

的诊断标准^[13],其中 43.8%存在低蛋白血症,而 PA 偏低者占 37.4%,TP 偏低者占 11.0%,可见 ALB、PA 较 TP 更能敏感地反映患者的营养状况。而 PA 因为其半衰期短,能更好地反映患者近期的营养状况。

本研究发现中西医结合医院患者的营养状况存在诸多问题,且与西医医院存在不同之处,临床医生及营养师在面对不同患者时,需进行个体化的营养宣教及支持治疗,从而改善患者的临床结局并提高其生命质量。

参考文献

[1] 蒋朱明,陈伟,朱赛楠,等.我国东、中、西部大城市三甲医院营养不良(不足)、营养风险发生率及营养支持应用状况调查[J].中国临床营养杂志,2008,16(6):335-337.
 [2] 孔亚,卢宗亮,刘洁,等.342例老年住院患者营养状况调查分析[J].重庆医学,2014,43(30):4056-4058.
 [3] 周锦,高娉,马宁,等.住院病人营养风险筛查及营养支持对临床结局营养的研究[J].肠外与肠内营养杂志,2017,24(1):13-17.
 [4] 尹海星,刘永,朱文艺,等.NRS2002 筛查 COPD 病人营养风险及与检查指标的相关性[J].肠外与肠内营养杂志,2017,24(5):301-305.
 [5] 梁丹华,谭荣韶,刘岩,等.三种营养筛查工具对维持性血液透析病人透析相关性蛋白质-能量消耗的评价比较[J].

肠外与肠内营养杂志,2017,24(3):138-142.
 [6] 王春艳,纪冬,邵清,等.224例住院肝病患者的营养风险的调查[J].肝脏,2015,20(3):223-225.
 [7] 刘颖,李硕,冯怀志,等.营养风险筛查对消化内科患者临床结局评价相关性研究[J].西南国防医药,2014,24(12):1346-1348.
 [8] 刘艳,吕学英,李克,等.术前营养风险筛查及术后营养支持对普通外科手术患者术后临床结局的影响[J].中国临床医学杂志,2017,24(5):770-773.
 [9] 贺媛,曾强,赵小兰.中国成人肥胖、中心性肥胖与高血压和糖尿病的相关性研究[J].解放军医学杂志,2015,40(10):803-808.
 [10] 赵文华,翟屹,胡建平,等.中国超重和肥胖造成相关慢性疾病的经济负担研究[J].中华流行病学杂志,2006,27(7):555-559.
 [11] 郑剑勇,吴文秀,苏依所,等.成人血脂异常与高血压的相关性分析[J].中国慢性病预防与控制,2015,23(12):915-918.
 [12] 唐绍红.四肢动脉硬化测定的相关因素分析与膳食干预[J].中国医药指南,2018,16(15):186-187.
 [13] WEIMANN A, BRAGA M, HARSANYI L, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation[J]. Clin Nutr, 2006, 25(2):224-244.

(收稿日期:2018-12-03 修回日期:2019-02-21)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.16.030

新活素对 NYHA 分级 2 级以上慢性心力衰竭患者血清 BNP、MMP-9、CypA 水平的影响

张月,雷兆军,何勇[△]

陕西省核工业二一五医院心血管内科,陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨新活素对美国纽约心脏病学会(NYHA)分级 2 级以上慢性心力衰竭患者的治疗效果以及对血清脑钠肽(BNP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、亲环素 A(CypA)水平的影响。**方法** 选择该院 2018 年 1—8 月收治的 200 例 NYHA 分级 2 级以上心力衰竭患者,采用随机数字表法均分为研究组与对照组。对照组患者采用常规的抗心力衰竭治疗方案进行治疗,研究组患者在对照组治疗方案之上,加用新活素进行治疗。观察和比较两组患者的治疗效果、治疗前后心功能[左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)]变化,以及治疗前后 BNP、MMP-9、CypA 水平。**结果** 研究组患者的临床治疗效果明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者 LVEDD、LVESD、LVEF 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后研究组患者的 LVEDD、LVESD 水平低于对照组,LVEF 水平高于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者 BNP、MMP-9、CypA 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后研究组与对照组的 BNP、MMP-9、CypA 水平均下降($P < 0.05$),且研究组患者下降更显著($P < 0.05$)。**结论** 新活素对于心力衰竭达 NYHA 分级 2 级以上的患者治疗效果较好,同时能降低血清 BNP、MMP-9、CypA 水平,提高临床疗效。

关键词:新活素; 心力衰竭; 脑钠肽; 基质金属蛋白酶-9; 亲环素 A

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)16-2373-04

近年来,随着人们生活水平的提高、生活方式的转变,心力衰竭的发病率越来越高,尤其是中老年人

群心力衰竭的发病率居高不下^[1]。心力衰竭患者由于心脏功能的下降,心室收缩与舒张能力降低,导致

[△] 通信作者, E-mail:277875018@qq.com.

血液携带氧的能力降低,难以满足全身组织对氧的需求。受医学水平的限制,当前缺少根治心力衰竭的特效药物^[2]。心力衰竭患者由于长期的心室血液残留,导致心室负荷增高。脑钠肽(BNP)具有扩张血管、利尿、利尿的作用,其血浆水平升高常常作为判定心力衰竭的标准。同时,亲环素 A(CypA)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)作为心肌损伤、心室重构、抑制细胞凋亡等代偿机制激活的标志物,其水平在心力衰竭患者中也明显升高^[3]。新活素又称人脑利钠肽,与人体产生的 BNP 具有相同的氨基酸序列及生物活性,对心力衰竭的治疗效果较好。因此,本研究在探讨新活素对心力衰竭治疗效果的同时,还观察其对血清 BNP、MMP-9、CypA 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2018 年 1—8 月收治的 200 例美国纽约心脏病学会(NYHA)分级 2 级以上心力衰竭患者,采用随机数字表法均分为研究组与对照组,各 100 例。研究组中男 63 例,女 37 例;年龄 51~78 岁,平均(69±3)岁。对照组中男 60 例,女 40 例;年龄 53~76 岁,平均(71±2)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 本研究所选取患者均需符合以下标准:(1)患者均确诊为心力衰竭,且 NYHA 分级在 2 级以上(诊断标准参见 NYHA 提出的关于心力衰竭的判定标准^[4]);(2)患者无脑、肝、肾等其他器官或系统疾病;(3)患者的服药依从性好;(4)治疗方案均取得患者及其家属同意后实施。排除标准:(1)不符合纳入标准者;(2)所入选患者此前有采用过新活素治疗或对新活素过敏者;(3)入院前 3 个月发生过急性心肌梗死者;(4)恶性肿瘤患者。

1.3 方法 两组患者入院后,采用强心剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)等常规药物进行治疗。研究组患者在常规治疗方案的基础之上,联合应用新活素进行治疗,治疗方案:取 1.5 mL 5%葡萄糖注射液稀释新活素(成都诺迪康生物制药有限公司生产,国药准字 S20050033)至 1.5 μg/kg 负荷剂量,静脉推注 3~5 min,之后以 0.007 5 μg/(kg·min)剂量持续滴注 72 h,速度控制为 0.01 μg/(min·kg)。

1.4 评价指标 (1)统计、分析两组患者治疗前后的

心功能,包括左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)以及左心室射血分数(LVEF)。(2)比较两组患者治疗前后的 BNP、MMP-9、CypA 水平。分别于治疗前后采集患者静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 5 min 后取上层血清备用。MMP-9 水平采用双抗夹心法进行检测;BNP 与 CypA 水平采用酶联免疫吸附试验检测。所有操作均由本院检验科完成。(3)比较两组患者的临床治疗效果,共分为显效、有效、无效 3 个层次,具体判定标注如下:①显效为患者水肿现象消失,颈静脉怒张消失,肝脏无淤血,心功能 NYHA 分级改善 ≥ 2 级;②有效为患者水肿现象基本消失,颈静脉怒张基本消失,肝脏稍肿大,心功能 NYHA 分级改善 $1\sim <2$ 级;③无效为患者治疗后症状与治疗前症状相比基本无差异,水肿现象仍明显存在,颈静脉依然怒张,肝脏明显淤血,心功能亦无改善。其中,显效和有效视为总体有效,总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行统计处理和分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比 研究组患者总有效率为 95.0%,对照组患者总有效率为 82.0%,差异有统计学意义($\chi^2=4.392, P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后心功能比较 治疗前两组患者 LVEDD、LVESD、LVEF 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后研究组患者的 LVEDD、LVESD 水平低于对照组, LVEF 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者临床疗效对比(n)

组别	n	显效	有效	无效
研究组	100	45	50	5
对照组	100	28	54	18

2.3 两组患者治疗前后 BNP、MMP-9、CypA 水平比较 治疗前两组患者 BNP、MMP-9、CypA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后研究组与对照组的 BNP、MMP-9、CypA 水平均下降($P<0.05$),且研究组低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后心功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVEDD(mm)		LVESD(mm)		LVEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	100	65.6±6.8	51.9±3.2*	45.2±2.4	35.5±2.6*	48.5±5.8*	62.4±4.7*
对照组	100	63.9±2.8	59.6±2.7*	45.8±2.7	40.8±2.3*	49.3±6.3*	52.8±5.1*
t		0.638	5.607	0.983	4.636	1.083	4.927
P		0.072	0.038	0.091	0.047	0.082	0.032

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后 BNP、MMP-9、CypA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BNP(pg/L)		MMP-9(μ g/L)		CypA(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	100	295.3 \pm 12.4	147.1 \pm 11.8*	462.4 \pm 81.4	183.1 \pm 34.2*	101.9 \pm 17.5	53.1 \pm 11.3*
对照组	100	294.7 \pm 13.5	205.5 \pm 12.3*	464.7 \pm 80.4	289.4 \pm 42.4*	103.8 \pm 17.2	83.9 \pm 12.1*
t		0.931	6.408	1.284	5.326	0.983	4.136
P		0.063	0.012	0.087	0.023	0.091	0.047

注:与同组治疗前比较,* P<0.05

3 讨 论

心力衰竭的发病原因复杂,目前主要认为其与长期的高血压、冠状动脉硬化等密切相关。这些原因导致心室壁缺血、心肌供氧不足,而心肌细胞长期供氧不充足时会引起心肌细胞坏死、凋亡^[5-6]。大片心肌细胞坏死、凋亡可导致心室壁收缩能力下降、顺应性降低,进而发生心力衰竭。心力衰竭的传统治疗常采用强心剂、利尿剂、ACEI 等药物,主要机制在于减少心肌细胞的耗氧量、使心脏的侧支循环扩张、增强心肌舒张与收缩能力^[7-8]。

新活素是采用基因重组技术生成的生物制剂,其与人体自身产生的 BNP 具有相同的氨基酸序列及生物作用,发挥作用主要通过以下途径:新活素进入血液后,与血管内皮细胞及平滑肌细胞中的 cGMP 酶受体结合,从而激活 cGMP 酶,使得血管内皮细胞及平滑肌细胞中的 cGMP 生成增多。而 cGMP 的主要作用是作为第二信使使血管平滑肌舒张,从而促使血管扩张,降低心脏后负荷,起到对心力衰竭的治疗作用^[9]。近年来,有学者发现新活素能够调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统,主要抑制集合管对原尿中的 Na⁺ 重吸收,从而减少原尿回收,起到利尿的作用,进一步减少心脏后负荷^[10]。本研究发现,对 NYHA 分级 2 级以上患者,在常规治疗心力衰竭(强心剂、利尿剂、ACEI)的基础上加用新活素,其临床疗效与对心功能的改善效果优于单纯采用常规治疗方案的患者,显示了新活素在心力衰竭治疗方面的显著效果。

除探讨新活素对心力衰竭患者的治疗效果外,本研究还探讨新活素对心室重构、心肌损伤的一些标志物的影响。以往的研究已经证明,MMP-9 主要在慢性心力衰竭患者心肌重构时发挥作用,同时心功能障碍越严重,MMP-9 水平越高,即 MMP-9 水平与心力衰竭严重程度呈正比。MMP-9 在心肌重构过程中的主要机制:(1)降解正常心肌细胞外基质中的胶原,使心肌发生纤维化;(2)调节肿瘤坏死因子- α 的活性,使心肌细胞发生坏死、凋亡;(3)增加基质金属蛋白酶水平,使心室重构进程加快、严重程度加重^[11]。CypA 是亲环素家族成员,其在心力衰竭进展过程中的主要作用是血管重塑,可能机制是促进血管平滑肌细胞的增殖。同时 CypA 还能与氧化蛋白作用,抑制氧化蛋白发挥作用从而达到抗氧化的目的。在机体处于应激状态时,CypA 水平显著升高。近年的研究证明,

CypA 在心力衰竭过程中也能起作用,且慢性心力衰竭尤其是有症状的心力衰竭患者其 CypA 水平显著升高^[12]。BNP 是由心室产生的一类多肽类激素,其水平高低与心室的压力、心室肌损伤密切相关。当心室尤其是左心室压力增高时,BNP 水平可增加。同时 BNP 具有扩张血管、利钠、利尿的作用。心力衰竭患者 BNP 水平处于高水平状态。因此,BNP 血浆水平升高可作为常规判定心力衰竭的标准^[13]。

本研究发现,心力衰竭患者在采用常规治疗方案时,其 MMP-9、CypA、BNP 水平均下降,这与文献^[14]报道的变化趋势基本保持一致,同时也发现在加用了新活素的研究组患者中,其 MMP-9、CypA、BNP 下降程度明显高于对照组,说明了新活素可进一步改善心室重构、降低心肌损伤。

综上所述,新活素对于心力衰竭 NYHA 分级 2 级以上的患者治疗效果较好,同时能降低血清 BNP、MMP-9、CypA 水平,提高临床疗效。

参考文献

- [1] SU H, LI J, CHEN T, et al. Melatonin attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy through the CyPA/CD147 signaling pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 422(1/2): 85-95.
- [2] HALE G M, HASSAN S L, HUMMEL S L, et al. Impact of a pharmacist-man-aged heart failure postdischarge (bridge) clinic for veterans[J]. Ann Pharmacother, 2017, 51(7): 555-562.
- [3] ZHANG N, LIU J, QIU Z, et al. Shenfu injection for improving cellular immunity and clinical outcome in patients with sepsis or septic shock[J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(1): 1-6.
- [4] 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. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(1): 7-23.
- [5] 戢良银, 李春慧, 吕文杰, 等. 曲美他嗪治疗慢性充血性心力衰竭 60 例疗效观察[J]. 海南医学, 2015, 26(16): 2367-2369.
- [6] LANFEAR D E, LI J, ABBAS R, et al. Genetic factors influencing b-type natriuretic peptide-mediated production of cyclic guanosine monophosphate and blood pressure effects in heart failure patients[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2015, 8(9): 545-553.
- [7] 乔玉冰, 向东. 左卡尼汀联合美托洛尔治疗缺血性心脏病

- 心力衰竭的临床疗效观察[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(3):234-236.
- [8] FEOLA M, MONTEVERDE M, VIVENZA D, et al. Prognostic value of different allelic polymorphism of aldosterone synthase receptor in a congestive heart failure european continental ancestry population[J]. Arch Med Res, 2017, 48(2):156-161.
- [9] FILIPPATOS G, FARMAKIS D. How to use beta-blockers in heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(24):2897-2900.
- [10] FARINA B, DI SORBO G, CHAMBERY A, et al. Structural and biochemical insights of CypA and AIF interaction[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):1138.
- [11] MAGGIONI A P. Uncovering difference: a glimpse at patients with heart failure in low-income and middle-income countries[J]. Lancet Glob Health, 2017, 5(7):e634-e635.
- [12] VIDOTTO A, MORAIS A T, RIBEIRO M R, et al. Systems biology reveals ns4b-cyclophilin a interaction: a new target to inhibit yfv replication[J]. J Proteome Res, 2017, 6(4):1542-1555.
- [13] KANEKO M, NARUKAWA M. Assessment of the risk of hospitalization for heart failure with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, saxagliptin, alogliptin, and sitagliptin in patients with type 2 diabetes, using an alternative measure to the hazard ratio[J]. Ann Pharmacother, 2017, 51(7):570-576.
- [14] AUENSEN A, HUSSAIN A I, FALK R S, et al. Associations of brain-natriuretic peptide, high-sensitive troponin T, and high-sensitive C-reactive protein with outcomes in severe aortic stenosis [J]. PLoS One, 2017, 12(6):e0179304.

(收稿日期:2018-12-30 修回日期:2019-04-12)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.16.031

慢性乙型肝炎患者肝纤维化四项与肝炎症损伤 相关生化指标的相关性分析*

王艳华¹, 袁颖华²

复旦大学附属上海市第五人民医院:1. 检验科;2. 感染科, 上海 200240

摘要:目的 探讨慢性乙型肝炎(简称慢乙肝)患者肝纤维化过程中肝纤维化四项(简称肝纤四项)与肝炎症损伤相关生化指标之间的关联,以期提高血清学指标检测对肝纤维化的诊断价值。方法 将符合入选标准的116例慢乙肝患者进行肝纤四项[透明质酸酶(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(CⅣ)和Ⅲ型前胶原氨基末端肽(PⅢNP)]、肝炎症损伤相关生化指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、清蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、清蛋白/球蛋白比例(A/G)、总胆红素(TBIL)],以及血小板计数(PLT)检测。所有病例均行穿刺活组织检查,并进行肝组织炎症分级及纤维化病理分期。结果 慢乙肝患者肝炎症活动度与肝纤维化病理分期之间存在明显的正相关。血清肝纤维化指标与肝组织纤维化病理分期之间存在正相关,相关程度 HA>PⅢNP>LN>CⅣ(相关系数 r 分别为0.625、0.513、0.456、0.394, $P<0.05$);同时肝炎症损伤相关生化指标 AST、GLO与肝纤维化病理分期呈正相关(r 分别为0.286、0.484, $P<0.05$);ALB、A/G以及PLT与肝纤维化病理分期呈负相关(r 分别为-0.623、-0.562、-0.446, $P<0.05$),而ALT、TBIL、GGT与肝纤维化病理分期无关($P>0.05$)。HA与肝炎症损伤相关生化指标的相关性最强。结论 在不具备肝组织活检的条件下,检测肝纤维化指标HA和部分生化指标AST、ALB、GLO、A/G及PLT,可以进一步提高慢乙肝患者肝纤维化诊断的准确性,从而及时地进行诊治,有利于改善患者生活质量。

关键词:慢性乙型肝炎; 透明质酸酶; 层粘连蛋白; Ⅳ型胶原; Ⅲ型前胶原氨基末端肽

中图分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)16-2376-05

纤维化是慢性乙型肝炎(简称慢乙肝)肝损伤修复过程中常见并发症之一。早发现、早治疗对预防肝纤维化进展为肝硬化有着积极的作用^[1],故尽早诊断肝纤维化并进行有效的治疗将有益于患者的预后。肝穿刺活检是目前判断肝纤维化程度最直接、可靠的方法,因其具有一定的创伤性和局限性,故患者依从性不强。影像辅助诊断方法对肝纤维化的早期诊断缺乏一定的敏感性。血清学检测也是临床评估肝纤维化程度常用的辅助手段之一^[2]。透明质酸酶

(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(CⅣ)和Ⅲ型前胶原氨基末端肽(PⅢNP)是目前临床判断纤维化程度常见的血清学标志物,被称为肝纤维化四项(简称肝纤四项)。肝纤维化过程常伴随着炎症损伤反应,而目前关于肝纤维化与肝炎症损伤过程中相关血清学指标关系的研究报道较少,且不够全面^[3-4]。本研究旨在探讨慢乙肝患者血清肝纤维化指标与肝炎症损伤相关生化指标间的关联,以肝病理组织学检查为金标准,评估血清学指标检测对慢乙肝肝纤维化程度的