

## 维生素B<sub>6</sub>对围生期心肌病患者疗效及相关指标的影响<sup>Δ</sup>

张兴平<sup>1\*</sup>,王正中<sup>2</sup>(1.重庆市第三人民医院,重庆 400014;2.重庆市黔江中心医院,重庆 409000)

中图分类号 R542.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)30-4203-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.30.09

**摘要** 目的:探讨维生素B<sub>6</sub>对围生期心肌病(PPCM)患者疗效及相关指标的影响。方法:64例PPCM患者随机分为对照组(32例)和观察组(32例)。对照组患者给予利尿药、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药、β受体阻滞药、洋地黄、低分子肝素等常规治疗。观察组患者在对照组治疗的基础上给予维生素B<sub>6</sub>片50 mg,口服,每日2次。两组疗程均为2周。观察两组患者的临床疗效,治疗前后血清泌乳素(PRL)、血浆脑钠肽(BNP)、左心室舒张末期内径(LVEDD),回奶发生情况及不良反应发生情况。结果:两组患者总有效率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前,两组患者PRL、BNP、LVEDD比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者PRL、BNP、LVEDD均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者回奶发生率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗期间均未见严重不良反应发生。结论:在常规治疗的基础上,维生素B<sub>6</sub>治疗PPCM的疗效和安全性与常规治疗相当,虽然在降低PRL水平方面优于常规治疗,但回奶发生率较高。

**关键词** 维生素B<sub>6</sub>;围生期心肌病;泌乳素;疗效;安全性

### Effects of Vitamin B<sub>6</sub> on the Efficacy and Related Indexes of Patients with Peripartum Cardiomyopathy

ZHANG Xingping<sup>1</sup>, WANG Zhengzhong<sup>2</sup> (1.Chongqing Third People's Hospital, Chongqing 400014, China; 2. Chongqing Qianjiang Central Hospital, Chongqing 409000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the effects of Vitamin B<sub>6</sub> on efficacy and related indexes of patients with peripartum cardiomyopathy (PPCM). **METHODS:** 64 PPCM patients were randomly divided into control group (32 cases) and observation group (32 cases). Control group received diuretic drugs, angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor antagonist, β-blockers, digitalis, low molecular weight heparin and other conventional treatment. Observation group additionally received Vitamin B<sub>6</sub> tablet 50 mg, orally, twice a day. They treated for 2 weeks. Clinical efficacy, serum prolactin (PRL), brain natriuretic peptide (BNP), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) before and after treatment, milk back rate and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** There was no significant difference in the total effective rate in 2 groups ( $P>0.05$ ). Before treatment, there were no significant differences in PRL, BNP and LVEDD in 2 groups ( $P>0.05$ ). After treatment, PRL, BNP and LVEDD in 2 groups were significantly lower than before, and observation group were lower than control group, with statistical significances ( $P<0.05$ ). And the milk back rate in observation group was significantly higher than control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There were no obvious severe adverse reactions during treatment. **CONCLUSIONS:** Based on conventional treatment, Vitamin B<sub>6</sub> shows similar efficacy and safety with conventional treatment in the treatment of PPCM, though it is superior to conventional treatment in terms of decreasing PRL level, it has high milk back rate.

**KEYWORDS** Vitamin B<sub>6</sub>; Peripartum cardiomyopathy; Prolactin; Efficacy; Safety

- 个误区[J].中华临床营养杂志,2011,19(4):280.
- [9] Kyle UG, Kossovsky MP, Karsgaard VL, et al. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study[J]. *Clin Nutr*, 2006,25(3):409.
- [10] 中华医学会.临床诊疗指南:肠外肠内营养学分册[M].北京:人民卫生出版社,2008:8-47.
- [11] 李征.骨科住院病人营养状况及营养支持应用的调查研究[J].肠内与肠外营养,2013,20(5):278.
- [12] 吴锐,岳慧杰,吴勤研,等.全院住院患者营养风险筛查及营养支持应用状况的调查[J].中国药房,2014,25(18):1702.
- [13] 王楠楠,霍婷,邵艳清,等.呼和浩特教学医院7个骨科病房住院患者营养风险、营养不足的发生率及营养支持情况调查[J].中华临床营养杂志,2014,22(2):26.
- [14] 江华,蒋朱明.营养风险筛查与肠外营养支持的合理应用[J].中国临床营养杂志,2006,14(4):244.
- [15] Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery[J]. *Clin Nutr*, 2009, 28(4):278.
- [16] Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22(4): 415.

Δ基金项目:重庆市医学科研计划项目(No.2010-2-280)

\*主任医师,硕士。研究方向:心血管疾病。电话:023-63516954。

E-mail:194955495@qq.com

(收稿日期:2015-10-31 修回日期:2016-09-08)

(编辑:周 箐)

围生期心肌病(Peripartum cardiomyopath, PPCM)是一种特殊类型的心肌病,可直接影响母婴生命安全,病死率可高达16%<sup>[1]</sup>。马来西亚一项长达10年的研究发现,PPCM的病死率为8.3%<sup>[2]</sup>。PPCM发病机制至今未明,病毒性心肌炎、氧化应激、催乳素代谢产物的毒性、免疫异常、血流动力学急剧改变等可能是其致病因素<sup>[3]</sup>。目前,临床缺乏对该病的特异性治疗方案,常采用传统的常规抗心力衰竭和必要时抗凝等对症治疗<sup>[4]</sup>。近年来有研究发现,PPCM的发生与高泌乳素(Prolactin, PRL)水平有关<sup>[5]</sup>,维生素B<sub>6</sub>可抑制产后PRL的分泌<sup>[6]</sup>。为此,在本研究中笔者探讨了维生素B<sub>6</sub>对PPCM患者疗效及相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2010年3月—2015年3月重庆市黔江中心医院住院治疗的64例PPCM患者,年龄21~42岁,平均(29.9±4.1)岁;初产妇25例,经产妇39例;按美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为Ⅱ级23例,Ⅲ级36例,Ⅳ级5例。将所有患者按随机数字表法分为对照组(32例)和观察组(32例)。对照组患者年龄21~40岁,平均(29.1±5.1)岁;孕次(2.0±0.8)次;NYHA心功能分级为Ⅱ级13例,Ⅲ级17例,Ⅳ级2例;初产妇14例,经产妇18例。观察组患者年龄23~42岁,平均(30.7±4.5)岁;孕次(2.2±0.9)次;NYHA心功能分级为Ⅱ级10例,Ⅲ级19例,Ⅳ级3例;初产妇11例,经产妇21例。两组患者年龄、孕次、NYHA心功能分级等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经黔江中心医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①既往无心脏病史;②心力衰竭症状发生在妊娠末期或产后5个月内;③超声心动图提示左心室扩大。排除标准:合并其他可明确导致心力衰竭的疾病,包括妊娠高血压综合征、严重贫血、甲状腺功能亢进等。

### 1.3 治疗方法

对照组患者给予利尿药、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药、β受体阻滞药、洋地黄、低分子肝素等常规治疗。观察组患者在对照组治疗的基础上给予维生素B<sub>6</sub>片(华中药业股份有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H4202013)50 mg,口服,每日2次。两组疗程均为2周。

### 1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后PRL、血浆脑钠肽(BNP)、左心室舒张末期内径(LVEDD)水平,回奶发生情况及不良反应发生情况。

### 1.5 疗效判定标准

显效:NYHA心功能改善2级或恢复至Ⅰ级;有效:NYHA心功能改善1级;无效:NYHA心功能无改善或恶化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对数据进行分析。计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后PRL、BNP、LVEDD比较

治疗前,两组患者PRL、BNP、LVEDD比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者PRL、BNP、LVEDD均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者治疗前后PRL、BNP、LVEDD比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of PRL, BNP, and LVEDD between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

指标	时段	对照组(n=32)	观察组(n=32)
PRL, $\mu\text{g/L}$	治疗前	456.1±185.4	483.5±167.3
	治疗后	336.9±78.9*	289.7±68.4**
BNP, pg/ml	治疗前	3 043.5±1 567.5	3 852.9±1 240.2
	治疗后	725.3±255.4*	447.6±160.2**
LVEDD, mm	治疗前	66.7±6.8	64.6±8.2
	治疗后	59.4±8.5*	55.3±7.2**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ,与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.2 两组患者临床疗效比较

两组患者总有效率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	32	17(53.1)	15(46.9)	0(0.0)	100.00
观察组	32	25(78.1)	7(21.9)	0(0.0)	100.00

### 2.3 两组患者回奶发生率比较

对照组有18例患者出现回奶(发生率为56.3%),观察组有29例患者出现回奶(发生率为90.6%),观察组患者回奶发生率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见过敏、神经感觉异常、共济失调、步态不稳、手足麻木等严重不良反应发生。

## 3 讨论

PPCM是指妊娠末期或产后5个月内首次发生的、以累及心肌为主的心肌疾病,其发生率在不同人种、地域间差异较大<sup>[7]</sup>。据文献报道,南非人的发病率约为0.1%,海地为0.33%,尼日利亚北部地区可高达1%,尤其以黑人种发病率最高<sup>[8-9]</sup>,但西班牙人较低<sup>[10]</sup>。新加坡一项以亚裔妊娠期妇女为研究对象的回顾性研究显示,每1 000例出生新生儿中有0.89例妊娠期妇女发生PPCM<sup>[11]</sup>。虽然国内尚无相关报道,但多次妊娠分娩是发生PPCM的危险因素<sup>[12]</sup>,且我国PPCM的发病率呈升高趋势<sup>[8]</sup>。

近年来有研究发现,氧化应激-组织蛋白酶-D-16KD PRL这一级联反应在PPCM的发病机制中起着重要作用<sup>[9]</sup>。Hilfiker-Kleiner D等<sup>[13]</sup>在采用信号转导和转录激活子3基因敲

除雌性大鼠建立PPCM模型时发现,这些大鼠的心肌组织蛋白酶D的表达和活性明显增加,可通过组织蛋白酶将PRL水解为16KD分子形式而发挥抗血管生成和促进细胞凋亡的作用,最终导致心肌病理性改变,且与PRL的抗血管生成和促凋亡的16KD片段生成密切相关。PPCM患者由于需卧床休息以减轻心脏做功和避免药物通过乳汁进行母婴传递,均应停止哺乳,甚至需要回奶以防止急性乳腺炎的发生,抑制PRL分泌不但可快速回奶,还可发挥保护心脏的作用。PRL是垂体前叶分泌的一种多肽类激素,其分泌与释放受下丘脑中泌乳素抑制因子(PIF)和甲状腺素释放激素(TRH)的调节,PIF可抑制PRL的分泌,TRH可刺激PRL的分泌,下丘脑的多巴胺可增强PIF释放,发挥抑制PRL分泌的作用。

维生素B<sub>6</sub>是一种安全性极高的药物,在自然界以吡哆醇、吡哆醛和吡哆胺3种形式存在,三者可相互转化,口服易吸收。吡哆醇和吡哆胺摄入体内后可直接或间接地转化为吡哆醛,吡哆醛是氨基酸的转氨酶、脱氢酶及半胱氨酸脱硫酶的辅酶。维生素B<sub>6</sub>一方面可促进下丘脑内多巴胺的生成,减少PRL的合成和释放<sup>[14]</sup>;另一方面又可增加下丘脑内多巴胺的转化率,刺激PIF的产生,抑制PRL的分泌,同时又可对抗TRH,减少PRL的分泌<sup>[6]</sup>。

本研究结果显示,治疗后,两组患者PRL均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,由于PPCM患者人为终止哺乳,导致PRL水平降低,加用维生素B<sub>6</sub>增加了PRL的下降幅度。治疗后,两组患者BNP、LVEDD均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者总有效率比较差异无统计学意义。这提示,常规抗心力衰竭和必要时抗凝等传统治疗对于PPCM是有效的,加用维生素B<sub>6</sub>可进一步改善患者的临床症状。

根据中国国家处方集的推荐,维生素B<sub>6</sub>可用于妊娠所致的呕吐,妊娠期和哺乳期妇女均可服用该药,其推荐剂量为50~100 mg/d,但长期过量服用维生素B<sub>6</sub>可致严重的神经感觉异常、共济失调、步态不稳、手足麻木等不良反应,且在超量使用(15 g/d以上)时可发生罕见的过敏反应。本研究参考既往已有的关于维生素B<sub>6</sub>抑制PRL的临床报道<sup>[6,14-15]</sup>,给予患者维生素B<sub>6</sub>片100 mg/d,未有患者出现外周神经病变症状和过敏反应。这说明,加用维生素B<sub>6</sub>后不会增加不良反应的发生,安全性较好。观察组患者回奶发生率显著高于对照组,差异有统计学意义。这可能与维生素B<sub>6</sub>具有抑制PRL分泌的作用有关。

综上所述,在常规治疗的基础上,维生素B<sub>6</sub>治疗PPCM的疗效和安全性与常规治疗相当,虽然在降低PRL水平方面优于常规治疗,但回奶发生率较高。本研究存在以下不足:(1)纳入的样本量较小,今后需扩大样本量进一步验证;(2)维生素B<sub>6</sub>引起的回奶虽然对治疗PPCM有利,但不利于母乳喂养的实施,且停药后患者能否恢复正常哺乳,本研究未进一步随访观察。

## 参考文献

- [1] Modi KA, Lllum S, Jariatul K, *et al*. Poor outcome of indigent patients with peripartum cardiomyopathy in the United States[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(2): 171 e1.
- [2] Chee KH. Favourable outcome after peripartum cardiomyopathy: a ten-year study on peripartum cardiomyopathy in a university hospital[J]. *Singapore Med J*, 2013, 54(1): 28.
- [3] Biteker M, Kayatas K, Duman D, *et al*. Peripartum cardiomyopathy: current state of knowledge, new developments and future directions[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2014, 10(4):317.
- [4] 华知奋,金皖玲.围生期心肌病诊疗新进展[J].医学综述, 2015,21(1):91.
- [5] Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. Peripartum cardiomyopathy: recent insights in its pathophysiology[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2008, 18(5):173.
- [6] 杨冠聪,黎丽君.溴隐亭与维生素B<sub>6</sub>用于回奶的效果比较[J].医学前沿, 2012,2(15):310.
- [7] 郭潇潇,刘永太,方理刚,等.围生期心肌病的临床特点及预后分析[J].中华内科杂志, 2016, 55(2):127.
- [8] 张丽娟,陈奕.围生期心肌病的病因学研究进展[J].中国医药导报, 2014, 11(17):163.
- [9] Bhakta P, Mishra P, Bakshi A, *et al*. Case report and mini literature review: anesthetic management for severe peripartum cardiomyopathy complicated with preeclampsia using sufentanil in combined spinal epidural anesthesia[J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(1):1.
- [10] Shah T, Ather S, Bavishi C, *et al*. Peripartum cardiomyopathy: a contemporary review[J]. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 2013, 9(1):38.
- [11] Lin CP, Sim DK. Peripartum Cardiomyopathy: experience in an Asian tertiary centre[J]. *Singapore Med J*, 2013, 54(1):24.
- [12] 刘英,曾勇.围生期心肌病的临床特征和预后[J].中国医学科学院学报, 2016, 38(1):78.
- [13] Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, *et al*. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy[J]. *Cell*, 2007, 128(3):589.
- [14] 谭庆玲.溴隐亭联合大剂量维生素B<sub>6</sub>治疗高泌乳血症疗效观察[J].中国医药导报, 2011, 8(11):69.
- [15] 齐巧霞,何威,谢乐.丹栀逍遥丸联合维生素B<sub>6</sub>治疗功能性高泌乳素血症临床研究[J].实用中医药杂志, 2014, 30(11):1 021.

(收稿日期:2015-11-03 修回日期:2016-08-25)

(编辑:陈宏)