)

[摘要] **目的** 评价左心室重建术(室壁瘤闭式折叠术)对左心室重构的影响。**方法** 普通级杂种犬 12 只作为实验动物, 用结扎冠状动脉的方法, 建立左心室室壁瘤的实验动物模型, 于术前及术后 48~72 h 分别采集静脉血 4 mL, 以备进行 BNP 检测; 结扎冠状动脉 4 周后, 将实验犬随机分为实验组、对照组。实验组采用左心室重建术重建左心室, 对照组只开胸但不做左心室重建术; 在左心室重建术前及术后 48~72 h 分别采集静脉血 4 mL, 以备进行 BNP 检测; 4 周后采集静脉血测量 BNP 浓度。**结果** 行冠状动脉结扎术后 48~72 h, 各组 BNP 的浓度较术前明显升高 ($P < 0.05$), 提示 2 组均发生了心室重构, 但各组之间比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 4 周 BNP 浓度与术前比较异常升高 ($P < 0.05$), 可见左心室重构进一步加重, 各组之间 BNP 浓度有差别但并不明显, 且无统计学意义 ($P > 0.05$)。行左心室重建术后 48~72 h, 实验组及对照组 BNP 浓度较术前有所下降, 但并不明显 ($P > 0.05$)。行左心室重建术后 4 周, 实验组与术前比较明显降低 ($P < 0.05$), 实验组 BNP 浓度与对照组相比, 下降明显 ($P < 0.05$)。**结论** (1) 左心室重建术在一定程度上阻止了左心室重构的发生, 其远期效果还有待进一步观察与研究; (2) BNP 浓度水平的变化可以较为客观准确地反映左心室重建术对阻止左心室重构的作用。

[关键词] 脑钠素; 左心室重建; 左心室重构; 心肌梗死

[中图分类号] R542.2*2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 10-0030-03

BNP in Effect Evaluation of Left Ventricle Reconstruction on Left Ventricular Remolding after Acute Myocardial Infarction

BAI Xiang-feng¹⁾, WU Ming-le²⁾, ZHANG Gui-min¹⁾, DUAN Yu-yin¹⁾, YANG Bai-hui¹⁾, TAO Jie¹⁾

(1) Dept. of Cardiac Surgery, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032; 2) Dept. of Cardiac and Thoracic Surgery, The Center Hospital of Nan chong City, Nanchong Sichuan 637000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of left ventricular reconstruction (closed aneurysm plication) on left ventricular remodeling by monitoring the change in brain natriuretic peptide (BNP) concentration. **Methods** Twelve common dogs were used as experimental animals and the model of ventricular aneurysm was established by the ligation of coronary artery. 4 mL venous blood was collected at 48-72 hours preoperatively and postoperatively for BNP testing. After coronary artery ligation for 4 weeks, the experimental dogs were divided into the experimental group and the control group. The experimental group was conducted left ventricular reconstruction, while open-chest operation was performed in the control group without left ventricular reconstruction. 4 mL venous blood was collected for BNP testing at 48-72 hours preoperatively and postoperatively of left ventricular reconstruction, and BNP concentrations were measured again 4 weeks after operation. **Results** BNP concentrations were increased in both two groups 48-72 hours after coronary ligation ($P < 0.05$), which indicated that ventricular reconstructions were occurred in the two groups. However, there was no significant difference between the two groups. Compared with preoperation, BNP concentrations were increased significantly after 4 weeks ($P < 0.05$), which suggested that

[作者简介] 白向锋 (1982~), 男, 河南洛阳市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事心脏外科临床工作。

[通讯作者] 陶杰. E-mail: skywz911@sina.com

ventricular remodeling have further enhanced, but the difference of BNP concentrations were between the two groups was not obvious, with no statistical significance. BNP concentrations were decreased at 48–72 hours after left ventricular reconstruction in the two groups compared with concentrations before operation, but the difference was not significantly ($P > 0.05$). After operation for 4 weeks, BNP concentration in the experimental group were decreased significantly compared with those before operation and the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** (1) Left ventricular reconstruction could prevent the occurrence of left ventricular remodeling to a certain extent, but the long-term effect remain further observation and investigation. (2) The changes of BNP concentrations could reflect accurately the effect of left ventricular reconstruction on the prevention of left ventricular remodeling.

[**Key words**] BNP; Left ventricular reconstruction; Left ventricular remodeling; Myocardial infarction

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 后左心室重构是由多种神经体液因素参与的伴有心

室大小、形态、组织结构及功能状态改变的重要病理生理过程, 并贯穿于整个病程的始终; 心肌梗死后室壁瘤形成后, 严重影响了室壁运动的协调性及心室的椭圆的形态, 最终导致心力衰竭或死亡, 因此通过左心室重建术 (非体外循环下闭式折叠术) 恢复左心室正常形态, 改善左室收缩和舒张功能; 在急性心肌梗死后左心室重构过程中脑钠素 (brain natriuretic peptide, BNP) 作为重要效应分子之一, 参与了该系统的调节, 从而影响了左心室重构的过程. 本实验采用 BNP 定量动态监测来研究左心室重建术后心室重构的情况, 从而揭示左心室重建术对心室重构的影响.

1 材料与方法

1.1 材料及试剂

普通级杂种犬 12 只, 雌雄不拘, 体重 20 kg 左右, 分笼饲养, 由昆明医科大学动物实验中心提供. 苯巴比妥钠: 昆明医科大学外总实验室提供; 0.2%利多卡因、肾上腺素、阿托品、碳酸氢钠等抢救药品由昆明医科大学第一附属医院心血管外科提供; 羊抗狗脑钠素 ELISA 试剂盒: ADLITTER-AM DIAGNOSTIC LABORATORIES 公司生产, 批号: RT110371.

1.2 实验动物分组及标本采集

普通级杂种犬 12 只作为实验动物, 用结扎冠状动脉的方法, 建立左心室室壁瘤的实验动物模型, 于术前及术后 48 h 分别采集静脉血 4 mL, 以备进行 BNP 检测; 结扎冠状动脉 4 周后行心脏彩超, 检查室壁瘤部位、大小及心功能相关参数, 将实验犬随机分为实验组 (6 只)、对照组 (6 只). 实验组采用左心室重建术重建左心室, 对照组只开胸但不做左心室重建术; 在左心室重建术前及术后

48 h 分别采集静脉血 4 mL, 以备进行 BNP 检测; 4 周后再次行超声心动图检测犬心功能及采集静脉血测量 BNP 浓度; 上述所有标本在采集后立即注入预先加有抗凝剂乙二胺四乙酸及抑肽酶的试管中, 并进行离心, 3 000 r/min, 15 min, 然后吸取上清液即血浆, 置于 -70°C 冰箱保存, 待检 (标本 -70°C 保存, 避免反复冻融).

1.3 采用 ELISA 方法测定血浆 BNP 浓度

在建立左心室室壁瘤实验动物模型术前及术后 48 h, 左心室重建术前及术后 48 h 以及左心室重建后 4 周, 分别采集静脉血离心, 将血清置于 -70°C 冰箱保存, 待测 BNP 浓度, 操作严格按照说明书进行.

1.4 统计学处理

应用 SPSS 软件包进行分析, 实验数据 ($\bar{x} \pm s$) 表示, t 检验和方差分析方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

行冠状动脉结扎术后 48 h, 各组 BNP 的浓度较术前明显升高 ($P < 0.05$), 提示 2 组均发生了心室重构, 但各组之间比较无统计学意义 ($P < 0.05$). 心梗术后 4 周 BNP 浓度与术前比较异常升高 ($P < 0.05$), 可见心室重构进一步加重, 2 组之间 BNP 浓度有差别但并不明显, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 行左心室重建术后 48 h, 实验组 BNP 浓度较左室重建术前有所下降, 但并不明显 ($P > 0.05$). 行左心室重建术后 4 周, 实验组与左心室重建术前 (心梗术后 4 周) 比较明显降低 ($P < 0.05$), 实验组 BNP 浓度与对照组相比, 下降明显 ($P < 0.05$), 见表 1. 实验结果提示左心室重建术阻止了左心室重构.

表 1 左室重建术对犬静脉血 BNP 浓度的影响 ($\bar{x} \pm s$)
 Tab. 1 The effect of left ventricular reconstruction on BNP concentrations of venous bloods ($\bar{x} \pm s$)

组 别	不同时间犬静脉血 BNP 浓度 (pg/mL)				
	心梗术前	心梗术后 48 h	心梗术后 4 周	左室重建后 48 h	左室重建后 4 周
实验组	76.3 ± 7.5	170.0 ± 15.8*	276.3 ± 9.5*	275.0 ± 5.8	156.3 ± 7.5 ^{△▲}
对照组	77.5 ± 8.7	158.8 ± 10.3*	303.8 ± 11.1*	353.8 ± 10.3	437.5 ± 9.6

与同组术前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, [△] $P < 0.05$; 与心梗术后 4 周比较, [▲] $P < 0.05$.

3 讨论

急性心肌梗死后的左心室重构是心梗病变发展的重要病理生理过程^[1]。左心室重构的发病过程与神经内分泌系统被激活密切相关。1988 年日本学者 Sodoh 等^[2]首先从猪脑中分离纯化出一种神经激素——脑钠素 (BNP), 并证实 BNP 由 32 个氨基酸组成, 主要由心室肌细胞合成和分泌, 反应心室压力与容量负荷的变化, 当心室扩张或容量负荷过重时分泌增加, 对心室功能的改变较为灵敏与特异。BNP 的前体并不储存于分泌颗粒中, 它的合成与快速调节在基因水平上进行, 很少受其他激素 (如抗利尿激素、儿茶酚胺类物质等) 的影响。AMI 后心室的收缩和舒张功能急剧减弱, 容量负荷相对过重及心室的梗死扩展, 导致心室壁受到明显的牵张。由于梗死区与非梗死区的交界处所受的室壁力最大, 快速诱导了心室肌 BNP 基因的表达, 使血浆中 BNP 的水平显著增高。因此 BNP 浓度可准确反映梗死局部室壁张力的变化, 而张力又受梗死面积、左室形态改变、心肌机械应力等因素的影响^[3], 故 BNP 水平越高, 心肌梗死面积越大。大量研究表明, 在血流动力学方面, BNP 可以抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统和交感神经系统 (SNS) 等^[4], 它可作用于肾小球旁器, 增加肾血流量, 提高肾小球滤过率, 利钠、利尿, 从而有效防止过量水钠潴留^[5]; 抑制交感神经张力, 抑制心肌纤维化和血管平滑肌增殖, 逆转心室重构。Tamura 等^[6]研究表明 BNP 有抑制成纤维细胞增殖作用, 对左心室重构起着重要作用, 而且还有对抗冠状动脉痉挛及肺动脉高压的作用^[7]。另有研究证明 BNP 可抑制血管平滑肌细胞的增殖和血管内皮表达因子及纤溶酶原激活物抑制物 -1 的表达, 从而可预防血栓^[8]。大量研究提示在人体血液中, BNP 水平的波动可敏感和特异地反映左室功能的变化, 其水平高低与左心室重构密切相关^[9], BNP 作为预测心室收缩功能不全和左心室射血分数减低的指标, 比心钠肽和其他利钠肽更有价值^[10]。国内外已有大量文献报道 BNP 在 AMI 后患者中升高, 并可作为预后标记物、疗效评价

和随访指标^[11,12], 因此 BNP 浓度变化可以作为评价急性心肌梗死后左心室重建术对左心室重构影响的可靠参考指标之一。

本实验观察到在首次结扎实验犬冠状动脉后, BNP 浓度明显升高, 与有关文献报道的结果相符, 这进一步证实了在 AMI 后 BNP 合成和分泌是明显增加的^[13]。在冠状动脉结扎 4 周后 BNP 浓度异常升高 ($P < 0.05$), 左心室射血分数减低, 且出现室壁运动减弱, 结合超声心动图提示室壁瘤形成。因此 AMI 后 BNP 水平显著增加不但反映了心肌坏死程度和心室功能状态, 而且预示着室壁瘤的存在与发展^[14]。本研究结果显示, 急性心肌梗死后行左心室重建术后 4 周, 实验组与术前比较明显降低 ($P < 0.05$), 实验组 BNP 浓度与对照组相比, 下降明显 ($P < 0.05$)。提示血浆 BNP 水平对左心室重建术后左心室重构的发展也有一定的预测价值。本实验研究结果提示: (1) 左心室重建术在一定程度上阻止了左心室重构的发生, 其远期效果还有待进一步观察与研究。(2) BNP 浓度水平的变化可以较为客观准确地反映左心室重建术对阻止左心室重构的作用。

[参考文献]

- [1] 陈灏珠译. 心脏病学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1 084 - 1 085.
- [2] SUDO H T, KANGAWA K, MINAMINO N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain[J]. Nature, 1988, 332 (6 159): 78 - 81.
- [3] MAISEL A. B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure[J]. Cardiol Clin, 2001, 19(4): 557 - 571.
- [4] SUZUKI T, YAMAZAKI T, YAZAKI Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system[J]. Cardiovasc Res, 2001, 51(3): 489 - 494.
- [5] MAIR J, FRIEDL W, THOMAS S, et al. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2005, 59(Suppl 230): 132 - 142.
- [6] TAMURA N, OGAWA Y, CHUSHO H, et al. Cardiac fi-

(下转第 35 页)

情易反复, 大剂量使用激素, 患者往往无法耐受, 常导致口腔念珠菌感染、肺炎和骨髓抑制等, 极大的影响了老年患者的预后. 近年来, 小剂量糖皮质激素开始应用于哮喘的治疗中, 并获得了一定的临床效果. 陈国佺^[3]报道认为口服糖皮质激素剂量过大, 全身不良反应明显, 而通过呼吸道小剂量给予不仅可以直达患处, 易于吸收, 增加了局部药物浓度, 效果更为明显. 丁娟娟等^[5]研究也发现小剂量给予糖皮质激素, 可有效降低呼吸道痰液中嗜酸粒细胞的百分比, 易于发挥抗炎的效果. 结合昆明市第一人民医院老年患者的特点, 同时给予小剂量糖皮质激素及茶碱, 其中茶碱可有效松弛平滑肌, 缓解痉挛, 促进痰液的稀释和排出, 其吸收快, 可长时间使用^[2], 并具有较强的抗炎和免疫调节作用, 不仅可以降低哮喘的发作次数, 还对夜间哮喘发作具有较为稳定的控制作用^[6]. 笔者认为两种药物联合应用具有以下优势: (1) 在快速起效的同时, 增强夜间控制发作效果; (2) 抗炎效果更强, 减少单一药物用量, 减少不良反应的发生; (3) 效果更持久, 可与多种药物协同, 达到控制持续性哮喘发作的效果. 本文结果也印证了此观点, 与单独使用糖皮质激素相比, 观察组患者嗜酸性粒细胞比例下降更快, 治疗 12

周后患者呼气峰值流速和 FEV1% 等肺功能指标均显著优于对照组, 且两组均未见严重的不良反应, 这也与国内相关报道结论一致^[2,4].

总之, 小剂量糖皮质激素联合茶碱治疗老年支气管哮喘临床效果显著, 可有效改善患者肺功能, 且安全, 适宜于老年哮喘患者的治疗.

[参考文献]

- [1] 罗定峰. 探究老年支气管哮喘临床特点及临床治疗方案[J]. 医学信息, 2013, 13(24): 191.
- [2] 王靛雅. 小剂量糖皮质激素联合茶碱治疗老年哮喘的疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2013, 36(1): 229 - 230.
- [3] 陈国佺. 小剂量吸入糖皮质激素结合小剂量氨茶碱治疗轻中度哮喘 28 例[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(12): 2 216 - 2 218.
- [4] 黎伟. 孟鲁司特联合多索茶碱治疗老年支气管哮喘的临床分析[J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(30): 14 - 16.
- [5] 丁娟娟, 时军. 吸入糖皮质激素联合茶碱与联合长效 β_2 受体激动剂治疗哮喘的临床对照研究[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(18): 3 124 - 3 125.
- [6] 田丽. 小剂量吸入糖皮质激素结合小剂量氨茶碱治疗轻中度哮喘的疗效评价[J]. 中外医疗, 2012, 31(6): 135.

(2014 - 07 - 01 收稿)

(上接第 32 页)

- brosis in mice lacking brain natriuretic peptide[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(8): 4 239 - 4 244.
- [7] SCHIRGER J A, GRANTTHAN J A, KULLO I J, et al. Vascular actions of brain natriuretic peptide: modulation by Atherosclerosis and neutralendo peptidase inhibition[J]. Jam Coll Cardiol, 2000, 35(3): 796 - 801.
 - [8] YOSHIKUMI M, TSUJI H, NISHIMURA H, et al. Natriuretic peptides regulate the expression of tissue factor and PAI-1 in endothelial cells [J]. Thromb Haemost, 1999, 82(5): 1 497 - 1 503.
 - [9] YOSHITOMI Y, NISHIKIMI T, KOJIMA S, et al. Plasma natriuretic peptides as indicators of left ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2002, 64(2): 153 - 160.
 - [10] HUNT P J, RICHARDS A M, NICHOLLS M G, et al. Immunoreactive amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT PROBNP): a new marker of cardiac impairment[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1997, 47(3): 287 - 296.
 - [11] 陈忠, 马松山, 冯毅, 等. 不同临床类型冠心病患者血浆脑钠肽检测其意义 [J]. 中国急救医学, 2005, 25(14): 253 - 254.
 - [12] JIANG C Y, LI N, WANG J. Use of B-type natriuretic peptide in evaluation of early percutaneous coronary intervention in patient with acute coronary syndromes [J]. Chin Med J, 2006, 117(8): 1 130 - 1 134.
 - [13] HAMA N, ITOH H, SHIRAKAMI G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2006, 92(10): 1 558 - 1 564.
 - [14] TORSTEIN H, CHRISTIAN H, TERJ E S. N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts two-year remodelling in patients with acute transmural myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2004, 25(5): 416 - 423.
- (2014 - 06 - 03 收稿)