

• 临床检验研究论著 •

小剂量螺内酯可降低急性心肌梗死患者 BNP 和 hs-CRP 水平

张 蕾¹, 孙 涛², 卢少平¹, 刘 慧¹, 张 昕¹, 冯 斌¹, 柳 荫^{1△}

(1. 第四军医大学第二附属医院心脏内科, 陕西西安 710032;

2. 陕西省西安市临潼区人民医院内科 710600)

摘要:目的 探讨小剂量醛固酮受体拮抗剂螺内酯对急性心肌梗死患者血浆 BNP 和 hs-CRP 的影响。方法 回顾性分析该院心脏内科收治的 153 例急性心肌梗死患者的资料, 随机分为对照组和实验组, 两组患者入院后均给予急性 ST 段抬高型心肌梗死标准化治疗方案和成功实施经皮冠状动脉介入治疗, 实验组在此基础上加用小剂量螺内酯(20 mg, 1/日), 在入院即刻、术后第 3 天和第 10 天检测患者血浆 BNP 和 hs-CRP 水平。结果 两组患者入院后 BNP 和 hs-CRP 均明显升高, 经过治疗后, 两者水平均呈现显著性下降趋势, 与对照组相比, 实验组下降更为显著。结论 早期应用小剂量醛固酮受体拮抗剂可降低急性心肌梗死患者血浆 BNP 和 hs-CRP 水平, 延缓心肌梗死患者室心肌发生重构, 从而达到减少心肌衰竭的发生率。

关键词:心肌梗死; 受体, 醛固酮; 螺内酯; 脑啡肽类; C 反应蛋白质

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.14.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)14-1818-02

Small doses of spironolactone decrease the levels of BNP and hs-CRP of patients with acute myocardial infarction

Zhang Lei¹, Sun Tao², Lu Shaoping¹, Liu Hui¹, Zhang Xin¹, Feng Bin¹, Liu Yin^{1△}

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University,

Xian, Shaanxi 710032, China; 2. Department of Internal Medicine, Xian Municipal Lintong

District People's Hospital of Shaanxi Province, Xian, Shaanxi 710600, China)

Abstract: Objective To investigate the role of small doses of aldosterone receptor blockade, spironolactone, on the levels of BNP and hs-CRP in patients subjected to acute myocardial infarction. **Methods** The data of 153 patients with acute myocardial infarction were analyzed retrospectively. The patients were divided into a control group and a treatment group. All two groups accepted the standard therapy of STEMI and the treatment group was given a spironolactone 20 mg per day. After the treatment of 3d and 10d, the plasma BNP and hs-CRP of two groups detected and compared. **Results** After myocardial infarction, the level BNP and hs-CRP increased and the standard therapy of STEMI can decreased them significantly. Compared with control group, the treatment of spironolactone can decreased the levels of BNP and hs-CRP significantly. **Conclusion** In conclusion, small doses of spironolactone can further decrease the levels of BNP and hs-CRP in patients subjected to acute myocardial infarction. So it maybe inhibit cardiac remodeling and prevent heart failure.

Key words: myocardial infarction; receptors, aldosterone; spironolactone; enkephalins; C-reactive protein

随着溶栓治疗和经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)技术的不断发展和完善,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者的住院死亡率已呈明显下降趋势,而 AMI 所致的心力衰竭(heart failure, HF)和室性心律失常(ventricular arrhythmia)则成为了导致患者死亡的主要病因,其中则以心力衰竭为著^[1-2]。AMI 导致心力衰竭的一个主要原因与梗死时心肌发生重构有关,而心肌梗死时机体肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活在其中起着至关重要的作用^[3-4]。研究发现,脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)在 AMI 的诊断、病情评估和预后判断等方面具有一定的临床参考价值^[5-6]。故本文旨在观察醛固酮受体拮抗剂螺内酯对于 AMI 患者 BNP 和 hs-CRP 的影响,探讨螺内酯在防止心肌梗死后发生心力衰竭方面的作用,对于延长 AMI 患者寿命、提高 AMI 患者的生活质量具有一定的实际意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者来源为第四军医大学第二附属医院心脏

内科 2010 年 1 月至 2012 年 1 月所有首发且在 12 h 内住院的急性 STEMI 患者,并均成功行 PCI 治疗。入选病例均符合急性 ST 抬高性心肌梗死诊断和治疗指南中的诊断标准^[7]:心脏的异性能普(主要是肌钙蛋白)增高或先增高后恢复正常,至少有 1 次超过正常上限,并有以下心肌缺血表现之一:(1)有胸闷、胸痛和(或)放射痛的心肌缺血临床表现;(2)有新发心肌缺血心电图变化,即新的 ST 段抬高或一过性抬高或原来没有新出现左束支传导阻滞;(3)心电图出现病理性 Q 波;(4)相关影像学检查显示新的心肌失活或局限性室壁运动异常。同时需排除以下患者:心功能不全 Killip 分级 IV 级或持续低血压状态者;非 ST 段抬高型心梗,单纯右室心肌梗死及陈旧性心肌梗死者;肾功能差(肌酐大于 221 μmol/L);血钾大于 5.0 mmol/L 者;首发胸痛距就诊时间大于 24 h 及年龄大于 75 岁者;实验期内发生心力衰竭或心源性休克者。

1.2 方法 入选病例随机分为对照组(n=76)及螺内酯治疗组(n=77),两组均采用 STEMI 标准化治疗方案即给予硫酸氢氯吡格雷(波立维 75 mg)、阿司匹林肠溶片(拜阿司匹林, 100 mg)、他汀类药(阿托伐他汀钙片, 20 mg)、β-受体阻滞剂

作者简介:张蕾,女,硕士研究生,主要从事冠心病、心律失常诊治研究。 △ 通讯作者, E-mail: lliuyin@yeah.net。

(酒石酸美托洛尔片, 6.25~12.50 mg)、血管紧张素转换酶抑制剂(盐酸贝那普利片, 10 mg)(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(缬沙坦胶囊 80 mg)(ARB)等药物。对照组未口服螺内酯治疗, 治疗组口服螺内酯 20 mg, 1/日。所有患者入院即刻、PCI 术后 3 d 和 10 d 进行静脉抽血, 检测 BNP 和 hs-CRP。

1.3 统计学处理 实验数据均以 means SEM 表示。组间比较采用 *t* 检验, 计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差别具有显著意义。

2 结 果

2.1 一般情况 两组患者在年龄、性别、既往病史(高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟)、入院时情况(心力衰竭、血压)和再通时间等方面比较, 差异均无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组患者入院后 BNP 和 hs-CRP 均明显升高, 在实验观察期内, 两组的 BNP 和 hs-CRP 均呈现下降趋势。与各组的 0 h 相比, 两组 BNP 和 hs-CRP 水平在术后 3 d 时均呈现出显著性的下降趋势, 同时, 在术后 3 d 和 10 d, 治疗组的 BNP 和

hs-CRP 均显著性地低于对照组, 见表 2。

表 1 两组患者基本资料比较

指标	对照组(n=76)	治疗组(n=77)
年龄(岁)	56.6±9.2	58.9±10.5
性别(男/女, n)	48/28	50/27
既往病史[n(%)]		
高血压	36(47.4)	40(51.9)
糖尿病	32(42.1)	34(44.2)
高脂血症	50(65.8)	53(68.8)
吸烟	43(56.6)	42(54.5)
入院时情况		
心力衰竭[n(%)]	5(6.6)	6(7.8)
再通时间(h)	7.5±2.2	7.9±2.6

表 2 对照组和实验组 BNP 和 hs-CRP 的变化

组别	BNP(means SEM, pg/mL)			hs-CRP(means SEM, mg/L)		
	0 h	3 d	10 d	0 h	3 d	10 d
对照组(n=76)	268.0±15.6	212.0±11.5*	108.0±8.9**	15.0±2.3	12.0±1.9**	9.0±1.2**
实验组(n=77)	259.0±17.3	186.0±10.9**#	82.0±6.7**#	18.0±3.1	10.0±1.5**#	5.0±1.0**#

与各组 0 h 比较, * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$; 与治疗组比较, # : $P < 0.05$, ## : $P < 0.01$ 。

3 讨 论

本研究的主要结果显示: 急性心肌梗死后患者的 BNP 和 hs-CRP 可明显升高, STEMI 标准化治疗方案和 PCI 治疗均可以显著降低 BNP 和 hs-CRP, 且加用螺内酯治疗则可进一步降低 BNP 和 hs-CRP 水平。

在影响 AMI 患者预后方面, 心室重构无疑起着至关重要的作用。心肌梗死后, 梗死区的心肌变薄、扩张, 非梗死区心机的肥厚、拉长, 心室进行性扩大、心室腔的扭曲变形伴收缩功能进行性降低, 则形成了心室重构^[8]。因此, 心室重构是发生室性心律失常和心力衰竭的病理生理学基础, 成为严重影响 AMI 患者预后的主要因素。明确相关的影响 AMI 后心室重构的细胞因子以及寻找有效的干预措施, 则一直是该领域的研究热点。

BNP 是一种心脏神经激素, 在压力超负荷及血容量增加的情况下自心室合成分泌, 与充血性心力衰竭的严重程度有明显相关性, 可反映左心室功能变化。研究表明, BNP 在评估 AMI 后心室重构方面亦具有很重要的作用, 心室壁压力增大, 诱导心室肌 BNP 基因的表达, 血浆中 BNP 明显升高。在急性心肌梗死后的 24 h 内, 血浆 BNP 即可显著升高, 随之 BNP 呈下降趋势, 而在心肌梗死后第 4 至 7 天左右, BNP 又可升高达峰值, 即心肌梗死后, 血浆 BNP 的升高呈现双峰变化^[6]。心肌梗死后, 心室壁压力的升高, 是导致 BNP 分泌增加的一个原因。血浆 BNP 水平的升高, 可能是心室壁对压力升高的一种代偿性反应, BNP 具有利尿、扩血管、抑制交感神经系统等作用, 从而可以降低心脏前后负荷, 进而改善心脏功能。因而, BNP 可作为评估 AMI 后心室重构的重要细胞因子^[9]。在本实验中, 我们发现 AMI 患者血浆 BNP 明显升高, 经 STEMI 标准化治疗后, 其水平显著下降。

Hs-CRP 是一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志

物, 由肝脏合成, 其水平与动脉粥样硬化及 AMI 的发生、严重程度及预后密切相关。目前认为, 急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)(含 AMI)的发生与冠脉硬化斑块的不稳定性和斑块的破裂有关, 而斑块的炎症反应是斑块不稳定和破裂的重要原因^[5-10]。在动脉粥样硬化斑块的发生和进展过程中, CRP、补体复合物和泡沫细胞等侵入并沉积在动脉内膜下, CRP 可激活补体系统, 诱导中性粒细胞大量黏附, 炎症介质大量产生, 从而释放出氧自由基, 造成血管内膜损伤、血管痉挛及不稳定斑块脱落, 导致 ACS 的发生。因而, CRP 升高反映了硬化动脉内存在炎症反应和粥样斑块的不稳定性。近年来许多研究亦发现 CRP 是反应 AMI 后心室重构的关键因子之一, 在预测 AMI 患者预后方面具有一定的临床意义。AMI 后坏死的心肌组织可释放出多种细胞因子, 这些细胞因子可促使 CRP 向坏死心肌渗透, 继而 CRP 激活补体-3 和补体-4, 引发局部炎症反应, 进而使得坏死心肌范围扩大^[5]。在本实验中, 我们亦发现 AMI 患者 hs-CRP 明显升高, 经 STEMI 标准化治疗后, 其水平亦出现显著下降的趋势。

机体内的 RAAS 分为 2 种, 一种是经典的 RAAS(系统 RAAS), 一种是局部 RAAS。目前实验已经证实 RAAS 不仅在短期内可调节机体的血压和血量, 其在心肌和血管的表型和生长的局部调节中也起着十分重要的作用。血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)是 RAAS 的主要活性成分, 故 ACEI 或 ARB 药物可通过抑制 Ang II 的生成或抑制 Ang II 与 AT1 受体结合而达到防止或延缓心肌和血管重构。本实验发现经给予 ACEI 或 ARB 药物治疗后, 两组患者的 BNP 和 hs-CRP 均呈现出显著的下降趋势。但有实验发现抑制 Ang II 并不能完全抑制醛固酮的生成, 即所谓的“醛固酮逃逸”(aldosterone escape), 而醛固酮有刺激心肌细胞凋亡和促进心肌间质和血管周围纤维化的作用^[11-12]。因此, 在 ACEI(下转第 1822 页)

T2DM 患者机体处于一个明显的炎症状态,炎症反应参与了 AS 的形成,粥样斑块的进展与炎症反应的程度密切相关。Visfatin 是一个重要的促炎因子,促进炎症细胞分泌炎症因子^[10],APN 在 T2DM 的发生、发展中有可能抑制炎症因子功能发挥的作用^[11],本文 T2DM 患者血清 APN 与 Visfatin 呈显著负相关,说明 T2DM 患者血清 APN 及 Visfatin 水平与炎症反应有着必然的联系,APN 及 Visfatin 参与了 T2DM 患者特别是合并 CHD 的 AS 的形成,它们的作用机制及确切关系,有待进一步深入研究。CRP 水平与炎症过程密切相关,可反映炎症反应的程度并提供衡量炎症对组织免疫损伤的程度,本文,T2DM 合并 CHD 患者血清 hs-CRP 水平显著高于 T2DM 患者及对照组,与 HOMA-IR 值呈显著正相关,即与 IR 具有相关性,检测外周血 hs-CRP 水平,可作为 T2DM 病情判定以及治疗效果观察的指标^[12]。

综上所述,T2DM 患者体内存在 APN、Visfatin 及 hs-CRP 的异常表达,合并 CHD 患者更为显著,APN、Visfatin 及 hs-CRP 与 IR 具有相关性。脂肪细胞因子及 hs-CRP 参与了 T2DM 合并 CHD 的发生、发展,此为早期干预 T2DM 患者合并 CHD 提供了理论依据,对问题的深入研究将有助于为 CHD 的防治开辟新的广阔空间。

参考文献

[1] 朱燕,阿祥仁.糖尿病合并冠心病患者血清胆红素、血脂水平观察[J]. 检验医学,2010,25(11):843.
 [2] 周桂秀,钱金荣,曾黎峰,等.糖代谢异常患者血清脂联素水平与颈动脉内膜-中层厚度的关系[J]. 实验与检验医学,2012,30(2):130-132.

[3] 孙慧,吴永全,严松彪.脂联素与血管内皮细胞功能障碍的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志,2011,19(11):952-955.
 [4] 雷娟,周淑娟.脂联素与冠状动脉粥样硬化性心脏病[J]. 国外医学(内科学分册),2006,33(11):478-480,496.
 [5] 时晔,王甜,张艾莉,等.早期 2 型糖尿病血清内脂素与颈动脉内膜-中膜厚度的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志,2012,27(4):9-11.
 [6] 赵迪,李华,赵富利,等.内脂素及肿瘤坏死因子- α 与 2 型糖尿病大血管并发症的关系[J]. 山东医药,2010,50(17):48-50.
 [7] 朱德才,祁彬,杨光耀,等. CRP、WBC 计数与冠心病病情的相关分析[J]. 中华全科医学,2011,9(3):369-370.
 [8] Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population[J]. Lancet,2002,360(9326):57-58.
 [9] 赵迪,李华,赵富利,等.内脂素及肿瘤坏死因子- α 与 2 型糖尿病大血管并发症的关系[J]. 山东医药,2010,50(17):48-50.
 [10] Curat CA, Wegner V, Sengenès C, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin[J]. Diabetologia,2006,49(4):744-747.
 [11] 妊娠期糖尿病患者血清脂联素与炎症因子的关系及临床意义[J]. 现代检验医学杂志,2011,26(3):139-140.
 [12] 孙晓军,杨文东,马庆海. 2 型糖尿病合并冠心病患者可溶性 P 选择素与超敏 C 反应蛋白的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(1):116-117.

(收稿日期:2012-12-08)

(上接第 1819 页)

或 ARB 药物治疗的基础上,加用醛固酮拮抗剂则可有效抑制 RAAS 对心肌和血管的重构作用。在本实验中,治疗组给予小剂量螺内酯治疗,可显著降低 AMI 患者血浆 BNP 和 hs-CRP 水平,结果提示 ACEI 或 ARB 联合应用小剂量螺内酯可能在改善 AMI 患者预后方面具有至关重要的作用。

参考文献

[1] Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction[J]. Circulation,2008,118(20):2057-2062.
 [2] Weir RA, McMurray JJ, Velazquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance[J]. Am J Cardiol,2006,97:13F-25F.
 [3] Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, et al. Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction[J]. N Engl J Med,1988,319:80-86.
 [4] St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial[J]. Circulation,1997,96:3294-3299.
 [5] Uehara K, Nomura M, Ozaki Y, et al. High-sensitivity C-reactive protein and left ventricular remodeling in patients with acute myo-

cardial infarction[J]. Heart Vessels,2003,18:67-74.

[6] Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction[J]. Circulation,1993,88:82-91.
 [7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2010,38(8):675-690.
 [8] Landmesser U, Wollert KC, and Drexler H. Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodeling[J]. Cardiovasc Res,2009,81(3):519-527.
 [9] Fazlinezhad A, Rezaeian MK, Yousefzadeh H, et al. Plasma brain natriuretic peptide(BNP) as an indicator of left ventricular function, early outcome and mechanical complications after acute myocardial infarction[J]. Clin Med Insights Cardiol,2011,5:77-83.
 [10] Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, et al. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris[J]. Am J Cardiol,1997,80:1002-1006.
 [11] Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure[J]. Eur J Heart Fail,2004,6(5):539-545.
 [12] Weir RA, Mark PB, Petrie CJ, et al. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: does eplerenone have an effect? [J]. Am Heart J,2009,157(6):1088-1096.

(收稿日期:2012-12-08)