

## 重组人脑利钠肽治疗二尖瓣病变术后肺动脉高压的疗效观察

李 芝,王 俊,赵 胜,何志诚,戚晓通,黄陈军,秦建伟\*

(南京医科大学第一附属医院心胸外科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:评估重组人脑利钠肽治疗二尖瓣病变术后肺动脉高压的临床效果。方法:48 例二尖瓣置换或成形术后伴肺动脉高压的患者,随机分为治疗组(A 组,25 例)与对照组(B 组,23 例)。A 组术后在常规治疗基础上予重组人脑利钠肽治疗,B 组为常规治疗组。分别于术后用药前(T1)以及用药 1 h(T2)、3 h(T3)、6 h(T4)和 12 h(T5)动态观察两组患者体、肺循环血流动力学的变化情况,检测比较治疗前后血液环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate,cGMP)和血栓素 A2(thromboxane A2,TXA2)的变化。结果:A 组 T3、T4 和 T5 时点的平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure,MPAP)和肺动脉楔压(pulmonary capillary wedge pressure,PCWP)较 T1 明显下降( $P < 0.05$ ),A 组用药后各时点肺血管阻力指数(pulmonary vascular resistance index,PVRI)均较 T1 明显下降( $P < 0.05$ )。与 B 组比较,A 组 T3、T4 和 T5 时点的 MPAP 和 PCWP 明显下降( $P < 0.05$ );与 B 组比较,A 组用药后各时点的 PVRI 均明显下降( $P < 0.05$ )。A 组术后 cGMP 水平较用药前明显升高,与 B 组比较亦明显升高( $P < 0.05$ );而 TXA2 水平则无明显变化。结论:重组人脑利钠肽可通过提高循环 cGMP 水平有效治疗二尖瓣病变术后的肺动脉高压。

**[关键词]** 重组人脑利钠肽;二尖瓣;肺动脉高压

**[中图分类号]** R654.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)11-1527-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20141113

## Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on patients with pulmonary hypertension after mitral valve surgery

Li Zhi, Wang Jun, Zhao Sheng, He Zhicheng, Qi Xiaotong, Huang Chenjun, Qin Jianwei\*

(Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the clinical efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide(rhBNP) on patients with pulmonary hypertension after mitral valve surgery. **Methods:** Forty eight patients with postoperative pulmonary hypertension after mitral valve surgery were randomly divided into rhBNP infusion group(group A,  $n=25$ ) and control group (group B,  $n=23$ ). Group A received recombinant human brain natriuretic peptide(rhBNP) after treatment, while group B did not. The hemodynamic data were monitored consecutively, and the levels of cyclic guanosine monophosphate(cGMP) and thromboxane A2(TXA2) were detected pretreatment and after treatment. **Results:** The mean pulmonary arterial pressure and pulmonary capillary wedge pressure in group A decreased significantly 3 hours, 6 hours, and 12 hours, respectively, after treatment, compared to group B ( $P < 0.05$ ). Pulmonary vascular resistance index in group A decreased significantly 1 hour after treatment, compared to group B ( $P < 0.05$ ). cGMP in group A increased significantly after the treatment, compared to group B ( $P < 0.05$ ). TXA2 showed no significant difference within groups and between groups. **Conclusion:** rhBNP can effectively reduce pulmonary hypertension via increasing serum cGMP level.

**[Key words]** recombinant human brain natriuretic peptide; mitral valve; pulmonary hypertension

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(11): 1527-1530]

二尖瓣病变合并肺动脉高压在临床上极为常见<sup>[1]</sup>, 此类患者手术治疗后肺动脉高压往往持续存在<sup>[2]</sup>, 除了二尖瓣病变本身引起的病理生理改变致

肺动脉压力升高外, 体外循环术中、术后因手术创伤和全身炎症反应也会引起肺血管压力和阻力的增加<sup>[3]</sup>。肺动脉高压可增加右心后负荷, 造成术后右心功能障碍及低心排的发生, 从而影响患者预后<sup>[4-5]</sup>。脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)主要是由心室分泌, 作为循环心脏激素起到利尿、排钠、降压和

**[基金项目]** 江苏高校优势学科建设工程资助(JX10231801)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: jwqin\_cths@163.com

舒张平滑肌等作用<sup>[6]</sup>。重组人脑利钠肽(recombinant human BNP, rhBNP)与内源性人BNP具有相同的生物活性<sup>[7]</sup>,目前已被国外指南推荐治疗心力衰竭<sup>[8]</sup>,亦有临床报道用于改善心脏外科患者术后的心、肾功能<sup>[9-10]</sup>,但其用于治疗肺动脉高压的报道极少。本研究旨在观察rhBNP治疗二尖瓣病变术后肺动脉高压的疗效,并初步探讨其机制。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2012年12月~2013年9月在南京医科大学第一附属医院行二尖瓣置换或成形术的患者,均置Swan-Ganz导管测肺动脉压力。术后肺动脉平均压(mean pulmonary arterial pressure, MPAP) $>25$  mmHg者纳入研究,排除术前合并冠心病、缩窄性心包炎、呼吸系统疾病和肾功能不全者以及术后血流动力学不稳定(收缩压 $<60$  mmHg)和二次开胸手术者。共48例患者纳入研究,随机分为rhBNP治疗组(A组,25例)和对照组(B组,23例)。A组男8例,女17例;平均年龄 $(56.0 \pm 7.8)$ 岁;4例有吸烟史,4例伴高血压,1例伴糖尿病,17例伴心房颤动;二尖瓣狭窄5例,关闭不全6例,狭窄伴关闭不全14例;23例行瓣膜置换术,2例行瓣膜成形术,同期行三尖瓣成形术20例,左房血栓清除8例。B组男6例,女17例;平均年龄 $(54.0 \pm 8.7)$ 岁;2例有吸烟史,3例伴高血压,2例伴糖尿病,15例伴心房颤动;二尖瓣狭窄3例,关闭不全4例,狭窄伴关闭不全16例;22例行瓣膜置换术,1例行瓣膜成形术,同期行三尖瓣成形术17例,左房血栓清除6例。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 手术方法

采用静吸复合麻醉,通过右颈内静脉放置Swan-Ganz漂浮导管来测肺动脉压力,体外循环采用德国MAQUET体外循环机、Edwards膜式氧合器。采用4:1高钾含血冷停搏液经主动脉根部逆行间断灌注以保护心肌,心肌表面适当放置冰屑。在中度低温( $28\sim 32^{\circ}\text{C}$ )和中度血液稀释(Hct:0.25~0.30)体外循环下行心脏直视术,平均动脉压维持在60~80 mmHg,流量维持在 $2.4\text{ L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ ,术中 $\alpha$ 稳态管理血气。手术均采用标准胸骨正中切口。二尖瓣置换或成形均经右房-房间隔径路。术后常规超滤后返ICU,呼吸机辅助呼吸,常规应用多巴胺、多巴酚丁胺及硝酸甘油维持循环,必要时给予肾上腺素和(或)去甲肾上腺素支持循环功能。

A组术后经中心静脉给予rhBNP(成都诺迪康生物制药有限公司生产的新活素),负剂量 $2\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ ,随后12 h持续泵入rhBNP $0.01\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。B组术后相应时间泵入等量生理盐水。

#### 1.2.2 观察指标

记录体外循环时间、主动脉阻断时间、术中出血量、术后气管插管时间和正性肌力药物指数。正性肌力药物指数=多巴胺用量 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ +多巴酚丁胺用量 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ +100 $\times$ 肾上腺素用量 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ +100 $\times$ 去甲肾上腺素用量 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。测量记录术后用药前(T1)、用药1 h(T2)、用药3 h(T3)、用药6 h(T4)及用药12 h(T5)的平均桡动脉压(mean radial arterial pressure, MAP)、MPAP、肺动脉楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)、心排指数(cardiac output index, CI)和肺血管阻力指数(pulmonary vascular resistance index, PVRI)。于术后用药前(T1)和用药后12 h(T5)取外周静脉血测量血浆环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)和血栓素A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)的水平,均采用放射免疫法测定。

#### 1.3 统计学方法

应用SPSS11.5进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内比较采用方差分析,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,计数资料采用卡方检验或确切概率法检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的一般情况比较

两组患者的一般资料无明显差异。两组患者体外循环时间、主动脉阻断时间、术中失血量、术后带气管插管时间以及术后正性肌力药物指数差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。两组均无手术死亡,术后无严重并发症。

### 2.2 两组血流动力学结果比较

两组血流动力学结果见表2。B组各时点MAP、MPAP、PCWP、CI和PVRI均无明显变化;A组T3、T4和T5时点的MPAP和PCWP较T1明显下降( $P < 0.05$ ),A组用药后各时点PVRI均较T1明显下降( $P < 0.05$ )。与B组比较,A组T3、T4和T5时点的MPAP和PCWP明显下降( $P < 0.05$ );A组用药后各时点的PVRI均较B组明显下降( $P < 0.05$ )。

### 2.3 两组cGMP和TXA<sub>2</sub>用药前后的变化

A组术后cGMP水平较用药前明显升高,与B组比较亦明显升高( $P < 0.05$ );而TXA<sub>2</sub>水平则无明

表 1 两组患者的手术相关资料

Table 1 Operation related data between patients in the two groups

指标	A 组	B 组	t 值	P 值
体外循环时间(min)	105.2±29.2	109.1±25.0	0.504	0.617
主动脉阻断时间(min)	73.2±24.6	76.1±21.1	0.441	0.662
术中失血量(ml)	293±56	282±50	0.746	0.459
术后带气管插管时间(h)	14.0±7.2	16.1±8.6	0.942	0.351
术后正性肌力药物指数	6.0±2.2	6.2±1.9	0.313	0.756

显变化(表 3)。

### 3 讨论

二尖瓣狭窄或关闭不全所致的肺动脉高压属于毛细血管后肺动脉高压<sup>[10]</sup>,体外循环术中、术后因手术创伤和全身炎症反应也会引起肺血管压力和阻力的增加<sup>[3]</sup>。肺动脉高压的形成会影响右心排血量,可致右心衰竭或低心排综合征,造成患者术后恢复困难,甚至引起患者死亡<sup>[4-5]</sup>。前列腺素 E1 是术后短期治

表 2 两组血流动力学结果

Table 2 Changes of hemodynamic variables between patients in the two groups

指标	组别	T1	T2	T3	T4	T5
MAP(mmHg)	A 组	79.8 ± 6.0	78.9 ± 5.9	81.6 ± 6.1	78.5 ± 5.7	80.5 ± 5.9
	B 组	80.4 ± 6.1	78.0 ± 6.6	80.8 ± 6.4	79.2 ± 7.1	81.2 ± 6.1
MPAP(mmHg)	A 组	34.0 ± 5.4	30.8 ± 5.9	28.0 ± 6.3*#	27.6 ± 6.4*#	26.9 ± 6.6*#
	B 组	33.3 ± 5.8	33.1 ± 5.6	33.4 ± 5.6	33.3 ± 5.8	32.7 ± 5.3
PCWP(mmHg)	A 组	21.5 ± 4.9	19.8 ± 4.7	17.8 ± 4.9*#	17.0 ± 4.8*#	16.6 ± 4.9*#
	B 组	20.7 ± 5.7	20.3 ± 5.0	20.9 ± 5.2	20.6 ± 5.1	20.6 ± 5.3
CI	A 组	2.4 ± 0.4	2.4 ± 0.4	2.5 ± 0.5	2.4 ± 0.5	2.6 ± 0.5
	B 组	2.3 ± 0.5	2.3 ± 0.5	2.4 ± 0.4	2.3 ± 0.5	2.5 ± 0.4
PVRI	A 组	243.4 ± 53.6	210.5 ± 46.6*#	190.8 ± 55.5*#	186.7 ± 44.7*#	188.3 ± 44.5*#
	B 组	237.1 ± 46.7	240.9 ± 49.1	233.3 ± 45.0	231.4 ± 58.0	226.0 ± 54.7

与 T1 比较,\*P<0.05;与 B 组比较,#P<0.05。

表 3 两组 cGMP 和 TXA2 用药前后的变化

Table 3 cGMP and TXA2 data before and after medication between patients in the two groups (pg/ml)

指标	组别	T1	T5
cGMP	A 组	10.9 ± 7.2	32.7 ± 17.5*#
	B 组	9.6 ± 5.1	10.9 ± 6.5
TXA2	A 组	427.6 ± 235.2	405.0 ± 241.3
	B 组	439.0 ± 254.4	417.8 ± 269.5

与 T1 比较,\*P<0.05;与 B 组比较,#P<0.05。

疗此类肺动脉高压的常用药物<sup>[11]</sup>。前列腺素 E1 是对肺动脉具有相对选择性的血管扩张剂<sup>[12]</sup>,但临床应用发现它仍可扩张外周血管,降低体循环血压,尤其是对于那些循环不稳定者降压作用更为明显。

BNP 是一种循环利钠肽<sup>[6]</sup>,由心室产生和释放,它与血管平滑肌和内皮细胞上的 A 型利钠肽受体相结合<sup>[6]</sup>,产生排钠、利尿和舒张平滑肌的作用,从而扩张动静脉和降低心脏前负荷和后负荷,增加心排量<sup>[13]</sup>。BNP 还是人体内天然的肾素-血管紧张素-醛固酮系统拮抗剂<sup>[14]</sup>,它可抑制肾素-醛固酮的释放,抑制交感神经系统,并抵抗利尿激素的作用<sup>[15]</sup>。从而维持水盐平衡和调节血管张力。其升高程度与心室扩张和压力超负荷呈正比,是心功能不全的高特异高敏感生物标志物<sup>[16]</sup>。

rhBNP 和 BNP 具有同样的 32 个氨基酸序列和生物学活性,目前已被国内外指南推荐治疗心力衰竭<sup>[8]</sup>,亦有临床报道用于改善心脏外科患者术后的心、肾功能<sup>[8,10]</sup>。但其用于治疗肺动脉高压的报道极少。本研究表明 rhBNP 可显著降低肺动脉压力和肺毛细血管楔压,其降肺动脉压力作用较为缓慢,在用药后 3 h 作用较为明显,而对平均动脉压几乎无明显影响。这为临床治疗术后肺动脉高压提供了新选择,尤其是对于血流动力学不稳定的患者更具有重要意义。Michaels 等<sup>[17]</sup>采用相同的 rhBNP 注射方法治疗静息状态的毛细血管后肺动脉高压的患者(MPAP >25 mmHg;PCWP>15 mmHg),30 min 后其可降低 MPAP 达 29%,同时降低 PVRI 达 35%。本研究中用药 1 h 后 MPAP 仅降低约 9%,PVRI 降低约 14%,其有效性弱于 Michaels 等<sup>[17]</sup>的报道。其原因可能为体外循环后肺的缺血-再灌注损伤降低了肺血管的反应性<sup>[18]</sup>。另外 rhBNP 治疗组术后 CI 较治疗前略有上升,但尚无统计学差异。可能是因为样本量的限制,另外 CI 还受血容量、心率等因素的影响而致差异无显著性。

目前研究表明前列腺素 E1 可通过降低 TXA2 水平<sup>[19]</sup>及升高 cGMP 水平<sup>[20]</sup>扩张肺血管。本研究中 rhBNP 治疗组用药后 cGMP 水平较用药前显著升高,TX-

A2水平无明显变化。提示 rhBNP 相较于前列腺素 E1 作用途径相对单一。这可能是 rhBNP 降肺动脉压力作用较为缓慢,且对平均动脉压无明显影响的原因。

总之,rhBNP 可通过提高循环 cGMP 水平对肺静脉及肺毛细血管有较强的选择性扩张作用,能明显降低已增高的肺循环压力和阻力,而对体循环压力影响较小。由于本研究样本量较少,且患者术后往往同时使用血管活性药物和利尿剂,故而难以判断其对患者心、肾功能的影响,尚需进一步大样本的临床研究证实。

#### [参考文献]

- [1] 郑翔翔,秦建伟,邵永丰,等.风湿性心脏病合并肺动脉高压体外循环中西地那非降肺动脉压及心肌保护作用[J].南京医科大学学报:自然科学版,2008,28(6):758-761
- [2] Winterhalter M, Antoniou T, Loukanov T. Management of adult patients with perioperative pulmonary hypertension: technical aspects and therapeutic options[J]. *Cardiology*, 2010,116(1):3-9
- [3] Prondzinsky R, Knüpfer A, Loppnow H, et al. Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005,129(4):760-766
- [4] Kainuma S, Taniguchi K, Toda K, et al. Pulmonary hypertension predicts adverse cardiac events after restrictive mitral annuloplasty for severe functional mitral regurgitation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011,142(4):783-792
- [5] Nozohoor S, Hyllén S, Meurling C, et al. Prognostic value of pulmonary hypertension in patients undergoing surgery for degenerative mitral valve disease with leaflet prolapse[J]. *J Card Surg*, 2012,27(6):668-675
- [6] Arjamaa O. Physiology of natriuretic peptides: The volume overload hypothesis revisited[J]. *World J Cardiol*, 2014,6(1):4-7
- [7] Reichert S, Ignaszewski A. Molecular and physiological effects of nesiritide[J]. *Can J Cardiol*, 2008,24(Suppl B):15B-18B
- [8] Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2000,343(4):246-253
- [9] Dyke CM, Bhatia D, Aronson S, et al. Perioperative nesiritide and possible renal protection in patients with moderate to severe kidney dysfunction[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008,136(5):1369-1370
- [10] Salzberg SP, 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
- [11] 邢泉生,孙波. PGE1 与 NO 对先天性心脏病术后肺动脉高压疗效的对比研究[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2002,18(3):161-164
- [12] Coons JC, Clarke M, Wanek MR, et al. Safe and effective use of prostacyclins to treat pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013,70(19):1716-1723
- [13] Pan HY, Zhu JH, Gu Y, et al. Comparative effects of recombinant human brain natriuretic peptide and dobutamine on acute decompensated heart failure patients with different blood BNP levels[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014,14:31
- [14] Omland T, Hagve TA. Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations[J]. *Heart Fail Clin*, 2009,5(4):471-487
- [15] Clerico A, Recchia FA, Passino C, et al. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006,290(1):H17-29
- [16] Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next? [J]. *Circulation*, 2002,105(20):2328-2331
- [17] Michaels AD, Chatterjee K, De Marco T. Effects of intravenous nesiritide on pulmonary vascular hemodynamics in pulmonary hypertension[J]. *J Card Fail*, 2005,11(6):425-431
- [18] Shann KG, Likosky DS, Murkin JM, et al. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006,132(2):283-290
- [19] Hanazaki K, Kuroda T, Kajikawa S, et al. Prostaglandin E1 reduces thromboxane A2 in hepatic ischemia-reperfusion[J]. *Hepatogastroenterology*, 2000,47(33):807-811
- [20] Fortier S, DeMaria RG, Lamarche Y, et al. Inhaled prostacyclin reduces cardiopulmonary bypass-induced pulmonary endothelial dysfunction via increased cyclic adenosine monophosphate levels[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004,128(1):109-116

[收稿日期]2014-05-21