

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.08.009

新活素联合多巴胺对心肾综合征患者肾动脉血流、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白水平及运动耐量的影响

黄炎焱

北京丰台医院心血管内科,北京 100190

摘要:目的 研究新活素联合多巴胺对心肾综合征(CRS)患者肾动脉血流、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白(NGAL)水平及运动耐量的影响。方法 选取 2016 年 5 月至 2018 年 4 月该院收治的 104 例 CRS 患者作为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组各 52 例。对照组患者采用多巴胺治疗,观察组患者采用新活素联合多巴胺治疗,比较两组患者治疗前后肾动脉血流参数:收缩期峰值血流速度(PSV)、肾动脉搏动指数(PI)、肾动脉阻力指数(RI);心功能指标:肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 T(cTnT)、B 型脑钠肽(BNP);肾功能指标:NGAL、血清肌酐(SCr)、胱抑素-C(Cys-C);运动耐量:运动持续时间、运动量达最大时的心率及运动强度。结果 与治疗前比较,两组患者治疗后 PSV、运动持续时间、运动强度均升高,PI、RI、CK-MB、cTnT、BNP、NGAL、SCr、Cys-C 水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,观察组患者 PSV、运动持续时间、运动强度均升高,PI、RI、CK-MB、cTnT、BNP、NGAL、SCr、Cys-C 水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 采用新活素联合多巴胺治疗 CRS,能有效改善患者肾动脉血流、降低 NGAL 水平、改善患者运动耐量,从而缓解疾病进程。

关键词:新活素; 多巴胺; 心肾综合征; 肾动脉血流; 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白; 运动耐量

中图分类号:R692.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)08-1040-04

Effects of natriuretic peptide combined with dopamine on renal artery blood flow, urinary NGAL level and exercise tolerance in patients with cardiorenal syndrome

HUANG Yanyan

Department of Cardiology, Fengtai Hospital of Beijing, Beijing 100190, China

Abstract: **Objective** To study the effects of natriuretic peptide combined with dopamine on renal artery blood flow, urinary neutrophil gelatinase-related lipocalin (NGAL) level and exercise tolerance in patients with cardiorenal syndrome (CRS). **Methods** A total of 104 patients with CRS admitted to the hospital from May 2016 to April 2018 were divided into the control group and the observation group, with 52 cases in each group. The control group was treated with dopamine, while the observation group was treated with natriuretic peptide combined with dopamine. The changes of renal artery blood flow parameters, including peak systolic blood flow velocity (PSV), renal artery pulsation index (PI), and renal artery resistance index (RI), cardiac function indexes, including creatine kinase isoenzyme (CK-MB), troponin T (cTnT) and B-type brain natriuretic peptide (BNP), renal function indexes, including NGAL, serum creatinine (SCr), and Cystatin C (Cys-C), and exercise tolerance, duration of exercise, heart rate and intensity of exercise at maximum exercise were compared between the two groups before and after treatment. **Results** Compared with before treatment, PSV, exercise duration and exercise intensity increased, the levels of PI, RI, CK-MB, cTnT, BNP, NGAL, SCr and Cys-C decreased in the two groups after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group after treatment, the levels of PSV, exercise duration and exercise intensity in the observation group increased, while the levels of PI, RI, CK-MB, cTnT, BNP, NGAL, SCr and Cys-C decreased after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Natriuretic peptide combined with dopamine can effectively improve renal artery blood flow, decrease urinary NGAL level and improve exercise tolerance in CRS patients, thus alleviating the disease process.

Key words: natriuretic peptide; dopamine; cardiorenal syndrome; renal artery blood flow; urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin; exercise tolerance

心肾综合征(CRS)是指心脏或者肾脏中某一器官发生急性或慢性损害时,导致另一器官发生病变的临床综合征^[1],二者相互加重,形成恶性循环,在增大治疗难度的同时,大大增加了患者的病死率^[2]。因此,临床上寻找有效的治疗 CRS 的方法尤为重要。新活素是一种通过 DNA 重组技术合成的人脑利钠肽,起效迅速、安全性高、利钠利尿,对心功能具有很好的改善作用^[3]。目前,有关新活素联合多巴胺治疗 CRS 的研究较少,对相关临床指标的影响不够清晰。本研究采用新活素联合多巴胺治疗 CRS,探讨其对患者肾动脉血流、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白(NGAL)水平及运动耐量的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2018 年 4 月在本院接受治疗的 104 例 CRS 患者作为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组各 52 例。对照组男 27 例,女 25 例;年龄 38~70 岁,平均(51.52±7.24)岁;病程 7 个月至 9 年,平均(6.24±1.52)年;其中冠心病 21 例,高血压性心脏病 8 例,扩张性心肌病 5 例,心肌梗死 7 例,糖尿病 11 例。观察组男 28 例,女 24 例;年龄 35~72 岁,平均(52.14±8.35)岁;病程 6 个月至 11 年,平均(6.11±1.48)年;其中冠心病 19 例,高血压性心脏病 9 例,扩张性心肌病 6 例,心肌梗死 8 例,糖尿病 10 例。两组患者性别、年龄、病程及基础疾病等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》中 CRS 的诊断标准^[4]。(2)具有心或肾损伤导致另一方脏器功能受损。(3)根据美国纽约心脏病协会心功能分级标准分级,心功能为Ⅱ~Ⅲ级患者;肾功能损害诊断标准:血清肌酐(SCr) $>280\mu\text{mol/L}$ 者。(4)肾小球滤过率处于不完全代偿期(60~90 mL/min)。(5)24 h 平均尿量 $<600\text{ mL}$ 。

1.2.2 排除标准 (1)恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、自身免疫性疾病及急性心肌梗死患者;(2)患有肺结核或乙型肝炎等传染性疾病患者;(3)急、慢性或原发性肾脏疾病患者;(4)严重贫血患者。

1.3 治疗方法 两组患者均接受常规治疗,包括吸氧、强心、利尿、调节水电解质及酸碱平衡,维持生命体征稳定,嘱患者进食低盐、低脂饮食。对照组患者在此基础上接受多巴胺(上海禾丰制药有限公司,批号:国药准字 H31021174)静脉滴注治疗。选取 20 mg 多巴胺注射液,用 300 mL 5%葡萄糖注射液稀释,100 min 内滴注完毕;观察组患者在对照组基础上联合新活素(成都诺迪康生物制药有限公司,批号:国药准字 S20050033)静脉推注治疗,按 1.5 $\mu\text{g/kg}$ 负荷

量给药,1 次/天,4 次/周。两组患者均连续治疗 15 d。

1.4 观察指标与疗效评价 (1)采用多普勒超声诊断仪检查两组患者治疗前后肾动脉血流,患者取仰卧位,选择双肾间 3 个不同部位的叶间动脉,测定患者收缩期峰值血流速度(PSV)、肾动脉搏动指数(PI)、肾动脉阻力指数(RI);(2)检查两组患者治疗前后心功能指标,检查内容包括肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 T(cTnT)、B 型脑钠肽(BNP);(3)检查两组患者治疗前后肾功能指标,检查内容包括 NGAL、SCr、胱抑素-C(Cys-C);(4)采用运动负荷试验方式检查运动耐量,治疗前后所有患者均接受心电图活动平板运动试验,采用 Bruce 方案,通过改变斜率的方式将平板运动分为 3 级,每级持续 3 min,一级 15°,二级 30°,三级 45°。当患者出现以下情况之一时:(1)达最大预计心率;(2)出现胸闷,呼吸急促,运动后心率不上升;(3)出现心绞痛、房颤或其他心律失常;(4)运动过程中心率下降;(5)血压下降 $\geq 10\text{ mm Hg}$;(6)运动中缺血性心电图改变,ST 段下移 $\geq 0.1\text{ mV}$,持续时间 $\geq 2\text{ min}$,停止运动。记录运动持续时间、运动量达最大时的心率(HRmax)及运动强度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肾动脉血流参数水平比较 见表 1。两组患者治疗前 PSV、PI、RI 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后 PSV 水平升高,PI、RI 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组患者 PSV 水平升高,PI、RI 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后心功能指标水平比较 见表 2。两组患者治疗前 CK-MB、cTnT、BNP 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后 CK-MB、cTnT、BNP 水平均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组患者 CK-MB、cTnT、BNP 水平均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后肾功能指标水平比较 见表 3。两组患者治疗前 NGAL、SCr、Cys-C 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后 NGAL、SCr、Cys-C 水平均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组患者 NGAL、SCr、Cys-C 水平均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 两组患者治疗前后运动耐量比较 见表 4。两

组患者治疗前运动持续时间、HRmax 及运动强度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后运动持续时间及运动强度均升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),HRmax 虽有一定程度的升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组治疗后比较,观察组患者运动持续时间及运动强度均升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组患者治疗后 HRmax 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后肾动脉血流参数水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PSV(cm/s)		PI		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	52	46.61±8.31	65.18±7.53 *	1.82±0.13	1.68±0.17 *	0.84±0.21	0.71±0.16 *
观察组	52	46.29±8.24	72.27±6.12 *	1.81±0.14	1.27±0.15 *	0.83±0.24	0.63±0.14 *
<i>t</i>		0.197	5.269	0.377	13.041	0.226	2.713
<i>P</i>		0.844	<0.001	0.707	<0.001	0.822	0.008

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后心功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CK-MB(μg/L)		cTnT(mg/L)		BNP(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	52	87.67±8.31	69.98±7.53 *	1.05±0.06	0.91±0.07 *	497.21±71.46	461.23±46.16 *
观察组	52	86.89±8.24	47.81±7.12 *	1.06±0.07	0.27±0.05 *	493.16±69.81	249.27±44.25 *
<i>t</i>		0.481	14.322	0.782	53.650	0.292	23.903
<i>P</i>		0.632	<0.001	0.436	<0.001	0.771	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后肾功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NGAL(μg/L)		SCr(μmol/L)		Cys-C(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	52	11.68±2.14	8.41±0.89 *	366.75±55.81	298.39±35.84 *	2.31±0.24	1.89±0.23 *
观察组	52	11.47±2.34	4.38±0.82 *	358.92±54.26	233.12±23.65 *	2.29±0.32	1.05±0.25 *
<i>t</i>		0.478	24.014	0.725	19.321	0.361	17.831
<i>P</i>		0.634	<0.001	0.470	<0.001	0.719	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后运动耐量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	运动持续时间(min)		HRmax(次/分)		运动强度(METs)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	52	4.68±2.14	5.63±1.41 *	151.32±9.81	162.27±10.64	3.71±1.21	5.89±1.23 *
观察组	52	4.71±2.21	7.49±1.57 *	152.45±10.28	163.18±11.07	3.69±1.18	7.78±1.18 *
<i>t</i>		0.070	6.356	0.427	0.427	0.085	7.996
<i>P</i>		0.944	<0.001	0.568	0.670	0.932	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

心脏与肾脏是人体的重要器官,二者共同维持机体内环境的稳定,而 CRS 患者心脏与肾脏功能失代偿伴随出现,使患者预后极差,严重威胁患者生命安全。目前,CRS 的治疗方案主要是药物治疗,其中新活素和多巴胺是临床常用的治疗药物。新活素具有

舒张血管平滑肌,减轻心脏负荷,抑制肾素分泌,扩张动脉,增加肾血流量等作用^[3],安全性极高,不经肝肾代谢,肝肾功能低下者也不影响正常用药。多巴胺可发挥β受体激动剂的作用,可升高动脉压,激活肾脏中多巴胺受体,从而舒张肾脏血管,增加血流量及肾小球滤过率,改善肾功能^[5]。本研究使用新活素联合

多巴胺治疗 CRS 患者,取得了一定的疗效。

肾动脉血流可直接反映肾功能水平^[6],本研究发现,两组患者治疗后 PSV 水平升高,PI、RI 水平降低,且观察组患者 PSV 水平升高更明显,PI、RI 水平降低更明显,提示新活素联合多巴胺治疗 CRS 患者较单独使用多巴胺治疗更能有效改善患者的肾动脉血流参数,改善患者肾功能。

CK-MB 存在于心肌细胞中,当机体心肌损伤时,CK-MB 释放到血液中,导致血液中 CK-MB 水平升高,对心肌具有高度特异性^[7],是早期辅助诊断急性心肌梗死的重要指标。cTnT 是心肌细胞的重要组成部分,心肌细胞受损时释放 cTnT,导致血清中 cTnT 水平增加^[8],测定血液中 cTnT 水平可用于评估心肌损伤的严重程度。有研究表明,急性肾功能损伤也会导致 cTnT 水平升高^[9]。BNP 是一种可反映心脏功能的血清标志物,既往研究表明,BNP 水平变化与心脏负荷高度密切相关,是评价 CRS 患者心功能损害的常用指标^[10]。本研究结果显示,两组患者治疗后 CK-MB、cTnT、BNP 水平均降低,且观察组患者降低更明显,提示新活素联合多巴胺治疗 CRS 患者较单独使用多巴胺治疗更能有效修复心肌细胞,改善患者心功能,恢复心功能指标水平。

NGAL 存在于多种上皮细胞及中性粒细胞中,是肾小管损伤的早期生物标志物^[11],常用于心力衰竭患者早期肾功能损伤的风险评估,具有很强的特异性和很高的敏感性^[11]。肾小管损伤时,NGAL 大量释放,肾损伤 2 h 内即可检测到。SCr 作为肾小球滤过率的标志物,对早期肾功能损伤的检测有重要意义^[12]。Cys-C 广泛存在于体液和各种组织细胞中,属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂,是反映肾小球滤过率变化的内源性标志物,在肾小球受损时血液中 Cys-C 水平迅速升高,灵敏度高于 SCr^[13],对预测早期肾功能损害有较高的价值。本研究结果显示,两组患者治疗后 NGAL、SCr、Cys-C 水平均降低,且观察组患者降低更明显,提示新活素联合多巴胺治疗 CRS 患者较单独使用多巴胺治疗更能有效改善患者肾功能损伤,促进肾功能恢复正常。

通过对两组患者运动耐量的研究发现,两组患者治疗后运动强度和运动持续时间均增加,且观察组效果优于对照组,提示新活素联合多巴胺治疗 CRS 较单独使用多巴胺治疗更能有效改善患者的运动耐量。

综上所述,新活素联合多巴胺治疗 CRS 较单独使用多巴胺治疗,在改善患者肾动脉血流、降低尿 NGAL 水平及增加运动耐量方面更有优势。因此,新活素联合多巴胺作为临床上 CRS 的治疗方案,更有

利于缓解病情。

参考文献

- [1] BONGARTZ L G, BRAAM B, GAILLARD C A, et al. Target organ cross talk in cardiorenal syndrome: animal models[J]. Am J Physiol Renal, 2012, 303 (9): 1253-1263.
- [2] 曾爱英,马青变.心肾综合征诊治进展[J].心血管病学进展,2017,38(2):214-218.
- [3] 蔡振东,胡凯,刘宗军.新活素对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 术后心功能及短期预后的影响[J].广东医学,2017,38(17):2703-2706.
- [4] 中华医学会心血管病学分会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):3-10.
- [5] 曾爱辉,马建林,张敬文,等.重组人脑利钠肽联合多巴胺治疗急性心力衰竭并低血压患者的临床效果观察[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(8):951-953.
- [6] 段秋霞,杨露露,邵俊清,等.肾动脉血流量对经皮肾动脉去交感神经术治疗慢性收缩性心力衰竭的疗效评估[J].临床心血管病杂志,2019,35(1):53-57.
- [7] 鲁文涛,韩丽华.参麦注射液联合双抗治疗对老年非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者血清 MMP-9、TNF- α 及 IL-6 水平的影响[J].中国医院药学杂志,2017,37(14):1393-1396.
- [8] 周遊,马长胜.血清 cTnI、CK-MB 及超声心动图检测对老年急性心肌梗死患者诊断的临床意义[J].中国老年学杂志,2019,39(3):24-26.
- [9] BRISCO M, TESTANI J M. Novel renal biomarkers to assess cardiorenal syndrome[J]. Curr Heart Fail Rep, 2014,11(4):485-499.
- [10] 陈志勇.心肌酶谱联合 B 型脑钠肽检查在冠心病病情评估和药物干预疗效中的监测作用[J].岭南心血管病杂志,2018,24(3):37-41.
- [11] 刘雷,徐璐,魏明明,等.尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和肾损伤分子-1 在流行性出血热合并急性肾损伤早期诊断中的价值研究[J].中国全科医学,2017,20(31):73-77.
- [12] LAZZUOLI A, MASSON S, RONCO C, et al. Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin [J]. Heart Fail Rev, 2014,19(2):267-284.
- [13] OGAWA-AKIYAMA A, SUGIYAMA H, KITAGAWA M A, et al. Serum cystatin C is an independent biomarker associated with the renal resistive index in patients with chronic kidney disease [J]. PLoS One, 2018, 13 (3): e0193695.