

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2006)24-2265-03

## 重组人脑钠肽(rhBNP)对兔血流动力学和电生理的影响

姚 维<sup>1,2</sup> 杨 波<sup>1</sup>, 钱 进<sup>2</sup>, 吴 钢<sup>1</sup> 陈绪江<sup>1</sup> 余志利<sup>1</sup>( <sup>1</sup> 武汉大学人民医院心血管内科, 湖北 武汉 430060, <sup>2</sup> 随州市中心医院内科, 湖北 随州 441300 )

### *In vivo* cardiac electrophysiological and hemodynamic effects of rhBNP in rabbits

YAO Wei<sup>1,2</sup>, YANG Bo<sup>1</sup>, QIAN Jin<sup>2</sup>, WU Gang<sup>1</sup>, CHEN Xu-Jiang<sup>1</sup>, YU Zhi-Li<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Cardiovasology, People's Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Central Hospital of Suizhou City, Suizhou 441300, China

**【Abstract】** AIM : To observe the effects of short-term infusion of recombinant human brain natriuretic peptide ( rhBNP ) on electrophysiologic parameters and hemodynamics in healthy rabbits. **METHODS** : In 12 healthy rabbits , hemodynamic and electrophysiologic parameters were assessed during infusion of rhBNP at 0.09 μg/( kg · min ). With monophasic action potential ( MAP ) recording technique , MAPs of epi- , mid- and endo-layers of myocyte were recorded simultaneously by composite plunge-needle electrode across left ventricular wall. Curve of arterial blood pressure and left intraventricular pressure were recorded through common carotid arterial cannula. **RESULTS** : Infusion of rhBNP decreased hemodynamic parameters including SAP , DAP , mean arterial pressure( MAP ) and LVEDP , LVSP ( *P* < 0.05 ); there were no significant changes in left ventricular pressure [ ( ± dp/dt )<sub>max</sub> ]; there were no significant changes in electrophysiologic parameters including MAPs of epi- , mid- and endo- myocardium and surface ECG variable. **CONCLUSION** : In healthy rabbits , short-term infusion of rhBNP can change hemodynamic parameters but has no significant effects on electrophysiologic parameters.

**【Keywords】** recombination , genetic ; natriuretic peptide , brain ; hemodynamic processes ; action potentials ; electrophysiology ; rabbits

**【摘要】**目的 : 观察短期静脉滴注重组人脑钠肽( rhBNP )对家兔的血流动力学和组织电生理作用的影响。方法 : 健康家兔 12 只 , 以 0.09 μg/( kg · min ) 静脉滴注 rhBNP , 应用单相动作电位记录技术 , 同步记录用药前后心外膜、中层及心内膜心

收稿日期 2006-02-20 ; 接受日期 2006-04-21

作者简介 姚 维. 硕士. 主治医师. Tel : ( 027 ) 61240068 Email : yao-wei-2006@163.com.cn

肌单相动作电位( MAP )及体表心电图 , 分析相关参数的变化 ; 颈总动脉插管 , 记录动脉血压曲线、左心室内压力曲线变化。结果 : 用药前后 , 血流动力学指标动脉收缩压( SAP )、舒张压( DAP )和平均动脉压( MAP )下降 ; 左室舒张末压( LVEDP )、左室收缩压( LVSP )下降( *P* < 0.05 )。左室内压最大上升、下降速率( ± dp/dt )<sub>max</sub> 用药前后比较无显著差异。电生理指标 3 层心肌单相动作电位时程、体表心电图指标无显著差异。结论 : 在健康家兔 , 短期静脉滴注重组人脑钠肽对电生理指标没有影响 , 可改变血流动力学指标。

**【关键词】** 重组 , 遗传 ; 利钠肽 , 脑 ; 血液动力学过程 ; 动作电位 , 电生理 , 兔

**【中图分类号】** R541.7 ; R541.7 ; R541.7 **【文献标识码】** A

## 0 引言

人脑钠肽( human brain natriuretic peptide , hBNP )属于被人们称为“心脏激素”的利钠肽家族的成员。利钠肽家族包括心房利钠肽( ANP )、BNP、C 型利钠肽( CNP )。hBNP 的释放是对心室肌牵拉和充血性心力衰竭的代偿性反应<sup>[1-3]</sup>。重组人脑钠肽( rhBNP )是通过基因重组方法人工合成的脑钠肽 , 目前主要用于急性心衰的治疗。国外为奈西立肽( nesiritide ) , 国内为冻干重组人脑利钠肽( 商品名 , 新活素 )。本实验是观察短期静脉滴注新活素对家兔的血流动力学和组织电生理的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 新西兰白兔 12 只( 武汉大学人民医院动物中心 ) , 雌雄不限 , 3 ~ 4 月龄 , 质量 1.8 ~ 2.2 kg。用 200 g/L 乌拉坦 5 mL/kg 腹腔麻醉 , 动物麻醉后仰卧固定于手术台上 , 消毒后切开皮肤 , 钝性分离胸大肌并在靠近胸骨左缘处离断第 2 , 3 , 4 肋骨 , 开胸后充分暴露心脏 , 并剪开心包膜 , 用以单向动作电位电极的放置。

新活素( 0.5 mg/支 , 西藏诺迪康药业股份有限公司 ) 用生理盐水( 武汉大学人民医院制剂 ) 配成 0.25 mg/L 的液体 , 以输液泵控制滴速 , 通过兔耳缘静脉以 0.09 μg/( kg · min ) 静脉滴注。

### 1.2 方法

**1.2.1 单向动作电位电极制备及放置** 用 3 根银针

作为电极,每根电极直径 0.3 mm 用聚四氟乙烯包裹,尖端保留 0.5 mm 裸露以具有导电性,3 根电极合在一起,根据家兔左室厚度约为 5 mm,每根电极尖端相距 1.5 mm,在左心室前壁前降支供血范围内垂直插入心肌,分别记录用药前后左室心外膜、中层及心内膜心肌单相动作电位,电极尾部与 32 道电生理记录仪的采集器相连。参比电极固定于胸壁皮下。

1.2.2 单向动作电位 电极尾部连于 LEAD2000B 型 32 导电生理记录仪(锦江电子有限公司,四川成都)后经 A/D 转换输入计算机,时间参数设置为 0.1,滤波频率为 0.05 ~ 30 Hz。记录用药前后心外膜(Epi)、中层(Mid)及心内膜(Endo)心肌单相动作电位(monophasic action potential, MAP)。观察指标:MAP 时程(MAPD, ms):MAPD50, MAPD90。即 MAP 复极化达到 50%, 90% 时的点至 MAP 上升支起点的水平距离。

1.2.3 心电图 实验全程记录体表心电图,观察用药前后心电图指标变化。指标内容:P 波宽度、PR 间期、QRS 波宽度。

1.2.4 血流动力学 动物麻醉后仰卧固定于手术台上,分离右侧颈总动脉,结扎远心端,用动脉夹夹闭近心端,使动脉充盈。将动脉剪一小口,以 6F 软质导管为插入导管,导管通过传感器连接 32 导电生理记录仪(LEAD2000 型),导管内预先充满肝素盐水(1000 IU/mL)。导管插入经颈总动脉内到达升主动脉后,记录收缩压、舒张压和平均动脉压,再缓慢向近心端推送,当电生理仪的压力示波图形为左心室压力图形时表明导管进入左心室,分析左室舒张末压,左室收缩压,左室内压最大上升速率( $+dp/dt$ )<sub>max</sub>和左室内压最大下降速率( $-dp/dt$ )<sub>max</sub>。

统计学处理:计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示;用药前后比较采用配对 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。数据处理采用 SPSS11.0 软件完成。

## 2 结果

2.1 用药后对 3 层心肌单相动作电位 基础值与用药后各层心肌单相动作电位比较,无显著性差异( $P > 0.05$ , 表 1)。

2.2 用药后体表心电图各项指标 基础值与用药后体表心电图指标比较,无显著性差异( $P > 0.05$ , 表 2)。

2.3 用药后血流动力学指标 ① 与基础值比较,用药后动脉收缩压、舒张压和平均动脉压均下降,有显著性差异( $P < 0.05$ )。② 左室舒张末压、左室收缩压下降,有显著性差异( $P < 0.05$ )。③ 左室内压最大上

升速率( $+dp/dt$ )<sub>max</sub>和左室内压最大下降速率( $-dp/dt$ )<sub>max</sub>用药前后比较无显著差异( $P > 0.05$ , 表 3)。

表 1 用药前后电生理指标 ( $n = 12, \bar{x} \pm s$ )

指标	Epi (ms)	Mid (ms)	Endo (ms)
基础值			
MAPD <sub>50</sub>	137.7 ± 9.8	141.4 ± 6.5	139.6 ± 11.2
MAPD <sub>90</sub>	164.2 ± 7.1	169.3 ± 4.3	167.5 ± 8.7
rhBNP			
MAPD <sub>50</sub>	138.1 ± 8.1	139.4 ± 9.2	140.1 ± 8.2
MAPD <sub>90</sub>	165.7 ± 9.2	170.4 ± 7.8	165.5 ± 9.4

表 2 用药前后体表心电图指标 ( $n = 12, \bar{x} \pm s$ )

组别	P 波宽度 (ms)	PR 间期 (ms)	QRS 波宽度 (ms)
基础值	41.4 ± 3.2	52.7 ± 4.3	66.1 ± 5.3
rhBNP	40.7 ± 2.9	53.6 ± 3.4	64.7 ± 4.9

表 3 用药前后血流动力学变化 ( $n = 12, \bar{x} \pm s$ )

指标	基础值	rhBNP	<i>P</i>
SAP (mmHg)	119.2 ± 7.9	107.5 ± 6.5	<0.05
DAP (mmHg)	97.4 ± 9.3	85.8 ± 7.9	<0.05
MAP (mmHg)	104.7 ± 8.7	95.7 ± 8.1	<0.05
LVSP (mmHg)	127.5 ± 7.5	118.4 ± 7.3	<0.05
LVEDP (mmHg)	6.1 ± 1.6	-3.7 ± 1.1	<0.05
+ dp/dt (mmHg/s)	5630 ± 320	5490 ± 570	>0.05
- dp/dt (mmHg/s)	2615 ± 240	2360 ± 350	>0.05

1 mmHg = 0.133 kPa。SAP:收缩压;DAP:舒张压;MAP:平均动脉压;LVSP:左室收缩压;LVEDP:左室舒张末压。

## 3 讨论

BNP 作为心脏分泌的循环激素,具有利尿、利钠、降血压和松弛平滑肌的功能。它通过对肾脏和全身血管的作用参与体内水盐代谢的调节。重组人脑钠肽(rhBNP)是 BNP 的基因重组药物,为人体中存在的天然蛋白 hBNP 的重组形式。国外已批准用来治疗失代偿性充血性心力衰竭<sup>[4-6]</sup>。本实验用 rhBNP(新活素)为国内研发,正进入临床。

实验观察:静脉滴注 rhBNP 期间,血流动力学各指标下降,收缩压(SAP)、舒张压(DAP)和平均动脉压(MAP)降低;左室舒张末压(LVEDP)、左室收缩压(LVSP)降低;反映收缩功能的指标( $+dp/dt$ )<sub>max</sub>和反映舒张功能的指标( $-dp/dt$ )<sub>max</sub>用药前后没有显著性差异。实验证实 rhBNP 降低了心脏后负荷。心衰时,BNP 水平升高本质上是机体的一种代偿机制。静

脉输注外源性脑钠肽,可以协调动脉和静脉的扩张,增加每搏输出量,在不改变心率的情况下增加心输出量<sup>[7]</sup>,可改善心衰症状。

心衰患者发生房性和室性心律失常的风险明显增加。因而了解重组人脑钠肽潜在的电生理作用对临床是有一定意义的。实验结果显示,治疗剂量的新活素静脉给药对三层心室肌单向动作电位时程(MAPD)没有明显影响( $P > 0.05$ );体表心电图P波宽度、PR间期、QRS波宽度无明显变化( $P > 0.05$ )。同时,实验发现用药前后,没有因血压下降而出现反应性心率增快,这与国外相关报导一致<sup>[8]</sup>。就实验结果而言,新活素对心室肌组织电生理没有影响。提示重组人脑钠肽(rhBNP)可能没有潜在的促心律失常作用。有学者在随机对照实验对比观察rhBNP和多巴酚丁胺,rhBNP的严重室性心律失常和心搏停止的发病率明显少于多巴酚丁胺<sup>[9]</sup>。本实验结果支持该结论。

#### 【参考文献】

[1] Chen HH, Burnett JC Jr. The natriuretic peptides in heart failure: diagnostic and therapeutic potentials[J]. Proc Assoc Am Physi-

cians, 1999, 111: 406-416.

- [2] Lang CC, Choy AM, Struthers AD. Atrial and brain natriuretic peptides: a dual natriuretic peptide system potentially involved in circulatory homeostasis[J]. Clin Sci, 1992, 83: 519-527.
- [3] Maack T. Receptors of natriuretic peptides[A]: structure, function, and regulation[A] / In Laragh JH, Brenner BM, eds: Hypertension, pathophysiology, diagnosis, and management[M]. Raven Press, New York, 1995: 1001-1019.
- [4] Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 34: 155-162.
- [5] Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group[J]. N Engl J Med, 2000, 343: 246-253.
- [6] Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure[J]. J Card Fail, 2001, 7: 92-100.
- [7] Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide study group[J]. N Engl J Med, 2000, 343(4): 246-253.
- [8] Guilherme F, Andrew A, Bruce S. Examination of the in vivo cardiac electrophysiological effects of nesiritide (human brain natriuretic peptide) in conscious dogs[J]. J Card Fail, 2002, 8: 320-325.
- [9] Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT, et al. Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiritide therapy[J]. Am J Cardiol, 2001, 88: 35-39.

编辑 黄良田

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2006)24-2267-01

## 格拉司琼联合胃复安治疗化疗所致恶心呕吐43例

朱丹丹, 李伟荣, 范志刚

(汉中3201医院肿瘤科, 陕西汉中723000)

【关键词】格拉司琼; 胃复安; 化疗; 呕吐

【中图分类号】R735 【文献标识码】B

1 临床资料 2004-06/2006-05 接受化疗83例癌症患者,分为治疗组和对照组。治疗组43例,男17例,女26例,年龄35~67岁,包括肺癌18例,乳腺癌术后21例,淋巴瘤4例;对照组40例,男17例,女23例,年龄33~68岁,肺癌17例,乳腺癌21例,淋巴瘤2例。以顺铂、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、氟尿嘧啶、健择(泽菲)紫杉醇为主,采用2~3种药物联合静脉给药。对照组采用格拉司琼和胃复安联合止吐治疗,对照组给予胃复安和地塞米松联合止吐治疗。治疗组于化疗前30 min给予格拉司琼3 mg静注,同时胃复安10~20 mg肌注,化疗后30 min再给胃复安10~20 mg肌注至化疗疗程结束。疗程结束后继续胃复安10~20 mg肌注2次/d。对照组于1~5 d,每日化疗前30 min给胃复安10~20 mg肌肉内注射,同时地塞米松10 mg静注,化疗后30 min给予胃复安10~20 mg肌注至疗程结束,疗程结束后继续胃复安10~20 mg肌注2

次/d, 1~5 d, 并加用西米替丁400 mg/d预防溃疡发生,同时给予心理护理<sup>[1]</sup>。疗效按WHO标准结合临床评定,于给药5 d内观察疗效。显效:无恶心呕吐;有效:恶心呕吐,每日1~2次,不影响进食和日常生活;无效:恶心呕吐,每天3次以上,影响进食和日常生活。结果治疗组显效19例(44.2%),有效20例(46.5%),无效4例(9.3%),总有效率90.7%;对照组分别为9例(22.5%),18例(45.0%),13例(32.5%)和67.5%。治疗组明显优于对照组( $\chi^2 = 6.85, P = 0.01$ )。两组均未见明显不良反应。

2 讨论 盐酸格拉司琼通过高选择性地拮抗中枢化学感受区及外周迷走神经的5-HT<sub>3</sub>受体,在中枢水平降低中枢极后区催吐化学感受器的敏感性,在外周水平阻断由5-HT<sub>3</sub>介导的呕吐反射,从而起到抑制恶心呕吐的发生,当其与5-HT<sub>3</sub>受体结合后其特异性较强,与其他受体如 $\alpha$ -肾上腺受体或多巴胺不结合,故自身副作用较少。胃复安阻断外周多巴胺D<sub>2</sub>受体,抑制催吐化学感受区起镇吐作用,同时可促进胃肠蠕动,对化疗药物引起的呕吐作用较差,并且因其可通过血脑屏障,大剂量使用时锥体外系胃复安为多巴胺受体阻断剂,作用于催吐化学感受区,具有强效中枢性镇吐作用<sup>[2]</sup>。格拉司琼与胃复安联用对化疗所致恶心呕吐具有显著的预防效果,该药价格适中,副作用少,易被患者所接受,值得临床推广应用。

#### 【参考文献】

- [1] 韩国艳. 化疗患者恶心呕吐的护理[J]. 护理研究, 2006, 20(7): 1997-98.
- [2] 张晓静, 张颖. 肿瘤化疗所致恶心呕吐的发生机制和药物治疗的研究进展[J]. 癌症进展杂志, 2006, 4(4): 348-353.

编辑 许昌泰

收稿日期 2006-10-30; 接受日期 2006-11-06

作者简介 朱丹丹, 本科, 主管护师, 护士长. Tel: (0916) 8181315

Email: zhudd1969@sina.com