

冻干重组人脑利钠肽治疗顽固性心力衰竭合并肺动脉高压患者的短期疗效观察

赵丽智¹,王飞²,王曙光³,张爱元³

(1. 潍坊医学院,山东 潍坊 261000;2. 烟台市牟平区观水卫生院,山东 烟台 264104;

3. 潍坊市人民医院心内一科,山东 潍坊 261041)

摘要:目的 探讨冻干重组人脑利钠肽对顽固性心力衰竭(RHF)合并肺动脉高压(PAH)患者的近期疗效。方法 选取2015年9月—2017年3月在潍坊市人民医院心内一科监护室接受抗心衰合并PAH治疗的65例患者,按照治疗方案分为观察组($n=35$)和对照组($n=30$)。记录两组患者的临床基线资料、治疗前后呼吸困难改善情况、心功能指标[包括左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDd)及肺动脉收缩压(PASP)和全血氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)]及治疗后第1、2、3天24 h尿量情况。结果 观察组和对照组一般临床资料差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后呼吸困难改善情况及24 h尿量情况相比差异有统计学意义($P<0.05$);心功能指标,观察组LVEF治疗后较治疗前明显增加,LVEDd及PASP明显降低,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);各组患者治疗前后NT-proBNP峰值浓度比较差异有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组不良反应总发生率(14.29% vs 23.33%),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 冻干重组人脑利钠肽能改善RHF合并PAH患者的呼吸困难症状,提高射血分数,降低肺动脉高压,延缓心室重构,增加心衰患者的24 h尿量,值得在临床治疗RHF合并PAH患者中的应用。

关键词:冻干重组人脑利钠肽;顽固性心力衰竭;肺动脉高压

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.048

Short-term efficacy of freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide in the treatment of refractory heart failure complicated with pulmonary hypertension

ZHAO Lizhi¹, WANG Fei², WANG Shuguang³, ZHANG Aiyuan³

(1. Weifang Medical College, Weifang, Shandong 261000, China;

2. Guanshui Hospital, Muping District, Yantai, Shandong 264104, China;

3. Department of Cardiology, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261041, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy of recombinant form of human brain natriuretic peptide(rhBNP) in patients who had refractory heart failure with pulmonary arterial hypertension. **Methods** 65 cases patients who had refractory heart failure with pulmonary arterial hypertension accepted anti-heart failure and pulmonary hypertension treatment in September 2015 to March 2017 of one Department of Cardiology in Weifang People's Hospital was selected. According to the treatment program, they were divided into observation group($n=35$) and control group($n=30$). The clinical baseline data of the two groups contains the improvement of respiratory difficulties before and after treatment, cardiac function indicator, including Left ventricular ejection fraction(LVEF), Left ventricular end diastolic diameter(LVEDd), Pulmonary artery systolic pressure(PASP) and 24 hours' urine volume of the first, second, third day after treatment were recorded. **Results** There was no significant difference in general information between the observation group and the control group($P>0.05$). There was significant difference between the two groups in the improvement of the dyspnea and the 24-hour urine output($P<0.05$). On the cardiac function indicator, the difference of LVEDd and PASP were significantly lower while the LVEF was higher in the observation group than that in the control group($P<0.05$) with was statistically significant difference($P<0.05$). There was significant difference in the peak concentration of NT-proBNP in the two groups before and after treatment($P<0.05$), but there was no significant difference between the two groups($P>0.05$). The total incidence of adverse reactions in the two groups(14.29% vs 23.33%), the difference was not statistically significant($P>0.05$). **Conclusions** Freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide can effectively improve the symptoms of dyspnea in patients with refractory heart failure and pulmonary hypertension, improve e-

jection fraction, reduce pulmonary hypertension, delay ventricular remodeling and increase the 24-hour urine output. Freeze-dried recombinant natriuretic peptide can be used to treat those patients who have refractory heart failure with pulmonary hypertension.

Keywords: freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide; refractory heart failure; pulmonary hypertension

顽固性心力衰竭(RHF)是指患者虽经包括利尿剂在内的严格的内科优化抗心衰治疗后仍有胸闷、憋气等心衰症状,是心力衰竭的晚期表现^[1]。心衰晚期常常合并肺动脉高压(PAH),一旦发生PAH,肺血管阻力就会进行性加重,从而可进一步加重右心衰甚至促进死亡^[2]。心衰进展过程中难以纠正的主要原因则是交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)等过度激活^[3]。而冻干重组人脑利钠肽(rhBNP)是由重组DNA技术提取而成,与内源性脑利钠肽具有相似结构,目前广泛用于心衰治疗。本文就rhBNP治疗RHF合并PAH患者的短期临床效果进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取对象均为2015年9月—2017年3月期间于潍坊市人民医院心内一科监护室接受治疗的符合RHF及PAH国际诊断标准^[4-5]患者共65例,其中观察组35例,男25例,女10例,平均年龄(58.57 ± 4.48)岁;对照组30例,男23例,女7例,平均年龄(60.77 ± 5.91)岁;两组患者的基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。PAH入选标准为:目前国际推荐的多普勒超声检查提示肺动脉收缩压 ≥ 40 mmHg者^[5]。排除标准:(1)对重组人脑利钠肽中的任何一种成分过敏者;(2)有心源性休克或收缩压 < 90 mmHg者;(3)瓣膜严重狭窄者;(4)限制性或阻塞性心肌病者;(5)限制性心包炎者;(6)心包填塞者;(7)其他心输出依赖静脉回流或被怀疑存在心脏低充盈压的患者。本研究为回顾性病例对照研究,不涉及伦理学问题。

1.2 方法 两组患者均接受常规抗心衰治疗,包括同种类同厂家同批次的利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、强心剂(如西地兰)等,以上药物均按需服用,据患者病情变化增减剂量;部分重度PAH[肺动脉收缩压(PASP) > 70 mmHg]患者行降肺动脉压治疗,即口服西地那非(药物均由患者自行购买,辉瑞制药有限公司,批号1083002),3次/天,每次20 mg。观察组在常规治疗基础上应用rhBNP(新活素,成都诺迪康生物制药有限公司,批号:20111026,规格:0.5 mg)进行治疗。rhBNP用法^[6]:

先采用负荷剂量进行静脉推注,负荷剂量 $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,静脉推注时间为1~2 min,然后采用维持剂量静脉微泵维持,维持剂量速率 $0.0075 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,维持时间为72 h。

1.3 观察指标 观察两组患者治疗前和治疗后3 d呼吸困难改善情况、心功能指标变化情况及治疗后第1、2、3天24 h尿量对比情况,同时记录治疗过程患者不良反应发生情况。超声心动图是筛选PAH最重要的无创性检查方法,在不合并肺动脉瓣狭窄及流出道梗阻情况时,PASP等于右室收缩压(RVSP),故可通过多普勒超声心动图测量收缩期右室与右房压差来估测RVSP。另外心功能指标测定时,患者采取左侧卧位,由同一超声医师操作,采用美国GE公司VividE9型彩色多普勒超声显像仪,在探头选用M5s(频率为1.5~4.5 Hz),于左室胸骨旁长轴切面连续记录3个及以上心动周期的动态图像,通过测量获得患者的左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDd)及PASP,必要时LVEF值采用Biplane法测定;采用广州万孚公司生产的飞测免疫检测仪测定全血氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)。

1.4 呼吸困难改善情况评价标准 显效:呼吸困难消失或者能够达到完全缓解的标准;有效:呼吸困难症状稍微缓解,但仍有轻微症状持续存在;无效:呼吸困难无缓解或病情加重。总体有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 所有数据均采用SPSS 17.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数的比较采用成组 t 检验,前后比较采用配对 t 检验,多时点观测资料则行重复测量方差分析。非正态分布资料及等级资料采用秩和检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般临床资料对比 两组患者在年龄、性别、原发病构成、心功能分级及用药情况方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组患者临床疗效对比情况 观察组较对照组治疗3 d后呼吸困难情况明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 两组患者一般临床资料对比情况

项目	对照组($n=30$)	观察组($n=35$)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.77 $\pm$ 5.91	58.57 $\pm$ 4.48	(-1.07)	0.09
男性/例(%)	23(76.67)	25(71.43)	0.23	0.63
原发病/例(%)			1.27	0.53
原发性高血压	4(13.33)	8(22.86)		
冠心病	20(66.67)	19(54.29)		
扩张性心肌病	6(20.00)	8(22.86)		
心功能分级/例(%)			1.23	0.27
Ⅲ级	17(56.67)	15(42.86)		
Ⅳ级	13(43.33)	20(57.14)		
用药情况/例(%)				
西地兰	11(36.67)	17(48.57)	0.93	0.33
利尿剂	25(83.33)	33(94.29)	2.02	0.16
西地那非	12(40.00)	10(28.57)	0.94	0.33
ACEI/例(%)	24(80.00)	28(80.00)	0.89	0.35
ARB/例(%)	3(10.00)	5(14.29)	0.28	0.60
β 受体阻滞剂/例(%)	25(83.33)	30(85.71)	0.07	0.79

表2 两组患者治疗后3 d呼吸困难改善情况对比/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	9(30.00)	6(20.00)	15(50.00)	15(50.00)
观察组	35	20(57.14)	8(22.86)	7(20.00)	28(80.00)
χ^2 值					6.49
P 值					0.01

2.3 两组患者心功能指标对比情况 观察组LVEF治疗后较治疗前明显增加,LVEDd及PASP明显降低,且与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);而对照组治疗前后各项比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.4 两组患者NT-ProBNP峰值结果比较 各组患者治疗前后NT-ProBNP峰值浓度比较差异有统

计学意义($P < 0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

2.5 两组用药前与用药后第1、2、3天24 h时尿量变化情况对比 经球形度检验及重复测量方差分析知:各时间点数据的差异有统计学意义($P < 0.05$),但时间及分组无交互作用($P > 0.05$),说明时间因素的作用不随分组(治疗方案)而变化。两两比较并结合主要数据来看,组内比较:观察组患者的尿量随着治疗时间的进展,呈增多趋势,治疗后第1、2、3天和治疗前比较,呈显著性增多($P < 0.05$);组间比较:观察组各时间段尿量和对照组相比均明显增多,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表5。

表3 两组患者治疗前与治疗3 d后心功能指标改善情况对比/ $\bar{x} \pm s$

指标	对照组($n=30$)	观察组($n=35$)	t 值	P 值
LVEF/%				
治疗前	34.03 $\pm$ 5.65	33.20 $\pm$ 6.94	-0.54	0.59
治疗后	34.70 $\pm$ 5.47	37.71 $\pm$ 6.07	2.09	0.04
t 值	-1.94	-11.92		
P 值	0.06	0.00		
LVEDd/mm				
治疗前	56.63 $\pm$ 5.92	57.51 $\pm$ 5.71	0.61	0.54
治疗后	56.80 $\pm$ 5.93	53.97 $\pm$ 5.25	-2.08	0.04
t 值	-0.56	12.30		
P 值	0.58	0.00		
PASP/mmHg				
治疗前	65.17 $\pm$ 17.80	70.74 $\pm$ 26.02	0.99	0.33
治疗后	66.93 $\pm$ 17.65	56.97 $\pm$ 21.38	-2.03	0.04
t 值	-1.36	9.15		
P 值	0.19	0.00		

表4 两组患者治疗前与治疗3 d后 NT-proBNP 改善情况对比/(ng · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
对照组	30	5 269.36 ± 5 453.45	5 616.10 ± 13 914.59	-3.65	0.00
观察组	35	8 642.76 ± 7 581.63	4 255.80 ± 3 919.47	-5.14	0.00
Z 值		1.84	0.36		
P 值		0.07	0.72		

注:采用 Wilcoxon 秩和检验。

表5 两组治疗前后 24 h 尿量对比情况/(mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	用药后第1天	用药后第2天	用药后第3天
对照组	30	748.50 ± 45.73	1125.17 ± 74.51 ^a	1523.50 ± 78.76 ^a	2019.17 ± 91.32 ^a
观察组	35	831.57 ± 42.34	1332.43 ± 68.98 ^{ab}	1800.77 ± 72.91 ^{ab}	2397.86 ± 84.55 ^{ab}

注:整体分析为两因素重复测量方差分析。组间比较为 LSD-*t* 检验,与对照组同时点比较,^b*P* < 0.05;时间比较为差值 *t* 检验,与本组治疗前比较,^a*P* < 0.05。

2.6 不良反应 观察组治疗过程中出现 5 例低血压患者,其中 3 例给予多巴胺升压及 2 例给予调整 rhBNP 滴速后血压维持正常;对照组治疗过程中出现低血压者 4 例,低血钾者 3 例,两组不良反应发生率比较(14.29% vs 23.33%),差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

3 讨论

RHF 合并 PAH 病情多较严重、复杂,且临床表现多样,发病机制不清,预后极差,治疗相对比较棘手。由于心衰时体循环灌注不足,使肾有效血容量减少,通常心衰晚期往往伴随着肾功能不全,也就是所谓的心肾综合征(CRS),会导致交感神经及 RASS 系统激活,增加醛固酮分泌,因醛固酮具有保钠保水排钾及抑制儿茶酚胺被组织摄取的作用,从而使得心衰症状加重^[7]。虽然目前的以“强心、利尿、扩血管”为主的传统抗心衰治疗虽能在一定程度上改善患者的心功能,但是在抑制神经内分泌激素的激活方面作用不大,甚至会促进其激活^[8]。另外,由于临床 RHF 患者对利尿剂治疗不敏感或利尿剂抵抗,故不能有效的纠正心衰症状^[9]。

rhBNP 与内源性脑钠肽具有相似的空间结构,同样具有扩张血管、利尿、排钠、降低肺动脉压和神经内分泌阻滞作用^[10],可以明显改善心功能。目前已有多个研究从不同方面发现 rhBNP 可以降低心衰或心衰合并 PAH 患者的心率、NT-proBNP 水平、PASP,增加 LVEF 及尿量,延缓心室重塑^[11-18],并且由于其升高钾离子浓度,降低钠离子浓度,可抑制反射性心动过速,从而减少恶性心律失常的发

生^[19];另有研究显示,急性心肌梗死患者应用 rhBNP 治疗,可以从最大程度上降低缩血管物质、心衰标志物、心率及低血压发生率,增加 24 h 尿量,改善呼吸困难状况^[20]。

本研究分析了 65 例 RHF 合并 PAH 患者的治疗情况,研究结果发现 rhBNP 可提高患者的 LVEF,降低 LVEDd、PASP 及 NT-proBNP 峰值浓度,延缓心室重塑,还可以增加 24 h 尿量,与上述文献报道相一致^[11-18],其原因可能是通过升高环单磷酸鸟苷(cGMP)和舒张平滑肌细胞及信使通路扩张动脉和静脉,迅速降低全身动脉压(包括肺动脉压)、右房压和肺毛细血管楔压,并且通过抑制 RASS 系统及交感神经系统的过度激活,扩张入球小动脉,提高肾小球滤过率,抑制肾脏集合管及近曲小管对钠的重吸收,发挥利钠利尿作用,从而降低心脏的前后负荷,并迅速减轻心衰患者的呼吸困难程度和全身症状^[21-22],而且不良反应发生率相对较低。

综上所述,RHF 合并 PAH 病情复杂,预后差,目前证实 rhBNP 可以改善患者心肾功能,提高患者的生活质量,值得临床上推广用于 RHF 及心衰终末期合并 PAH 患者的治疗。由于本文样本量较少且非随机前瞻性研究,结果可能有偏差,故需要多中心大型前瞻性临床随机试验和长期随访性研究进一步论证 rhBNP 的疗效及安全性。

参考文献

- [1] 陈灏珠,钟南山. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:162-166.

- [2] 黄子旭,沈捷. 钙通道在肺动脉高压发病机制中的研究进展[J]. 临床儿科杂志,2016,34(11):861-865.
- [3] 乔华,何胜虎,柳跃强,等. 重组人脑利钠肽与硝酸甘油治疗急性非ST段抬高型心肌梗死合并心力衰竭疗效的对比研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2013,21(12):27-28,31.
- [4] PONIKOWSKI P,VOORS AA,ANKER SD,et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2016, 37 (27): 2129-2200.
- [5] MC QUILLAN BM,PICARD MH,LEAVITT M,et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects [J]. Circulation,2001,104:2797-2802.
- [6] DEWALD TA,HERNANDEZ AF. Efficacy and safety of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther,2010,8(2):159-169.
- [7] ARONSON D,BURGER AJ. Intravenous nesiritide (human B-type natriuretic peptide) reduces plasma endothelin-1 levels in patients with decompensated congestive heart failure [J]. Am J Cardiol, 2002,90(4):435-438.
- [8] MACFADYEN RJ,NG KAM CHUEN MJ,DAVIS RC. Loop diuretic therapy in left ventricular systolic dysfunction: has familiarity bred contempt for a critical but potentially nephrotoxic cardio renal therapy [J]. Eur J Heart Fail,2010,12(7):649-652.
- [9] 杨爱民,刘春萍. 新活素治疗老年难治性心力衰竭临床观察 [J]. 中国现代药物应用,2013,7(3):69-70.
- [10] 蒋涛,李德才,刘思泰,等. 2038 例慢性心力衰竭住院患者药物治疗动态分析 [J]. 中国现代医学杂志,2010,17(1):76-79.
- [11] CHEN T,JIANG N,WANG L,et al. The significance of natriuretic peptide in treatment of pulmonary hypertension after mitral valve replacement [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147 (4): 1362-1367.
- [12] 冯振勤,周伟伟,赵波,等. 新活素治疗失代偿性心衰合并肺动脉高压的临床疗效观察 [J]. 贵州医药,2017,41(2):149-150.
- [13] Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute (CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2002, 287 (12): 1531-1540.
- [14] 重组人脑利钠肽多中心研究协作组. 重组人脑利钠肽治疗心力衰竭安全性和疗效的开放性随机对照多中心临床研究 [J]. 中华心血管病杂志,2011,39(4):305-308.
- [15] GASSANOV N,BIESENBAACH E,CAGLAYAN E,et al. Natriuretic peptides in therapy for decompensated heart failure [J]. Eur J Clin Pharmacol,2012,68(3):223-230.
- [16] PETER A,ME CULLOUGH MD. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure [J]. Rev Card Med,2004,5(1):16-25.
- [17] 洗倩,黄瑞娜,吴铿,等. 不同剂量新活素治疗充血性心衰疗效和安全性观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报,2013,34(24):3650-3652.
- [18] 尹微. 奈西立肽对心力衰竭患者肾功能及预后影响的研究进展 [J]. 心血管病学进展,2011,32(5):751-754.
- [19] 邓少雄,黄文森,郭南鸥,等. 重组人B型利钠肽对急性前壁心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后醛固酮水平及内皮功能的影响 [J]. 中国循环杂志,2014,29(2):107-110.
- [20] ZHAO Q,WU TG,LIN Y,et al. Low-dose nesiritide improves renal function in heart failure patients following acute myocardial infarction [J]. Heart Vessels,2010,25(2):97-103.
- [21] KEATING GM,GOA KL. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure [J]. Drugs,2003,63(1):47-70.
- [22] MOE GW,HOWLETT J,JANUZZI JL,et al. Response to Letter Regarding Article, "N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Testing Improves the Management of Patients With Suspected Acute Heart Failure: Primary Results of the Canadian Prospective Randomized Multicenter IMPROVE-CHF Study" [J]. Circulation, 2008,117(1):e6.

(收稿日期:2017-06-22,修回日期:2017-07-07)

《安徽医药》要求来稿中应规范统计结果的解释和表达

当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 2.26, \chi^2 = 4.48, F = 8.89$ 等),应尽可能给出具体 P 值(如 $P = 0.032$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。