

脑啡肽酶抑制剂对慢性心衰的治疗分析进展

韦道财

河池市人民医院 广西河池 547000

【摘要】脑啡肽酶抑制剂 (NEPi) 能产生强效的排钠及舒张血管的作用, 现被临床广泛应用在慢性心力衰竭 (CHF) 中。文章现就 NEPi 在 CHF 作用机制进行综述, 以及血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 药物在其中应用效果。

【关键词】心力衰竭; 脑啡肽酶抑制剂; 进展

【中图分类号】R541.61

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763 (2022) 10-196-02

心力衰竭 (HF) 主要指各种心血管疾病终末期与其他引起脏腑功能性或器质性改变的疾病所反映出的心脏异常累积效应, 导致心室充盈和射血功能发生障碍, 心排血量无法满足机体组织代谢的一组复杂临床综合征, 主要表现为呼吸抑制、体力活动受限与体液潴留等^[1-2]。依据 HF 进展快慢, 分急性与慢性, 慢性心力衰竭 (CHF) 主要指持续存在的 HF 状态, 是一种心肌重构的进行性病变, 是一种不可逆的综合征, CHF 可导致严重的并发症, 如降低运动机能、睡眠障碍与全身水肿等^[3]。研究表明^[4], 减少食物中盐分摄入、避免饮酒和有计划的运动能改善 CHF 患者病情和预后情况, 但药物治疗仍然是控制 CHF 进展的基石。近年来, 新出现的脑啡肽酶抑制剂 (enkephalinase inhibitors, NEPi) 为心衰患者带来新的希望, 既能阻断 RAAS 又可增加利尿钠肽, 同时可抑制脑啡肽酶 (EC3.4.24) 活性的物质, 增加钠尿肽而发挥促进血管舒张与尿钠排泄, 抑制病理性生长, 以及抑制 RAAS 与交感神经系统活性与增加副交感神经系统活性作用^[5]。现就 NEPi 在 CHF 治疗情况作一综述。

1 NEPi 在治疗 CHF 作用机制与现状

1.1 改善心肌缺血

CHF90% 的病因是冠心病与高血压, 其中缺血性心脏病的发病率和病死率与心肌缺血程度具有密切联系。有关研究报道^[6], 缓激肽是一种具有心脏保护的肽物质, 通过激活血管内皮 L-精氨酸-NO 途径, 增加一氧化氮的浓度而达到强力舒张血管的作用, 并可增加磷脂酶 A2 活性。也有研究表示, 使用 NEPi 后通过减少改善组织 ATP 供给、减少氧自由基等机制来减少心肌的再灌注损伤。孙菊云、高方研究^[7]显示, 在给予老年缺血性心脏病患者马来酸依那普利和沙库巴曲缬沙坦治疗后, 患者心脏功能得到有效改善, 提高了运动耐力, 并增强了血管扩张功能。李志家^[8]研究显示, 试验组在接受血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 治疗后左心室射血分数 (LVEF) 和 6min 步行试验结果较治疗前明显改善, 以及左心室舒张末期内径 (LVEDD) 和 B 型尿钠肽水平较治疗前均明显降低。

1.2 减轻血管内皮损伤

各类因素如血浆胆固醇增高、血压升高对局部血管壁牵张应力、糖尿病患者血浆中的高度糖化终末产物、免疫复合物沉积等均可引起血管内皮慢性损伤。而 CNP 能通过抑制纤溶酶原活化因子抑制剂-1 减少内皮细胞增殖、减少吞噬大量脂质细胞数量等作用减轻血管内皮损伤。有关研究表示^[9], NEPi 增加 CNP 浓度, 抑制血管内膜增厚和炎症反应, 进而恢复冠脉内皮正常功能。

1.3 抗心肌纤维化

心肌纤维化为心肌反复缺血所产生的结果, 若其持续发展, 将加重心脏扩大、心力衰竭程度, 导致患者心律失常甚至猝死。有关文献报道^[10], NEPi 能增加尿钠肽与缓激肽系统对血管有利的作用, 还可减少血管紧张素 II 所带来的负面作用, 并可减少单核细胞趋化因子、核因子-kB 的表达以及巨噬细胞的聚集来减

少心肌纤维化程度。

1.4 改善心功能

环磷酸鸟苷 (cGMP) 是利尿钠肽系统第二信使, 当钠肽和利钠肽受体 A (NPR-A)、利钠肽受体 B (NPR-B) 结合可产生 cGMP, 而 cGMP 较早的和持续升高表示通过抑制 NEPi 增强利钠肽与血管活性肽作用, 提高肾小球滤过率与尿分泌量、降低心脏充盈压等^[11]。另外, 对于心衰患者而言 BNP 与 NT-proBNP 水平并行, BNP 为脑啡肽酶的底物, 对此, 在使用 NEPi 后 BNP 与 NT-proBNP 改变, BNP 能直接反应 NEPi 抑制脑啡肽酶作用, 而 NT-proBNP 则能反映该药物对心衰改善作用。郭鑫鑫、常冰^[12]针对心力衰竭患者给予 ARNI 药物治疗后, 患者治疗 1 年后 LVEF、NT-proBNP 改善显著, 并且再住院率降低。许国卿^[13]研究显示, 在给予心力衰竭患者 ARNI 治疗后 3 个月, 患者 LVEDD、NT-proBNP、NYHA 分级均较用药前改善, LVEF 则提高, 在用药后 6 个月, LVEDD、NT-proBNP、NYHA 分级仍较用药前改善, 说明, 此药能有效改善患者心功能、NT-proBNP 水平, 以及逆转心脏重构, 且随用药时间的延长, 心脏逆重塑作用稳定越强。同时由李志家^[14]研究显示, 心力衰竭患者在服用 ARNI 后心功能得到改善, 降低了 BNP 水平。

2 小结

ARNI 药物具有减轻血管内皮损伤、延续心肌重构、改善心功能等作用治疗 CHF, 同时, 有多数研究证实 NEPi 作用机制, 但仍有一部分机制未能发现, 例如, 是够促进新生血管, 使缺血心肌灌注情况改善, 以及延缓心肌细胞凋亡等。希望在未来 ARNI 药物能开启新的时代。

参考文献

- [1] 杨萍, 丁澍, 刘培晶, 等. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂治疗伴射血分数降低的心力衰竭的安全性和有效性观察 [J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(3):257-261.
- [2] 张洪颖, 石可, 王绍久, 等. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》亮点解读 [J]. 中国血液流变学杂志, 2019, 29(1):124-126.
- [3] 王凯, 李桂伟. 《2021ACC 优化心力衰竭的治疗决策路径专家共识》解读 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(6):644-648.
- [4] VAN DEN BERG, VICTOR J., STRACHINARU, MIHAI, ALKERHUIS, K. MARTIJN, et al. Repeated Echocardiograms Do Not Provide Incremental Prognostic Value to Single Echocardiographic Assessment in Minimally Symptomatic Patients with Chronic Heart Failure: Results of the Bio-SHIFT Study [J]. Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography, 2019, 32(8):1000-1009.
- [5] 钱方毅. 治疗心力衰竭新药: 血管紧张素受体拮抗剂及脑啡肽酶双重抑制剂 LCZ696 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(7):553-557.

(下转第 198 页)

放射治疗过程中用主动呼吸控制常规 CT 扫描以及四维 CT 扫描,这两种扫描方式发现主动呼吸控制常规 CT 扫描的双肺体积大于四维 CT 扫描,平均肺剂量、计划靶区体积 肿瘤靶区体积 小于四维 CT 扫描,定位时间、治疗时间长于四维 CT 扫描,这一结果进一步证实肺部肿瘤采取立体定向放射治疗过程中采用四维 CT 扫描能够有效提高患者耐受性。主动呼吸控 CT 技术以及自由呼吸状态和目标追踪等技术均是现阶段针对肺部肿瘤患者放射治疗过程中的重要方案,能够有效减少由于呼吸运动对肿瘤放射效果产生的影响。四维 CT 通常操作复杂,但是不需要使用呼吸控制,而且具有较高精度,能够对患者在呼吸过程中肿瘤呈现的运动方式进行反应,同时结合肿瘤运动变化情况,为患者实施有针对性地治疗,进一步提高照射精准性。除此之外,该种扫描方式能够提高靶区受照剂量,提高照射效果的同时,减少对肺组织造成损伤^[13]。因此,在肺部肿瘤立体定向照射治疗过程中需要充分依据患者实际,考虑患者实际耐受性以及病变区域,选择科学的照射方法。相关学者^[14]在报道中针对周围型肺部肿瘤立体定向放疗中腹部加压对靶区位移以及边界情况影响,在研究过程中 CT 模拟定位时进行腹部加压 3DCT、4DCT、自由呼吸 4DCT 扫描,通过加压能够有效降低把区分为运动矢量情况,但是这种情况仅对全组肿瘤靶区而言,针对肺上叶,肺下叶等把区进行加压,能够发现靶区三维运动矢量有所增加,这一情况说明通过腹部加压能够进一步实现患者呼吸模式调整,减少呼吸以及运动对肿瘤患者照射治疗的影响。

4 照射治疗中相关注意事项

四维 CT 技术在肺部肿瘤采取立体定向治疗使用过程中需要站在患者角度,讲解该种治疗方式的优点以及该种治疗方法的原理,这样能够有效提高患者治疗积极性,减少患者对于自身疾病治疗的担忧感^[15]。除此之,在患者放射治疗过程中,需要配合临床护理工作,给予患者饮食指导,疼痛护理,皮肤管理,心理护理,用药指导等,这样才能从整体肺部肿瘤立体定向放射治疗质量,降低患者抵触情绪,更好更快帮助患者实现疾病预后。

5 结束语

综上所述,将四维 CT 技术应用于肺部肿瘤立体定向放射治疗,能够有效提升放,减少对患者正常组织造成损伤,具有较高安全性以及放射精准性。治疗过程中积极配合科学临床护理工作,能够有效提高放射治疗效果,改善患者病情,利于患者疾病预后。

参考文献

[1] 陈梦,杨海华,顾婷郡,徐海玲,丁嘉佩,孟胤男,周超,王微,周苏娜.肺部肿瘤体部立体定向放疗的疗效及不良反应评估[J].中国现代医生,2021,59(26):24-29.

[2] 郑佳俊,翟振宇,孙丽.瓦里安高分辨率多叶准直器叶片位置误差对肺肿瘤立体定向放疗剂量学影响[J].中华放射肿瘤学杂志,2021,30(09):930-935.

[3] 郑晓丽,倪培赞,孙亚楠,叶柯,范诚诚,宋帅,杨洋,王楠,王晓辉,罗辉,葛红.肺寡转移瘤立体定向消融放疗的长期疗效观察[J].中华放射肿瘤学杂志,2021,30(04):343-347.

[4] 明学中,顾洁,王凤仪,张丝雨,孙丽,钱普东.单中心多靶点立体定向放射治疗技术在多发性肺转移瘤放疗中的位置偏差研究[J].肿瘤预防与治疗,2021,34(08):738-742.

[5] 李胜业,杨华.MRI 影像与 CT 影像融合探讨技术在局部晚期食管癌放疗靶区勾画中的应用效果[J].影像研究与医学应用,2021,5(17):76-77.

[6] 李丁丁,郑香,史利红,付敬华,张文艳.胸部磁共振弥散加权成像技术在肺癌精确放疗靶区勾画中的价值[J].河北医药,2020,42(14):2175-2177+2181.

[7] 韩晶晶,郭业松,牟忠德,翟振宇,蒋红兵,吴一凡,刘宝喜,张丝雨,叶峰.基于 4D-CT 呼吸门控技术的肝转移瘤放射治疗剂量学研究[J].中国医疗设备,2020,35(12):24-28+20.

[8] 柏晗,夏耀雄,刘旭红,陈飞虎,郝佳文,朱思瑾,李一江.胸部肿瘤放疗中呼吸运动对偏心处点剂量和面剂量的影响[J].肿瘤预防与治疗,2020,33(09):753-759.

[9] 陈梦,杨海华,顾婷郡,徐海玲,丁嘉佩,孟胤男,周超,王微,周苏娜.肺部肿瘤体部立体定向放疗的疗效及不良反应评估[J].中国现代医生,2021,59(26):24-29.

[10] 徐文才,郭雷鸣,崔莹莹,刘晓,蒋月,葛红.肺部立体定向放疗对外周血淋巴细胞的影响[J].中国癌症杂志,2020,30(12):1013-1016+1048.

[11] 张珊文,马惠民,邢硕,徐博,刘长青,张淑惠.局部放疗对肿瘤患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J].1993,13(2):86-88.

[12] 詹文明,邱小平.四维 CT 技术在肺部肿瘤患者立体定向放射治疗中的应用效果[J].医疗装备,2018,31(20):23-24.

[13] 周玫娟,李桂英,陈雨娜.三维和四维锥形束 CT 在肝癌立体定向放疗中的靶区定位[J].基因组学与应用生物学,2020,39(09):4333-4338.

[14] 戚元俊,李建彬,张英杰,邵倩,刘希军,李奉祥,王金之,李振祥,王伟.基于四维 CT 探讨腹部加压对周围型肺部肿瘤立体定向放疗靶区位移及外扩边界的影响[J].中华放射医学与防护杂志,2021,41(02):134-139.

[15] 黄碧芳.立体定向放射外科治疗乳腺癌脑转移瘤患者的护理体会[J].宜春学院学报,2020,42(12):86-89.

(上接第 196 页)

[6] 谢诚,叶静,缪丽燕.61 例心力衰竭患者血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲缬沙坦的应用分析[J].中国药房,2019,30(8):1124-1127.

[7] 孙菊云,高方.血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素转化酶抑制剂在老年缺血性心脏病患者中的疗效及安全性[J].中国医师进修杂志,2020,43(2):163-166.

[8] 李志家,李佩仪.血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素转化酶抑制剂在老年缺血性心脏病患者中的效果分析[J].中国社区医师,2021,37(19):23-24.

[9] 姜丽,乔延国,刘明贺.血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂对心力衰竭患者心功能及 B 型利钠肽、一氧化氮表达的影响[J].中华保健医学杂志,2020,22(1):30-33.

[10] 吴金春,苏晓灵,李卫,等.脑啡肽酶抑制剂与血管紧

张素受体拮抗剂在心力衰竭患者中的应用对比研究[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(1):64-67,73.

[11] 鲍如意,胡铭,刘建巍,等.血管紧张素受体拮抗剂脑啡肽酶抑制剂对心力衰竭患者肾功能的影响[J].临床心血管病杂志,2021,37(8):700-705.

[12] 郭鑫鑫,常冰.血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂治疗射血分数中间值心力衰竭的疗效分析[J].心肺血管病杂志,2021,40(1):21-23,28.

[13] 许国卿,司婧媛,于海波,等.血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂对心力衰竭患者心脏逆重构疗效分析[J].临床军医杂志,2020,48(11):1268-1270,1274.

[14] 李志家,李佩仪.血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂对心力衰竭患者心功能和 B 型利钠肽的影响观察[J].中国现代药物应用,2021,15(12):176-178.