

重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性失代偿性心力衰竭合并肾功能不全的临床观察^Δ

陈功^{1*}, 杨方², 魏刚¹, 李小平³, 李明³, 张亚玲^{4#} (1.西南医科大学附属医院心内科, 四川 泸州 646000; 2.宜宾市南溪区人民医院心内科, 四川 宜宾 644100; 3.四川省人民医院心内科, 成都 610072; 4.四川省人民医院东院肾脏内科, 成都 610101)

中图分类号 R541.6¹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)21-2639-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.21.14

摘要 目的:观察重组人脑利钠肽(rhBNP)联合左西孟旦治疗急性失代偿性心力衰竭(ADHF)合并肾功能不全的效果和安全性。方法:选择2019年1—12月西南医科大学附属医院心内科收治住院的ADHF合并肾功能不全患者156例,按随机数字表法分为rhBNP组、左西孟旦组和联合用药组,每组52例。所有患者均接受常规治疗。在此基础上,rhBNP组患者予注射用重组人脑利钠肽[以1.5 μg/kg静脉注射冲击治疗后,再以0.007 5 μg/(kg·min)静脉滴注24 h];左西孟旦组患者予左西孟旦注射液12.5 mg[以6~12 μg/(kg·min)静脉滴注1 h后,再以0.1 μg/(kg·min)静脉滴注23 h];联合用药组按各单药组方法联合用药。3组患者均持续治疗7 d。观察3组患者治疗前后心功能指标[心率(HR)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末径(LVEDD)]、平均动脉压(MAP)、肺毛细血管楔压(PCWP)、肾功能指标[肾小球滤过率估计值(eGFR)、血肌酐(Scr)]以及血清胱抑素C(Cys-C)、N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)水平,并记录其临床疗效和不良反应发生情况。结果:rhBNP组患者有3例脱落,左西孟旦组有1例脱落,共有152例完成本研究。治疗前,3组患者心功能指标、MAP、PCWP、肾功能指标以及血清Cys-C、NT-proBNP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者HR、MAP、PCWP和血清NT-proBNP水平以及联合用药组患者血清Cys-C水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),3组患者LVEF以及左西孟旦组和联合用药组患者eGFR、Scr水平均较治疗前显著升高($P<0.05$),且联合用药组上述指标水平均显著优于rhBNP组和左西孟旦组($P<0.05$)。联合用药组患者的总有效率为94.23%,显著高于rhBNP组(77.55%)和左西孟旦组(76.47%)($P<0.05$);3组患者不良反应发生率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:rhBNP联合左西孟旦治疗ADHF合并肾功能不全可显著提高临床疗效,改善患者心肾功能,且不增加不良反应的发生。

关键词 重组人脑利钠肽;左西孟旦;急性失代偿性心力衰竭;肾功能不全;疗效;安全性

- 激的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2020,40(2):196-203.
- [11] 陈蔚,陈雯洁,夏燕萍,等.黄芪多糖对糖尿病仓鼠脂代谢紊乱及心肌PPAR- α 表达的影响[J].复旦学报(医学版),2010,37(2):194-197,215.
- [12] 王春怡,郝梦娇,胡方利,等.黄芪散有效部位群对2型糖尿病大鼠肝脏AMPK/SREBP-1c通路的影响[J].中药新药与临床药理,2018,29(6):679-686.
- [13] 鲍芳,吴胜英,欧阳静萍,等.AMP-AMPK-AS160信号通路在黄芪多糖刺激L6成肌细胞葡萄糖摄取中的作用[J].中国病理生理杂志,2015,31(10):1869-1870.
- [14] 桂红,张敬芳,王光浩.黄芪注射液治疗糖尿病视网膜病变疗效观察[J].新中医,2014,46(7):23-24.
- [15] 张学福,张敬芳,向稚倩.黄芪对糖尿病肾病的作用及机制[J].微循环学杂志,2012,22(4):74-75.
- [16] 王光浩,张敬芳.中药黄芪对老年2型糖尿病的作用[J].荆楚理工学院学报,2013,28(6):71-73,76.
- [17] 张伟华,冯兴中.益肾解毒法治疗2型糖尿病肾病早期的Meta分析[J].中华中医药杂志,2016,31(10):4019-4022.
- [18] 王振华,杨丽霞,孟祥云.黄芪多糖干预糖尿病肾病炎症发病机制的研究思路探讨[J].中医研究,2020,33(8):1-5.
- [19] 吴瑞敏.黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变患者炎症反应和抗氧化能力影响观察[J].实用糖尿病杂志,2020,16(3):72-73.
- [20] 冯国华.黄芪消渴方治疗2型糖尿病(气阴两虚)30例[J].光明中医,2020,35(12):1841-1843.
- [21] 高媛,林琳,满玉洁.黄芪注射液联合他汀治疗糖尿病肾病的疗效及对微量白蛋白的影响[J].当代医学,2019,25(9):66-68.

Δ 基金项目:四川省重点研发项目(No.19ZDYF0669)

* 住院医师,硕士。研究方向:心内科。电话:0830-3165289。

E-mail:344948094@qq.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:内科。电话:028-88424512。E-mail:282661682@163.com

(收稿日期:2020-07-26 修回日期:2020-09-06)

(编辑:刘明伟)

Analysis of Clinical Efficacy of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide Combined with Levosimendan in the Treatment of Acute Decompensated Heart Failure Complicated with Renal Insufficiency

CHEN Gong¹, YANG Fang², WEI Gang¹, LI Xiaoping³, LI Ming³, ZHANG Yaling⁴ (1. Dept. of Cardiology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Cardiology, Yibin Nanxi District People's Hospital, Sichuan Yibin 644100, China; 3. Dept. of Cardiology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 4. Dept. of Nephrology, East Hospital, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610101, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the clinical effect and safety of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) combined with levosimendan in the treatment of acute decompensated heart failure (ADHF) complicated with renal insufficiency. **METHODS:** A total of 156 patients with ADHF complicated with renal insufficiency admitted to the Dept. of Cardiology in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University during Jan.-Dec. 2019 were randomly divided into rhBNP group, levosimendan group and combination group, with 52 patients in each group. All patients received routine treatment. On this basis, rhBNP group was given rhBNP for injection [after 1.5 μg/kg intravenous pulse injection, intravenous dripping for 24 h with 0.007 5 μg/(kg·min)]; leosimendan group was given Leosimendan injection 12.5 mg [intravenous dripping for 1 h with 6-12 μg/(kg·min), then intravenous dripping for 23 h with 0.1 μg/(kg·min)]. Combination group received drug combination according to the administration method of single drug group. Three groups received treatment for consecutive 7 d. Cardiac function indexes [heart rate (HR), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD)], mean arterial pressure (MAP), pulmonary capillary pressure (PCWP), renal function indexes [estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum creatinine (Scr)], serum levels of cystatin C (Cys-c) and amino-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) were observed in 3 groups before and after treatment. Clinical efficacy and the occurrence of ADR were recorded. **RESULTS:** Three cases withdrew from the study in rhBNP group and 1 case in levosimendan group; 152 cases completed the study. Before treatment, there was no statistical significance in cardiac function indexes, MAP, PCMP, renal function indexes or serum levels of Cys-C and NT-proBNP among 3 groups ($P>0.05$). After treatment, the HP, MAP, PCWP and serum level of NT-proBNP in 3 group as well as serum level of Cys-C in combination group were decreased significantly ($P<0.05$); the LVEF in 3 group as well as the eGFR and Scr level in levosimendan group and combination group were significantly increased ($P<0.05$), compared with before treatment; above indexes of combination group were significantly better than those of rhBNP group and levosimendan group ($P<0.05$). Total effective rate of combination group was 94.23%, which was significantly higher than those of rhBNP group (77.55%) and levosimendan group (76.47%) ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of ADR among 3 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** rhBNP combined with levosimendan in the treatment of ADHF complicated with renal insufficiency can significantly increase the clinical efficacy, and improve cardiac and renal function but don't increase the incidence of ADR.

KEYWORDS Recombinant human brain natriuretic peptide; Levosimendan; Acute decompensated heart failure; Renal insufficiency; Therapeutic efficacy; Safety

急性失代偿性心力衰竭(Acute decompensated heart failure, ADHF)是心血管疾病患者住院和死亡的最常见原因之一^[1]。ADHF的主要问题是体液滞留,临床上表现为全身和肺充血^[2]。ADHF的肾功能恶化通常被描述为“心肾综合征1型”,超过一半的患者在入院时因ADHF而出现肾功能障碍^[3]。这种肾脏功能障碍会导致患者对利尿剂的反应性降低,即利尿剂抵抗^[4]。利尿剂抵抗主要与肾功能恶化和心肾综合征有关^[4],因此临床通常会提高肾功能受损患者的利尿剂用药剂量^[5]。然而,这种治疗方向可能会陷入一个恶性循环:高剂量利尿剂的使用与肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的激活有关,两者都会导致患者肾血流量减少,从而引起更严重的并发症,如肾衰竭、尿毒症等^[6]。

重组人脑利钠肽(rhBNP)是临床常用的ADHF治疗

药物,可以降低患者肺毛细血管楔压(PCWP)、改善其呼吸困难症状^[7]。但目前关于rhBNP对肾功能的影响仍存在争议:早期的研究显示,该药无法明显改善急性心力衰竭患者的肾功能^[8];但也有研究报道称,rhBNP可改善心力衰竭或心肾综合征患者的肾功能指标,对肾脏具有一定保护作用^[9-10]。左西孟旦作为一种正性肌力药物,其治疗心力衰竭的作用已得到临床充分认可,近年来亦发现其对肾功能不全具有一定的治疗作用,且可很好地缓解患者的利尿剂耐受^[11]。已有相关研究指出,rhBNP与左西孟旦联用在急性心力衰竭中取得了较好的疗效^[12-13],但对合并肾功能不全的ADHF患者的作用效果尚不完全清楚。基于此,本课题组选取2019年1—12月西南医科大学附属医院(以下简称“我院”)心内科收治的ADHF合并肾功能不全住院患者作为研究对象,在检

测治疗前后患者血清胱抑素 C(Cys-C)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)以及肺动脉压力、肾功能指标的基础上,评价 rhBNP 与左西孟旦联用的疗效及安全性,旨在为 ADHF 合并肾功能不全患者的临床治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:患者首次诊断为 ADHF,且符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》诊断标准^[4];有肾功能不全表现:肾小球滤过率估计值(eGFR) <60 mL/(min·1.73 m²);至少有 1 种充血症状(外周水肿、颈静脉扩张、凹陷性水肿或肺充血);年龄 ≥ 18 岁。

排除标准:需要机械循环支持者;意识障碍者;高钠血症者(入院时血清 Na⁺水平 >147 mmol/L);体液容量损耗者;心脏休克者;急性冠脉综合征者;恶性心律失常者;慢性血液透析者;低血压状态者(收缩压 <100 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa);持续未控制的高血压者;原发性肾病者;自身免疫性疾病者;恶性肿瘤者。

脱落标准:依从性差者;中途退出研究者;因不良反应更换治疗方案者。

1.2 研究对象

本研究选择 2019 年 1—12 月于我院心内科住院治疗的 ADHF 合并肾功能不全患者 156 例,按照随机数字表分为 rhBNP 组、左西孟旦组、联合用药组,每组 52 例。3 组患者的年龄、性别、美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、心力衰竭原发病(高血压、冠心病等)、基础用药史[血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞药(ACEI/ARB)、 β 受体阻滞剂等]等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1(表中,由于同一患者可能使用多药物,故基础用药史各项例数合计值超过该组患者例数)。本研究方案经我院医学伦理委员会审核批准,患者或其家属均知情同意并签署了知情同意书。

1.3 治疗方法

各组患者均给予抗心力衰竭常规治疗,如去除疾病诱因、吸氧、治疗原发病等;同时,予血管扩张剂、利尿剂、心电图监护等治疗并根据患者的具体情况予地高辛、硝酸酯类等基础药物治疗。rhBNP 组患者在上述治疗的基础上,给予注射用重组人脑利钠肽(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/500 U),首先以 1.5 μ g/kg 静脉注射冲击治疗

后,再以 0.075 μ g/(kg·min)持续静脉滴注 24 h,连续 7 d。左西孟旦组患者在上述治疗的基础上,给予左西孟旦注射液(成都圣诺生物制药有限公司,批准文号:国药准字 H20110104,规格:5 mL:12.5 mg)12.5 mg 加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中以微量注射泵持续静脉滴注,首先以 6~12 μ g/(kg·min)的速率静脉滴注 1 h,然后再以 0.1 μ g/(kg·min)持续静脉滴注 23 h(滴注时间共计 24 h),持续 7 d。联合用药组患者在上述常规治疗的基础上,同时使用注射用重组人脑利钠肽和左西孟旦注射液,用法用量同各单药组。

1.4 观察指标

1.4.1 心功能指标 使用 XAR10 型彩色超声诊断仪(江苏佳华电子设备有限公司)测量 3 组患者治疗前和治疗后(即末次给药后的 6~8 h 内,下同)的左室射血分数(LVEF)和左室舒张末径(LVEDD);使用 iMEC6 型心电图监护仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)监测 3 组患者治疗前和治疗后的 PCWP(需经锁骨下静脉或颈内静脉穿刺检测)、心率(HR)、收缩压、舒张压,并计算平均动脉压(MAP)=1/3(收缩压+2 \times 舒张压)。

1.4.2 肾功能指标及血清 Cys-C、NT-proBNP 水平 分别于治疗前和治疗后采集患者空腹静脉血 4 mL,以 1 500 r/min 离心 15 min,分离上层血清,使用 AU680 型全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter 公司)检测其血肌酐(Scr)、Cys-C 水平,并计算 eGFR[eGRF=175 \times Scr-1.234 \times 年龄-0.179 \times 性别赋值(男性=1,女性=0.79)];式中,Scr 单位需换算为“mg/dL”^[15]。取血清样品适量,采用 DG5033A 型酶标仪(华东电子集团有限公司)检测患者 NT-proBNP 水平,严格按照 NT-proBNP 酶联免疫吸附测定试剂盒(上海信帆生物科技有限公司)说明书操作。

1.4.3 疗效判定 记录 3 组患者治疗前和治疗后的 NYHA 心功能分级和临床症状,并按如下标准判定疗效^[16]——显效:症状改善,NYHA 心功能分级较原来改善 2 级;有效:症状有所好转,NYHA 心功能分级较原来改善 1 级;无效:各项症状均无好转,NYHA 心功能分级无改善或恶化。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.4 不良反应 观察并记录各组患者不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采用 GraphPad Prism 5 软件对数据进行统计分析。

表 1 各组患者的一般资料及基础用药情况比较

Tab 1 Comparison of general information and basic medication of patients in each group

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	男性/女性,例	心衰病程($\bar{x}\pm s$),年	NYHA III级,例	心力衰竭原发疾病,例					基础用药史,例			
						高血压	冠心病	肺心病	扩心病	瓣膜病	ACEI/ARB	β 受体阻滞剂	利尿剂	洋地黄制剂
rhBNP组	52	73.1 \pm 8.5	35/17	3.5 \pm 2.2	33	12	19	6	13	2	46	43	49	36
左西孟旦组	52	72.8 \pm 7.5	36/16	3.7 \pm 1.9	33	14	19	5	12	2	43	40	50	36
联合用药组	52	73.8 \pm 9.2	34/18	3.8 \pm 1.7	35	14	20	4	12	2	41	40	50	38

计数资料以例数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况

rhBNP组有2例患者中途退出研究,1例因低血压不良反应无法耐受而更换治疗方案;左西孟旦组有1例患者中途退出研究。最终有152例患者完成本研究,其中rhBNP组49例、左西孟旦组51例、联合用药组52例。

2.2 各组患者治疗前后心功能指标比较

治疗前,各组患者HR、LVEF、LVEDD、MAP、PCWP比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,各组患者HR、MAP、PCWP均较治疗前显著降低,且联合用药组上述指标水平显著低于各单药组;LVEF均较治疗前显著增高,且联合用药组上述指标水平显著高于各单药组($P < 0.05$);LVEDD虽较治疗前有所降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 各组患者治疗前后心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 2 Comparison of cardiac function indexes of patients in each group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	n	HR,次/min	LVEF,%	LVEDD,mm	MAP,mmHg	PCWP,mmHg
rhBNP组	治疗前	49	90.5±10.6	38.2±6.9	58.3±12.2	95.3±9.8	18.7±3.5
左西孟旦组	治疗前	51	91.3±9.4	37.3±7.2	59.3±11.5	96.4±10.2	19.4±4.0
联合用药组	治疗前	52	92.0±12.2	38.9±8.1	58.9±11.9	97.8±10.5	19.2±3.9
rhBNP组	治疗后	49	75.3±7.9*	44.6±7.2*	55.9±11.7	88.4±10.7*	13.2±3.7*
左西孟旦组	治疗后	51	76.1±8.4*	43.8±8.7*	56.7±10.3	87.1±9.5*	12.0±3.1*
联合用药组	治疗后	52	72.3±6.0** ^Δ	47.3±6.4** ^Δ	54.2±10.8	82.2±9.2** ^Δ	10.8±2.8** ^Δ

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗组rhBNP组比较,[#] $P < 0.05$;与治疗组左西孟旦组比较,^Δ $P < 0.05$

Note: vs. before treatment in the same group, * $P < 0.05$; vs. rhBNP group after treatment, [#] $P < 0.05$; vs. levosimendan group after treatment, ^Δ $P < 0.05$

2.3 各组患者治疗前后肾功能指标比较

治疗前,各组患者的eGFR、Scr水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,左西孟旦组和联合用药组患者eGFR均较治疗前显著升高,且联合用药组该指标水平显著高于各单药组;Scr水平均较治疗前显著降低,且联合用药组该指标水平显著低于各单药组($P < 0.05$);而rhBNP组患者治疗前后eGFR、Scr水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

2.4 各组患者治疗前后血清Cys-C、NT-proBNP水平比较

治疗前,各组患者血清Cys-C和NT-proBNP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,联合用药组患者血清Cys-C水平和各组患者血清NT-proBNP水平均较治疗前显著降低,且联合用药组血清Cys-C、NT-proBNP水平均显著低于各单药组($P < 0.05$);而rhBNP组和左西孟旦组患者Cys-C水平虽较治疗前有所降低,但差

异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表3 各组患者治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 3 Comparison of renal function indexes of patients in each group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	n	eGFR,mL/(min·1.73m ²)	Scr,μmol/L
rhBNP组	治疗前	49	42.3±10.1	163.9±17.3
左西孟旦组	治疗前	51	42.8±9.3	165.4±18.4
联合用药组	治疗前	52	43.7±9.0	165.3±19.2
rhBNP组	治疗后	49	45.3±9.3	161.6±17.0
左西孟旦组	治疗后	51	48.2±8.4*	155.4±20.3*
联合用药组	治疗后	52	55.3±10.6** ^Δ	151.4±18.5** ^Δ

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗组rhBNP组比较,[#] $P < 0.05$;与治疗组左西孟旦组比较,^Δ $P < 0.05$

Note: vs. before treatment in the same group, * $P < 0.05$; vs. rhBNP group after treatment, [#] $P < 0.05$; vs. levosimendan group after treatment, ^Δ $P < 0.05$

表4 各组患者治疗前后血清Cys-c、NT-proBNP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of serum levels of Cys-C and NT-proBNP of patients in each group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	n	Cys-C,mg/L	NT-proBNP,μg/L
rhBNP组	治疗前	49	2.6±0.5	6.9±1.4
左西孟旦组	治疗前	51	2.8±0.4	7.0±1.3
联合用药组	治疗前	52	2.9±0.5	7.3±1.34
rhBNP组	治疗后	49	2.5±0.6	4.1±1.2*
左西孟旦组	治疗后	51	2.4±0.7	4.3±1.0*
联合用药组	治疗后	52	2.0±0.8** ^Δ	3.7±1.3** ^Δ

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗组rhBNP组比较,[#] $P < 0.05$;与治疗组左西孟旦组比较,^Δ $P < 0.05$

Note: vs. before treatment in the same group, * $P < 0.05$; vs. rhBNP group after treatment, [#] $P < 0.05$; vs. levosimendan group after treatment, ^Δ $P < 0.05$

2.5 各组患者临床疗效比较

联合用药组患者的总有效率为94.23%,显著高于rhBNP组(77.55%)和左西孟旦组(76.47%)($P < 0.05$),详见表6。

表5 各组患者临床疗效比较
Tab 5 Comparison of therapeutic efficacies of patients in each group

组别	n	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,例(%)
rhBNP组	49	22	16	11	38(77.55)
左西孟旦组	51	21	18	12	39(76.47)
联合用药组	52	30	19	3	49(94.23)** ^Δ

注:与rhBNP组比较,[#] $P < 0.05$;与左西孟旦组比较,^Δ $P < 0.05$
Note: vs. rhBNP group, [#] $P < 0.05$; vs. levosimendan group, ^Δ $P < 0.05$

2.6 各组患者不良反应发生情况比较

rhBNP组患者中有2例出现头痛、1例出现低血压无法耐受而退出本次研究,不良反应发生率为6.00%(3/50);左西孟旦组患者中有1例出现低血压、1例出现头痛,不良反应发生率为3.92%(2/51);联合用药组有1例

出现低血压、1例出现低血钾,不良反应发生率为3.85%(2/52)。3组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。除rhBNP组中有1例患者因低血压无法耐受退出本研究外,其余发生不良反应的患者经过对症处理后,症状均得到缓解,并完成了本研究。

3 讨论

心脏和肾脏之间存在双向的病理生理通路,ADHF的发生通常会对患者肾功能产生不良影响,因此大多数ADHF患者在入院时伴随着肾功能不全,甚至肾衰竭^[7]。低灌注和静脉充血是ADHF中肾功能恶化的主要血流动力学机制^[2]。因此,对于ADHF合并肾功能不全的患者,减轻心脏前后负荷、改善心脏收缩和舒张功能、消除水钠负荷、避免肾功能进一步恶化是治疗的关键^[18-19]。rhBNP和左西孟旦均是治疗心力衰竭的常用药物,其中rhBNP可改善ADHF患者的呼吸困难症状^[7],但其对肾功能的影响目前仍无定论^[8-10,20];左西孟旦治疗心力衰竭的作用已得到临床充分认可,近年来亦发现其具有较好的肾功能改善作用^[11]。已有研究指出,rhBNP联合左西孟旦用于治疗急性心力衰竭患者具有良好的临床效果及安全性^[12-13],故本研究在前人研究的基础上继续探讨了二者联用对ADHF合并肾功能不全患者心肾功能的影响和安全性。

LVEF、LVEDD是评估心力衰竭程度的超声检测指标,分别反映了患者的左心收缩和舒张功能,被用于心脏收缩功能异常改变的临床判断^[9]。本研究结果显示,治疗后除LVEDD外,rhBNP和左西孟旦对心功能指标HR、LVEF的改善作用相当,且联合用药组患者HR显著高于各单药组、LVEF显著低于各单药组,提示rhBNP与左西孟旦联合使用对ADHF合并肾功能不全患者的心功能改善效果优于任一药物单用。

MAP和PCWP是评估肺动脉或中心静脉压力的指标:MAP可反映心脏的后负荷,该值升高可能会导致患者心脏代偿性肥大,甚至诱发心力衰竭;PCWP可间接反映左心房压力和左室舒张末期压(即前负荷),该值升高可能与左心衰竭有关;同时,两个指标均可反映患者的心肺循环及血流动力学特征^[21]。本研究结果显示,治疗后,各组患者MAP、PCWP均显著降低,且联合用药组上述指标水平显著低于各单药组,提示rhBNP、左西孟旦均可显著改善患者的心肺循环,且联用效果优于任一药物单用。

Cys-C的表达能够增加心肌细胞的氧化应激性损伤^[22];NT-proBNP作为脑钠肽的裂解产物,可以反映血清脑钠肽水平,与心力衰竭的发生及患者临床转归密切相关^[23]。本研究结果显示,联合用药组患者血清Cys-C水平和各组患者血清NT-proBNP水平均较治疗前显著降低,且联合用药组上述指标水平均显著低于各单药组,表明rhBNP与左西孟旦联合使用能够更好地稳定ADHF

合并肾功能不全患者的心肌细胞损伤相关指标,这可能是由于两药能够改善心肌细胞前后负荷,减轻心肌细胞的缺氧损伤程度,减少氧化应激系统激活所致的Cys-C释放^[22]。

ADHF合并肾功能不全患者由于血液动力学失衡、炎症因子释放、神经内分泌系统激活等因素作用,心脏和肾脏任何一个器官功能不全均会导致进行性功能障碍^[17],因此本研究对患者的肾功能指标进行了分析。血清Scr水平及eGFR反映了患者的肾小球滤过率,其在心力衰竭患者中与心脏收缩舒张功能和血流动力学密切相关;Scr与心功能NYHA分级呈正相关,eGFR与LVEF呈正相关、与LVEDD和NYHA分级呈负相关^[24]。本研究结果显示,左西孟旦组和联合用药组患者eGFR均较治疗前显著升高,Scr水平均较治疗前显著降低,且联合用药组上述指标水平显著优于各单药组,提示rhBNP联合左西孟旦可显著改善患者的肾功能指标,且效果优于任一药物单用。

左西孟旦是钙增敏剂,可与心肌肌钙蛋白C结合产生正性肌力作用,同时不影响心室舒张,还兼具扩张血管的作用^[25];脑利钠肽可与存在于血管平滑肌和内皮细胞表面的A型利钠肽受体结合,从而介导利钠、利尿、平滑肌松弛作用的发挥,使患者在静脉、动脉血管舒张治疗中获益^[7]。上述药理作用机制解释了本研究中两药联用可使患者心脏射血功能明显增强的原因。此外,左西孟旦还可增加右心室舒张充盈、降低中心静脉压,而中心静脉压是经肾灌注压的重要组成部分^[25];脑利钠肽虽然有利尿效果,可提高肾灌注、增加肾血流量,但对肾功能的改善作用并不明显^[26]。本研究中,与左西孟旦单用相比,两药联用可使患者肾功能的改善更为明显,提示左西孟旦可弥补rhBNP在治疗ADHF合并肾功能不全患者时无法改善其肾功能的不足。有研究指出,左西孟旦还可通过激活腺苷三磷酸(ATP)敏感的钾线粒体通道,对心脏和肾脏细胞产生抗缺血和抗凋亡的作用,且其对肾脏的保护作用还能进一步减少神经激素的激活,提高患者对循环利尿剂的耐受性^[11,25];rhBNP对冠状动脉的扩张作用可减轻患者的心肌缺血,延缓其心肌损伤的进展^[27]。本研究中,rhBNP联合左西孟旦的治疗效果要优于各单药组,总有效率为94.23%,具有更好的临床效果;而且3组患者的不良反应发生率无显著差异,提示rhBNP与左西孟旦的联合应用并未增加不良反应的发生。

综上所述,hrBNP联合左西孟旦治疗ADHF合并肾功能不全患者,能有效增强其心肌收缩、减少肾损伤,具有良好的心肌、肾保护作用和治疗效果,且不增加不良反应的发生。但本研究仍有以下不足:样本量较小且未对这些患者进行长期随访,药物的长期疗效未明确。后续本课题组将随访跟踪观察患者心肾功能等指标的长

期变化,以及再发生心力衰竭、再入院、死亡及肾功能的改善情况,拟进一步探讨两药联用对患者远期预后的影响。

参考文献

- [1] ABDO AS. Hospital management of acute decompensated heart failure[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353(3):265-274.
- [2] PANG PS, COLLINS SP, GHEORGHIADU M, et al. Acute dyspnea and decompensated heart failure[J]. *Cardiol Clin*, 2018, 36(1):63-72.
- [3] CHAHAL RS, CHUKWU CA, KALRA PR, et al. Heart failure and acute renal dysfunction in the cardiorenal syndrome[J]. *Clin Med: Lond*, 2020, 20(2):146-150.
- [4] VALENTE MA, VOORS AA, DAMMAN K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(19):1284-1293.
- [5] 朱丁季,刘长华,许顶立.心力衰竭患者利尿剂抵抗及其防治[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(3):200-202.
- [6] LUNNEY M, RUOSPO M, NATALE P, et al. Pharmacological interventions for heart failure in people with chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. DOI:10.1002/14651858.
- [7] ZHANG S, WANG Z. Effect of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) versus nitroglycerin in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine: Baltimore*, 2016. DOI: 10.1097/MD.0000000000004757.
- [8] FAJARDO J, HEYWOOD JT, PATTERSON JH, et al. Natriuretic peptides for the treatment of acute heart failure: a focus on nesiritide in recent clinical trials[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(7):743-751.
- [9] 冯雪,吴岳,孟颖,等.重组人脑利钠肽对重症心力衰竭患者的疗效和安全性:一项前瞻性多中心临床研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(6):520-524.
- [10] HAN B, LI H, MA Q. Clinical therapeutic strategy of recombinant human brain natriuretic peptide and dopamine in cardiorenal syndrome type 4 patients combined with hypotension[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(4(Suppl.)):1449-1453.
- [11] 李传威,孙志军,杨波,等.左西孟旦改善急性心肌梗死伴心力衰竭患者近期血流动力学研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15(4):241-244.
- [12] 曹俊雄,朱志军,吴丹宁.冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(8):1091-1093.
- [13] 王刚.冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭的临床疗效研究[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(9):155.
- [14] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,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2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789.
- [15] WEN J, HAO J, ZHANG Y, et al. Risk scores for predicting incident chronic kidney disease among rural Chinese people: a village-based cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2020. DOI:10.1186/s12882-020-01787-9.
- [16] 陈程,蒋汉涛,树涛,等.左西孟旦治疗不同病因致难治性心力衰竭的疗效及安全性[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(7):1632-1634.
- [17] HAMMOND DA, SMITH MN, LEE KC, et al. Acute decompensated heart failure[J]. *J Intensive Care Med*, 2018, 33(8):456-466.
- [18] BIELECKA-DABROWA A, GODOY B, SCHEFOLD JC, et al. Decompensated heart failure and renal failure: what is the current evidence? [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2018, 15(4):224-238.
- [19] BOZKURT B, KAMAT IS. Worsening renal function in acute decompensated heart failure: a bad sign, or maybe not? [J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2019, 130:41-50.
- [20] 汪雁博,傅向华,谷新顺,等.静脉应用重组人脑利钠肽对急性失代偿性心力衰竭患者肾功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(6):1368-1371.
- [21] 徐芳,李铁成.左西孟旦对老年冠状动脉旁路移植术患者生存及预后的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(12):1075-1079.
- [22] 严山,张学锋,田晓沂,等.血清胱抑素C与急诊介入治疗急性ST段抬高心肌梗死的预后关系[J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23(7):758-761.
- [23] 郑文,刘新风,王德景.心力衰竭患者血清NT-ProBNP水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2015, 55(24):54-55.
- [24] 杨志星.红细胞分布宽度、肾小球滤过率与不同心功能分级慢性心力衰竭相关性研究[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(2):42-44.
- [25] RAFOULI-STERGIOU P, PARISSIS JT, FARMAKIS D, et al. Effects of levosimendan on markers of kidney function in patients with acutely decompensated heart failure and renal impairment [J]. *J Cardiovasc Med: Hagerstown*, 2017, 18(10):771-773.
- [26] 王非,张铮,邱新成,等.低剂量重组人脑利钠肽治疗急性失代偿性心力衰竭合并肾功能不全的疗效观察[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(6):568-571.
- [27] ZHANG C, PAN S, AISHA A, et al. Recombinant human brain natriuretic peptide regulates PI3K/AKT/mTOR pathway through lncRNA EGOT to attenuate hypoxia-induced injury in H9c2 cardiomyocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3):1186-1193.

(收稿日期:2020-04-30 修回日期:2020-08-04)

(编辑:张元媛)