

• 临床研究 •

双水平气道内正压通气对老年心功能Ⅳ级患者 氨基端脑钠肽原的影响

杨建芬 崔亮 孙宜萍

【摘要】 目的 探讨双水平气道内正压通气(BiPAP)对老年心功能Ⅳ级患者氨基端脑钠肽原(NT-proBNP)的影响。方法 将84例老年心功能Ⅳ级患者随机分为2组;对照组用常规抗心衰治疗;BiPAP组在给予常规抗心衰治疗同时加用BiPAP呼吸机,治疗前及治疗后24h、14d进行NT-proBNP分析,并监测心衰的症状与体征。结果 BiPAP组患者呼吸频率减慢,心率下降,心衰症状缓解,总有效率为90.5%;对照组总有效率仅为42.9%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。BiPAP组患者NT-proBNP在治疗后24h、14d由治疗前的 (2434.2 ± 298.4) ng/L下降至 (2011.7 ± 302.5) ng/L、 (486.3 ± 85.7) ng/L;对照组患者NT-proBNP在治疗后24h、14d由治疗前的 (2393.8 ± 193.5) ng/L下降至 (2185.4 ± 494.6) ng/L、 (1878.4 ± 421.6) ng/L,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。血浆NT-proBNP水平与心功能的级别呈密切正相关($r^2 = 0.979, P < 0.01$)。结论 使用BiPAP呼吸机治疗老年心功能Ⅳ级患者可以减少NT-proBNP释放,发挥其改善心脏功能的作用,提高抢救成功率,是一种有效安全的方法。

【关键词】 心力衰竭;连续气道正压通气;氨基端脑钠肽原

Effect of bi-level positive airway pressure ventilation to N-terminal pro-brain natriuretic peptide in grade Ⅳ elderly heart failure patients

YANG Jianfen, CUI Liang, Sun Yiping

Department of Gerontology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to
Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of bi-level positive airway pressure ventilation (BiPAP) to N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in grade Ⅳ elderly heart failure patients. Methods Grouping randomly 84 elderly cases with grade Ⅳ heart failure into two groups: the control group was treated with conventional therapy; the BiPAP group was treated with BiPAP ventilator besides conventional therapy. The NT-proBNP before treatment and 24 h, 14 d after treatment was analyzed, and the symptom and physical sign of heart failure were monitored. Results The BiPAP group appeared step down of their breathing frequency, the descend of their heart rate, and the symptomatic relief of heart failure. The total effective rate of BiPAP group was 90.5%; and that of the control group was 42.9%. The difference between two groups had statistical significance ($P < 0.01$). The NT-proBNP of BiPAP group before treatment was (2434.2 ± 298.4) ng/L, but 24h and 14d after treatment descended to (2011.7 ± 302.5) ng/L and (486.3 ± 85.7) ng/L, The NT-proBNP of the control group before treatment was (2393.8 ± 193.5) ng/L, but 24 h and 14 d after treatment descend to (2185.4 ± 494.6) ng/L and (1878.4 ± 421.6) ng/L. The difference between two groups had statistical significance ($P < 0.01$). The plasma NT-proBNP was positively correlated with heart function intimately ($r^2 = 0.979, P < 0.01$). Conclusion To use BiPAP ventilator in geriatric heart failure of grade Ⅳ will reduce the liberation of NT-proBNP, thereby improve the cardiac function and elevate the achievement ratio of rescue. It is an effective and safe method.

收稿日期:2008-12-17

作者单位:200233 上海市,上海交通大学附属第六人民医院老年科

作者简介:杨建芬,女,1966年11月生,上海市人,在读硕士研究生,主治医师。Tel:13918272892

通讯作者:孙宜萍, Tel:13671541742, E-mail:sunyipings@yahoo.com.cn

【Key words】 heart failure; ventilation, CPAP; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

随着人口老龄化,老年人心力衰竭的发生率日益升高。老年心力衰竭因老年人有多种疾病并存,症状多变,病情反复,诊治较困难,发病率及病死率高。然而,老年重度心力衰竭患者经过洋地黄、利尿剂、血管扩张剂和血管紧张素转换酶抑制剂等药物治疗后,疗效尚不理想。探索老年重度心力衰竭的有效治疗方法,成为广大医务人员的迫切课题。近年来,使用无创机械通气治疗左心衰竭已逐渐应用于临床^[1]。上海交通大学附属第六人民医院老年科自2005年始对42例老年心功能Ⅳ级患者,在常规抗心衰药物治疗的同时使用BiPAP呼吸机经面罩双水平正压通气,取得了较好的疗效,另设42例老年心功能Ⅳ级患者采用常规抗心衰药物治疗作对照。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析2005年4月至2008年8月干部病房收治的老年心功能Ⅳ级患者84例,男75例,女9例,年龄70~94(83.8±11.3)岁。其中冠状动脉粥样硬化性心脏病49例,扩张型心肌病5例,高血压性心脏病18例,肺源性心脏病12例。合并多浆膜腔积液15例,合并房颤9例。84例患者均不能平卧,两肺可闻及湿性啰音,两下肢浮肿。心电图均有心肌缺血表现,X线胸片显示两肺淤血和(或)胸腔积液。

1.2 入选标准 (1)诊断根据病史、体检、心电图、X线胸片、彩色多普勒超声心动图及实验室检查结果,均符合NYHA分级标准中的心功能Ⅳ级^[2]。(2)既往多次经常规抗心衰治疗,仍反复发作或呈进行性加重。(3)排除单纯由呼吸系统疾病导致的呼吸衰竭、咳嗽反射或吞咽机制受损、气道分泌物过多、患者不配合、因头面部疾患不能使用面罩。入选病例随机分为常规治疗对照组与BiPAP呼吸机治疗组,各42例。两组的一般情况:年龄、病情等具有可比性(表1)。

1.3 治疗方法 采用随机开放对照。常规治疗组采用常规抗心衰等综合治疗,BiPAP呼吸机治疗组采用常规抗心衰等综合治疗并使用BiPAP呼吸机。

通气方法:BiPAP组使用美国伟康公司生产的Bi-PAP Synchrony呼吸机,设置通气模式S/T。呼吸频率(RR)12~14次/min;吸气压(EPAP)14cmH₂O开始,逐渐升高至18~20 cmH₂O;呼气压

(IPAP)由4cmH₂O开始,渐增至5~6 cmH₂O,潮气量均450~600ml。持续使用24h以上,病情好转后,改为每天使用4~6h,持续5~22d。对照组给常规氧疗。观察两组患者治疗前、治疗后24h及治疗后14d时的RR、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR)、肺部啰音、呼吸困难、血气分析、氨基端脑钠肽原水平(N-terminal proBNP, NT-proBNP)的变化。

NT-proBNP测定:采用Cobas 6000诊断仪,由美国罗氏公司提供诊断试剂,采用化学发光法对血浆NT-proBNP定量测定。住院患者治疗前、治疗后24h、14d重复留取血标本测定NT-proBNP。

1.4 观察指标 (1)心衰症状及体征的变化,观察两组患者治疗前后的RR、SBP、DBP、HR、肺部啰音、呼吸困难及心电图、胸片;(2)心功能级别的改变;(3)肾功能、NT-proBNP水平。

1.5 疗效标准 显效:心功能改善≥Ⅱ级,心悸、气短、肺部啰音消失,心率正常,心影缩小,心电图心肌缺血改善。有效:心功能改善≥Ⅰ级,心悸、气短症状减轻,肺部啰音减少。无效:治疗后症状体征不变或加重恶化。

1.6 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS12.0统计软件进行单因素协方差和相关性分析,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的一般情况 两组的性别、年龄、临床情况(血压、心率)、心衰病程和病因、NT-pro BNP水平均无明显差异,具有可比性($P > 0.05$;表1)。

2.2 临床症状比较 BiPAP呼吸机治疗组于治疗24h后心衰症状、体征开始好转,2周后38例患者心衰症状、体征明显改善。BiPAP呼吸机治疗组显效20例(47.6%),有效18例(42.9%),无效4例(9.5%),总有效率90.5%。对照组显效8例(19%),有效10例(23.8%),无效24例(57.1%),总有效率42.9%,两组差异有统计学意义($P < 0.01$)。其中BiPAP呼吸机治疗组死亡1例;常规治疗组3例在治疗14d内死亡,2例在14d后死亡,均因合并肺部感染后诱发多脏器功能衰竭而死亡。常规治疗组8例在治疗中因出现呼吸衰竭(包括死亡5例)应用呼吸机而退出对照组。

两组患者在治疗过程中的不良反应。BiPAP

表 1 两组基线情况比较

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	心率(次/min)	心衰病程(个月)
对照组(n=42)	37/5	82.3±10.3	132.1±43.3	73.8±19.3	97.8±11.3	59.4±9.8
治疗组(n=42)	38/4	84.1±11.5	128.8±53.3	75.8±20.5	95.9±14.1	62.1±8.2
χ^2 值						
P 值	>0.05	0.709	0.668	0.617	0.625	0.599

组别	NT-proBNP (ng/L)	心衰病因			
		冠状动脉粥样硬化 性心脏病(例)	扩张型心 肌病(例)	高血压性心 脏病(例)	肺源性心 脏病(例)
对照组(n=42)	2393.8±193.5	23	2	10	7
治疗组(n=42)	2434.2±201.4	26	3	8	5
χ^2 值		0.44	0.00	0.28	0.39
P 值	0.716	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

通气的副反应及并发症较少见。本研究中仅 5 例出现面部皮肤压红。3 例部分气体进入消化道造成腹胀,经肛管排气处理或停机后缓解。11 例患者在初次使用面罩时感觉不同程度的憋闷,经心理疏导、调整气道压力后,均能配合继续治疗。余未发现严重并发症。

BiPAP 呼吸机治疗组在改善症状及纠正心衰方面明显优于对照组,改善症状的治疗时间为 5~22d,平均(12±5.8)d。特别对冠心病与高血压性心脏病并发心衰患者,上述治疗方法效果更为明显。

2.3 治疗前后血浆 NT-pro BNP 及肌酐水平变化(表 2) BiPAP 呼吸机治疗 24h 后,NT-proBNP 开始下降,2 周后 NT-proBNP 明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义,与常规治疗亦有显著性差异。心功能的级别与血浆 NT-proBNP 水平密切正相关($r^2=0.979, P<0.01$)。治疗前两组肾功能肌酐水平无明显差异($P>0.05$)。治疗后治疗组呈下降趋势,但与治疗前比较无统计意义($P>0.05$)。肌酐与血浆 NT-proBNP 水平无明显相关性($P>0.05$)。

3 讨论

心力衰竭是一种复杂的临床症状群,是各种心脏病的严重阶段,其发病率高,5 年生存率与恶性肿瘤相仿。传统心力衰竭的治疗主要是利尿剂、洋地黄制剂、血管紧张素转换酶抑制剂及近年来提倡的 β 受体阻滞剂、醛固酮受体阻滞剂,可使部分心力衰竭患者缓解症状、延长生存期,但对大部分老年心功能Ⅳ级患者疗效不佳,或在短期内无诱因下症状再次发作。

近年来,随着对心力衰竭病理及机械通气血流动力学变化的深入研究,对于此类患者,适时予以机械通气进行呼吸支持具有重要意义^[3]。

神经体液系统持续而过度激活是老年重度心力衰竭的重要代偿机制与特征,表现为心脏负荷增加、外周血管阻力及肺循环阻力增高、血管收缩、水钠潴留、心输出量相对或绝对下降。因压力和(或)容量负荷增加,血管内皮及心肌受到机械牵拉及化学刺激,一方面使儿茶酚胺、血管紧张素、内皮素、血栓烷素 A2 等缩血管物质 ANP、BNP 明显增加,另一方面舒血管活性物质如血管内皮舒张因子、前列环素明显减少,使心力衰竭呈恶性循环状况,因而老年重

表 2 两组治疗前后血浆 NT-pro BNP(ng/L)、肌酐(μ mol/L)水平比较

组别	治疗前				治疗后 24h			
	n	心功能(级)	血浆 NT-proBNP	肌酐	n	心功能(级)	血浆 NT-proBNP	肌酐
治疗组	42	4	2434.2±298.4	129±58.4	42	3.5±0.4	2011.7±302.5	125±63
对照组	42	4	2393.8±193.5	121±65.3	42	3.9±0.2	2185.4±494.6	128±71

组别	治疗后 14d			
	n	心功能(级)	血浆 NT-pro BNP	肌酐
治疗组	41	2.6±0.5	486.3±85.7* [#]	118±76
对照组	34	3.3±0.4	1878.4±421.6*	120±59

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,[#] $P<0.01$ 。心功能的级别与血浆 NT-pro BNP 水平呈正相关性, $r^2=0.979, P<0.01$

度心力衰竭的有效治疗必须阻断这种恶性循环状态。

BiPAP 通气相当于压力支持加呼气末正压,可分别调节吸、呼气相压力。吸气相压力主要增加肺泡内压,抑制毛细血管渗漏,减轻肺间质充血水肿,增加肺泡通气量,促进 CO_2 排出^[4];呼气相压力可防止肺泡或小气道萎陷,主要增加肺功能残气量和有效气体交换面积,减轻肺内分流,改善低氧血症,从而缓解呼吸困难^[5]。其改善心功能的机制主要考虑与以下几方面有关:(1)随着呼吸困难的缓解,心率减慢,心肌耗氧量降低,有利于心功能的改善。(2)正压通气承担呼吸肌作功,使自主呼吸时胸腔内负压减少,心脏舒张受阻,静脉回心血量减少,降低心脏前负荷。(3)正压通气降低左心室跨壁压,抵消了左心室收缩时要对抗的一部分胸腔负压,并能反射性抑制交感神经兴奋性,降低外周血管阻力,减轻心脏后负荷。(4)缺氧和酸中毒的纠正使抗心衰药物更能发挥其应有的作用。与有创通气相比,BiPAP 通气的副作用及并发症较少。本研究中仅 5 例出现面部皮肤压红,3 例出现腹胀,经适当处理即缓解。11 例患者在初次使用面罩时感觉不同程度的憋闷,经心理疏导、适当调整气道压力后,均能配合继续治疗。呼吸机使用过程中除密切观察病情及时调整呼吸机参数外,需特别注重护理,保障呼吸机成功应用。

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是由心室肌细胞分泌的一种神经激素,在心室出现容量扩张和压力负荷时分泌^[6]。心力衰竭患者的体内存在神经激素激活,不仅包括肾素-血管紧张素-醛固酮和交感神经系统的激活,还有 BNP 的合成与释放增加,使血浆 BNP 水平升高^[7]。目前,BNP 已成为国际上公认的心衰的血浆标志物,其在心衰诊断、状况评估、判断预后和指导治疗方面的地位已经确立。BNP 和 NT-ProBNP 水平与心衰的严重程度(NYHA 分级)呈正相关^[8],用于心力衰竭的诊断、严重程度的判断、治疗和预后评估。2001 年 ACC/AHA 指南指出,BNP > 100 ng/L 提示左室功能不全或有症状的心力衰竭,有较高的特异性和敏感性。因 NT-ProBNP 的半衰期较长,左室功能障碍时 NT-proBNP 的上升比例和绝对水平均高于 BNP,故检测左室功能障碍时,NT-proBNP 较 BNP 更敏感^[9]。所以,在本研究中笔者采用 NT-proBNP 检测法。观察到血浆 NT-proBNP 水平较文献报道高^[6],这可能与入选病例病情较重,高龄有关,有待

于进一步观察。血浆 NT-proBNP 水平与心功能的级别密切正相关($r^2=0.979$, $P<0.01$),与文献报道结果相符^[8]。治疗前后肾功能比较两组均无统计意义差别。肾功能治疗后无明显变化,与血浆 NT-proBNP 水平无明显相关性。这可能与入选高龄患者的基础肾功能有关。

从本文的临床资料分析中,注意到抗心衰常规治疗合并 BiPAP 呼吸机治疗方法特别是对冠心病与高血压性心脏病并发心衰患者,效果更为明显。这提示 BiPAP 呼吸机治疗以左心衰为主的冠心病与高血压性心脏病并发心衰更有效。

笔者给予抗心衰常规治疗合并 BiPAP 呼吸机治疗可使老年心功能Ⅳ级患者血浆 BNP 水平明显下降,且伴随心功能的改善,提示双水平气道内正压通气可能通过拮抗老年重度心力衰竭时过度激活的肾素-血管紧张素及利钠肽系统,减少 BNP 释放,从而发挥其改善心脏功能的作用,同时也提示血浆 BNP 水平的动态改变可以预测心力衰竭的严重程度,可作为临床评估心功能及评价心力衰竭疗效的一项重要指标。因此,合理谨慎地使用 BiPAP 呼吸机治疗老年心功能Ⅳ级患者可以明显改善患者的临床症状,提高抢救成功率,是一种有效安全的方法。

参考文献

- [1] Johnson CB, Beanlands RS, Yoshinaga K, et al. Acute and chronic effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular systolic and diastolic function in patients with obstructive sleep apnea and congestive heart failure. *Can J Cardiol*, 2008, 24:697-704.
- [2] 杨跃进, 华伟. 阜外心血管内科手册. 北京:人民卫生出版社, 2006. 212, 225.
- [3] Kallio T, Kuusma M, Alaspää A, et al. The use of prehospital continuous positive airway pressure treatment in presumed acute severe pulmonary edema. *Prehosp Emerg Care*, 2003, 7:209-213.
- [4] Wigder HN, Hoffmann P, Mazzolini D, et al. Pressure support non-invasive positive pressure ventilation treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med*, 2001, 19:179-181.
- [5] Masip J, Betbese AJ, Paez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary edema: a randomised trial. *Lancet*, 2000, 356:2126-2132.
- [6] Tsutamoto T, Horie M. Plasma brain natriuretic peptide as a useful biomarker of heart failure. *Nippon Rin-*

sho, 2007, 65 (Suppl 4):417-425.

- [7] Adams KF Jr, Mathur VS, Gheorghiade M. B-type natriuretic peptide: from bench to bedside. *Am Heart J*, 2003, 145:S34-S46.
- [8] Kazanegra R, Chen V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated

heart failure: a pilot study. *J Card Fail*, 2001, 7: 21-29.

- [9] Tsutamoto T, Sakai H, Nishiyama K, et al. Direct comparison of transcardiac increase in brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circ J*, 2007, 71:1873-1878.

(上接第112页)

3 讨论

由于顾虑放化疗引起胃肠道反应等副作用,有相当数量的晚期肺癌老年患者放弃放、化疗治疗而降低了生存质量^[5]。研究^[6]表明,即使是高龄的老年肺癌患者接受综合抗肿瘤治疗,仍能延长寿命,提高生存质量,年龄不应作为影响处理疾病的主要条件。中药治疗在抑制肿瘤细胞生长方面并不显著,但在稳定瘤体,调节机体功能、增加免疫能力、改善临床症状、增加食欲,减轻放化疗毒副作用、延长带瘤生存时间方面确有独特疗效,使很多患者从中受益^[7]。艾迪注射液是根据医学中扶正祛邪的原理,可健脾和胃、补气、养血,增强NK细胞活性,刺激T淋巴细胞产生干扰素、肿瘤坏死因子等淋巴因子,提高免疫功能、减轻化疗毒性,有利于完成化疗疗程。其主要成分去甲斑蝥素能抑制细胞S期DNA合成,呈现S期与G₂+M期阻滞现象,诱导细胞凋亡^[8]。辨证论治从整体观念出发,多因素、多靶点和个体化的全面调节机体的阴阳失衡。由于肺癌的发病过程常有痰湿、热灼、耗气、伤阴的病理特点,治则就以除痰、清肺、益气、养阴为主。如痰热成瘀蓄毒,可兼通络解毒。在条理脏腑功能障碍中,除补肺气滋肺阴外,除痰益气在于健脾阳,清润肺阴在于壮肾水。研究表明,口服汤药组生存质量评分及体力状况评分的提高率和提高程度明显好于简单的对症支持治疗。说明老年晚期肺癌患者即使不接受或不能耐受放化疗,采用联合静脉注射艾迪注射液及口服汤药治疗,能比单纯的营养支持和对症处理更全面地提高生存质量。

中药治疗肿瘤效果和缓持久,但其疗效评价必须科学量化才能与国际接轨,并被国际医学界承认。

肺癌患者生存质量测定量表(QLQ-LC43)从躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能及特有症状方面全面反映患者情况,作为独立的晚期肺癌终末评价指标具有良好的可靠性、有效性、可行性和客观性,在临床治疗和研究中的应用范围正日益扩大^[9]。严格的科研设计和客观的生存质量量表的研究,为中药治疗肿瘤临床疗效评价提供了借鉴,为国内外中西医肿瘤界的交流与相互理解提供了桥梁。

参考文献

- [1] Mountain CE. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*, 1997, 111: 1711-1717.
- [2] Aaronson NK, Cull A, Kaasa S, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology. *Int J Ment Health*, 1994, 23: 75-96.
- [3] 查人俊. 现代肺癌诊断与治疗. 第2版. 北京:人民军医出版社, 1999. 416.
- [4] 周济昌. 实用肿瘤内科学. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2005. 540-542.
- [5] 周少军,李军. 肺癌患者生存质量测量与评价. 实用预防医学, 2002, 9: 612.
- [6] 施春雷,廖美琳. 重视肺癌患者的生活质量. 中华肿瘤杂志, 2002, 24: 519-520.
- [7] 林洪生. 生存质量及中医肿瘤疗效评价. 癌症进展杂志, 2007, 5: 249-251.
- [8] 卢冰, 欧阳伟炜. 艾迪注射液辅助治疗晚期非小细胞肺癌对生活质量的临床研究. 肿瘤防治杂志, 2004, 11: 895-896.
- [9] 谷力加,吴一龙. 生活质量评价在晚期肺癌患者中的临床应用. 国外医学肿瘤学分册, 2002, 29: 468-470.