

• 论 著 •

马来酸依那普利叶酸片联合抗利尿激素受体拮抗剂对行急诊 PCI 的急性心肌梗死患者的影响

丁进叶, 谭艳杰[△], 姚玲玲, 龚 勇, 金银生

(湖北省十堰市人民医院/湖北医药学院附属人民医院 CCU, 湖北十堰 442000)

摘 要:目的 探究马来酸依那普利叶酸片联合抗利尿激素受体拮抗剂对行急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的急性心肌梗死(AMI)患者心功能、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、C 反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)及白细胞介素(IL)-6 的影响。**方法** 分析 2017 年 1 月至 2019 年 3 月该院行急诊 PCI 的 AMI 患者 76 例为研究对象,按照实际治疗情况将患者分为对照组($n=45$)和观察组($n=31$),对照组给予马来酸依那普利叶酸片治疗,观察组在对照组治疗的基础上给予抗利尿激素受体拮抗剂治疗。对比两组临床治疗效果、心功能、NT-proBNP、CRP、Hcy、IL-6 水平。**结果** 治疗后,对照组与观察组总有效率分别为 71.11%、96.77%,对照组总有效率明显低于观察组,差异有统计学意义($\chi^2=24.421, P<0.001$)。治疗后,两组患者左室射血分数、心输出量水平明显升高,纽约心脏病协会分级 II 级人数比例明显增加,且观察组上述指标治疗前后变化均较对照组更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗前后左室舒张末期内径水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组 NT-proBNP、CRP、Hcy 和 IL-6 水平均明显下降,且观察组上述各指标水平变化较对照组更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 马来酸依那普利叶酸片联合抗利尿激素受体拮抗剂治疗行急诊 PCI 的 AMI 患者效果明显,且能明显改善心功能,降低血清 NT-proBNP、CRP、Hcy、IL-6 水平,值得临床推广。

关键词:急诊; 经皮冠状动脉介入治疗; 急性心肌梗死; N 末端 B 型利钠肽原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.22.024 **中图法分类号:**R453

文章编号:1673-4130(2020)22-2788-04 **文献标识码:**A

Effects of enalapril maleate and folic acid tablets and antidiuretic hormone receptor antagonist on cardiac function, NT-proBNP, CRP and Hcy in patients with acute myocardial infarction after PCI

DING Jinye, TAN Yanjie[△], YAO Lingling, GONG Yong, JIN Yinsheng

(CCU, Shiyan People's Hospital/People's Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of enalapril maleate and folic acid tablets combined with antidiuretic hormone receptor antagonists on cardiac function, N-terminal B type natriuretic peptide prosoma (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), homocysteine (Hcy) and interleukin (IL)-6 in patients with acute myocardial infarction (AMI) undergoing emergency percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 76 patients with AMI who underwent emergency PCI in Shiyan People's Hospital from January 2017 to March 2019 were recruited into this study. The patients were divided into control group ($n=45$) and observation group ($n=31$) according to the actual treatment situation. Patients in control group were treated with enalapril maleate and folic acid tablets, and patients in observation group were given antidiuretic hormone receptor antagonist therapy on the basis of control group. The clinical effects, cardiac function, NT-proBNP, CRP, Hcy and IL-6 levels of the two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rates in control group and observation group were 71.11% and 96.77% respectively, the rate in control group was significantly lower than that in observation group ($\chi^2=24.421, P<0.001$). After treatment, left ventricular ejection fraction and cardiac output, the percentage of New York heart association classification II cases increased significantly in two groups, the changes of these indexes before and after treatment in observation group were more obviously than those in control group, the differences were statistically significant ($P<$

作者简介:丁进叶,女,主治医师,主要从事冠心病及心力衰竭相关研究。 [△] **通信作者,** E-mail: to85213@126.com。

本文引用格式:丁进叶,谭艳杰,姚玲玲,等.马来酸依那普利叶酸片联合抗利尿激素受体拮抗剂对行急诊 PCI 的急性心肌梗死患者的影响[J].国际检验医学杂志,2020,41(22):2788-2791.

0.05), but there was no significant difference on left ventricular end-diastolic diameter ($P > 0.05$). After treatment, the levels of NT-proBNP, CRP, Hcy and IL-6 in both groups significantly decreased, and the changes of the above indicators in observation group were more significant than those in control group ($P < 0.05$).

Conclusion Enalapril maleate and folic acid tablets combined with antidiuretic hormone receptor antagonists has significant effect on patients with AMI undergoing emergency PCI, and could significantly improve cardiac function, reduce serum levels of NT-proBNP, CRP, Hcy and IL-6, which is worthy of clinical promotion.

Key words: emergency; percutaneous coronary intervention; acute myocardial infarction; N-terminal B type natriuretic peptide prosoma

急性心肌梗死(AMI)是由心肌缺血引起的疾病,伴有心肌损伤或坏死。AMI 治疗的第一步是通过心电图和生物指标快速识别疾病,其后给予减轻缺血性疼痛的药物,评估血流动力学指标,并纠正可能出现的异常^[1]。根据动态评估结果,必要时还可通过原发性经皮冠状动脉介入治疗(PCI)或纤维蛋白溶解进行再灌注治疗^[2-4]。虽然有研究显示,住院期间使用药物治疗可延长 AMI 患者寿命,并降低病死率^[4]。但 AMI 复发、心脏功能改变、心脏结构重建等问题仍困扰临床研究者们。临床上常使用叶酸片和血管紧张素转换酶抑制剂来抑制 AMI 患者的炎症反应和心脏重构^[5]。马来酸依那普利叶酸片能够同时改善血压和同型半胱氨酸(Hcy)水平,优于单独使用依那普利,因此,联合方案常被用于临床治疗心脑血管疾病^[6]。但目前鲜有关于马来酸依那普利叶酸片联合抗利尿激素受体拮抗剂对行急诊 PCI AMI 患者的影响的相关报道,因此,本研究就上述药物展开研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2017 年 1 月至 2019 年 3 月 76 例行急诊 PCI 的 AMI 患者为研究对象,按照实际治疗情况将患者分为对照组($n=45$)和观察组($n=31$)。对照组中男 25 例,女 20 例;纽约心脏病协会(NYHA)分级^[7]Ⅱ级 16 例,Ⅲ级 20 例,Ⅳ级 9 例;平均(58.13 ± 11.80)岁;体质指数(BMI)为(26.10 ± 2.73) kg/m^2 ;心率为(82.34 ± 13.33)次/分;有吸烟史 22 例,合并高血压 23 例,合并糖尿病 20 例。观察组中男 17 例,女 14 例;NYHA 分级Ⅱ级 11 例,Ⅲ级 14 例,Ⅳ级 6 例;平均(58.46 ± 12.54)岁;BMI 为(25.97 ± 2.81) kg/m^2 ;心率为(80.59 ± 14.68)次/分;有吸烟史 15 例,合并高血压 16 例,合并糖尿病 14 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准后,全部研究和操作均在医学伦理委员会监督下进行。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:确诊为 AMI^[7],入院 12 h 内行 PCI,体质量不低于 45 kg,且不超过 80 kg,既往无 AMI 病史,未接受过溶栓治疗,自愿加入研究并签署知情同意书。排除标准:存在其他心脏疾病(包括起搏心律、预激综合征等),依从性差,合并严

重的其他器官功能障碍,存在 AMI 的机械性并发症,纳入前接受过相关药物治疗或存在手术史,有出血疾病或出血倾向。

1.3 治疗方法 全部患者行 PCI 后给予常规治疗和护理,其中包括阿司匹林、 β 受体阻滞剂、氯吡格雷、阿托伐他汀或同类药物等治疗。同时给予马来酸依那普利叶酸片(国药准字 H20103723,10 mg : 0.8 mg $\times$ 7.0 片,深圳奥萨制药有限公司),初始剂量为 5.0 mg/0.4 mg,分 1~2 次口服,以后根据血压检测情况增加用量,最高至 10 mg/0.8 mg。观察组在对照组治疗方案的基础上给予抗利尿激素受体拮抗剂(托伐普坦,国药准字 H20110116,每片 15 mg,浙江大冢制药有限公司)治疗,剂量为每次 15 mg,每日 1 次。两组均治疗 7 d。

1.4 观察指标 (1)NYHA 分级:Ⅰ级患者日常活动不受影响,但患有心脏疾病;Ⅱ级患者患有心脏疾病,且日常活动轻微受限;Ⅲ级患者患有心脏疾病,且体力活动明显受限;Ⅳ级患者休息状态下也存在心力衰竭症状。(2)临床治疗效果评估:治疗后患者临床症状消失, NYHA 分级降低 ≥ 2 级,或心功能检查正常判定为显效;治疗后患者临床症状和心功能改善, NYHA 分级降低 1 级判定为有效;治疗后患者临床症状和心功能无明显变化或加重, NYHA 分级无明显变化判定为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(3)心功能检测:治疗前后患者取仰卧位,使用彩色多普勒超声仪(ACUSON S2000, 西门子)检测心功能,其中包括左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)。(4)心输出量(CO):使用指示剂法检测 CO,正常范围为每分钟排出量约 5 L。(5)血清指标水平检测:应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清白细胞介素-6(IL-6)水平,试剂盒购于深圳晶美生物工程有限公司;采用电化学发光双抗体夹心免疫法检测血清 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,试剂盒购于瑞士罗氏公司;应用透射比浊法检测血清 CRP 水平,试剂盒购于潍坊康华生物技术有限公司;应用循环酶法检测 Hcy 水平,试剂盒购于上海执诚生物科技有限公司,检测仪器为日立 7600-020 全自动生化分析仪。严格按照试剂盒

说明书进行测定。(6)6 min 步行试验(6MWT):治疗结束后 3 个月,利用患者回诊的机会进行 6MWT。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床治疗效果比较 对照组总有效率明显低于观察组,差异有统计学意义($\chi^2 = 24.421$, $P < 0.001$)。见表 1。

表 1 两组患者临床治疗效果比较[n(%)]					
组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	45	5(11.11)	27(60.00)	13(28.89)	32(71.11)
观察组	31	9(29.03)	21(67.74)	1(3.23)	30(96.77)
Z/ χ^2			3.050		24.421
P			0.002		<0.001

表 2 两组患者心功能比较						
组别	n	时间点	LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	LVEDD($\bar{x} \pm s$, mm)	CO($\bar{x} \pm s$, L/min)	NYHA II 级[n(%)]
对照组	45	治疗前	36.21 $\pm$ 4.63	62.57 $\pm$ 4.26	3.71 $\pm$ 0.30	16(35.56)
		治疗后	40.17 $\pm$ 5.47 [#]	60.47 $\pm$ 3.96	4.12 $\pm$ 0.51 [#]	25(55.56) [#]
观察组	31	治疗前	36.40 $\pm$ 5.02	62.28 $\pm$ 4.11	3.73 $\pm$ 0.41	11(35.48)
		治疗后	43.15 $\pm$ 4.92 ^{#*}	59.23 $\pm$ 3.87	4.62 $\pm$ 0.44 ^{#*}	26(83.87) ^{#*}

注:与同组治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与同期对照组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者 NT-proBNP、CRP、Hcy 和 IL-6 水平比较						
组别	n	时间点	NT-proBNP(ng/L)	CRP(mg/mL)	Hcy(μ mol/L)	IL-6(ng/L)
对照组	45	治疗前	2 850.12 $\pm$ 201.35	16.12 $\pm$ 3.15	28.17 $\pm$ 3.27	22.43 $\pm$ 3.54
		治疗后	2 050.79 $\pm$ 106.34 [#]	12.41 $\pm$ 2.71 [#]	18.72 $\pm$ 2.05 [#]	17.30 $\pm$ 2.41 [#]
观察组	31	治疗前	3 025.63 $\pm$ 195.63	15.75 $\pm$ 3.27	27.52 $\pm$ 3.91	22.85 $\pm$ 3.19
		治疗后	1 552.18 $\pm$ 85.03 ^{#*}	8.93 $\pm$ 2.46 ^{#*}	11.93 $\pm$ 2.19 ^{#*}	11.65 $\pm$ 2.13 ^{#*}

注:与同组治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与同期对照组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者 6MWT 结果比较 治疗前,对照组 6MWT 结果为(296.47 $\pm$ 16.24)m,观察组为(300.52 $\pm$ 21.58)m。治疗结束 3 个月后,对照组 6MWT 结果为(317.56 $\pm$ 37.88)m,观察组为(385.26 $\pm$ 40.13)m,两组 6MWT 结果均较治疗前明显变长,且两组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

在过去的 20 年中,AMI 的治疗已经有了很大的发展,其中抗血小板治疗可降低复发性冠状动脉血栓形成的风险,或与 PCI 一起可降低冠状动脉支架血栓形成的风险,这些治疗方式也被证实能够明显改善患者预后^[8-10]。但有研究显示,使用冠状动脉旁路移植术或 PCI 进行血运重建后,心脏生物标志物会升高^[11-12]。为了降低 PCI 术后血清指标变化程度,并减

2.2 两组患者心功能比较 治疗前,两组患者 LVEF、LVEDD、CO 水平和 NYHA II 级人数构成比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 LVEF、CO 水平明显升高,NYHA II 级人数构成比明显增加,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 LVEF、CO 水平及 NYHA II 级人数构成比治疗前后变化均较对照组更为明显,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗前后 LVEDD 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者 NT-proBNP、CRP、Hcy 和 IL-6 水平比较 治疗前,两组患者 NT-proBNP、CRP、Hcy 和 IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组上述 4 项指标水平均明显下降,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组上述 4 项指标水平变化较对照组更明显,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

轻临床症状,本研究在常规治疗的基础上给予对照组马来酸依那普利叶酸片,给予观察组马来酸依那普利叶酸片和抗利尿激素受体拮抗剂治疗。对比两组患者临床效果显示,两组总有效率分别为 71.11%和 96.77%,其中观察组总有效率更高,这说明马来酸依那普利叶酸片联合抗利尿激素受体拮抗剂对患者临床症状的减轻效果更明显,并能更加有效地降低 NYHA 分级,以及改善心功能。另外,本研究就患者心功能进行了详细比较,结果显示观察组 LVEF、CO 水平明显升高,NYHA II 级人数比例明显增加。抗利尿激素(AVP)也被称为血管升压素,可引发低钠血症和水潴留等水电解质紊乱。研究显示,AVP II 型受体拮抗剂托伐普坦能够阻止 AVP 与其受体结合,并抑制水通道蛋白 2 合成,从而阻止血容量不成比例地增加^[13]。

此外,马来酸依那普利叶酸片为马来酸依那普利和叶酸的组合药物,常被用于降低血压和 Hcy 水平。因此,这两种药物联合应用能够明显减弱 AMI 患者 PCI 后临床症状,且能够帮助 AMI 患者改善心功能。

NT-proBNP 是目前公认的心力衰竭血清标志物,神经内分泌活化时分泌,而神经内分泌的活化会造成心室重构,导致或加重心肌梗死后心力衰竭的发生^[14]。Hcy 是半胱氨酸和甲硫氨酸合成的中间产物,被证实是心力衰竭的独立危险因素^[15]。CRP 和 IL-6 是体内炎症因子,可表征 AMI 的炎性反应刺激、并发症和预后不良。在本研究中,对比两组患者治疗前后 NT-proBNP、CRP、Hcy 和 IL-6 水平变化,结果显示,观察组 NT-proBNP、CRP、Hcy 和 IL-6 水平变化较对照组更明显,这说明加用抗利尿激素受体拮抗剂能够减弱患者 AMI 临床症状和机体炎性反应。最后,本研究在治疗结束后 3 个月,检测了两组患者 6MWT,结果显示观察组患者 6MWT 结果更长,说明马来酸依那普利叶酸片联合抗利尿激素受体拮抗剂治疗能够改善患者近期功能状态,可能延长患者生存时间。但由于资料限制,本研究未分析患者近期和远期生存情况,该部分研究拟在下一步的研究中完善。

4 结 论

马来酸依那普利叶酸片联合抗利尿激素受体拮抗剂治疗行急诊 PCI 的 AMI 患者效果明显,且能有效改善患者心功能,降低血清 NT-proBNP、CRP、Hcy 和 IL-6 水平,值得临床推广。

参考文献

- [1] 王炳理. 氯吡格雷联合尿激酶治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死观察[J]. 现代临床医学, 2016, 42(4): 285-286.
- [2] 毛雯, 张子龙, 张琦, 等. 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗中延时应用比伐芦定效果评价[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(11): 1105-1109.
- [3] 葛俊丽, 齐振勇. 经皮冠状动脉介入术治疗老年急性心肌梗死效果[J]. 中国城乡企业卫生, 2018, 33(11): 150-152.
- [4] 郑海军. 负荷量替格瑞洛改善急性心肌梗死患者 PCI 术

后心肌灌注的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2333-2338.

- [5] 郑丽梅, 李大鹏, 张桂霞, 等. 中青年急性心肌梗死与 MTHFR 基因多态性及血浆 Hcy 水平的相关性[J]. 中国临床研究, 2019, 32(5): 6004-6007.
- [6] 荣鸽璇. 生脉饮联合依那普利治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1657-1661.
- [7] 江建良, 项丽, 李晖, 等. 室壁运动积分与左室射血分数对急性心肌梗死后心力衰竭的预测[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(1): 104-107.
- [8] 王丹丹, 李秀, 王蔓蔓, 等. 瑞舒伐他汀治疗对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者短期预后的影响[J]. 天津医药, 2017, 45(3): 314-317.
- [9] 叶明, 王喜福, 贾平, 等. 替格瑞洛对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后的疗效观察与安全性分析[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(43): 3376-3379.
- [10] 熊春容. ST 段抬高型心肌梗死患者血清 1-磷酸鞘氨醇浓度变化研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(20): 2908-2910.
- [11] 孙宁宇, 庞晓. CYP2C19 基因多态性与冠心病氯吡格雷疗效的关系[J]. 现代临床医学, 2018, 44(1): 12-15.
- [12] 黎国德, 许庆波, 韩克栋. MTHFR 基因多态性对冠心病合并高血压患者氯吡格雷耐受性的影响[J]. 广东医学, 2020, 41(1): 91-96.
- [13] QIAN J, MUMMALANENI S, PHAN T H T, et al. Cyclic-AMP regulates postnatal development of neural and behavioral responses to NaCl in rats[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171335.
- [14] FAN J B, MA J, NING X, et al. Clinical value of combined detection of CK-MB, MYO, cTnI and plasma NT-proBNP in diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Clin Lab, 2017, 63(3): 427-433.
- [15] LU Z Y. Effect of fasudil combined with conventional therapy on nerve and blood coagulation function as well as Hcy metabolism in patients with acute cerebral infarction[J]. J Hainan Med Univ, 2017, 23(1): 45-48.

(收稿日期: 2020-03-18 修回日期: 2020-06-16)

(上接第 2787 页)

- [10] TREMBLAY D, KING A, LI L, et al. Risk factors for infections and secondary malignancies in patients with a myeloproliferative neoplasm treated with ruxotinib: a dual-center, propensity score-matched analysis[J]. Leukemia and Lymphoma, 2019, 61(2): 660-667.
- [11] 白长双, 陈亚楠, 马春雨, 等. 异环磷酰胺联合脂质体阿霉素治疗骨肉瘤效果及对炎症因子的影响[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2019, 20(6): 771-774.
- [12] 龙作尧, 鲁亚杰, 李明辉, 等. 骨肉瘤患者的个体化疗与药敏相关基因的临床研究[J]. 中国骨与关节杂志, 2019, 8(3): 74-79.

- [13] 郭莉, 李迅, 李红玉. 盐酸多柔比星联合环磷酰胺治疗乳腺癌患者的临床疗效及对血清因子水平的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(4): 403-406.
- [14] 田艳, 吴炎卿. 去甲斑蝥素对骨肉瘤模型裸鼠的抑瘤作用及对 IL-2, TNF- α 和 sVCAM-1 的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(24): 2598-2602.
- [15] 江哲珍, 祝少博, 余黎, 等. 左旋含羞草碱诱导骨肉瘤细胞凋亡作用及机制的体外实验研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2018, 15(2): 11-14.

(收稿日期: 2020-04-02 修回日期: 2020-08-28)