

不同剂量重组人脑利钠肽联合比索洛尔在老年急性心肌梗死患者 PCI 后的应用对比*

王倩¹ 任琳² 陈皓² 李芳¹ 张鹏宇¹ 王小娟¹

¹秦皇岛市第一医院老年病科, 秦皇岛 066000; ²秦皇岛市第一医院心血管内科, 秦皇岛 066000

[摘要] 目的 比较不同剂量的重组人脑利钠肽 (rhBNP) 联合比索洛尔在老年急性心肌梗死 (AMI) 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后的应用价值。方法 选取 2020 年 1 月—2022 年 10 月秦皇岛市第一医院收治的 138 例老年 AMI 患者进行前瞻性研究, 按照随机数字表法分为三组, 各 46 例。各组均行 PCI 和比索洛尔治疗, 术前 2 h, 小剂量组给予 1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的 rhBNP, 中剂量组给予 2.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的 rhBNP, 大剂量组给予 3.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的 rhBNP。比较各组治疗前后心功能 [左室射血分数 (LVEF)、心脏指数 (CI)、每分钟搏出量 (SV)、血浆脑钠肽 (BNP)]、心电生理指标 [窦性心搏 RR 间期标准差 (SDNN)、相邻 RR 间期差值均方根 (RMSSD)、低频段/高频段 (LF/HF)]、肾功能 [血肌酐 (Scr)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)、血尿素氮 (BUN)]、核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 通路及治疗后不良反应、心血管不良事件的发生情况。结果 治疗 72 h 后, 大剂量组 LVEF、CI、SV、SDNN、RMSSD 及 Nrf2、HO-1 蛋白水平均高于中剂量组和小剂量组 ($P < 0.05$), 大剂量组的血浆 BNP 水平、LF/HF 低于中剂量组和小剂量组 ($P < 0.05$); 治疗 72 h 后, 中剂量组和小剂量组的心功能、心电生理指标、Nrf2/HO-1 信号通路的蛋白比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前、治疗 72 h 后, 各组血清 Scr、 β_2 -MG、BUN 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 各组不良反应总发生率、心血管不良事件的总发生率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 rhBNP 联合比索洛尔应用于老年 AMI 患者 PCI 后疗效确切, 大剂量 rhBNP 可显著改善心功能、心率变异性, 可能与激活 Nrf2/HO-1 通路有关, 且对肾功能损害、不良反应及心血管不良事件无明显影响。

[关键词] 重组人脑利钠肽; 比索洛尔; 急性心肌梗死; 心功能; 核因子 E2 相关因子 2; 血红素加氧酶-1

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.02.008

Comparison of Different Doses of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide Combined with Bisoprolol in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction after PCI

Wang Qian¹, Ren Lin², Chen Hao², Li Fang¹, Zhang Pengyu¹, Wang Xiaojuan¹

¹Department of Geriatric, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000; ²Department of Cardiovascular, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

[Abstract] **Objective** To compare the value of different doses of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) combined with bisoprolol after percutaneous coronary intervention (PCI) in elderly patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 138 elderly patients with AMI in First Hospital of Qinhuangdao from January 2020 to October 2022 were prospectively selected, they were divided into 3 groups with 46 cases in each group by random number table. All groups were treated with PCI and bisoprolol, 2 hours before surgery, the low-dose group received 1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ rhBNP, the medium-dose group received 2.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ rhBNP, and the high-dose group received 3.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ rhBNP. Cardiac function [left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac index (CI), stroke volume per minute (SV), plasma brain natriuretic peptide (BNP)], electrocardiographic parameters [standard deviation of NN intervals (SDNN), root mean square of successive RR interval differences (RMSSD), low frequency band/high frequency band (LF/HF)], renal function [serum creatinine (Scr), β_2 -microglobulin (β_2 -MG), blood urea nitrogen (BUN)], nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1) pathway were compared between the groups before and after treatment. The occurrence of adverse reactions and adverse cardiovascular events after

* 秦皇岛市科技计划项目 (201805A096)

treatment were compared between the groups. **Results** After 72 h of treatment, LVEF, CI, SV, SDNN, RMSSD, Nrf2 and HO-1 protein levels in the high-dose group were higher than those in the medium-dose and low-dose groups ($P < 0.05$), and plasma BNP levels and LF/HF in the high-dose group were lower than those in the medium-dose and low-dose groups ($P < 0.05$); after 72 h of treatment, there were no significant differences in cardiac function, electrophysiological parameters, and proteins of the Nrf2/HO-1 signaling pathway between the medium-dose and low-dose groups ($P > 0.05$). Before treatment and 72 h after treatment, there was no significant difference in serum Scr, β_2 -MG and BUN levels between the groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions and the total incidence of adverse cardiovascular events between the groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The treatment of rhBNP combined with bisoprolol is effective in elderly AMI patients after PCI. Large doses of rhBNP can significantly improve cardiac function and heart rate variability, which may be related to the activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway, and has no significant effect on renal function damage, adverse reactions and adverse cardiovascular events.

[**Key words**] Recombinant human brain natriuretic peptide; Bisoprolol; Cardiac function; Acute myocardial infarction; Nuclear factor ϵ_2 -related factor 2; Heme oxygenase-1

急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 是常见心血管急症, 多发于老年群体, 主要表现为冠状动脉急性闭塞造成心肌缺血坏死, 可伴有心律失常, 严重者致猝死^[1]。多个信号通路共同作用下过度激活机体氧化应激反应, 是 AMI 患者经皮冠状动脉介入治疗 (Percutaneous coronary intervention, PCI) 后心肌组织损伤的重要原因, 其中核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor ϵ_2 -related factor 2, Nrf2) / 血红素加氧酶-1 (Heme oxygenase 1, HO-1) 通路是氧化应激发生的重要传导途径, 被认为是 AMI 治疗的潜在靶点^[2-3]。比索洛尔具有抗心律失常、减少心肌耗氧等作用, 临床常用于心律失常、心力衰竭等疾病的治疗, 有利于减轻心肌损伤^[4]。重组人脑利钠肽 (Recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP) 能通过扩张血管、排钠、利尿及抑制交感神经等作用调节血压与体液^[5-6]。尽管已有研究探讨不同剂量 rhBNP 在 AMI 患者 PCI 后的应用, 但不同剂量 rhBNP 与比索洛尔的拮抗氧化应激作用是否通过 Nrf2/HO-1 信号通路介导尚未明确。基于此, 本研究旨在对比不同剂量 rhBNP 联合比索洛尔在老年 AMI 患者 PCI 后应用的效果, 以期为临床治疗提供可靠的参考资料。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月—2022 年 10 月秦皇岛市第一医院收治的 138 例老年 AMI 患者进行前瞻性研究。纳入标准: ①符合 AMI 诊断标准^[7]; ②年龄 ≥ 60 岁; ③PCI 指征明确; ④发病 12 h 内于本院接受 PCI; ⑤美国纽约心脏病学会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级为 II 级、III 级; ⑥ PCI 后 1 h 成功重建冠状动脉血运; ⑦无明显免疫功能缺陷。排除标准: ①伴有心源性休克; ②对本研究药物存在禁忌证; ③精神异常; ④存在急慢性肾脏疾病; ⑤伴有出血性疾病史; ⑥近期有重大手

术史。本研究经本院伦理委员会批准, 患者及其家属自愿签署知情同意书。按照随机数字表法将入组患者分为三组, 各 46 例。小剂量组男 24 例, 女 22 例, 年龄 60~79 岁, 平均 (69.14 \pm 4.11) 岁; NYHA 心功能分级 II 级 29 例, III 级 17 例; 发病至 PCI 2~7 h, 平均 (4.82 \pm 0.97) h; 合并糖尿病 12 例、高血压 16 例。中剂量组男 26 例, 女 20 例, 年龄 60~77 岁, 平均 (68.37 \pm 4.03) 岁; NYHA 心功能分级 II 级 28 例, III 级 18 例; 发病至 PCI 1~8 h, 平均 (5.08 \pm 1.25) h; 合并糖尿病 11 例、高血压 17 例。大剂量组男 23 例, 女 23 例, 年龄 61~78 岁, 平均 (68.92 \pm 3.85) 岁; NYHA 心功能分级 II 级 27 例, III 级 19 例; 发病至 PCI 2~8 h, 平均 (5.21 \pm 1.16) h; 合并糖尿病 15 例、高血压 19 例。各组基线资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

各组 PCI 后予以抗血小板、抗凝等常规治疗, 比索洛尔 (北京华素制药股份有限公司, 生产批号 20190608) 口服, 5 mg/次, 1 次/d。同时给予 rhBNP (成都诺迪康生物制药有限公司, 生产批号 20191218、20201101), 小剂量组 PCI 前 2 h 给予 1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉注射, 继以 0.007 5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的速度维持静脉泵注 72 h; 中剂量组 PCI 前 2 h 静脉注射 2.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ rhBNP, 继以 0.01 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的速度维持静脉泵注 72 h; 大剂量组 PCI 前 2 h 给予 3.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉注射, 继以 0.015 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的速度维持静脉泵注 72 h。

1.3 观察指标

比较各组心功能, 于治疗前、治疗 72 h 后以超声心动图仪 (深圳开立生物医疗科技有限公司, 型号 M30) 检测心脏指数 (Cardiac index, CI)、左室射血分数 (Left ventricular ejection fraction, LVEF)、每搏输出量 (Stroke volume, SV)、脑利

钠肽 (Brain natriuretic peptide, BNP)。比较各组心电生理指标,于治疗前、治疗72 h后采用12导联心电图检测记录窦性心搏RR间期标准差 (Standard deviation of NN intervals, SDNN)、相邻RR间期差值均方根 (Root mean square of successive RR interval differences, RMSSD)、低频段/高频段 (Low frequency/High frequency, LF/HF)。

比较各组Nrf2/HO-1通路,于治疗前、治疗72 h后以蛋白免疫印迹法检测Nrf2蛋白、HO-1蛋白表达水平。细胞培养后磷酸缓冲液冲洗2次,吸干水分,加蛋白裂解液行0.5 h冰上裂解。将裂解液、细胞碎片移至离心管离心5 min (1.2×10^4 r/min, 4°C),取10 μ L上清液以蛋白定量法检测蛋白浓度。50 μ g蛋白经电泳分离并电转移至PVDF膜,经封闭缓冲液(3%)封闭后加入一抗(HO-1为1:200, Nrf2为1:200,内参 β -actin为1:500),4°C冷藏过夜。洗膜加入相应二抗,37°C反应2 h,洗膜,经氯化硝基四氮唑蓝/5-溴-4-氯-3-吡啶基磷酸避光显色,Image J软件分析蛋白条带灰度值。

比较各组肾功能指标,于治疗前、治疗72 h后采集各组4 mL空腹肘静脉血,3 500 r/min离心

15 min,取上清液,采用酶联免疫吸附试验检测血肌酐 (Serum creatinine, Scr)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、血尿素氮 (Blood urea nitrogen, BUN)。

比较各组耐受性低血压、腹痛、恶心等不良反应的发生情况。治疗结束后3个月进行随访,比较期间各组心血管不良事件发生情况,包括心功能恶化、复发性心绞痛、靶血管重建等。

1.4 统计学方法

采用SPSS23.0统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组心功能指标比较

治疗前各组心功能指标比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗72 h后,大剂量组LVEF、CI、SV高于中剂量组和小剂量组 ($P < 0.05$),大剂量组血浆BNP水平低于中剂量组和小剂量组 ($P < 0.05$);治疗72 h后的中剂量组和小剂量组的各项功能指标比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表1。

表1 各组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of cardiac function indicators among different groups ($\bar{x} \pm s$)

指标		小剂量组(46例)	中剂量组(46例)	大剂量组(46例)	F值	P值
LVEF (%)	治疗前	43.43 \pm 4.42	42.98 \pm 5.56	43.29 \pm 4.53	0.103	0.902
	治疗72 h后	45.50 \pm 4.33	45.38 \pm 4.74	47.98 \pm 5.26 ^{ab}	4.316	0.015
CI [L/(min·m ²)]	治疗前	4.34 \pm 0.33	4.21 \pm 0.42	4.30 \pm 0.30	1.630	0.200
	治疗72 h后	4.62 \pm 0.41	4.65 \pm 0.38	5.11 \pm 0.43 ^{ab}	20.928	<0.001
SV (mL)	治疗前	60.62 \pm 6.58	61.79 \pm 5.75	62.03 \pm 5.01	0.774	0.463
	治疗72 h后	63.35 \pm 6.81	64.11 \pm 6.02	68.89 \pm 5.57 ^{ab}	10.953	<0.001
BNP (ng/L)	治疗前	2 001.12 \pm 466.68	1 978.89 \pm 470.05	1 989.74 \pm 468.32	0.026	0.974
	治疗72 h后	1 442.26 \pm 147.71	1 439.02 \pm 150.03	1 000.11 \pm 100.14 ^{ab}	164.242	<0.001

注:与小剂量组比较^a $P < 0.05$;与中剂量组比较^b $P < 0.05$

2.2 各组心电生理指标比较

治疗前各组心电生理指标比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗72 h后,大剂量组SDNN、RMSSD高于中剂量组和小剂量组 ($P < 0.05$),大剂量组LF/HF低于中剂量组和小剂量组 ($P < 0.05$);治疗72 h后的中剂量组和小剂量组各心电生理指标比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表2。

2.3 各组Nrf2、HO-1蛋白水平比较

治疗前各组Nrf2、HO-1蛋白水平比较,差

异均无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗72 h后,大剂量组Nrf2、HO-1蛋白水平高于中剂量组和小剂量组 ($P < 0.05$);治疗72 h后的中剂量组和小剂量组Nrf2、HO-1蛋白水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表3。

2.4 各组肾功能指标比较

治疗前、治疗72 h后,各组血清Scr、 β_2 -MG、BUN水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表4。

表2 各组心电生理指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 Comparison of electrophysiological indicators among different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SDNN(ms)		RMSSD(ms)		LF/HF	
		治疗前	治疗72 h后	治疗前	治疗72 h后	治疗前	治疗72 h后
小剂量组	46	95.98 ± 8.89	98.85 ± 10.03	36.88 ± 5.35	38.95 ± 5.68	1.85 ± 0.47	1.52 ± 0.31
中剂量组	46	97.11 ± 7.42	100.36 ± 11.18	36.53 ± 5.71	39.34 ± 5.57	1.94 ± 0.45	1.50 ± 0.33
大剂量组	46	96.53 ± 8.56	114.45 ± 12.77 ^{ab}	37.61 ± 4.03	43.41 ± 5.75 ^{ab}	2.02 ± 0.38	1.35 ± 0.30 ^{ab}
F值		0.213	26.284	0.541	8.739	1.758	4.039
P值		0.809	<0.001	0.584	<0.001	0.176	0.020

注:与小剂量组比较^a $P < 0.05$;与中剂量组比较^b $P < 0.05$ 表3 各组Nrf2/HO-1信号通路比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 Comparison of Nrf2/HO-1 signaling pathways in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Nrf2 蛋白		HO-1 蛋白	
		治疗前	治疗72 h后	治疗前	治疗72 h后
小剂量组	46	0.50 ± 0.15	0.66 ± 0.33	0.41 ± 0.14	0.65 ± 0.31
中剂量组	46	0.48 ± 0.17	0.70 ± 0.35	0.42 ± 0.12	0.71 ± 0.33
大剂量组	46	0.51 ± 0.14	1.01 ± 0.37 ^{ab}	0.38 ± 0.16	0.90 ± 0.35 ^{ab}
F值		0.454	13.751	1.003	7.177
P值		0.636	<0.001	0.369	0.001

注:与小剂量组比较^a $P < 0.05$;与中剂量组比较^b $P < 0.05$ 表4 各组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 4 Comparison of renal function indicators among different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Scr($\mu\text{mol/L}$)		β_2 -MG(mg/L)		BUN($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗72 h后	治疗前	治疗72 h后	治疗前	治疗72 h后
小剂量组	46	120.12 ± 13.38	120.38 ± 12.96	1.45 ± 0.30	1.50 ± 0.35	6.70 ± 1.32	6.75 ± 1.35
中剂量组	46	118.96 ± 15.51	119.77 ± 13.67	1.40 ± 0.36	1.52 ± 0.36	6.63 ± 1.45	6.80 ± 1.30
大剂量组	46	119.53 ± 14.47	120.93 ± 13.88	1.37 ± 0.41	1.63 ± 0.38	6.78 ± 1.20	6.95 ± 1.31
F值		0.074	0.085	0.581	1.705	0.147	0.286
P值		0.929	0.919	0.561	0.186	0.863	0.752

2.5 各组不良反应发生情况比较

各组耐受性低血压、腹痛、恶心等不良反应的总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表5。

表5 各组不良反应发生情况比较 [例(%)]

Tab. 5 Comparison of adverse reactions among different groups [n (%)]

组别	例数	耐受性低血压	腹痛	恶心	总发生
小剂量组	46	2(4.35)	0(0)	0(0)	2(4.35)
中剂量组	46	3(6.52)	1(2.17)	2(4.35)	6(13.04)
大剂量组	46	3(6.52)	2(4.35)	2(4.35)	7(15.22)
χ^2 值					3.142
P值					0.208

2.6 各组心血管不良事件发生情况比较

小剂量组、中剂量组和大剂量组分别失访1例、2例、1例。各组各心血管不良事件的总发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表6。

表6 各组心血管不良事件发生情况比较 [例(%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of cardiovascular adverse events among different groups [n (%)]

组别	例数	心功能恶化	复发性心绞痛	靶血管血运重建	总发生
小剂量组	45	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	4(8.89)
中剂量组	44	1(2.27)	1(2.27)	0(0)	2(4.55)
大剂量组	45	1(2.22)	0(0)	0(0)	1(2.22)
χ^2 值					2.081
P值					0.353

3 讨论

PCI 后 rhBNP 常用于改善 AMI 患者的心脏重塑, 其生物学活性及作用机制与内源性 BNP 相同, 具有抑制交感神经、利尿排钠作用, 能有效扩张冠状动脉、降低冠状动脉微血管循环阻力, 改善冠状动脉灌注、提高血流量^[8-9]。有报道表明, rhBNP 可增强心力衰竭患者心肌抗缺氧能力, 阻碍肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活, 抑制心肌纤维化^[10]。比索洛尔为第 2 代 β 受体阻滞剂, 是冠心病、心力衰竭、心肌梗死等常用药物, 作用机制主要在于: ①高选择性抑制环磷酸腺苷表达, 有效保护心肌细胞, 减轻心功能损伤, 改善心室重构; ②缩小梗死面积, 降低斑块破裂及再梗死风险; ③降低儿茶酚胺引起的心肌毒性作用, 预防交感神经过度兴奋, 改善心脏舒张, 增强心肌顺应性, 降低猝死风险^[11-12]。但比索洛尔单独用药疗效有限, 有研究将其与 rhBNP 联合应用于缺血性心脏病, 取得较好的疗效^[13]。虽然已有不同剂量 rhBNP 在 AMI 患者 PCI 后的应用报道, 但对于 1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 、2.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 及 3.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的剂量分组研究较少。一般情况下, 心血管疾病发病后多存在不同程度的心率加速, 心功能、心电生理指标成为 AMI 患者 PCI 后判断病情恢复情况的重要指标。本研究显示, 治疗 72 h 后大剂量组 LVEF、CI、SV、SDNN、RMSSD 均高于中剂量组和小剂量组, 血浆 BNP 水平及 LF/HF 低于中剂量组和小剂量组, 而中剂量组和小剂量组以上各指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明大剂量 rhBNP 联合比索洛尔在 AMI 患者 PCI 后应用效果较好。

细胞凋亡、氧化应激是 AMI 病理损伤的特征, 氧化还原稳态在此过程中失衡, 引起炎症级联反应, 造成心肌细胞过度凋亡, 同时导致氧化应激情况加剧^[14-16]。Nrf2/HO-1 信号通路是心肌组织氧化应激、心肌细胞凋亡中的重要环节, 被认为是抵抗氧化应激所致心肌损伤的重要防御机制^[3]。动物实验研究显示, 激活、上调 Nrf2/HO-1 信号通路可改善 AMI、心肌缺血再灌注小鼠心肌损伤^[17]。HO-1 属应激反应酶, 可参与抗炎、抗氧化及细胞凋亡的调节机制^[18]。作为内源性抗氧化酶, Nrf2 可结合抗氧化反应元件, 调节 HO-1 等下游效应子表达, 进而抑制活性氧引起的氧化应激^[19]。基于此, 本研究结果表明, 治疗 72 h 后大剂量组 Nrf2、HO-1 蛋白水平高于中剂量组和小剂量组, 提示两种药物的作用机制可能与 Nrf2/HO-1 信号通路的激活有关, 通过激活该信号通路并增强其抗氧化应激作用, 平衡正常生理状态, 保护机体免受凋亡、氧化损伤。AMI 患者 PCI 后可能伴有肾功能

障碍, 就 rhBNP 作用机制而言, 可通过利尿、促进钠离子排泄发挥肾功能保护作用。但有研究显示, 受剂量依赖效应、耐受性低血压等因素影响, rhBNP 可能会一定程度上加重肾功能障碍^[20-21]。本研究结果显示, 各组肝功能指标、耐受性低血压等不良反应及心血管不良事件总发生情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明本研究中的大剂量 rhBNP 并未加重肾功能障碍, 也未增加药物不良反应及心血管不良事件发生的风险。

综上所述, 大剂量 rhBNP 联合比索洛尔可有效改善老年 AMI 患者 PCI 后的心功能、心率变异性, 且不增加肾功能损害、药物不良反应及心血管不良事件, 具有一定安全性, Nrf2/HO-1 通路可能是该用药方案重要的分子机制。

参考文献

- [1] Shah JA, Naz F, Kumar R, et al. Incidence of cardiac arrhythmias in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention and associated outcomes during the first 24 hours [J]. *Cureus*, 2021, 13 (1): e12599.
- [2] Chen M, Chen J, Huang W, et al. Exosomes from human induced pluripotent stem cells derived mesenchymal stem cells improved myocardial injury caused by severe acute pancreatitis through activating Akt/Nrf2/HO-1 axis [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21 (15): 1578-1589.
- [3] Li Y, Zhang JJ, Chen RJ, et al. Genistein mitigates oxidative stress and inflammation by regulating Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathways in hypoxic-ischemic brain damage in neonatal mice [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10 (2): 32.
- [4] Kim HK, Lim KS, Kim SS, et al. Impact of bisoprolol on ventricular arrhythmias in experimental myocardial infarction [J]. *Chonnam Med J*, 2021, 57 (2): 132-138.
- [5] Wang B, Xu H, Li C, et al. Analysis of the effect of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide on endothelial function in patients with acute myocardial infarction [J]. *Pak J Med Sci*, 2021, 37 (1): 99-103.
- [6] Liang A, He J, Tang R, et al. Intestinal digestion effects and nursing measures of early intervention with recombinant human brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction after PCI [J]. *Minerva Gastroenterol (Torino)*, 2022, 68 (2): 247-249.
- [7] 蒋世亮, 张运, 季晓平, 等. 我国急性心肌梗死诊断和治疗指南对住院患者治疗和预后的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(9): 779-781.
Jiang SL, Zhang Y, Ji XP, et al. Effect of Chinese guidelines issued in 2001 on in-hospital management

- and prognosis of patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin J Cardiol*, 2005, 33 (9): 779 - 781.
- [8] Zhang YJ, Yin L, Li J. Protective effect of recombinant human brain natriuretic peptide against contrast - induced nephropathy in elderly acute myocardial infarction patients: a randomized controlled trial [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10 (33): 12221 - 12229.
- [9] Ning C, Zheng Y, Li J, et al. Effects of recombinant human brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta - analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (11): e19479.
- [10] Pang Z, Pan C, Yao Z, et al. A study of the sequential treatment of acute heart failure with sacubitril/valsartan by recombinant human brain natriuretic peptide: a randomized controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (16): e25621.
- [11] Chen C, Wu X, Li Y, et al. Study on the application effect of bisoprolol combined with sacubitril valsartan sodium tablets in the cardiac rehabilitation of patients with acute myocardial infarction combined with left heart failure after percutaneous coronary intervention (PCI) [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (5): 5455 - 5461.
- [12] Cotton S, Devereux G, Abbas H, et al. Use of the oral beta blocker bisoprolol to reduce the rate of exacerbation in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomised controlled trial (BICS) [J]. *Trials*, 2022, 23 (1): 307.
- [13] 周方舟, 赵庆燕, 王爱红. 重组人脑利钠肽联合比索洛尔治疗缺血性心肌病患者的临床疗效及对 CITED2、miR - 182、HIF - 1 水平的影响 [J]. *医学临床研究*, 2022, 39 (10): 1550 - 1552, 1556.
Zhou FZ, Zhao QY, Wang AH. Clinical efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide combined with bisoprolol in the treatment of patients with ischemic cardiomyopathy and its effect on CITED2, miR - 182 and HIF - 1 [J]. *J Clin Res*, 2022, 39 (10): 1550 - 1552, 1556.
- [14] Wei YJ, Wang JF, Cheng F, et al. miR - 124 - 3p targeted SIRT1 to regulate cell apoptosis, inflammatory response, and oxidative stress in acute myocardial infarction in rats via modulation of the FGF21/CREB/PGC1 α pathway [J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77 (4): 577 - 587.
- [15] Ying G, Tang Z, Zhang J, et al. Long noncoding RNA CASC2 protect ROS - induced oxidative stress in myocardial infarction by miR - 18a/SIRT2 [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69 (5): 1857 - 1866.
- [16] Xiao SH, Wang Y, Cao X, et al. Long non - coding RNA LUCAT1 inhibits myocardial oxidative stress and apoptosis after myocardial infarction via targeting microRNA - 181a - 5p [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1): 4546 - 4555.
- [17] Wang J, Lu L, Chen S, et al. Up - regulation of PERK/Nrf2/HO - 1 axis protects myocardial tissues of mice from damage triggered by ischemia - reperfusion through ameliorating endoplasmic reticulum stress [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10 (3): 500 - 511.
- [18] Gao M, Qi Z, Deng M, et al. The deubiquitinase USP7 regulates oxidative stress through stabilization of HO - 1 [J]. *Oncogene*, 2022, 41 (33): 4018 - 4027.
- [19] Gümüř H, Erat T, Öztürk İ, et al. Oxidative stress and decreased Nrf2 level in pediatric patients with COVID - 19 [J]. *J Med Virol*, 2022, 94 (5): 2259 - 2264.
- [20] 曾宪国, 罗亮, 宋景春. 不同剂量重组人脑利钠肽对行经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者影响的对比研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (12): 68 - 75.
Zeng XG, Luo L, Song JC. Impact of different doses of recombinant human brain natriuretic peptide on acute myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention: a comparative study [J]. *PJC - CPVD*, 2019, 27 (12): 68 - 75.
- [21] 李志伟, 叶圣权, 高峰, 等. 不同剂量重组人脑利钠肽治疗老年难治性心力衰竭并室性心律失常的效果 [J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43 (4): 410 - 414.
Li ZW, Ye SQ, Gao F, et al. Different doses of recombinant human brain natriuretic peptide in the treatment of refractory heart failure with ventricular arrhythmia in older patients [J]. *Int J Geriatr*, 2022, 43 (4): 410 - 414.