



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.018

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.018

· 论著摘要 ·

重组人脑利钠肽联合比索洛尔对急性心肌梗死患者白细胞介素-17/白细胞介素-23 炎症轴、线粒体功能的影响

杨艳妮 刘聪龙 奚春艳 常秀红 张建婷

[摘要] **目的** 探讨重组人脑利钠肽(rhBNP)联合比索洛尔在急性心肌梗死(AMI)患者中的应用效果。**方法** 将行经皮冠状动脉介入术(PCI)的AMI患者90例随机分为A、B、C三组,每组各30例。3组患者均给予常规治疗,A组给予rhBNP联合比索洛尔,B组给予rhBNP,C组给予比索洛尔。比较3组患者一般临床资料、治疗前后实验室检查指标、白细胞介素(IL)-17/IL-23炎症轴(IL-17、IL-23)、线粒体功能[白细胞端粒长度(LTL)、线粒体基因拷贝数(mtDNA-CN)]及超声心动图参数、不良反应及不良心血管事件(MACE)发生率。**结果** 3组患者治疗前、治疗后1个月及治疗后3个月N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)、IL-17、IL-23水平及左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室舒张末期容积(LVEDV)均依次降低,LTL、mtDNA-CN水平及左心室射血分数(LVEF)均依次升高($P < 0.05$)。与同期治疗后1个月及3个月比较,A组、B组及C组NT-proBNP水平均依次升高;B组和C组LTL、mtDNA-CN水平及LVEF均低于同期A组,IL-17、IL-23水平及LVESV、LVEDV均高于同期A组($P < 0.05$)。3组患者不良反应及MACE发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** rhBNP联合比索洛尔治疗PCI后AMI患者效果安全可靠,可调节IL-17/IL-23炎症轴及线粒体功能,减轻炎症及氧化应激反应,恢复心功能。

[关键词] 重组人脑利钠肽; 比索洛尔; 急性心肌梗死; 炎症轴; 线粒体功能

[中图分类号] R972 **[文献标识码]** A

急性心肌梗死(AMI)是冠心病中的严重病理类型,经皮冠状动脉介入术(PCI)是有效治疗方式,12h内接受PCI可提升急救成功率,但因疾病复发引起致死、致残比率仍较高^[1-2]。PCI可迅速恢复患者冠状动脉血运,但不能完全纠正心肌重构,也无法改变病变诱因,术后患者仍面临心力衰竭、再发心肌梗死等病情严重进展的可能^[3],且AMI发生后会引起一系列炎症反应,白细胞介素(IL)-17/IL-23炎症轴是重要的炎症调节通路,在AMI病理进程中被异常激活,其被激活后可促进大量炎症因子释放,加剧心肌细胞损伤,参与心室重构。此外,线粒体是心肌细胞能量供应的核心细胞器,AMI发生后可引发心肌细胞能

量代谢紊乱,损伤线粒体结构及功能,加剧心肌细胞损伤。因此,有效减轻机体炎症反应、改善线粒体功能对AMI预后具有重要意义。比索洛尔是心力衰竭常用药物,可降低心肌耗氧、耗能,抑制心室重构;重组人脑利钠肽(rhBNP)可扩张冠状动脉,降低血管阻力,改善心肌缺血缺氧^[4-6]。但目前关于两者应用于AMI患者PCI后的研究较少,且对AMI患者IL-17/IL-23炎症轴及线粒体功能影响的研究尚不够深入。基于此,本研究尝试探讨rhBNP联合比索洛尔对AMI患者IL-17/IL-23炎症轴及线粒体功能的影响,为临床优化AMI治疗方案提供参考。

对象与方法

1. 对象:选取2020年2月~2022年3月本院急诊收治的接受PCI治疗的AMI患者90例,其中男52例、女38例,年龄57~77岁,平均年龄(67.74±3.32)岁。纳入标准:(1)临床确诊

基金项目:河北省卫生健康委员会科研基金资助项目(20232059)

作者单位:075000 河北省张家口市第一医院心血管内科(杨艳妮、奚春艳、常秀红),冠心病ICU(刘聪龙、张建婷)

[8] 魏寒松,王永宁,陈曼萍. 尿路感染中病原体致病因素的研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2021,41(4):322-326.

[9] Behzadi P. Classical chaperone-usher (CU) adhesive fimbriae; uropathogenic Escherichia coli (UPEC) and urinary tract infections (UTIs) [J]. Folia Microbiol, 2020, 65(1):45-65.

[10] Wai HA, Lord J, Lyon M, et al. Blood RNA analysis can increase clinical diagnostic rate and resolve variants of uncertain significance [J]. Genet Med, 2020, 22(6):1005-1014.

[11] Radziwon A, Arno G, Wheaton DK, et al. Single-base substitutions in the CHM promoter as a cause of choroideremia [J]. Hum Mutat, 2017, 38(6):704-715.

[12] Wright CF, Quaife NM, Ramos-Hernández L, et al. Non-coding region

variants upstream of MEF2C cause severe developmental disorder through three distinct loss-of-function mechanisms [J]. Am J Hum Genet, 2021, 108(6):1083-1094.

[13] 金磊,翁迎峰,汪玉洁,等. 血管内皮生长因子基因3'非翻译区多态性在缺血性脑卒中的作用及其机制研究[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(1):55-59.

[14] 刘石琳,彭栋,陈鹏,等. 核磷蛋白1与Runt相关转录因子1基因共突变对非急性早幼粒细胞白血病型急性髓系白血病患者化疗疗效及预后的影响[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(10):688-691.

(收稿日期:2024-04-08)

(本文编辑:余晓曼)

为前壁 AMI^[7]; (2) 首次发病就诊并接受 PCI 治疗; (3) 发病至入院时间 ≤ 12 h; (4) 合并急性心力衰竭; (5) 依从性良好。排除标准: (1) 存在精神病史; (2) 合并其他影响心脏功能的疾病; (3) 合并血液动力学不稳定; (4) 合并重要器官功能障碍; (5) 合并恶性肿瘤; (6) 存在凝血、免疫功能障碍; (7) 自愿退出研究。按照随机数字表法将所有患者分为 A 组、B 组和 C 组, 每组各 30 例。本研究已获得我院伦理委员会批准(2022061), 所有患者及家属均知情同意。

2. 方法

(1) 治疗方案: 3 组患者均在急诊接受 PCI 治疗, 对症给予规范化治疗。A 组患者术后给予 rhBNP 联合富马酸比索洛尔片治疗; rhBNP 用量根据患者血压情况调整, 收缩压 < 120 mmHg 时 0.007 5 μg · kg⁻¹ · min⁻¹ 静脉滴注; 收缩压 ≥ 120 mmHg 时 1.5 μg/kg 静脉滴注; 使用时间均 ≥ 72 h。待患者度过危险期后, 口服富马酸比索洛尔片 5 mg 每日 1 次, 根据患者心率调节用量, 心率 < 55 次/min 时减少药量或停止用药。B 组患者术后给予 rhBNP 治疗, 方法同 A 组。C 组患者术后给予比索洛尔治疗, 方法同 A 组。3 组患者均治疗 3 个月。

(2) 观察指标: ①一般临床资料, 包括性别、年龄、合并症、发病至入院时间。②治疗前后实验室检查指标及超声心动图参数: 治疗前(入院即刻)、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月取患者空腹静脉血 5 ml, 离心取血浆以酶联免疫吸附法检测 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 水平, 取血清以酶联免疫吸附法检测 IL-17、IL-23 水平, 以分光光度法测定超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 水平; 取全血以全血基因组 DNA 快速提取试剂盒提取 DNA, 采用 qPCR 试剂盒检测白细胞端粒长度 (LTL)、线粒体基因拷贝数 (mtDNA-CN)。超声心动图参数包括左心室收缩末期容积 (LVESV)、左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期容积 (LVEDV) 水平。③不良反应发生情况: 记录 3 组患者住院期间及治疗后 3 个月内出现的不良心血管事件 (MACE), 并统计不良反应发生情况。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 两两比较采用方差分析。计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

结 果

1.3 组患者一般临床资料比较: 3 组患者一般临床资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者一般临床资料比较 [例, (%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	发病至 入院时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	合并症	
					高血压	高脂血症
A 组	30	17/13	67.38 ± 3.27	6.57 ± 1.83	10(33.33)	8(26.67)
B 组	30	19/11	68.11 ± 3.58	6.38 ± 1.46	11(36.67)	5(16.67)
C 组	30	16/14	67.72 ± 3.02	6.23 ± 1.94	13(43.33)	7(23.33)
χ^2/t 值		0.638	0.368	0.283	0.662	0.900
<i>P</i> 值		0.727	0.693	0.754	0.718	0.638

2.3 组患者治疗前后实验室检查指标及超声心动图参数比较: 3 组患者治疗前 NT-proBNP 水平、超声心动图参数、IL-17/IL-23 炎症轴及线粒体功能比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组患者治疗前、治疗后 1 个月及治疗后 3 个月 NT-proBNP、IL-17、IL-23 水平及 LVESV、LVEDV 均依次降低, LTL、mtDNA-CN 水平及 LVEF 均依次升高 ($P < 0.05$)。与同期治疗后 1 个月及 3 个月比较, A 组、B 组及 C 组 NT-proBNP 水平均依次升高; B 组和 C 组 LTL、mtDNA-CN 水平及 LVEF 均低于同期 A 组, IL-17、IL-23 水平及 LVESV、LVEDV 均高于同期 A 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

3.3 组患者不良反应及 MACE 发生率比较: 3 组患者中均无失访病例, 3 组患者不良反应及 MACE 发生率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

讨 论

PCI 可迅速改善 AMI 患者心肌缺血, 恢复其收缩、扩张功能, 但研究指出, 术后仍需有效药物预防心室重构, 促进心功能恢复。本研究联合比索洛尔与 rhBNP, 结果显示治疗后 1 个月、3 个月 A 组 LTL、mtDNA-CN 水平及超声心动图参数改善程度均大于 B 组、C 组, 与郑则辉等^[8] 研究观点存在相似之处, 提示联合用药效果优于单一用药。分析可能原因为: rhBNP 可作用于血管平滑肌, 促使血管恢复舒张功能, 从而减轻动脉血运阻力, 促进冠状动脉血管再通, 急性期用药可及时恢复心肌供血,

表 2 3 组患者治疗前后实验室检查指标及超声心动图参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NT-proBNP (ng/L)	LVEF (%)	LVESV (ml)	LVEDV (ml)	IL-17 (ng/L)	IL-23 (ng/L)	LTL (ng/L)	mtDNA-CN (ng/L)
A 组	治疗前	1 850.02 ± 456.62	45.52 ± 4.46	45.92 ± 5.46	98.98 ± 12.78	598.24 ± 145.52	558.86 ± 128.31	0.57 ± 0.22	0.46 ± 0.24
	治疗后 1 个月	620.21 ± 125.56 ^a	48.65 ± 4.82 ^a	40.42 ± 4.42 ^a	82.99 ± 8.87 ^a	381.12 ± 85.98 ^a	368.03 ± 84.47 ^a	0.71 ± 0.24 ^a	0.60 ± 0.23 ^a
	治疗后 3 个月	408.41 ± 99.27 ^{ab}	51.52 ± 4.78 ^{ab}	35.32 ± 3.68 ^{ab}	72.64 ± 7.03 ^{ab}	204.45 ± 58.67 ^{ab}	189.95 ± 55.36 ^{ab}	0.92 ± 0.31 ^{ab}	0.79 ± 0.30 ^{ab}
B 组	治疗前	1 848.47 ± 458.11	44.74 ± 5.68	46.68 ± 4.79	100.01 ± 10.65	605.89 ± 147.73	563.27 ± 127.79	0.56 ± 0.24	0.50 ± 0.20
	治疗后 1 个月	908.86 ± 231.23 ^{ac}	45.96 ± 5.12 ^{ac}	44.42 ± 4.08 ^{ac}	90.92 ± 9.18 ^{ac}	442.21 ± 96.13 ^{ac}	426.68 ± 94.46 ^{ac}	0.60 ± 0.25 ^{ac}	0.53 ± 0.20 ^{ac}
	治疗后 3 个月	555.58 ± 101.13 ^{abc}	48.45 ± 5.03 ^{abc}	40.48 ± 4.36 ^{abc}	85.54 ± 8.89 ^{abc}	341.14 ± 78.89 ^{abc}	298.85 ± 60.64 ^{abc}	0.76 ± 0.26 ^{abc}	0.60 ± 0.29 ^{abc}
C 组	治疗前	1 845.79 ± 457.74	44.34 ± 4.75	46.43 ± 4.95	99.52 ± 11.81	607.65 ± 146.65	552.73 ± 126.68	0.53 ± 0.26	0.48 ± 0.23
	治疗后 1 个月	1 076.99 ± 234.42 ^{acd}	45.88 ± 4.03 ^{ac}	43.77 ± 4.45 ^{ac}	91.11 ± 9.26 ^{ac}	443.34 ± 97.42 ^{ac}	428.00 ± 93.33 ^{ac}	0.64 ± 0.23 ^{ac}	0.54 ± 0.22 ^{ac}
	治疗后 3 个月	724.48 ± 110.48 ^{abcd}	48.23 ± 4.89 ^{abc}	39.39 ± 4.79 ^{abc}	84.33 ± 8.46 ^{abc}	342.29 ± 77.74 ^{abc}	299.53 ± 59.72 ^{abc}	0.74 ± 0.28 ^{abc}	0.62 ± 0.27 ^{abc}

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与同组治疗后 1 个月比较, ^b $P < 0.05$; 与同期 A 组比较, ^c $P < 0.05$; 与同期 B 组比较, ^d $P < 0.05$

表 3 3 组患者不良反应及 MACE 发生率比较[例, (%)]

组别	例数	不良反应				MACE			
		疲倦	头晕	低血压	总发生率	心力衰竭	再发心肌梗死	严重心律失常	总发生率
A 组	30	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)	4(13.33)	0(0)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)
B 组	30	0(0)	0(0)	3(10.00)	3(10.00)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)	4(13.33)
C 组	30	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	5(16.67)	2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	5(16.67)
χ^2 值		0.577				1.450			
P 值		0.749				0.484			

挽救濒死心肌细胞^[9-10]。比索洛尔在患者病情稳定后使用能迅速到达病灶,可快速清除血管壁上的阻塞物质,畅通血管,改善心肌血流灌注^[11]。两者联合作用于不同时期可协同恢复病变血管结构和功能,减轻心功能损伤。研究已证实,AMI 病变、心肌缺血后再灌注及 PCI 创伤性术式均会加重动脉血管壁炎性损伤^[12-13],诱导大量炎性因子释放、聚集^[14]。其中 IL-17/IL-23 炎症轴具有重要调节作用,IL-23 与细胞核转录因子等多种炎性介质联合刺激 TH17 细胞活化,促使其大量合成并释放 IL-17,并在多途径作用下引起炎症级联反应,加重血管炎性损伤及应激反应,导致不良预后^[15]。学者张美成等^[16] 研究表明,肺部感染的慢性心衰患者 IL-17/IL-23 信号通路被激活,会进一步加重心功能损伤。实时监测 IL-17/IL-23 炎症轴相关因子对采取预见性措施以改善患者预后具有积极作用。本研究对此进行分析后发现,治疗后 3 组 IL-17、IL-23、SOD、MDA 均逐步改善,而 A 组改善幅度大于 B 组、C 组。比索洛尔在阻滞 β_1 受体的基础上,不影响 β_2 受体,选择性较高,可阻断细胞膜上环磷酸腺苷的表达,降低心室重构风险,缓解心肌损伤^[17]。吴媛媛等^[18] 的动物实验证实,比索洛尔预处理可介导细胞外信号调节激酶通路,抑制缺氧心肌细胞纤维化和凋亡。rhBNP 实际上是一种内源性 BNP,一方面可激活细胞促使其合成并分泌环单磷酸鸟苷,调节平滑肌舒张功能,降低心脏负荷,另一方面还能抑制神经激素过度释放,缓解血管痉挛,保护心肌组织^[19-20]。

本研究结果显示,与 C 组比较,治疗后 1 个月、3 个月 B 组血浆 NT-proBNP 水平均较低,提示 rhBNP 调节 NT-proBNP 水平更优。rhBNP 进入人体可直接发挥 BNP 生物学效应,作为代偿性保护因子,可抵抗心脏重塑、抑制心肌细胞纤维化,从而保护心肌组织,缓解损伤,减少 NT-proBNP 释放^[21]。

综上所述,rhBNP 与比索洛尔联合应用于 PCI 术后 AMI 患者可通过调节 IL-17/IL-23 炎症轴及线粒体功能,抑制心肌损伤,促进患者病情好转。但本研究样本量较少、随访时间短,未来可进一步开展多中心、大样本量研究以进行验证。

参 考 文 献

[1] Damluji AA, van Diepen S, Katz JN, et al. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2021, 144(2): e16-e35.
 [2] 孟晓雪, 赵晶, 江杂学, 等. 冠状动脉侧支循环建立情况对急性心肌梗死患者预后的影响[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(3): 206-208.
 [3] Hoole SP, Bambrough P. Recent advances in percutaneous coronary intervention[J]. Heart, 2020, 106(18): 1380-1386.
 [4] 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脏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.
 [5] 付玉红, 王晓月, 吴军魁, 等. 奥普利农联合冻干重组人脑利钠肽治疗重症监护病房重症心力衰竭患者的效果分析[J]. 中国医药,

2024, 19(4): 495-499.
 [6] 夏益, 李学龙, 乔凤婕, 等. 麝香保心丸联合重组人脑利钠肽治疗缺血性心力衰竭的效果观察[J]. 中华全科医学, 2023, 21(11): 1876-1879.
 [7] 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, 《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 710-725.
 [8] 郑则辉, 雷创杰. 注射用重组人脑利钠肽联合比索洛尔在充血性心力衰竭治疗中的疗效观察[J]. 心血管病防治知识, 2021, 11(18): 31-33.
 [9] Zhang Y, Zhang Y, Li X. Roles of small-dose recombinant human brain natriuretic peptide without bolus in Chinese older patients with septic cardiac dysfunction[J]. Eur Geriatr Med, 2019, 10(5): 721-726.
 [10] Zhu P. Meta-Analysis of the Effects of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptides on Left Ventricular Remodeling in Patients with Acute Myocardial Infarction[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 18(22): 8916791.
 [11] 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.
 [12] 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.
 [13] Zhang T, Hou D, He J, et al. Oxidative-Damaged Mitochondria Activate GABARAPL1-Induced NLRP3 Inflammasomes in an Autophagic-Exosome Manner after Acute Myocardial Ischemia[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 30(20): 7958542.
 [14] Al-Salam S, Kandhan K, Sudhadevi M, et al. Early Doxorubicin Myocardial Injury: Inflammatory, Oxidative Stress, and Apoptotic Role of Galectin-3[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 12479.
 [15] Zhuang YG, Chen YZ, Zhou SQ, et al. High plasma levels of pro-inflammatory factors interleukin-17 and interleukin-23 are associated with poor outcome of cardiac-arrest patients: a single center experience[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 170.
 [16] 张美成, 常丹阳, 王志方. 慢性心衰合并肺部感染患者 TLR7 和 IL-23 与 IL-17 信号通路及心脏功能[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(20): 3052-3056.
 [17] Kiuchi S, Hisatake S, Kabuki T, et al. Bisoprolol transdermal patch improves orthostatic hypotension in patients with chronic heart failure and hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2020, 42(6): 539-544.
 [18] 吴媛媛, 高元标, 洗笃标, 等. 比索洛尔预处理通过调控 ERK1/2 途径抑制缺氧/复氧诱导的心肌细胞凋亡和纤维化[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2430-2436.
 [19] Luo J, Zhang X, Dai Z, et al. Effect of recombinant human brain natriuretic peptide on urine volume, cardiac function and inflammatory markers in patients with acute heart failure[J]. Minerva Surg, 2022, 12(21): 123-125.
 [20] Luo JC, Zhang YJ, Huang DL, et al. Recombinant human brain natriuretic peptide ameliorates venous return function in congestive heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(4): 2635-2644.
 [21] Li KP, Zhang HY, Xu XD, et al. Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting CD4⁺ T Cell Proliferation via PI3K/AKT/mTOR Pathway Activation[J]. Cardiovasc Ther, 2020, 12(20): 1389312.

(收稿日期: 2024-07-11)

(本文编辑: 高婷)