

前列地尔治疗左室射血分数正常心力衰竭的临床观察

宋振民^{1*}, 蒋陆霞¹, 祁学文^{2#}(1.聊城市人民医院药学部, 山东 聊城 252000; 2.聊城市人民医院心内科, 山东聊城 252000)

中图分类号 R542.5⁺1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4990-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.31

摘要 目的:探讨前列地尔治疗左室射血分数正常心力衰竭的临床疗效及安全性。方法:选择诊断为左室射血分数正常心力衰竭患者120例,按随机数字表法分为观察组与对照组,各60例。对照组患者给予对症治疗;观察组患者在对照组基础上给予注射用前列地尔干乳剂每次10 μg, bid。两组患者均治疗5 d。观察两组患者治疗前后心功能指标、血清炎症因子、血清氧化应激指标水平,并比较不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者心功能指标、血清炎症因子、血清氧化应激指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述指标均显著改善,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:前列地尔能明显提高左室射血分数正常心力衰竭患者的心功能,改善其血清炎症因子水平及体内氧化应激水平,且安全性较好。

关键词 前列地尔;左室射血分数正常心力衰竭;心功能;氧化应激;炎症因子

Clinical Observation of Alprostadil in the Treatment of Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction

SONG Zhenmin¹, JIANG Luxia¹, QI Xuewen²(1. Dept. of Pharmacy, Liaocheng People's Hospital, Shandong Liaocheng 252000, China; 2. Dept. of Cardiology, Liaocheng People's Hospital, Shandong Liaocheng 252000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical efficacy and safety of alprostadil in the treatment of heart failure in patients with normal left ventricular ejection fraction (LVEF). METHODS: 120 patients diagnosed as heart failure with normal LVEF were divided into observation group and control group by random number table method, with 60 cases in each group. Control group was given symptomatic treatment; observation group was additionally treated with Alprostadil dried emulsion for injection 10 μg, bid, on the basis of control group. Both groups received treatment for 5 d. The cardiac function indexes, serum inflammatory factors and oxidative stress indexes were observed in 2 groups before and after treatment, and the occurrence of ADR was compared between 2 groups. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in cardiac function indexes, serum inflammatory factors and oxidative stress indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, above indexes of 2 groups were all improved significantly, and the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Alprostadil can improve cardiac function of patients with heart failure of normal LVEF, improve serum inflammatory factors and oxidative stress level with good safety.

KEYWORDS Alprostadil; Heart failure with normal left ventricular ejection fraction; Cardiac function; Oxidative stress; Inflammatory reaction

[5] 高云霞,张宁.对2型糖尿病肾病分期标准的评价[J].中国社区医师:医学专业,2010,12(4):8.

[6] Burrows NR, Li Y, Geiss LS. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U. S. continues to decline[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(1):73.

[7] 吕飞,唐丽琴.炎症因子在糖尿病肾病相关信号通路中的作用[J].中国药房,2010,21(18):1706.

[8] 邱春娟,吕肖锋,赵晶.α-硫辛酸对早期糖尿病肾病患者氧化应激水平的影响及对肾脏的保护作用[J].中国医药,2013,8(9):1246.

[9] Wasaki T, Togashi Y, Terauchi Y. Significant association of serum albumin with severity of retinopathy and neurop-

athy, in addition to that of nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients[J]. *Endocr J*, 2008, 55(2):311.

[10] 牛春波,李建华.糖尿病肾病发病机制及治疗研究新进展[J].国际检验医学杂志,2014,35(16):2204.

[11] Ran J, Xiong X, Liu W, et al. Increased plasma adiponectin closely associates with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with diabetes nephropathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(2):177.

[12] 曹凤霞,俞琪,吴俊.胰激肽原酶肠溶片联合阿魏酸哌嗪治疗糖尿病肾病3期的疗效分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2014,35(17):2505.

[13] Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease[J]. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93(6):228.

[14] Stanton RC. Oxidative stress and diabetic kidney disease[J]. *Curr Diab Rep*, 2011, 11(4):330.

(收稿日期:2016-06-20 修回日期:2016-07-19)

(编辑:黄欢)

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学与药理学。电话:0635-8277225。E-mail:nixxon@163.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:心脏电生理。电话:0635-8278902。E-mail:2719407819@qq.com

左室射血分数正常心力衰竭(HFNEF)是有别于临床常见的左室射血分数降低心力衰竭的一种心力衰竭类型。有研究显示, HFNEF约占心力衰竭患者总数的47%~55%^[1]。由于其无典型心力衰竭症状及体征, 临床诊断较困难, 临床治疗尚处于探索阶段。多项研究显示, 针对急性左心衰竭的常见处理措施对HFNEF的治疗效果尚不如意^[2-3]。HFNEF主要表现为心肌肥厚、舒张功能异常、肺回心血流动力学异常。前列地尔又称前列腺素E₁(PGE₁), 为天然前列腺素类物质, 具有扩张微小静脉、改善微循环的功能。本研究观察了前列地尔治疗HFNEF的临床疗效, 以期临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: (1)临床存在胸闷、气急、活动性喘憋及进行性活动耐力减低者; (2)心脏超声检查示左心房增大以及其他左室舒张功能减低证据; (3)左室射血分数 $\geq 47\%$; (4)B型钠尿肽(BNP) ≥ 400 pg/ml。

排除标准: (1)慢性阻塞性肺疾病合并右心功能衰竭者; (2)慢性肺血栓栓塞症合并肺动脉高压者; (3)扩张性心肌病及先天性瓣膜性心脏病者。

1.2 研究对象

选择2012年10月—2014年10月诊断为HFNEF的患者120例, 所有患者按随机数字表法分为观察组与对照组, 各60例。其中, 对照组患者男性35例, 女性25例; 平均年龄(58.37 \pm 5.94)岁; 体质量指数(BMI)(28.70 \pm 2.36)kg/m²; 观察组患者男性34例, 女性26例; 平均年龄(59.17 \pm 5.48)岁, BMI(28.15 \pm 2.57)kg/m²。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究方案已获医院医学伦理委员会批准, 患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者按照2010年射血分数正常心力衰竭诊治的中国专家共识^[4], 针对危险因素, 给予降低血压、控制血糖、减轻心脏负荷、强心治疗等对症处理。观察组患者在对照组基础

上给予注射用前列地尔干乳剂(重庆药友制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20100048, 规格: 10 μ g)每次10 μ g, bid。两组患者均治疗5 d。

1.4 观察指标

1.4.1 检测方法 分别于治疗前后抽取患者晨起空腹肘静脉血, 离心后取血清样品置于-20 $^{\circ}$ C冰箱中保存, 备用。采用放射免疫法检测BNP; 采用免疫比浊法检测C反应蛋白(CRP); 采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素(IL)-6、巨噬细胞移动抑制因子(MIF); 采用分光光度法检测血清超氧化物歧化酶(SOD); 采用酶联免疫吸附法检测静脉血DNA中8-羟基脱氧鸟嘌呤(8-OHdG)水平。

1.4.2 超声检查 患者取左侧卧位, 分别于治疗前后采用Philipsi E33心脏超声诊断仪(探头频率2.5~3.0 MHz)检测其胸骨旁左室长轴切面及四腔心切面二尖瓣口舒张早期血流流速(E)、心房收缩期二尖瓣口最大血流流速(A), 采用脉冲多普勒测量二尖瓣环根部舒张早期运动速度(E'), 比较两组患者的E/A及E/E'。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以例表示, 采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心功能指标比较

治疗前, 两组患者BNP水平、E/A、E/E'比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组患者E/A显著升高, BNP水平和E/E'显著降低, 且观察组显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 详见表1。

2.2 两组患者治疗前后血清炎症因子比较

治疗前, 两组患者血清CRP、IL-6、MIF水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组患者血清CRP、IL-6、MIF水平显著降低, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 详见表2。

表1 两组患者治疗前后心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of cardiac function indexes between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BNP, pg/ml		E/A		E/E'	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	3 298.02 \pm 87.24	763.29 \pm 41.38**	0.96 \pm 0.15	1.83 \pm 0.21**	10.67 \pm 2.48	5.14 \pm 1.47**
对照组	60	3 329.51 \pm 79.52	1 264.71 \pm 50.68*	0.98 \pm 0.16	1.32 \pm 0.19*	10.95 \pm 2.61	7.84 \pm 1.63*

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, # $P<0.05$

表2 两组患者治疗前后血清炎症因子比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of serum inflammatory factors between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP, mg/L		IL-6, pg/L		MIF, pg/ml	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	45.27 \pm 6.18	16.29 \pm 4.27**	651.53 \pm 63.25	244.87 \pm 24.65**	398.76 \pm 51.38	84.42 \pm 10.93**
对照组	60	46.31 \pm 7.90	27.39 \pm 5.18*	663.36 \pm 53.32	410.26 \pm 35.47*	399.01 \pm 68.35	112.39 \pm 16.38*

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, # $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血清氧化应激指标比较

治疗前, 两组患者血清SOD、8-OHdG水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组血清SOD、8-OHdG水平显著降低, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 详见表3。

2.4 不良反应

两组患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

HFNEF又称为舒张期心力衰竭, 左心室舒张期弛豫缓慢、左心室室壁僵硬影响肺静脉血回流是其发病的主要机制^[5-6]。临床常以左室射血分数 $\geq 47\%$ 为分界点, 分为左室射血分数正常与降低两种心力衰竭。由于两种心力衰竭发病机制不同, 临床表现及治疗也存在明显差异。对于左室射血分数降低心力衰竭患者, 临床已经形成明确指南。HFNEF多见于高

龄、女性和高血压患者,目前发病率呈逐渐上升趋势。由于HFNEF临床诊断较为复杂,其治疗至今尚无循证医学证据支持^[7]。

表3 两组患者治疗前后血清氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of serum oxidative stress indexes between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SOD, $\mu\text{g/ml}$		8-OHdG, ng/ml	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	64.87 \pm 5.17	31.49 \pm 4.26**	3.98 \pm 0.61	2.17 \pm 0.42**
对照组	60	65.39 \pm 6.09	45.24 \pm 8.05*	3.99 \pm 0.54	2.83 \pm 0.51*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

左室舒张功能弛豫主要影响左心室充盈,左心室充盈情况判断取决于跨二尖瓣的房室压力阶差。E/A、E/E'是目前临床判断左心室充盈的主要指标,E/A比值越低,E/E'比值越大,代表左室充盈压越高,左室舒张功能越差。BNP是目前判断舒张期心力衰竭的主要生物学指标^[8],其定量判断与舒张期心力衰竭程度判断具有一定相关性:其水平越高,代表舒张期心力衰竭病情越严重。本研究结果显示,治疗后,观察组心功能指标改善程度显著优于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),表明前列地尔可以明显改善HFNEF患者的心功能。既往有研究表明,HFNEF发病机制与机体微炎症水平持续增高、血清中炎症反应长期处于高水平、心肌间质纤维化以及心肌胶原代谢异常有关^[9]。血清CRP是体内常见的非特异性蛋白,其水平高低可以反映心脑血管内皮细胞受损程度^[10]。IL-6是体内常见的炎症因子,MIF是活化T淋巴细胞的产物,高表达的MIF可以促进单核细胞以及巨噬细胞趋化转移,使其聚集于血管内皮细胞下,促进泡沫细胞形成,释放炎症介质,加剧体内炎症瀑布反应。本研究结果显示,治疗后,观察组患者血清CRP、IL-6、MIF水平明显下降,降低幅度大于对照组,表明前列地尔可能通过降低血清中炎症因子水平、下调体内微炎症反应来发挥其临床作用。HFNEF临床起病诱因多见,推测原因可能与机体氧化应激反应失调有关。血清SOD及8-OHdG是反映机体氧化应激水平的主要指标^[11],其水平越高,代表机体氧化应激反应水平越高。本研究结果显示,治疗后,观察组血清SOD、8-OHdG水平下降程度明显大于对照组,表明前列地尔降低机体氧化应激反应水平也可能是其作用机

制之一。

综上所述,前列地尔能明显提高左室射血分数正常心力衰竭患者的心脏功能,改善其血清炎症因子水平及体内氧化应激水平,且安全性较好。但其相关可能机制仍需大样本、多中心研究进一步探索。

参考文献

- [1] 缪京莉,刘颖萍.老年舒张性心力衰竭诊治的思考[J].医学与哲学:临床决策论坛版,2010,31(3):29.
- [2] 解玉水,吴士尧.舒张性心力衰竭的研究进展[J].国际心血管病杂志,2009,36(5):277.
- [3] 周鹏.前列地尔对老年慢性心力衰竭患者心功能和血管内皮细胞分泌功能的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(12):2874.
- [4] 射血分数正常心力衰竭诊治的中国专家共识[J].中国医刊,2010,45(11):63.
- [5] 田勇,王俊宏.前列地尔对老年糖尿病肾病患者氧化应激及免疫功能的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(9):2419.
- [6] 郭继鸿.舒张性心力衰竭的新理念[J].临床心电学杂志,2009,18(3):209.
- [7] 刘春霞,陈明.舒张性心力衰竭的发病机制和治疗进展[J].心血管病学进展,2013,34(2):254.
- [8] Solomon SD, Verma A, Desai A, et al. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction[J]. *Hypertension*, 2010, 55(2):241.
- [9] 张瑾,张燕,杨宏.前列地尔对慢性肾功能衰竭患者血清炎症因子水平及营养生化指标的影响[J].中国生化药物杂志,2015,35(4):81.
- [10] 刘洁,杨亚妮,何军,等.前列地尔微乳处方及制备工艺的优化[J].中国医药工业杂志,2015,46(6):586.
- [11] 伏杭江,杜方翀,胡燕,等.前列地尔治疗对2型糖尿病肾病患者氧化应激损伤的影响[J].医学研究生学报,2013,26(8):801.

(收稿日期:2016-05-14 修回日期:2016-10-31)

(编辑:黄欢)

国家卫生计生委副主任王国强出席第三届中美友城大会暨中美健康城市论坛

本刊讯 2016年11月18-19日,第三届中美友城大会暨中美健康城市论坛在江西省南昌市成功举办,国家卫生计生委副主任王国强出席开幕式并致辞,来自中美两国中央和地方政府代表、卫生官员、专家和企业代表共约300人出席会议。

王国强在致辞中表示,我国政府始终高度重视维护和促进人民健康,提出了建设健康中国的国家战略。健康城市建设是推进健康中国的重要抓手,是新时期爱国卫生运动的重要载体,是实现以人为本的新型城镇化的有效途径。中国和美国在健康领域具有战略共识和共同利益,中美健康城市交流已成为两国人文交流的重要平台。中方愿以更加开放的态度,继续深化两国政府及城市间交流与合作,分享健康城市建

设、管理和服务等领域经验,促进联合国可持续发展目标的实现。

论坛发表了《中美健康城市南昌宣言》,与会代表共同倡议,在联合国2030年可持续发展议程框架下,通过不断完善健康政策、提高城市环境卫生水平、有效发动社区和社团的参与、积极倡导健康生活方式等行动,推动健康城市建设,深化两国友城的务实合作。

本次论坛由中国人民对外友好协会、国家卫生计生委、江西省人民政府、美国国际姐妹城协会及美国卫生与公众服务部共同主办,是落实2016年9月中美两国元首会晤达成共识、第八轮中美战略与经济对话和第七轮中美人文交流高层磋商相关成果的一项重要活动。