



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.016

· 论著 ·

# 全部正常窦性心搏 RR 间期标准差联合氨基末端脑钠肽前体对心功能不全患者呼吸机撤离结局的预测价值

郭敏 李炬带

**【摘要】 目的** 探讨自主呼吸试验(SBT)期间全部正常窦性心搏 RR 间期标准差(SDNN)联合 SBT 前 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)预测心功能不全患者呼吸机撤离(简称撤机)结局的价值。**方法** 纳入 2016 年 1 月 1 日~2018 年 12 月 31 日入住我科需行机械通气的心功能不全患者,按常规撤机方法撤机拔管,在 SBT 前检测 NT-proBNP 水平,在 SBT 期间监测 SDNN。依据撤机结局将患者分为撤机成功组和撤机失败组。比较两组患者 SBT 期间 SDNN 和 SBT 前 NT-proBNP 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 SBT 期间 SDNN、SBT 前 NT-proBNP 及二者联合后预测心功能不全患者撤机失败的价值。**结果** 115 例心功能不全患者中有 36 例撤机失败,撤机失败率为 31.3%。撤机失败组患者 SBT 前 NT-proBNP 水平高于撤机成功组,SBT 期间 SDNN 低于撤机成功组( $P$  均  $<0.001$ )。ROC 曲线分析结果显示,SBT 期间 SDNN、SBT 前 NT-proBNP 联合预测心功能不全患者撤机失败的 ROC 曲线下面积明显高于单一指标( $P < 0.05$ )。**结论** SBT 期间 SDNN 是预测心功能不全患者撤机结局的敏感指标,其与 SBT 前 NT-proBNP 联合后可进一步提高预测心功能不全患者撤机结局的效能。

**【关键词】** 全部正常窦性心搏 RR 间期标准差; 氨基末端脑钠肽前体; 心功能不全; 呼吸机撤离

呼吸机撤离(简称撤机)是重症监护室(ICU)工作中的重要挑战之一,确定撤机时机在临床上非常重要,临床医生要在避免延迟撤机和过早撤机导致撤机失败之间找到一个平衡点,因为二者均会增加患者并发症的发生率和机械通气时间,并导致预后不佳。研究显示,即便符合撤机标准并顺利通过自主呼吸试验(SBT)的患者,仍存在 10%~20% 的撤机失败率,潜在的心功能不全可能是撤机失败最常见的原因之一<sup>[1-2]</sup>。慢性心功能不全患者撤机失败率高达 42.2%<sup>[3]</sup>。本研究主要通过前瞻性观察评价 SBT 期间全部正常窦性心搏 RR 间期标准差(SDNN)联合 SBT 前氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)预测心功能不全患者呼吸机撤离结局的能力。

## 对象与方法

### 1. 对象:纳入 2016 年 1 月 1 日~2018 年 12 月 31 日

基金项目:广东省中山市科技攻关医学计划项目(2016B1084)

作者单位:528415 广东中山,南方医科大学附属小榄医院重症监护室

通讯作者:李炬带,E-mail:oldcat69@163.com

入住我科需行机械通气的心功能不全患者。纳入标准:(1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》<sup>[4]</sup>中关于心功能不全的诊断标准,通过心脏超声进一步确认;(2)治疗后符合撤机拔管条件<sup>[5]</sup>;(3)首次进行 SBT。排除标准:(1)非窦性心律、病态窦房结综合征、房室传导阻滞、糖尿病、甲状腺功能亢进、1 周内服用抗心律失常药物及其他影响自主神经功能药物患者;(2)肾功能不全患者,由于 NT-proBNP 的清除部分通过肾脏,血肌酐水平对 NT-proBNP 结果有影响<sup>[6]</sup>;(3)在院外带气管插管或拔管失败患者。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

2. 方法:入组患者入 ICU 时检测左心室射血分数(LVEF)和 NT-proBNP 水平。经治疗后符合撤机拔管条件的患者按照常规撤机方法撤机拔管。SBT 前检测 NT-proBNP 并行动脉血气分析,然后进行 30 min SBT [压力支持模式:支持压力(PS):5 cmH<sub>2</sub>O,呼气末正压(PEEP):0 cmH<sub>2</sub>O,吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>):40%]。在 SBT 期间使用动态心电图仪(康泰医疗公司生产的 TLC4000)记录患者心电情况,获取心率变异性(HRV)

时域参数 SDNN。监测 SBT 前及 SBT 后 15 min、30 min 的心率(HR)、血压(Bp)、血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)、呼吸频率(f), SBT 停止时行动脉血气分析。观察患者是否耐受 SBT, 耐受标准需同时满足以下 3 项<sup>[5]</sup>: (1) 动脉血气指标 FiO<sub>2</sub> ≤ 40%, SpO<sub>2</sub> ≥ 90%, PaO<sub>2</sub> ≥ 60 mmHg, pH ≥ 7.32, PaCO<sub>2</sub> 增加 ≤ 10 mmHg; (2) 血流动力学指标稳定(心率 ≤ 140 次/分、改变 < 20%; 90 mmHg ≤ 收缩压 ≤ 180 mmHg、改变 < 20%, 无需用血管活性药物); 呼吸(f ≤ 35 次/分、改变 < 50%); (3) 无精神状态的改变(如出现嗜睡、昏迷、兴奋、焦虑), 无出汗和呼吸做功增加(辅助呼吸肌做功或出现矛盾呼吸)。耐受 SBT 的患者撤机拔管; 不耐受 SBT 的患者则视为撤机失败, 继续行机械通气, 积极查找并去除失败原因, 逐步撤机拔管。撤机失败标准: (1) 不耐受 SBT; (2) 撤机拔管后 48 h 内再插管和恢复机械通气; (3) 撤机拔管后 48 h 内使用无创呼吸机辅助呼吸; (4) 撤机拔管后 48 h 内患者死亡。机械通气时间为患者在 ICU 住院期间所有使用呼吸机的天数, 包括撤机拔管后 48 h 内再插管机械通气和(或)使用无创呼吸机辅助呼吸的天数。住 ICU 时间为入 ICU 至离开 ICU 的天数。

3. 统计学处理: 应用 Medical 软件和 SPSS 17.0 软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 SBT 期间 SDNN、SBT 前 NT-proBNP 及二者联合预测心功能不全患者撤机失败的能力。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

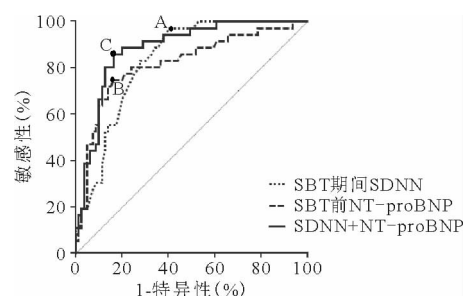
## 结 果

1. 基本情况: 共 115 例心功能不全患者入选本研究, 撤机成功 79 例(撤机成功组), 撤机失败 36 例(撤机失败组, 其中不耐受 SBT 12 例, 再插管恢复机械通气 18 例, 使用无创呼吸机辅助呼吸 6 例), 撤机失败

率为 31.3% (36/115), SBT 通过后撤机拔管失败率为 20.9% (24/115)。

2. 两组患者临床资料比较: 撤机失败组患者急性生理与慢性健康状况 II (APACHE II) 评分、机械通气时间、住 ICU 时间及 SBT 前 NT-proBNP 水平均高于撤机成功组, SBT 期间 SDNN 低于撤机成功组 ( $P < 0.05$ )。而两组患者的性别、年龄、病因、入 ICU 时 LVEF 及 NT-proBNP 水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

3. SBT 期间 SDNN、SBT 前 NT-proBNP 及二者联合预测心功能不全患者撤机失败的效能比较: ROC 曲线分析结果显示, 二者联合预测心功能不全患者撤机失败的 ROC 曲线下面积 (AUC) 明显高于单一指标 ( $P < 0.05$ )。见图 1 和表 2。



注: A 点为 SBT 期间 SDNN 预测的截断值 105 ms; B 点为 SBT 前 NT-proBNP 预测的截断值 1 078 pg/ml; C 点为 SBT 期间 SDNN + SBT 前 NT-proBNP 预测的截断值 30.8%

图 1 SBT 期间 SDNN、SBT 前 NT-proBNP 及二者联合预测心功能不全患者撤机失败的 ROC 曲线

## 讨 论

目前呼吸机已被广泛用于临床, 并取得较好的疗效, 一旦导致机械通气的病因好转或祛除应尽早撤机拔管。但撤机不仅增加左心室前后负荷, 还会引起左心室收缩和舒张功能障碍, 因此, 撤机对心脏而言是一次运动负荷试验<sup>[7]</sup>, 心脏能否耐受突然增加的负荷成为影响撤机结局的重要因素<sup>[8]</sup>。心功能不全患者更

表 1 两组患者临床资料比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病因[例,(%)]			
				冠心病	高血压心脏病	肺源性心脏病	其他心脏病
撤机成功组	79	45/34	73(68,78)	29(36.7)	17(21.5)	27(34.2)	6(7.6)
撤机失败组	36	20/16	73(66,83)	10(27.8)	5(13.9)	17(47.2)	4(11.1)
χ <sup>2</sup> /Z 值		0.020	-0.244			2.786	
P 值		0.888	0.807			0.426	

组别	例数	APACHE II 评分(分)	入 ICU 时 LVEF(%)	入 ICU 时 NT-proBNP (pg/ml)	机械通气时间 (天)	住 ICU 时间 (天)	SBT 期间 SDNN (ms)	SBT 前 NT-proBNP (pg/ml)
撤机成功组	79	18(15,23)	55(48,60)	1 668(415,5 214)	4.00(1.00,6.00)	6.00(3.00,9.00)	110(98,119)	684(456,932)
撤机失败组	36	23(19,25)	53(49,59)	2 656(1 431,4 484)	7.00(4.25,11.00)	9.50(6.00,13.00)	92(86,98)	1 629(1 030,1 983)
χ <sup>2</sup> /Z 值		-2.428	-1.043	-1.662	-4.839	-3.242	-5.736	-5.494
P 值		0.015	0.297	0.097	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

表 2 SBT 期间 SDNN、SBT 前 NT-proBNP 及二者联合预测心功能不全患者撤机失败的效能比较

指标	AUC(95% CI)	截断值	敏感性	特异性	Z 值	P 值
SBT 期间 SDNN	0.834(0.753 ~ 0.897)	105 ms	97.2%	59.5%	2.064 <sup>a</sup>	0.039 <sup>a</sup>
SBT 前 NT-proBNP	0.820(0.738 ~ 0.886)	1 078 pg/ml	75.0%	83.5%	2.310 <sup>b</sup>	0.021 <sup>b</sup>
SBT 期间 SDNN + SBT 前 NT-proBNP	0.884(0.811 ~ 0.936)	30.8%	86.1%	83.5%	—	—

注:<sup>a</sup>:SBT 期间 SDNN 与 SBT 期间 SDNN + SBT 前 NT-proBNP 比较的统计值;<sup>b</sup>:SBT 前 NT-proBNP 与 SBT 期间 SDNN + SBT 前 NT-proBNP 比较的统计值

易引发撤机相关性心力衰竭<sup>[3]</sup>。撤机相关性心力衰竭的发生机制包括以下方面<sup>[9]</sup>:(1)撤机时患者从机械通气转为自主呼吸,呼吸功增加引起全身氧需求增加,导致心脏做功及心肌氧耗增加,使心肌缺血风险升高,尤其是对于冠心病患者。(2)撤机时患者胸腔内压由正压转为负压,静脉回流压力梯度升高引起回心血量增加,容易诱发心源性肺水肿;自主吸气时,胸腔内压下降引起左心室舒张末期跨壁压增加,导致左心室后负荷增加。(3)撤机过程还可引起交感神经兴奋导致儿茶酚胺释放,外周血管收缩,从而增加左心室后负荷;外周血管收缩还引起回心血量增加,导致心源性肺水肿的风险增加;交感神经张力增加引起冠状动脉收缩及心动过速导致心肌缺血。左心室后负荷增加引起左心室射血分数明显下降,进而导致心力衰竭。心肌缺血引起心肌收缩和舒张功能障碍也会导致心力衰竭。

HRV 是指逐次心搏间期之间的差异,其产生于心脏自主神经系统对窦房结自主节律性的调节<sup>[10]</sup>,是一项定量判断自主神经功能和心肺交换作用的无创指标。其中 SDNN 反映总体心率变异的大小,即自主神经对心率、心律的总调控,SDNN 减小反映迷走神经活力降低和(或)交感神经活力增高<sup>[11-12]</sup>。心力衰竭患者不仅存在交感神经活性增强,还同时存在迷走神经张力降低,且迷走神经受损更重,交感神经张力则相对占优势<sup>[13]</sup>。心功能不全患者 HRV 降低的程度与心功能分级呈负相关,随着心力衰竭程度加重,SDNN 下降越明显,且随着 LVEF 下降,SDNN 亦下降<sup>[11,14]</sup>。因此,SDNN 越低,心力衰竭程度越重,越容易引起撤机失败。有研究发现,SBT 时 HRV 降低与撤机拔管失败明显相关<sup>[15-16]</sup>。本研究结果显示,SBT 期间 SDNN 预测心功能不全患者撤机失败的 AUC 为 0.834,敏感性为 97.2%,表明 SBT 期间 SDNN 预测心功能不全患者撤机失败有一定的准确性,且敏感性较高。

NT-proBNP 主要由左心室分泌,其释放同时受到压力和容量两种因素影响,当左心室舒张末期压力和左心室容积增大时,血浆 NT-proBNP 水平快速升高。多项研究表明,NT-proBNP 可作为反映心脏功能的生化标志物<sup>[17-18]</sup>,NT-proBNP 水平随纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级增高而升高,并与 LVEF 呈负相关<sup>[19-20]</sup>。因

此,SBT 前 NT-proBNP 水平可间接反映患者 SBT 前的心功能水平。有研究结果显示,机械通气患者 SBT 前的 NT-proBNP 水平对撤机结局具有一定预测价值<sup>[21]</sup>。本研究中,SBT 前 NT-proBNP 预测心功能不全患者撤机失败的 AUC 为 82.0%,与既往研究结果基本一致。

本研究结果显示,SBT 期间 SDNN 预测心功能不全患者撤机失败的敏感性为 97.2%,特异性为 59.5%,表明 SBT 期间 SDNN 预测心功能不全患者撤机失败的敏感性较高,但存在特异性较低的缺点;而 SBT 前 NT-proBNP 预测心功能不全患者撤机失败的敏感性为 83.5%,敏感性为 75.0%,表明 SBT 前 NT-proBNP 预测心功能不全患者撤机失败的敏感性较高,但敏感性偏低。由此可见,SBT 期间 SDNN 是预测心功能不全患者撤机失败的敏感性指标,SBT 前 NT-proBNP 是预测心功能不全患者撤机失败的特异性指标,二者具有一定的互补性。本研究中,SBT 期间 SDNN 联合 SBT 前 NT-proBNP 预测心功能不全患者撤机失败的 AUC 为 0.884,均高于单一指标的预测能力,且二者联合后具有更佳的敏感性和特异性,因此,将二者进行联合能更好地预测心功能不全患者的撤机结局。此外,SDNN 检测操作简单、可重复性强、无创,且在患者床边即可完成;而 NT-proBNP 标本取样简单,稳定性好,其检测方法快速、简便,具有一定的临床实用性和可操作性。

本研究存在以下不足:(1)病例数相对较少,需多中心、大样本的临床研究进一步验证;(2)仅应用了 HRV 中的 SDNN 参数作为预测指标,而应用 HRV 中其他参数[如每 5 min 窦性 RR 间期均值的标准差(SDANN)、所有邻近窦性 RR 间期长度差异平方均值的平方根(RMSSD)、50 ms 间隔以上临近周期的比例(PNN50)、总频谱(TF)、高频带(HF)、低频带(LF)、极低频带(VLF)]作为预测指标是否具有更好的临床价值有待进一步研究验证。

综上所述,SBT 期间 SDNN 是预测心功能不全患者撤机结局的敏感指标,与 SBT 前 NT-proBNP 联合后可进一步提升其预测效能,有助于预测心功能不全患者撤机结局、及早采取干预措施提高此类患者撤机成功率及改善其预后,具有一定的临床应用价值。

## 参 考 文 献

[1] Thille AW, Harrois A, Schortgen F, et al. Outcomes of extubation failure

in medical intensive care unit patients[J]. Crit Care Med, 2011, 39 (12): 2612-2618.

[2] Thille AW, Cortés-Puch I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU[J]. Curr Opin Crit Care, 2013, 19(1): 57-64.

[3] 刘火根, 顾凌, 施云弟, 等. 神经通气耦联指数联合 B 型钠尿肽对慢性心力功能不全患者撤机的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(9): 790-795.

[4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 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): 98-122.

[5] 中华医学会重症医学分会. 机械通气临床应用指南(2006)[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(2): 65-72.

[6] 陈琦玲, 刘梅颜, 胡大一. 老年心力衰竭患者血浆脑钠肽与 N 末端 B 型钠尿肽影响因素的探讨[J]. 中华老年医学杂志, 2010, 29(1): 27-29.

[7] Gerbaud E, Erickson M, Grenouillet-delacré M, et al. Echocardiographic evaluation and N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement of patients hospitalized for heart failure during weaning from mechanical ventilation[J]. Minerva Anesthesiol, 2012, 78(4): 415-425.

[8] 史克洁, 施乾坤, 穆心苇. 脑钠肽对机械通气患者撤机的指导意义[J]. 医学综述, 2016, 22(8): 1530-1533.

[9] 龚志晶, 王伯丽, 徐海博, 等. 机械通气患者脱机相关性心力衰竭研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(22): 94-97.

[10] 周维娜, 戚平平, 孙运波. 咪达唑仑与异丙酚目标镇静对 ICU 机械通气患者心率变异性的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(13): 36-38.

[11] 冒新亚, 姜亚飞. 慢性充血性心力衰竭患者心率变异性的分析[J]. 吉林医学, 2011, 32(5): 873-875.

[12] 刘群威, 林新, 刘胜宝, 等. 老年、中度原发性高血压患者左心室

舒张功能与自主神经功能的关系[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(9): 606-609.

[13] 富路, 池洪杰. 心率变异性的应用及评价[J]. 中国实用内科杂志, 2001, 21(5): 269-271.

[14] 李德祥, 何自珍, 刘正旺. 慢性心力衰竭患者心率变异性与心功能的相关性及临床意义[J]. 安徽医药, 2010, 14(1): 81-83.

[15] Huang CT, Tsai YJ, Lin JW, et al. Application of heart-rate variability in patients undergoing weaning from mechanical ventilation[J]. Crit Care, 2014, 18(1): R21.

[16] Seely AJ, Bravi A, Herry C, et al. Do heart and respiratory rate variability improve prediction of extubation outcomes in critically ill patients? [J]. Crit Care, 2014, 18(2): R65.

[17] 尹坤, 张武, 向睿. 血清可溶性 ST2 在慢性心力衰竭急性失代偿早期诊断和近期预后评估中的作用[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(4): 250-253.

[18] 祖晓麟, 曾玉杰, 张锋, 等. 重组人脑钠肽对老年急性心肌梗死行急诊介入术后并发急性左心衰竭患者预后的影响[J]. 中国医药, 2018, 13(8): 1141-1144.

[19] 詹文锋, 黄俊, 陈纯波, 等. N-端脑利钠肽前体在重症患者充血性心力衰竭中的应用价值[J]. 广东医学, 2011, 32(23): 3094-3096.

[20] 韦超科, 江波, 武志峰. N 端脑利钠肽前体与慢性心力衰竭患者心功能分级和早期预后的关系[J]. 广西医学, 2015, 37(5): 680-682.

[21] 李山峰, 吴璟奕, 邹雅茹, 等. 氮末端脑钠肽前体对机械通气撤机的预测价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(3): 334-337.

(收稿日期: 2019-08-26)

(本文编辑: 周三凤)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.017

## • 论著摘要 •

# 麝香通心滴丸对急性心肌梗死大鼠心脏电生理的影响

周纪宁 穆晓春 王芳 左进

【关键词】 麝香通心滴丸; 急性心肌梗死; 心脏电生理

随着我国步入老龄化社会及冠心病发病率的上升, 心律失常患者数量亦逐年增加<sup>[1]</sup>。目前, 心律失常主要采取药物治疗。自 1981 年上海市卫生局批准麝香通心滴丸临床试用以来, 其在临床广泛使用并在心血管疾病治疗方面取得了良好的疗效。麝香通心滴丸主要由人工麝香、苏合香脂、蟾酥、人工牛黄、人参提取物、肉桂、合成冰片组成, 具有益气通脉和活血化瘀等功效<sup>[2]</sup>。麝香通心滴丸改善心肌缺血、增加心肌血流灌注的作用已得到充分证明, 且广泛应用于冠心病心绞痛及心肌梗死(MI)的治疗中<sup>[3]</sup>。长期服用麝香通心滴丸可有效降低心绞痛的发作频率, 硝酸甘油消耗量平均下降 34.4%<sup>[4]</sup>。我们通过探讨麝香通心滴丸对 MI 大鼠心脏电生理的影响, 进一步阐述其治疗心律失常的作用机理, 为临床合理用药提供依据。

## 材料与方法

1. 材料: 雄性 SD 大鼠 24 只, 体质量 200~250 g, 由武汉大学

动物实验中心提供。电生理指标的测量均采用 PowerLab 放大器记录和 LabChart7.0 软件分析。麝香通心滴丸购于内蒙古康恩贝药业有限公司圣龙分公司(国药准字 Z20080018, 规格: 35 mg)。

## 2. 方法

(1) 模型制作: 所有大鼠分为 3 组: MI 组、假手术组(Sham 组)、麝香通心滴丸 + MI 组(SX 组), 每组各 8 只。MI 组和 SX 组大鼠 MI 模型制作方法: 采用 10% 水合氯醛以 3 ml/kg 的剂量腹腔注射麻醉大鼠, 呼吸机辅助呼吸并记录 II 导联心电图。暴露心脏后, 在肺动脉圆锥与左心耳交界稍下 2~3 mm 处结扎左冠状动脉前降支, 以心尖部变白、搏动减弱且心电图出现 ST 段弓背向上抬高为 MI 模型制作成功。Sham 组大鼠只在肺动脉圆锥与左心耳交界稍下 2~3 mm 处穿线而不结扎。术后 3 天内肌肉注射青霉素 80 万单位预防感染。其中 SX 组大鼠术后用麝香通心滴丸溶液(15 mg/ml, 每只大鼠 5 ml)灌胃 28 天, MI 组和 Sham 组大鼠用生理盐水(每只大鼠 5 ml)灌胃 28 天。

(2) 心脏电生理指标检测: 给药结束后, 于大鼠腹腔内注入 5 mg/kg 肝素钠, 腹腔麻醉后取出心脏, 移至 Langendorff 灌注装