

# 冻干重组人脑利钠肽治疗急性失代偿性心力衰竭的临床观察

隋韶光\*, 孙 雷, 刘宇飞, 崔 明, 李向东(大连医科大学附属第二医院急诊科, 辽宁大连 116033)

中图分类号 R541.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4136-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.34

**摘要** 目的:观察冻干重组人脑利钠肽(rhBNP)治疗急性失代偿性心力衰竭(ADHF)的疗效和安全性。方法:选取2013年7月—2015年7月我院收治的ADHF患者129例,按照随机数字表法分为观察组(69例)和对照组(60例)。对照组患者给予常规治疗,观察组患者在对照组基础上给予注射用rhBNP 1.5 μg/(kg·d)静脉冲击(d1),之后给予注射用rhBNP 1 mg+5%葡萄糖注射液100 ml以0.007 5 μg/(kg·min)的速度ivgtt(d2~4)。两组患者疗程均为7 d。观察两组患者临床疗效、心功能指标[左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVDd)]、给药24 h后生物标志物N-末端脑钠肽原(NT-proBNP)水平、液体摄入量和尿量,并观察不良反应发生情况。结果:观察组脱落3例,最终入组66例。观察组患者ADHF治疗总有效率(96.97%)明显高于对照组(86.67%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患者LVEF、LVDd和NT-proBNP水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者LVEF水平明显升高,LVDd水平明显降低,且观察组患者LVEF水平 $[(42.3 \pm 3.6)\%]$ 明显高于对照组 $[(37.9 \pm 3.3)\%]$ ,观察组患者LVDd $[(55.5 \pm 3.6)\%]$ 明显低于对照组 $[(61.3 \pm 3.4)\%]$ ;两组患者NT-proBNP水平明显降低,且观察组患者 $[(1\ 389.5 \pm 29.6)\text{pg/ml}]$ 明显低于对照组 $[(2\ 778.0 \pm 26.8)\text{pg/ml}]$ ;用药24 h后,两组患者的尿量均明显高于液体摄入量,且观察组患者的尿量 $[(1\ 781.4 \pm 89.7)\text{ml}]$ 明显高于对照组 $[(1\ 372.6 \pm 78.3)\text{ml}]$ ,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患者(3.03%)与对照组(5.00%)的不良反发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:rhBNP治疗ADHF具有较好的临床疗效,可促进患者心功能恢复,减少肾脏功能损害的发生,安全性较高。

**关键词** 冻干重组人脑利钠肽;急性失代偿性心力衰竭;心功能;疗效;N-末端脑钠肽原

## Clinical Observation of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide on Acute Decompensated Heart Failure

SUI Shaoguang, SUN Lei, LIU Yufei, CUI Ming, LI Xiangdong (Dept. of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116033, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) in the treatment of acute decompensated heart failure (ADHF). METHODS: 129 ADHF patients admitted in our hospital during Jul. 2013-Jul. 2015 were randomly divided into observation group (69 cases) and control group (60 cases). Control group was given routine treatment. Observation group was additionally given rhBNP 1.5 μg/(kg·d) vein shock (d1), and then rhBNP 1 mg+5% Glucose injection 100 ml by 0.007 5 μg/(kg·min), ivgtt (d2-4). Treatment courses of 2 groups lasted for 7 d. Therapeutic efficacy and heart function indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVDd)] were observed in 2 groups as well as NT-proBNP level, medication fluid intake and urine volume 24 h after medication. The occurrence of ADR was observed. RESULTS: 3 cases dropped out and 66 cases were included finally in doservation group. Total effective rate of ADHF therapy in observation group (96.97%) was significantly higher than in control group (86.67%), with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in LVEF, LVDd and NT-proBNP between 2 groups before treatment ( $P > 0.05$ ). After treatment, LVEF of 2 groups were increased significantly while LVDd were decreased significantly; LVEF of observation group  $[(42.3 \pm 3.6)\%]$  was significantly higher than in control group  $[(37.9 \pm 3.3)\%]$ , while LVDd of observation group  $[(55.5 \pm 3.6)\%]$  was significantly lower than in control group  $[(61.3 \pm 3.4)\%]$ . NT-proBNP levels of 2 groups were decreased significantly, and the observation group  $[(1\ 389.5 \pm 29.6)\text{pg/ml}]$  was significantly lower than the control group  $[(2\ 778.0 \pm 26.8)\text{pg/ml}]$ . 24 h after medication, urine volume of 2 groups were significantly higher than medication fluid intake, and urine volume of observation group  $[(1\ 781.4 \pm 89.7)\text{ml}]$  was significantly higher than that of control group  $[(1\ 372.6 \pm 78.3)\text{ml}]$ , with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between observation group (3.03%) and control group (5.00%), without statistical significance ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: rhBNP is significantly effective for ADHF, promotes heart function recovery and reduces renal function injury with good safety.

**KEYWORDS** Recombinant human brain natriuretic peptide; Acute decompensated heart failure; Heart function; Efficacy; NT-proBNP

急性失代偿性心力衰竭(ADHF)是由于心脏急性病变导致心输出量减少,无法供给心、脑、肝、肾等器官,引起肺部严重淤血的临床综合征<sup>[1]</sup>。ADHF的病理、生理基础表现为心脏

收缩力迅速减弱、心输出量严重减小、左心室二尖瓣反流、左心室舒张末压增高和肺静脉回流受阻等<sup>[2]</sup>。急性左心衰在临床上较为常见,其主要临床特征表现为呼吸困难、面色灰白、大汗、咳粉红色泡沫样痰、发绀和烦躁等,常见于各种心脏病的终末期,发生率较高,预后不良,易复发<sup>[3]</sup>。冻干重组人脑利

\* 副主任医师,博士。研究方向:脓毒症、心肺复苏。电话:0411-84671291。E-mail:suishuaoguang@163.com

钠肽(rhBNP)可在不激活神经内分泌系统活性的基础上明显改善急性心力衰竭(AHF)患者的血流动力学障碍,在治疗心血管病方面具有独特的优势<sup>[4]</sup>。鉴于此,本研究观察了rhBNP治疗ADHF患者的临床疗效及对相关指标的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)符合《诊断学》中ADHF的诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)既往有心血管病史;(3)有AHF特征性临床表现,如夜间阵发性呼吸困难、咳泡沫样痰、水肿和发绀等;(4)血浆脑钠肽(BNP) $>100$  pg/ml;(5)影像学检查显示肺部感染或淤血现象;(6)左室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$ <sup>[6]</sup>。

排除标准:(1)有心肌炎或瓣膜狭窄者;(2)有代谢性疾病者;(3)肝、肾功能不全者。

脱落标准:(1)随访期失联者;(2)未按照治疗方案给药者;(3)因严重的不良反应退出研究者。

### 1.2 研究对象

选取2013年7月—2015年7月我院收治的ADHF患者129例,按照随机数字表法分为观察组(69例)和对照组(60例)。其中,观察组患者男性46例,女性23例;年龄 $(56.2 \pm 3.8)$ 岁;心功能Ⅲ级36例、Ⅳ级30例;基础性疾病为高血压22例、冠心病22例、糖尿病15例、冠心病合并高血压10例。对照组患者男性40例,女性20例;年龄 $(55.7 \pm 3.6)$ 岁;心功能Ⅲ级32例、Ⅳ级28例;基础性疾病为高血压19例、冠心病22例、糖尿病11例、冠心病合并高血压8例。两组患者的性别比、年龄、心功能分级和基础性疾病等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

对照组患者给予去乙酰毛花苷注射液(上海旭东海普药业有限公司,批准文号:国药准字H31021178,规格:2 ml:0.4 mg)2~3 ml,iv(首剂后2~4 h可再给药1~2 ml)+硝酸酯类药物等标准的基础治疗方案,面罩加压给氧或高流量血管给氧,并限制钠盐摄入;待患者病情得到控制后给予呋塞米片(辽宁绿丹药业有限公司,批准文号:国药准字H21020793,规格:20 mg)20~40 mg,po,qd(必要时6~8 h再给药1次,上限为100 mg/d)+血管紧张素转换酶抑制剂[ACEI,如卡托普利片(上海普康药业有限公司,批准文号:国药准字H31021327,规格:25 mg)50 mg,po,tid(初始剂量为25 mg)]+醛固酮受体拮抗药[如螺内酯片(扬州中宝药业股份有限公司,批准文号:国药准字H32021121,规格:20 mg)40~120 mg/d,po]+ $\beta$ 受体阻滞药[如酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司,批准文号:国药准字H32025392,规格:0.1 g)从6.25 mg开始服用,逐渐增加剂量]。观察组患者在对照组基础上给予注射用rhBNP(成都诺迪康生物制药有限公司,批准文号:国药准字S20050033,规格:0.5 mg)1.5  $\mu$ g/(kg·d)静脉冲击治疗(d1),之后给予注射用rhBNP 1 mg+5%葡萄糖注射液 100 ml以0.007 5  $\mu$ g/(kg·min)的速度ivgtt(d2~4)。两组患者疗程均为7 d。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[6]</sup>与观察指标

(1)观察两组患者临床疗效,显效为心功能分级改善2级,有效为心功能分级改善1级,无效为心功能分级无改善或恶化,总有效=显效+有效;(2)观察两组患者心功能指标,包括

LVEF和左室舒张末期内径(LVDd);(3)观察两组患者每次给药24 h后生物标志物N-末端脑钠肽原(NT-proBNP)水平、液体摄入量和尿量;(4)观察两组患者不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。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。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗过程观察组患者有2例随访失联、1例服用其他药物对研究结果造成干扰而脱落,最终入组患者为观察组66例、对照组60例。观察组患者ADHF治疗总有效率(96.97%)明显高于对照组(86.67%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者临床疗效比较见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
观察组	66	28(42.42)	36(54.55)	2(3.03)	64(96.97)
对照组	60	18(30.00)	34(56.67)	8(13.33)	52(86.67)
$\chi^2$		2.076	0.057	4.530	4.530
<i>P</i>		0.150	0.812	0.033	0.033

### 2.2 两组患者心功能指标比较

两组患者治疗前LVEF、LVDd比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者LVEF明显升高,LVDd明显降低,与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者LVEF明显高于对照组,LVDd明显低于对照组,组间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后心功能指标比较见表2。

表2 两组患者治疗前后心功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of haert function indexes between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	LVEF,%		LVDd,mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	66	35.8 $\pm$ 3.2	42.3 $\pm$ 3.6*	64.1 $\pm$ 3.7	55.5 $\pm$ 3.6*
对照组	60	35.6 $\pm$ 3.5	37.9 $\pm$ 3.3*	64.7 $\pm$ 3.8	61.3 $\pm$ 3.4*
<i>t</i>		0.335	7.128	0.898	9.274
<i>P</i>		0.738	$<0.001$	0.371	$<0.001$

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

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

### 2.3 两组患者NT-proBNP、液体摄入量及尿量比较

两组患者治疗前NT-proBNP和液体摄入量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者NT-proBNP明显降低,且观察组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );给药24 h后,两组患者的尿量均明显高于液体摄入量,且观察组患者的尿量明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后NT-proBNP、液体摄入量及尿量比较见表3。

### 2.4 不良反应

观察组患者有2例(3.03%)出现低血压,对照组患者有2例(3.33%)出现低血压,1例(1.67%)出现头痛。观察组患者(3.03%)与对照组患者(5.00%)的不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.317,P=0.573$ )。所有患者的不良反应经

对症处理后,症状均减轻,可继续按照本研究方案给药,其低血压持续时间均 $\leq 24$  h。

表3 两组患者治疗前后NT-proBNP、液体摄入量及尿量比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of NT-proBNP, medication fluid intake and urine volume between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NT-proBNP, pg/ml		液体摄入量, ml	尿量, ml
		治疗前	治疗后		
观察组	66	3 800.7 $\pm$ 322.1	1 389.5 $\pm$ 29.6*	1 146.9 $\pm$ 245.8	1 781.4 $\pm$ 89.7*
对照组	60	3 765.9 $\pm$ 311.8	2 778.0 $\pm$ 26.8*	1 127.9 $\pm$ 231.6	1 372.6 $\pm$ 78.3*
t		0.615	275.034	0.445	27.132
P		0.540	<0.001	0.657	<0.001

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与液体摄入量比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. medication fluid intake, \* $P < 0.05$

### 3 讨论

ADHF为病死率极高的心血管疾病,患者多因突发性的心输出量减小,导致心、脑等重要器官血液灌注不足,肺循环压力增高并严重淤血<sup>[7]</sup>。左心衰常表现为阵发性呼吸困难;右心衰则出现腹水、肝脏肿大和双下肢水肿等临床症状,严重者会出现心源性休克;左心衰后肺动脉压力增高,使右心室负荷加重至出现右心衰,即为全心衰。ADHF的治疗药物为镇静类药物、利尿药、ACEI、 $\beta$ 受体阻滞药、醛固酮受体拮抗药和抗凝药等<sup>[8]</sup>。rhBNP由重组DNA技术合成,通过与内皮细胞和血管平滑肌的作用来舒张平滑肌,具有扩张血管的作用。rhBNP扩张肾小球动脉,从而促进了肾小球的滤过,具有排钠利尿的作用;同时,减轻了肺水肿,降低了心脏负荷,维持血流动力学平衡<sup>[9-10]</sup>。ADHF患者机体会启动神经-内分泌机制进行代偿,以保证心、脑等重要器官的血液供应,心肌收缩力增强,心率增快,且随着ADHF病情的进展,BNP、心钠肽等体液因子分泌增加,对心脏具有保护作用<sup>[11-12]</sup>。当该机制对心脏的保护作用无法维持人体正常血液供应时,ADHF则进入终末期,患者会出现生命危险。rhBNP的作用相当于体液因子中的BNP,具有降低交感神经活性、拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统排钠利尿的作用,在ADHF过程中能够避免心脏的恶性转变,且通过对纤维原细胞的保护作用达到延缓心脏肥厚增生和纤维化的目的<sup>[13-14]</sup>。

本研究结果表明,观察组患者临床疗效明显优于对照组,表明rhBNP能有效缓解患者的临床症状,促进心脏功能恢复,降低心脏负荷,防止ADHF向终末期进展。观察组患者治疗后LVEF明显高于对照组,LVDd明显低于对照组,表明使用rhBNP能明显改善患者的心功能,患者心脏搏出量增加,可进行正常舒张和射血<sup>[15]</sup>。NT-proBNP作为心力衰竭诊断的标志物,在容量或压力负荷过重的情况下会大量释放。观察组患者治疗后NT-proBNP明显低于对照组,观察组患者用药24 h后尿量明显高于对照组,表明rhBNP具有排钠利尿作用,可降低心脏前负荷,减少肾脏功能损害的发生,与解金红等<sup>[16]</sup>研究结果一致。rhBNP对血管的扩张具有选择性,具有纠正血流动力学紊乱、抗神经-内分泌系统过激、中度排钠利尿和抗心脏重塑等作用,进而对心血管系统产生全面的保护,对抗ADHF<sup>[17]</sup>。本研究还显示,两组患者的不良反应症状较轻,且差异无统计学意义,显示该治疗方案的安全性较高。

综上所述,rhBNP治疗ADHF具有较好的临床疗效,可促进患者心功能恢复,减少肾脏功能损害的发生,安全性较高。但本研究样本量较小,未观察对血流动力学指标的影响,持续用药时间和观察时间较短,尚需开展扩大样本量的后续研究。

### 参考文献

- [1] 王星,陈月云,王德国,等.重组人B型利钠肽对慢性心力衰竭患者的中远期疗效[J].中华全科医学,2012,10(3):359.
- [2] 常超,信栓力,刘吉祥,等.冻干重组人脑利钠肽对急性心力衰竭患者心功能、MCP-1、TNF- $\alpha$ 水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(2):141.
- [3] 吕强,张晓锋,黄晓新,等.硝酸异山梨酯对急性ST段抬高性心肌梗死直接支架术后心衰患者心功能的影响[J].山西医科大学学报,2014,45(9):814.
- [4] 黄蕾,郑侨克,贾芳,等.BNP与NT-proBNP在老年心力衰竭患者中的诊断价值和临床意义[J].中国老年学杂志,2012,32(22):5 034.
- [5] 万学红,卢雪峰.诊断学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:86.
- [6] 中华医学会心血管病学分会.中国急性心力衰竭诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):675.
- [7] 贺利平,赵兴胜.新活素与硝普钠治疗顽固性心衰的临床观察[J].中国心血管病研究,2013,11(1):49.
- [8] 王鲁奇,许浩军,翟旭鹏,等.不同剂量新活素治疗难治性心力衰竭的疗效对比观察[J].临床合理用药杂志,2015,8(31):27.
- [9] 吴小庆,王强,孙铸兴,等.静脉注射重组脑钠肽对急性失代偿性心力衰竭患者血流动力学及肾素系统的影响[J].中国循环杂志,2009,24(1):32.
- [10] 王融,王学磊.脑钠肽对急性失代偿性心力衰竭的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2014,22(5):603.
- [11] 闫振富,贾玲.老年舒张性心力衰竭患者血清同型半胱氨酸与脑钠肽的相关性分析[J].实用医学杂志,2012,28(9):1 481.
- [12] 赵磊,张鹏飞,张鹏翔,等.血浆B型脑钠肽在不同病因及类型心力衰竭中的变化及意义[J].中国医科大学学报,2013,42(12):1 079.
- [13] 孙鸿.血浆脑钠肽前体N-末端片段对心衰和呼吸困难的诊断价值[J].中国实验诊断学,2013,17(5):832.
- [14] 黄鑫涛,庞学民,李之恒,等.重组人脑钠肽与硝酸甘油治疗急性前壁心肌梗死合并失代偿性心力衰竭的疗效比较[J].中国循证心血管医学杂志,2014,22(6):704.
- [15] 黄筱,邓兰芳.重组人脑利钠肽治疗老年难治性心力衰竭的近期疗效[J].中国药房,2013,24(18):1 684.
- [16] 解金红,关怀敏.冻干重组人脑利钠肽的用药时机对急性左心衰竭患者临床效果和预后的研究[J].中国医师进修杂志,2015,38(7):513.
- [17] 李浩,秦灵芝,马跃龙,等.重组人脑利钠肽治疗缺血性心脏病急性左心衰竭疗效观察[J].河北医科大学学报,2014,18(6):676.

(收稿日期:2015-11-12 修回日期:2016-07-29)

(编辑:陶婷婷)