文章编号:1000-5404(2008)04-0345-03

论著

经导管封堵对先天性心脏病伴肺动脉高压患者血浆脑钠素的影响及其药物干预研究

李永华,张志辉,冉擘力,景 涛,钟 理,张 倩,柴 虹,仝识非,刘建平,宋治远 (第三军医大学西南医院心血管内科,重庆市介入心脏病学研究所,重庆 400038)

摘 要:目的 探讨经导管封堵术对先心病(congenital heart disease, CHD)伴肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)患者血浆脑钠素(brain natriuretice peptide, BNP)浓度的影响及依那普利和美托洛尔的干预作用。**方法** 选择肺动脉收缩压(SPAP)≥50 mmHg的CHD患者119例,分为3组:A组(依那普利组,0.3~0.4 mg·kg^{-1}·d^{-1}, n=44),B组(美托洛尔组,0.8~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}, n=39),C组(无药物干预,n=36)。分别于封堵术前当天及术后第4天、2个月、6个月抽血检测BNP浓度。药物干预组患者自术后第4天抽血后开始服药。另选同期在我院进行健康检者20例为对照组。**结果** ①封堵术前,A、B、C 3组血BNP水平比较无明显差异。与对照组比较,3组术前、术后第4天及C组术后2个月血BNP浓度均显著升高(P<0.01)。②用药前,A、B、C 3组血BNP水平无明显差异(P>0.05)。术后2个月及6个月时,3组患者血BNP浓度均较用药前显著降低(P<0.01);A、B两组以及C组血BNP浓度分别于术后2个月及6个月恢复至对照组水平。③组间比较显示:A、B两组血BNP浓度于术后2个月时较C组显著降低(P<0.05),药物干预后A、B两组间血BNP浓度比较无显著性差异(P>0.05)。**结论** 在介入治疗术后,CHD伴PAH患者的血BNP浓度先升高后降低,依那普利及美托洛尔均有促进其恢复的作用。

关键词: 先天性心脏病;肺动脉高压;经导管封堵术;脑钠素;依那普利;美托洛尔
中图法分类号: R446.61;R540.46;R541.105 **文献标识码:** A

Effects of Enalapril or Metoprolol on plasm brain natriuretice peptide in congenital heart disease combined with pulmonary artery hypertension after transcatheter closure

LI Yong-hua, ZHANG Zhi-hui, RAN Bo-li, JING Tao, ZHONG Li, ZHANG Qian, CHAI Hong, TONG Shi-fei, LIU Jian-ping, SONG Zhi-yuan (Department of Cardiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing Institute of Interventional Cardiology, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of plasm brain natriuretice peptide (BNP) in congenital heart disease (CHD) combined with pulmonary artery hypertension (PAH) after transcatheter closure and influence of Enalapril and Metoprolol on them. **Methods** Totally 119 CHD patients with systolic pulmonary artery pressure (SPAP) higher than 50 mmHg were randomly divided into 3 groups: group A (treated with Enalapril, 0.3-0.4 mg·kg^{-1}·d^{-1}, n=44), group B (treated with Metoprolol, 0.8-1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}, n=39) and group C (no drug treatment, n=36). Twenty healthy subjects were used as control. The plasm BNP concentration was assayed respectively by radioimmunoassay before and 4 days, 2 months, 6 months after transcatheter closure. Both Enalapril and Metoprolol were given at 4th day after transcatheter closure. **Results** Plasm BNP before and 4 days after transcatheter closure in 3 groups and 2 months after transcatheter closure in group C was higher significantly than that in control group (P<0.01). Compared to that before drug treatment, plasm BNP decreased significantly 2 and 6 months after transcatheter closure in 3 groups (P<0.01); plasm BNP in groups A and B recovered to control levels 2 months after transcatheter closure, while 6 months in group C. Compared to group C, plasm BNP in groups A and B was significantly decreased 2 months after transcatheter closure (P<0.05); no statistical difference of plasm BNP was found between groups A and B at 2

基金项目: 第三军医大学西南医院临床研究项目(SW2004017)
Supported by the Funds for Clinical Research by Southwest Hospital of Third Military Medical University (SW2004017)
作者简介: 李永华,男,重庆市垫江县人,硕士研究生,主治医师,主要从事心脏电生理方面的研究,发表论文5篇。电话:(023)68765171,E-mail:xnlyh@mdemail.com.cn
通信作者: 宋治远,电话:(023)68765168
收稿日期: 2007-11-30;**修回日期:** 2007-12-29

and 6 months after transcatheter closure. **Conclusion** Plasm BNP increases first, then decreases after transcatheter closure in CHD patients combined PAH. Both Enalapril and Metoprolol accelerate the decrease of plasm BNP.

Key words: congenital heart disease; pulmonary artery hypertension; transcatheter closure; Enalapril; Metoprolol; BNP

肺动脉高压(pulmonary artery hypertension, PAH)是先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)常见的并发症之一,与CHD的手术疗效及临床预后密切相关。血浆脑钠素(brain natriuretice peptide, BNP)作为一种主要由左心室合成并分泌的心脏神经激素,其变化与血流动力学状态密切相关[1,2]。本研究旨在观察伴PAH的CHD患者经导管封堵治疗后血BNP浓度变化以及依那普利与美托洛尔对血BNP浓度变化的影响。

1 资料与方法

1.1 病例资料

以导管法测得肺动脉收缩压(systolic pulmonary artery pressure, SPAP)≥50 mmHg为中重度PAH的诊断标准[3]。选择2004年10月至2007年3月于我院住院并接受经导管封堵治疗的CHD伴中重度PAH患者为研究对象,排除合并其他器质性心脏病、先天性心脏复合畸形、高血压病、心功能不全、肝肾功能异常及年龄<10岁者,共有119例纳入研究,其中男性40例,女性79例,年龄10~74(25.38±14.72)岁。119例患者中动脉导管未闭(PDA) 76例,房间隔缺损(ASD) 12例,室间隔缺损(VSD) 26例,VSD+PDA 5例,封堵术前SPAP为50~125(67.84±23.69)mmHg。

1.2 分组

所有患者分为3组,其中A组为依那普利组(n=44),年龄(22.16±10.83)岁,术前SPAP为(72.20±25.65)mmHg,按0.3~0.4 mg·kg^{-1}·d^{-1}给药;B组为美托洛尔组(n=39),平均年龄(26.47±15.69)岁,术前SPAP为(65.89±22.66)mmHg,按0.8~1.0 mg·kg^{-1}·d^{-1}给药;C组为无药物干预组(n=36),平均年龄(27.25±16.23)岁,术前SPAP为(62.13±19.42)mmHg。A、B两组自术后第4天抽血后开始给药。3组患者平均年龄、术前平均SPAP比较均无统计学差异(P>0.05)。另选同期在我院行健康体检者20例(男性、女性各10例)为对照组,年龄15~52(28.18±13.62)岁,与上述3组比较无统计学差异(P>0.05)。

1.3 介入治疗操作

所有患者按本导管室报道方法进行[4,5]封堵治疗,所用封堵器分别由美国AGA公司、中国深圳先建科技公司及中国北京华医圣杰公司提供。

1.4 血标本留取与检测

所有患者于封堵治疗前停用血管紧张素转化酶抑制剂、β-受体阻滞剂、利尿剂及洋地黄制剂48 h以上。分别于封堵术当日晨7时及术后第4天、2个月、6个月抽取静脉血5 ml,3 000 r/min离心10 min分离血清,将分离所得的血清置于-70 ℃冰箱冻存备用。用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血BNP浓度,试剂盒购自北京科美东雅公司,检测程序按试剂盒说明书提供的方法进行。对照组于查体当日晨7:00抽静脉血5 ml备用。

1.5 统计学处理

数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 10.0统计软件,多组间均数比较采用方差分析和LSD检验,两组间配对资料均数比较采用配对t检验,非配对资料采用非配对t检验。

2 结果

2.1 药物干预组用药情况

A组患者平均服用依那普利10~25(15.11±5.23)mg/d,B组患者平均服用美托洛尔25~75(38.46±15.01)mg/d。患者均规律服药半年以上,随访半年无严重药物不良反应发生。

2.2 封堵术前及术后第4天血BNP浓度的比较

封堵术前,A、B、C 3组血BNP水平比较无明显差异。与对照组比较,3组术前及术后第4天血BNP浓度均显著升高(P<0.01)。与术前比较,A、C两组血BNP浓度均明显升高(P<0.01)。见表1。

表1 封堵术前及术后第4天血BNP浓度的比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	术前	用药前(术后4 d)
对照组	20	15.97±7.51	-
C组	36	34.05±21.45[a]	55.66±32.38[ab]
A组	44	36.75±23.57[a]	54.31±25.01[ab]
B组	39	45.98±34.09[a]	53.19±22.18[a]

a: P<0.01,与对照组比较; b: P<0.01,与术前比较

2.3 依那普利与美托洛尔对CHD患者介入治疗术后血BNP的影响

用药前,A、B、C 3组CHD患者血BNP水平比较无明显差异。术后2个月及6个月时,3组患者血BNP浓度均较用药前显著降低(P<0.01)。A、B两组于术后2个月而C组则于术后6个月时恢复至对照组水平。组间比较显示:A、B两组患者血BNP浓度于术后2个月时较C组显著降低(P<0.05),至术后6个月时虽仍较C组低,但无统计学差异(P>0.05);A、B两组间比较无显著性差异(P>0.05)。见表2。

表2 依那普利与美托洛尔对CHD患者介入治疗术后血BNP的影响(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	用药前	用药后	
		术后4 d	术后2个月	术后6个月
C组	36	55.66±32.38	40.12±29.54[a]	18.36±9.67[ab]
A组	44	54.31±25.01	15.92±8.27[ac]	13.43±7.61[a]
B组	39	53.19±22.18	14.79±10.57[ac]	13.22±6.75[a]

a: P<0.01,与用药前比较; b: P<0.01,与术后2个月比较; c: P<0.05,与同期C组比较

3　讨论

BNP 是一种心脏神经激素,主要来源于心室肌细胞容量负荷引起的心室压力改变以及室壁张力的增加,是刺激 BNP 分泌的主要因素。BNP 分泌后与尿钠肽 A 受体结合,通过 3′-5′ cGMP 介导产生利尿、扩血管、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统与抗利尿激素的分泌,并可抑制交感神经的传出冲动和抗细胞分裂等生物学作用,具有利尿、利钠和扩血管作用,同时也是心功能受损时的一种代偿反应。既往研究证实血 BNP 浓度与心力衰竭、急性冠脉综合征等密切相关,可作为评估心力衰竭预后及急性冠脉综合征患者危险分层和判断预后的重要指标,也可作为评估先天性心脏病严重程度的重要指标,用作评判是否应早期接受手术治疗的重要依据[6-8]。本研究中伴 PAH 的 CHD 患者术前及术后第 4 天血 BNP 水平较对照组显著升高,提示血 BNP 水平与肺动脉压力高低有关,即长期心室容量负荷和压力负荷的增加刺激心室 BNP 的合成与释放,使得 BNP 的分泌同肺动脉压力的增高同步,此结果与文献[1,6,9]报道一致。术后第 4 天时 A、C 两组患者血 BNP 浓度较术前显著增加,B 组也有增加趋势,并未呈现出预想中左向右分流纠正后 BNP 浓度降低的情况,考虑可能既与手术过程中反复器械刺激心脏有关,也与长期处于高动力循环状态的 CHD 患者在封堵术后短时间内其压力负荷的改变并不明显有关。

国外文献报道血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)用于慢性充血性心力衰竭以及心肌梗死患者的治疗时,可以显著降低患者血 BNP 的水平,并且呈现出剂量依赖性,高剂量组血 BNP 浓度下降尤为明显[10,11]。也有文献报道轻中度心力衰竭患者分别加用依那普利、咪达普利、赖诺普利和卡托普利治疗 6 个月后,其血 BNP 水平无明显改变[12]。另外,还有研究表明在心力衰竭患者常规治疗基础上加用 β 受体阻滞剂治疗可以进一步降低患者血 BNP 水平,并且与左心室射血分数的改善密切相关[13,14]。本研究结果显示,伴 PAH 的 CHD 患者血 BNP 水平在经导管封堵术后第 4 天仍显著高于对照组,术后 2 个月时仅未服用依那普利或美托洛尔的 C 组仍显著高于对照组,A、B 两组较用药前显著降低,已恢复至对照组水平,并且两组间未见显著性差异,而 C 组患者的血 BNP 浓度在术后 6 个月时也已恢复至对照组水平,表明依那普利及美托洛尔均能显著降低 CHD 患者的血 BNP 水平并使其提前恢复至正常水平,有助于改善预后。这可能与依那普利及美托洛尔可抑制交感神经过度激活,降低肺动脉压力,同时抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,减轻水钠潴留,进而降低室壁张力有关。

综上所述,伴 PAH 的 CHD 患者经导管封堵术后的血 BNP 浓度有一个先升高后降低的过程,服用依那普利或美托洛尔均有助于 BNP 水平的提前恢复。血 BNP 浓度测定有望成为 CHD 患者介入治疗预后判断的有效预测指标。

参考文献:

[1] Kubanek M, Malek I, Kautzner J, *et al*. The value of B-type natriuretic peptide and big endothelin-1 for detection of severe pulmonary hypertension in heart transplant candidates[J]. Eur J Heart Fail, 2005, 7(7): 1149 - 1155.

[2] Koch A, Kitzsteiner T, Zink S, *et al*. Impact of cardiac surgery on plasma levels of B-type natriuretic peptide in children with congenital heart disease[J]. Int J Cardiol, 2007, 114(3): 339 - 344.

[3] Wilkens H. Pulmonary hypertension. Pathophysiology and current concepts of medication therapy[J]. Anaesthesist, 2004, 53(8): 734 - 740.

[4] 宋治远, 何国祥, 舒茂琴, 等. Amplatzer 封堵器介入治疗房间隔缺损及动脉导管未闭的疗效评价[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(7): 637 - 639.

[5] 宋治远, 何国祥, 舒茂琴, 等. 应用 Amplatzer 偏心性封堵器治疗膜周部室间隔缺损的体会[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(11): 862 - 863.

[6] Book W M, Hott B J, McConnell M. B-type natriuretic peptide levels in adults with congenital heart disease and right ventricular failure[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(4): 545 - 546.

[7] Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease[J]. Eur Heart J, 2006, 27(7): 861 - 866.

[8] Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, *et al*. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease[J]. Acta Med Okayama, 2003, 57(4): 191 - 197.

[9] Salzberg S P, Filsoufi F, Anyanwu A, *et al*. High-risk mitral valve surgery: perioperative hemodynamic optimization with nesiritide (BNP)[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 80(2): 502 - 506.

[10] Sheth T, Parker T, Block A, *et al*. Comparison of the effects of omapatrilat and lisinopril on circulating neurohormones and cytokines in patients with chronic heart failure[J]. Am J Cardiol, 2002, 90(5): 496 - 500.

[11] van-Veldhuisen D J, Genth-Zotz S, Brouwer J, *et al*. High-versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(7): 1811 - 1818.

[12] Kasama S, Toyama T, Kumakura H, *et al*. Effects of intravenous atrial natriuretic peptide on cardiac sympathetic nerve activity in patients with decompensated congestive heart failure[J]. J Nucl Med, 2004, 45(7): 1108 - 1113.

[13] Kawai K, Hata K, Takaoka H, *et al*. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment[J]. Am Heart J, 2001, 141(6): 925 - 932.

[14] Frantz R P, Olson L J, Grill D, *et al*. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure[J]. Am Heart J, 2005, 149(3): 541 - 547.

(编辑　邓强庭)