DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.12.013
第22卷第12期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 12
2000年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2000

文章编号:1000-5404(2000)12-1155-04

论著

重组人生长激素对心力衰竭患者心功能与左室形态的影响

李隆贵,胡有勇,耿召华,赵国喜 (第三军医大学附属新桥医院心血管内科,重庆 400037)

提 要:目的 探讨重组人生长激素(rhGH)对充血性心力衰竭患者心功能和左室形态的影响。方法 20例扩张型心肌病与缺血型心肌病心力衰竭患者随机分为传统治疗组(C,9例)和rhGH治疗组(GH,11例)。所有病例均以洋地黄、利尿剂和硝酸酯类扩血管剂作为基础治疗,GH组加用rhGH 4.5 IU,第1月隔日1次,第2月每周2次,第3月每周1次。结果 治疗后两组患者的心功能,血液动力学指标和6 min步行试验距离(6′WD)均显著改善。与C组比较,GH组心功能分级(NYHA),舒张末左室内径(LVED)较治疗前有显著改善;治疗3月LVED与左室壁厚度之比(D/T)及肿瘤坏死因子(TNFα)显著降低,而6′WD与心指数显著增高。结论 rhGH以逐渐减量方式给药安全、副作用少,有利于改善心力衰竭患者的心功能与生活质量。

关键词:心力衰竭;充血性;重组人生长激素
中图法分类号:R322.11;R347.511;R541.6 文献标识码:A

Effects of rhGH on cardiac function and left ventricular shape in patients with congestive heart failure

LI Long-gui, HU You-yong, GENG Zhao-hua, ZHAO Guo-xi (Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of low-dose recombinant human growth hormone (rhGH) on cardiac function and left ventricular shape in patients with congestive heart failure (CHF). **Methods** A total of 20 patients with severe CHF due to dilated or ischemic cardiomyopathy (DCM/ICM) were randomized into: conventional treated group (C, $n=9$), and rhGH treated groups (GH, $n=11$). All patients were treated with digitalis, diuretics and nitrate-based vasodilating agents as fundamental management, and the patients of GH group were given 4.5 IU rhGH subcutaneously every other day in the first month, 2 doses every week in the second month, and then once a week in the third month. **Results** Cardiac function, hemodynamic indexes and 6 min walking distance (6′WD) were improved significantly both in GH and C groups after treatment. Compared with group C, cardiac function class (New York heart association, NYHA), left ventricular end-diastolic diameter (LVED) became better in GH group. The ratio of LVED to left ventricular wall thickness (D/T) and plasma TNFα were reduced, while 6′WD and cardiac indexes were increased significantly in GH group 3 months after treatment. **Conclusion** rhGH administered at a gradually reducing dose is favorable to improve the cardiac function and life quality of CHF patients.

Key words: heart failure; congestive; recombant human growth hormone

自Fazio等[1]报道以重组人生长激素(Recombinant human growth hormone,rhGH)应用于常规治疗无进一步好转的充血性心力衰竭患者取得满意疗效以来,类似的临床观察已时有所见,但不同作者的结论并非一致;其中多数观察例数较少,且一般都未设对照组。本研

作者简介:李隆贵(1945—),男,江西省波阳县人,硕士,教授,主要从事心肌病与心力衰竭防治方面的研究,发表论文40余篇。电话:(023)68755197

收稿日期:2000-02-25;修回日期:2000-05-21

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

究旨在探讨应用小剂量国产 rhGH 补充治疗对扩张型心肌病(Dilated cardiomyopathy, DCM)与缺血型心肌病(Ischemic cardiomyopathy, ICM)心力衰竭患者心功能和左室形态的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

住院心衰患者 20 例, 男 17 例, 女 3 例; 平均年龄(55.7±2.76)岁。其中 DCM 13 例, ICM 7 例, 诊断标准符合 1995 年 WHO/ISFC 关于心肌病定义和分类条件[2]。心功能(NYHA 分级)Ⅲ~Ⅳ级。用药前左室舒张末径(LVED)均≥60 mm, 射血分数(EF)≤30%, 左室内径与室壁厚度之比(D/T)≥3.0。入选条件为无严重肝、肾、肺、脑功能损害; 无糖尿病、重度高血压、心瓣膜疾病、持续快速心率失常、活动性心肌炎、恶性肿瘤、精神失常等并发症; 且有条件和愿意接受此治疗者。

1.2 方法

1.2.1 将入选病例随机分为两组, rhGH 治疗组(共 11 例, 简称 GH): 在用洋地黄、利尿剂、硝酸酯等常规药物抗心衰基础上, 第 1 月加用 rhGH(长春金赛药业公司, 4.5 IU/支)4.5 IU, 隔日睡前腹部皮下注射, 第 2 月减量为每周 2 次, 第 3 月减为每周 1 次; 常规治疗组(9 例, 简称 C): 仅用常规抗心衰药物治疗。患者均在病情稳定状况下开始观察。同时测定 7 例健康男性基础状态下的 GH 与 TNFα 作为正常对照(简称 NC)。

1.2.2 分别于治疗前、治疗 1、3 月后, 以超声心动图测量左室形态与容积; 按我们以往报道的方法计算球型指数(SI)[3] 和 D/T。多普勒超声测量二尖瓣返流面积(MRA)和二尖瓣口快速充盈期与房性充盈期血流速度比值(E/A)。测定血常规、肝、肾功能、血糖; 放免法测定血浆生长激素与肿瘤坏死因子(TNFα), 6 min 步行距离(6 WD)按 Guyatt 等[4] 的方法进行。试验期间凡出现以下情况者中止用药: 对 rhGH 过敏; 出现肝、肾功能严重损害(ALT≥正常值 3 倍, Cr≥176 μmol/L 者); 心衰明显加重; 导致或加重心律失常; 有不利于病人的其他情况或患者要求退出试验。

1.3 统计学处理

所有数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 治疗前后的组内和组间观察指标比较采用双样本 t 检验和单因素方差分析; 其余采用相关分析。

2 结果

2.1 心功能改善情况

治疗 1 月时, GH 组心功能改善 2 级者 5 例, C 组仅 1 例; 心功能改善 1 级者两组均为 4 例。治疗 3 月时, GH 组心功能改善 2 级者 8 例, C 组 1 例; 改善 1 级者 GH 组 2 例, C 组 5 例。

2.2 血流动力学变化

与 C 组比较, 治疗 1 月 GH 组的每搏量、心指数改善显著好于 C 组, 见表 1。

表 1 治疗前后血液动力学的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of hemodynamics before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Parameter	Before treatment		Treated for 1 month		Treated for 3 months	
	C(n=9)	GH(n=11)	C(n=9)	GH(n=11)	C(n=9)	GH(n=11)
SV(ml/beat)	70.4 ±11.77	53.2 ±10.38	78.7 ±11.35	94.2 ±13.77**	86.7 ±9.58	92.6 ±10.01*
CI[L·min^{-1}·(m^2)$^{-1}$]	3.95±0.49	2.93±0.52	4.23±0.48	4.65±0.91*	4.45±0.45	3.93±0.31*
EF(%)	23.8 ±3.63	20.73±2.70	31.34±2.89*	31.13±2.95**	35.21±4.91*	36.18±4.30**
MRA(cm^2)	4.46±1.19	5.06±1.70	3.73±0.99	2.89±0.85	2.58±0.77	3.47±1.43
6W'D(m)	405.0 ±68.4	356.8 ±58.3	442.6 ±71.8	455.3 ±77.6*	460.7 ±72.3	495.8 ±105.5**

SV: Stroke volume; CI: Cardiac index; EF: Left ventricular ejection fraction; MRA: Area of mitral regurgitation; 6W'D: 6 min walking distance; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* before treatment

2.3 运动耐量改变

受病情影响, 除 GH 组治疗 3 月外, 两组患者治疗前后均有未能完成运动试验者。与治疗前相比, 治疗 1 月后 GH 组步行距离显著增加; C 组差异不显著。治疗 3 月 GH 组步行距离增加更显著, C 组改变仍无显著性意义。

2.4 左室形态与重量改变

GH 组用药 1 月左室内径即有缩小, 后壁厚度增加; 用药 3 月时室间隔与后壁厚度均有显著增加, 左室内径和 D/T 均有显著缩小; 但用药 1 月和 3 月对左室球性指数均未见明显影响。对照组心脏结构变化与试验前差异无显著性, 见表 2。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2　治疗前后左室结构与几何形态的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Changes of left ventricular structure and geometry before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Parameter	Before treatment		Treated for 1 month		Treated for 3 months	
	C(n=9)	GH(n=11)	C(n=9)	GH(n=11)	C(n=9)	GH(n=11)
LVPWD(mm)	9.4 ±0.50	9.51±1.03	9.56±0.48	11.22±1.04*	9.94±0.47	10.91±0.84*
IVSD(mm)	9.15±0.74	10.80±1.30	9.62±0.75	12.16±1.77	9.74±0.66	12.51±1.70**
LVMI(g/m^2)	4.81±0.29	6.31±1.14	4.97±0.31	7.06±1.54	5.12±0.34	6.35±1.43
LVDD(mm)	66.1 ±1.79	76.84±2.28	65.56±1.88	73.02±4.54*	65.31±2.76	71 ±3.80**
D/T	3.6 ±0.19	4.21±0.41	3.55±0.23	3.71±0.33	3.41±0.32	3.41±0.24*
SI	1.42±0.11	1.35±0.080	1.43±0.10	1.37±0.050	1.41±0.12	1.36±0.053

LVPWD: Thickness of left ventricular posterior wall; IVSD: Thickness of interventricular septum; LVMI: Index of left ventricular mass; LVED: Left ventricular end-diastolic dimension; D/T: Ratio of left ventricular dimension and its wall thickness; SI: Spherical index of left ventricle in diastole; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* before treatment

2.5　治疗前后 GH 与 TNFα 的变化见表 3

表 3　治疗前后 GH 与 TNFα 的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Changes of GH and TNFα before and after treatment in patient with congestive heart failure($\bar{x}\pm s$)

Parameter	NC (n=7)	Before treatment		Treated for 1 month		Treated for 3 months	
		C(n=9)	GH(n=11)	C(n=9)	GH(n=11)	C(n=9)	GH(n=11)
GH(ρ_B/ng·ml^{-1})	0.80±0.16*	1.35±0.33	1.38±0.49	0.97±0.27	0.81±0.18	0.85±0.31	0.78±0.21
TNFα(C_B/fmol·ml^{-1})	25.35±1.11*	28.72±1.83	28.49±1.78	29.23±1.87	25.61±0.91#	27.79±1.64	24.35±1.01#

*: $P<0.05$ *vs* before treatment; #: $P<0.05$ *vs* C

3　讨论

本研究对 20 例 DCM 与 ICM 心衰患者以国产 rhGH 进行对照观察, 入选病例心室腔均明显扩大, 室壁相对变薄, 伴有二尖瓣返流, 重度返流者占 72%。用药后心功能状况、心排量、左室内径和容积改善程度, 以及运动耐量增高均显著好于常规治疗组。由于均为重度心衰, 故采用 6′WD 来评定患者的运动能力, 试验期间未出现急性左心衰和心动过速等意外事件。本研究结果显示, rhGH 治疗能较好地改善心衰患者的运动能力; 心功能状态和运动能力的改善似比血流动力学指标更明显。以上表明国产 rhGH 对心力衰竭具有一定的疗效。有关 rhGH 治疗心力衰竭的机制, 多数作者认为与药物增加室壁厚度, 降低室壁张力有关[1]。本组 GH 组患者用药 3 月后室壁厚度有显著增加, 但左室球性的改善并未达到显著性意义。

充血性心力衰竭患者血浆基础 GH 水平升高已陆续有报道[5]。与其他作者观察到的结果不同的是, 本组病例经 rhGH 治疗后随着心功能好转, GH 水平降低的程度与常规治疗组之间并无差异。以上情况是否与本研究中 rhGH 的用量偏小, 并采用逐步减量的方法有关? 尚有待探讨。

近年来有关一些致炎细胞因子在心力衰竭发病和恶化过程中作用已引起重视。转基因鼠研究发现 TNFα 过度表达可使心脏间质出现淋巴细胞浸润, 心肌细胞坏死和凋亡; 心脏明显扩张, EF 降低; 而持续滴入 TNFα 对左室功能也有抑制作用[6]。本组心衰患者的 TNFα 水平明显高于正常, TNFα 水平与 EF 无明显关系, 与以往的报道结果相似[7]。我们观察到的一个重要现象是 TNFα 的变化值与治疗前 TNFα 的基础水平呈正相关, 可能表明机体需要一个相对"合适的"TNFα 水平。研究表明, 充血性心力衰竭患者伴有 TNFα 的升高, 可能是心衰发生和发展的重要因素之一。曾有人在动物实验发现 GH 可明显降低脓毒血症患者体内的 TNFα 水平[8]。而 rhGH 对心衰患者体内的 TNFα 的影响, 尚未见报道。

我们的用药方法与其他作者的不同之处在于: ①剂量略偏小, 每 2 d 用 4.5 IU; ②用药的次数逐步减

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

少，前 1 月隔日 1 次，随后 2 月分别减至每周 2 次和每周 1 次。我们认为这种投药方式更符合激素补充治疗的原则。现有报道一致认为，小剂量 rhGH 对心力衰竭患者的补充治疗副作用轻微，一般无须停药。本研究 2 例患者出现“肝臭”样口臭，但反复检查肝功能并无异常，这一反应以往未见报道，发生机制尚不清楚。

参考文献：

[1] Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, *et al*. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy[J]. N Engl J Med, 1996, 334(13): 809—814.

[2] Richardson P, McKenna W, Bristow M, *et al*. Report of the 1995 WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathy[J]. Circulation, 1996, 93(5): 841—842.

[3] 李隆贵，彭又华，张贵生，等. 右室快速起搏心衰犬心室形态与室壁应力的关系[J]. 临床心血管病杂志，1995, 11(专辑): 88—90.

[4] Guyatt G H, Sullivan M J, Thompson P J, *et al*. The 6-minute walk a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure[J]. Can Med Assoc J, 1985, 132(8): 919—923.

[5] Anker S D, Chua T P, Ponikowski P, *et al*. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia[J]. Circulation, 1997, 96(2): 526—534.

[6] Ferrari R. Tumor necrosis factor in CHF: a double facet cytokine [J]. Cardiovasc Res, 1998, 37(3): 554—559.

[7] Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J. Tumor necrosis factor-α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart[J]. Circulation, 1996, 93(4): 704—711.

[8] Balteskard L, Unneberg K, Halvorsen D, *et al*. The influence of growth hormone on tumor necrosis factor and neutrophil leukocyte function in sepsis[J]. Scand J Infect Dis, 1997, 29(4): 393—399.

（编辑 汪勤俭）

经验与短篇

文章编号：1000-5404(2000)12-1158-01

支气管哮喘合并纵隔气肿 8 例

Report of 8 cases of bronchial asthma accompanied with mediastinal emphysema

董湘陵[1]，刘新民[2]（[1] 邮电总医院呼吸内科，北京 100032；[2] 北京医科大学第一医院呼吸内科，北京 100034）

重症哮喘或持续状态不能缓解的原因之一是并发症的出现，及时发现及时治疗并发症对于重症支气管哮喘的治疗具有重要的意义。支气管哮喘并发纵隔气肿是哮喘并发症中急重症，是导致病人死亡的重要原因。为了提高对本病的认识，现将我们所遇到的 8 例重症哮喘合并纵隔气肿总结如下。

1 一般资料

本组病人男 4 例，女 4 例，年龄 15～62 岁，平均年龄 32 岁。支气管哮喘病史 5～20 年不等，本次重症哮喘发作持续均为 48 h 以上，经解痉、平喘、抗炎等措施处理无效者，其中 2 例发生在呼吸机治疗过程中，患者临床表现为突发的重度呼吸困难并进行性加重。表现为大汗淋漓，不能平卧，濒死感，其中 2 例表现胸骨后疼痛，5 例肺部有哮鸣音，4 例出现颈部、胸部皮下气肿，X 线表现心包外缘有透亮带 6 例，纵隔外带两侧透亮区 2 例，其中 2 例合并有气胸。

2 治疗与转归

8 例患者痊愈 6 例，死亡 2 例。哮喘症状缓解时间位 2～5 d，纵隔气肿吸收时间一般为 5～7 d。采取的治疗手段除抗炎、解痉平喘、纠正低氧血症、必要时机械通气外，针对纵隔气肿的治疗措施包括胸骨上方皮下切口置橡皮引流条 2 例，胸部下插针挤压排气 5 例，第 2 肋骨胸骨左缘 1 cm 行穿刺抽气术 2 例。

3 讨论

支气管哮喘急性发作时，气道平滑肌痉挛、粘膜水肿和分

（下转 1161 页）

作者简介：董湘陵(1952—)，女，北京市人，副主任医师，主要从事支气管哮喘方面的研究，发表论文 6 篇。电话：(010) 88068263

收稿日期：2000-09-20；修回日期：2000-11-24

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net