

# 前列地尔注射液对室间隔缺损介入治疗后 血浆氨基末端脑利钠肽前体水平及心功能的影响

刘君, 高磊, 刘凌, 谭慧莲, 郑庆厚, 王震, 张密林

(河北医科大学第一医院心内科, 河北省石家庄市 050031)

[关键词] 氨基末端脑利钠肽前体; 心功能; 前列地尔; 室间隔缺损

[摘要] **目的** 观察先天性心脏病室间隔缺损(VSD)患儿介入封堵术后联合应用前列地尔注射液对术后血浆氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)水平及心功能的影响。**方法** 选择本院2011年1月至2013年1月住院行介入封堵治疗的VSD患儿120例,男51例,女69例,年龄5~8岁,平均 $6.1 \pm 2.3$ 岁。随机分为前列地尔组60例,对照组60例,前列地尔组在封堵术后即刻注射前列地尔注射液连续7天,分别在术前、术后第3天、术后6个月采用双向侧流免疫法测定其血浆NT-proBNP水平,所有患儿在术前、术后第7天和术后6个月分别进行超声心动图检查,测定左心室舒张期末内径(LVEDD)、左心室收缩期末内径(LVESD)、左心室收缩期末容量(LVESV)、左心室舒张期末容量(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF),并比较两组临床特征、血浆NT-proBNP水平及心功能参数的变化。**结果** 两组患儿LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV在介入术后第7天及术后6个月均明显小于术前( $P < 0.05$ ),且封堵术后6个月前列地尔组LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV较对照组减小更明显( $P < 0.05$ )。两组患儿术前血浆NT-proBNP水平无统计学差异( $P > 0.05$ );两组患儿血浆NT-proBNP水平术前与术后第3天、术后第3天与术后6个月比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),且前列地尔组封堵术后3天、术后6个月较对照组下降更明显( $P < 0.01$ )。**结论** VSD患儿介入封堵术联合前列地尔治疗可进一步降低血浆NT-proBNP水平并改善患儿心功能。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Effects of Alprostadil on the Level of Plasma N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and Heart Function After Interventional Therapy in Children with Ventricular Septal Defect

LIU Jun, GAO Lei, LIU Ling, TAN Hui-Lian, ZHENG Qing-Hou, WANG Zhen, and ZHANG Mi-Lin

(Department of Cardiology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

[KEY WORDS] N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide; Heart Function; Alprostadil; Ventricular Septal Defect

[ABSTRACT] **Aim** To observe the level of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and heart function in children with ventricular septal defect (VSD) after interventional therapy combined alprostadil injection. **Meth-**

**ods** A total of 120 patients with VSD for cardiac catheter occlusion were enrolled in this study. All the patients were randomized to alprostadil group ( $n=60$ ) and control group ( $n=60$ ). Levels of plasma NT-proBNP were measured before and the third day and sixth month after cardiac catheterization, respectively. Before and the seventh day and sixth month after cardiac catheterization, the parameters of left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end systolic volume (LVESV), left ventricular end diastolic volume (LVEDV) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured by echocardiography. **Results** The parameters of LVEDD, LVESD, LVESV and LVEDV in the sixth month after catheterization were decreased significantly as compared to those before catheterization in the two groups ( $P < 0.05$ , respectively), while those in the alprostadil group were more decreased as compared with the control group ( $P < 0.05$ ). There was no difference in plasma NT-proBNP level between control group and alprostadil group before catheterization ( $P > 0.05$ ). In the sixth month after catheterization, plasma NT-proBNP level decreased significantly as compared to that before catheterization in the two groups ( $P < 0.01$ , respectively), while that in the alprostadil group were more decreased as compared with the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Alprostadil injection combined interventional therapy can further reduce

the level of plasma NT-proBNP and improve heart function in the children with VSD.

室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)由于心室间异常血流通道的存在导致血管容量负荷和压力负荷增高,心脏各腔室压力及形态也随之发生改变。近年随着介入技术日益成熟,介入封堵治疗已经成为膜周型 VSD 以及部分嵴内型 VSD 的首选疗法。研究表明,脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)及其氨基末端前体作为主要反映心室收缩和舒张功能障碍的血浆标志物,均可用于心力衰竭的诊断<sup>[1]</sup>。近年来,前列地尔注射液通过各种机制在辅助治疗心功能不全方面得到人们的关注<sup>[2,3]</sup>。本研究通过观察先天性心脏病 VSD 患儿介入封堵术后联合应用前列地尔注射液对血浆氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平及心功能的影响,分析前列地尔对 VSD 患儿心功能改善的作用。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选择本院 2011 年 1 月至 2013 年 1 月住院接受介入封堵治疗的未合并肺动脉高压的 VSD 患儿 120 例,均经超声心动图检查确诊,男 51 例,女 69 例,年龄 5~8 岁,平均 6.1±2.3 岁,缺损范围 1.9~3.5 mm,平均 2.5±1.2 mm。随机分为前列地尔组 60 例,男 25 例,女 35 例,年龄 5~8 岁,平均 6.2±2.2 岁;对照组 60 例,男 26 例,女 34 例,年龄 5~8 岁,平均 6.1±2.4 岁。两组患儿年龄、性别、身高、体重、病变缺损大小均无统计学差异。两组患儿家长对所做研究均知情同意且本研究已获本院伦理委员会批准。排除患有两种以上类型先天性心脏病、患有其它心脏疾患、介入治疗中出现呼吸骤停和(或)心跳骤停等严重并发症、曾经施行心脏外科手术或其它心脏介入手术的患儿。

1.2 介入治疗

所有患者均按先天性心脏病介入治疗常规<sup>[2]</sup>在局部麻醉或全身麻醉下完成操作,所用封堵器由深圳先健有限公司提供。介入治疗成功标准<sup>[4]</sup>:封堵器位置良好,无明显残余血流,无新发瓣膜反流,住院期间无严重并发症发生。

1.3 药物治疗

对照组介入封堵术后给予抗血小板、营养心肌、抗心肌水肿等治疗,前列地尔组在对照组治疗的基础上同时给予前列地尔注射液(商品名曼新妥,哈药集团生物工程有限公司生产)治疗,其用法

为每天 5 ng/(kg·min) 连续 2 h 静脉维持输入,约 8~12 h 重复治疗一次,连续应用 7 天。

1.4 血浆 NT-proBNP 水平测定

两组患儿均于施行介入手术前、术后第 3 天、术后 6 个月分别抽取静脉血 2 mL 采用 ReLIA SSJ-2 全自动多功能免疫分析仪、双向侧流免疫法测定血浆 NT-proBNP 水平,试剂由瑞莱生物工程(深圳)有限公司提供,批号:20111006026。

1.5 超声心动图检查

应用探头频率为 2~4 MHz 的美国惠普 IE33 型彩色多普勒超声诊断仪,对所有患儿在术前、术后第 7 天和术后 6 个月分别进行超声心动图检查,测定左心室舒张期末内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩期末内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左心室收缩期末容量(left ventricular end systolic volume, LVESV)、左心室舒张期末容量(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.6 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,两组内介入治疗前后不同时间点间计量资料比较采用单因素方差分析,两两比较采用 *q* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 NT-proBNP 水平变化

两组患儿术前血浆 NT-proBNP 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05);两组患儿血浆 NT-proBNP 水平在术前与术后第 3 天、术后第 3 天与术后 6 个月比较差异均有统计学意义(*P* < 0.01),且前列地尔组血浆 NT-proBNP 水平在术后第 3 天、术后 6 个月较对照组下降更明显(*P* < 0.01;表 1)。

表 1. 两组血浆 NT-proBNP 水平变化( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)  
Table 1. Changes of plasma NT-proBNP level in the two groups

分 组	例数	术前	术后第 3 天	术后 6 个月
对照组	60	316 ± 72	188 ± 68 <sup>a</sup>	99 ± 46 <sup>ab</sup>
前列地尔组	60	321 ± 79	134 ± 59 <sup>ac</sup>	90 ± 42 <sup>abc</sup>

a 为 *P* < 0.01,与本组术前比较;b 为 *P* < 0.01,与本组术后第 3 天比较;c 为 *P* < 0.01,与对照组比较。

2.2 心功能变化

两组患儿 LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV 在介入术后第 7 天及术后 6 个月均明显小于术前 ( $P$

$<0.05$ ),且封堵术后 6 个月前列地尔组 LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV 较对照组减小更明显 ( $P < 0.05$ ;表 2)。

表 2. VSD 患儿介入治疗前后超声心动图各参数的比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=60$ )

Table 2. Comparison of echocardiogram parameters before and after interventional therapy in VSD children

分 组	时间	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	LVEDV (mL)	LVESV (mL)	LVEF ( % )
对照组	术前	45.28 $\pm$ 3.72	29.34 $\pm$ 3.98	88.16 $\pm$ 19.43	30.62 $\pm$ 7.13	65.90 $\pm$ 7.65
	术后第 7 天	41.31 $\pm$ 3.25 <sup>a</sup>	26.99 $\pm$ 3.23 <sup>a</sup>	77.09 $\pm$ 17.22 <sup>a</sup>	26.96 $\pm$ 7.11 <sup>a</sup>	64.76 $\pm$ 7.65
	术后 6 个月	36.96 $\pm$ 3.91 <sup>ab</sup>	23.16 $\pm$ 3.34 <sup>ab</sup>	67.32 $\pm$ 16.78 <sup>ab</sup>	23.18 $\pm$ 7.17 <sup>ab</sup>	66.15 $\pm$ 6.32
前列地尔组	术前	45.91 $\pm$ 3.16	29.14 $\pm$ 3.82	88.97 $\pm$ 18.36	30.23 $\pm$ 6.98	66.29 $\pm$ 7.18
	术后第 7 天	38.73 $\pm$ 2.99 <sup>a</sup>	23.34 $\pm$ 3.76 <sup>a</sup>	71.26 $\pm$ 16.01 <sup>ac</sup>	23.76 $\pm$ 6.81 <sup>a</sup>	65.19 $\pm$ 7.69
	术后 6 个月	31.41 $\pm$ 3.72 <sup>abc</sup>	20.71 $\pm$ 3.23 <sup>abc</sup>	60.74 $\pm$ 14.33 <sup>abc</sup>	20.01 $\pm$ 6.38 <sup>abc</sup>	67.12 $\pm$ 7.23

a 为  $P < 0.05$ ,与本组术前比较;b 为  $P < 0.05$ ,与本组术后第 7 天比较;c 为  $P < 0.05$ ,与对照组比较。

3 讨 论

VSD 患儿心功能下降的主要机制是左向右分流导致容量负荷过重、肺循环血流量增加,导致肺动脉高压、右心室后负荷增加,随着病情发展可逐渐出现左心室和左心房扩大的形态结构的重构现象,进一步加重心功能的下降。与 BNP 相比,NT-proBNP 具有半衰期长、影响因素少等特点,在心力衰竭的诊断及心功能评估中的价值优于前者<sup>[5,6]</sup>。本研究中,在介入治疗后,血浆 NT-proBNP 水平呈逐渐下降趋势,考虑为 VSD 患儿经介入封堵后异常血液分流受到阻断,左心容量负荷及压力负荷随异常通道的消失而降低,左心房和左心室出现内径进一步回缩和减小的再重构征象,继而血浆 NT-proBNP 产生减少。

前列地尔注射液可直接作用于血管平滑肌,扩张动脉、静脉,降低外周血管阻力,从而减轻心脏的前、后负荷,降低心肌耗氧量,增加心输出量;同时抑制缩血管物质儿茶酚胺的释放,增加心肌细胞的供血、供氧,改善心功能;还可通过抑制血栓素 A2 的合成并阻止磷酸二酯酶的释放,增加 cAMP 的合成,有效舒张支气管,改善通气<sup>[7-10]</sup>。除上述机制外,还有研究发现,前列地尔可显著增强肾脏的钠排泄,从而减轻心脏的前负荷<sup>[11]</sup>。而且将直径 0.2  $\mu\text{m}$  的脂微球作为前列地尔的药物载体,可使其在肺部的灭活明显降低并具有明确的靶向性,从而提高疗效。本研究中,VSD 患儿在介入封堵术基础上联合前列地尔治疗可进一步降低血浆 NT-proBNP 水平并改善患儿心功能。

[参考文献]

[1] van den Broek KC, Defilippi CR, Christenson RH, et al. Predictive value of depressive symptoms and B-type natriuretic peptide for new-

onset heart failure and mortality [J]. Am J Cardiol, 2011, 107 (5): 723-729.

[2] Huang CL, Wu YW, Wang SS, et al. Continuous intravenous infusion of prostaglandin E1 improves myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease assessed by positron emission tomography: a pilot study [J]. Ann Nucl Med, 2011, 25 (7): 462-468.

[3] Serra W, Musiari L, Ardissino D, et al. Benefit of prostaglandin infusion in severe heart failure: preliminary clinical experience of repetitive administration [J]. Int J Cardiol, 2011, 146 (1): e10-5.

[4] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学杂志英文版编辑委员会. 先天性心脏病经导管介入治疗指南 [J]. 中华儿科杂志, 2004, 42 (3): 234-239.

[5] deFilippi CR, Christenson RH, Gottdiener JS, et al. Dynamic cardiovascular risk assessment in elderly people. The role of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55 (5): 441-450.

[6] Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, et al. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure [J]. Am Heart J, 2010, 160 (4): 776-783.

[7] Karam O, da Cruz E, Rimensberger PC. VGAM induced high-flow congestive heart failure responsive to PGE1 infusion [J]. Int J Cardiol, 2009, 132 (2): e60-2.

[8] Berger R, Moertl D, Huelsmann M, et al. Levosimendan and prostaglandin E1 for uptitration of beta-blockade in patients with refractory, advanced chronic heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9 (2): 202-208.

[9] Haider DG, Bucek RA, Giurgea AG, et al. PGE1 analog alprostadil induces VEGF and eNOS expression in endothelial cells [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289 (5): H2 066-072.

[10] Shen J, He B, Wang B. Effects of lipo-prostaglandin E1 on pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. Chest, 2005, 128 (2): 714-719.

[11] Hanada S, Takewa Y, Mizuno T, et al. Effect of the technique for assisting renal blood circulation on ischemic kidney in acute cardio-renal syndrome [J]. J Artif Organs, 2012, 15 (2): 140-145.

(此文编辑 文玉珊)