

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.04.014

重组人脑利钠肽改善慢性心力衰竭利尿剂抵抗临床研究*

杨 艳, 胡喜田[△]

(河北省石家庄市第一医院, 河北 石家庄 050011)

摘要:目的 探讨重组人脑利钠肽(rhBNP)改善慢性心力衰竭利尿剂抵抗的作用。方法 选择医院2015年8月至2017年8月收治的慢性心力衰竭利尿剂抵抗的患者120例,按治疗方法的不同分为研究组(71例)和对照组(49例)。研究组以rhBNP治疗,对照组实施常规疗法。结果 治疗后,研究组患者脑利钠肽前体(NT-proBNP)及左心室的射血分数(LVEF)优于对照组患者($P < 0.05$),两组患者心率(HR)比较无明显差异($P > 0.05$)。治疗后,研究组患者肾功能指标,包括血清肌酐(SCr)、胱抑素C(Cys-C)及尿素氮(BUN)均优于对照组患者($P < 0.05$);治疗后,研究组患者血清白细胞介素2(IL-2)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均明显低于对照组($P < 0.05$);研究组总有效率为91.55%,明显高于对照组的71.43%($P < 0.05$)。结论 rhBNP用于慢性心力衰竭利尿剂抵抗患者,能缓解利尿剂的抵抗作用,可有效改善患者心力衰竭的症状。其作用机制可能与拮抗IL-2, IL-6, TNF- α 等炎症因子的过度激活有关。

关键词:心力衰竭;重组人脑利钠肽;利尿剂抵抗;临床疗效

中图分类号:R969.4;R972+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)04-0041-03

Clinical Study on Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for Improving Chronic Heart Failure and Diuretic Resistance

Yang Yan, Hu Xitian

(The First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei, China 050011)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of recombinant human brain natriuretic peptide(rhBNP) for improving the chronic heart failure and diuretic resistance. **Methods** Totally 120 patients with chronic heart failure and diuretic resistance from August 2015 to August 2017 in our hospital were selected and divided into the study group(71 cases) and the control group(49 cases) according to the different treatment methods. The study group was treated with rhBNP, while the control group was treated by conventional therapy. **Results** After treatment, the NT-proBNP and LVEF in the study group were better than those in the control group($P < 0.05$), but the HR in the two groups had no significant difference($P > 0.05$). After treatment, the renal function indexes of SCr, Cys-C and BUN in the study group were better than those in the control group($P < 0.05$), the levels of serum IL-2, IL-6 and TNF- α in the study group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The total effective rate in the study group was 91.55%, which was significantly higher than 71.43% in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** The rhBNP for treating patients with chronic heart failure and diuretic resistance can alleviate diuretic resistance and effectively improve the symptoms of heart failure in patients, the mechanism of action may be related to the excessive activation of inflammatory factors such as IL-2, IL-6 and TNF- α .

Key words: heart failure; recombinant human brain natriuretic peptide; diuretic resistance; clinical effect

慢性心力衰竭属于比较复杂的临床症状群,是各种心脏疾病的严重阶段,发病率高,有临床症状患者的5年存活率与恶性肿瘤患者的5年存活率相当。心力衰竭被普遍认为是患者神经-内分泌系统被过度激活,其中被激活激素有醛固酮、神经肽(NPY)、肾上腺素等,同时有细胞因子如白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等,皆会造成心肌的持续性损伤^[1]。在慢性心力衰竭的治疗药物中,特别是对于存在液体潴留的中重度心力衰竭患者,利尿剂是唯一能充分有效控制其液体

潴留的药物。利尿剂抵抗在慢性严重心力衰竭或长期应用利尿剂的患者中较常见,心力衰竭患者的发生率为25%~30%,且与总病死率、猝死和泵衰竭导致的死亡存在独立相关性。本研究中应用重组人脑利钠肽(rhBNP)对慢性心力衰竭利尿剂抵抗的患者进行治疗,以期临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级

*基金项目:2014年河北省医学科学研究重点课题计划项目[ZD20140429]。

第一作者:杨艳,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为心脏起搏电生理,(电话)0311-86907125(电子信箱)21894706@qq.com。

[△]通信作者:胡喜田,男,博士研究生,主任医师,研究方向为心脏起搏电生理,(电话)0311-86907381(电子信箱)huxitian@

为Ⅲ~Ⅳ级;有休息或轻微活动时呼吸困难病史的慢性失代偿性心力衰竭,需住院治疗;患者知情同意并签署知情同意书。

排除标准:急性心肌梗死后机械性并发症;禁忌给予血管扩张剂;明显瓣膜狭窄、肥厚型或限制型心肌病及缩窄性心包炎;肝、肾功能不全,先天性心脏病,呼吸衰竭等严重内科疾病;对本研究所用药物禁忌。

病例选择与分组:选择我院2015年8月至2017年8月收治的慢性心力衰竭利尿剂抵抗患者120例,随机分为研究组(71例)与对照组(49例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

对所有患者给予 β -受体阻滞剂、血管转换酶抑制药物、利尿剂、限盐限水等基础性对症治疗,同时根据患者具体情况对治疗方案作出调整。研究组在加用利尿剂的基础上,再加用rhBNP(成都诺迪康生物制药有限公司,国药准字S20050033,规格为每支0.5 mg),剂量为1.50 μ g/kg,实施静脉冲击治疗,2 min后再将剂量调至0.0075 μ g/kg进行72 h持续泵入,5 d为1个疗程。

1.3 观察指标和疗效判定标准^[2]

比较两组患者治疗前24 h内、治疗后3 d脑利钠肽前体(NT-proBNP)、左心室射血分数(LVEF)、心率(HR)、白细胞介素2(IL-2)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等指标。检测治疗前24 h内、治疗后3 d患者血清胱抑素C(Cys-C)、肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)等肾功能指标。

疗效判定:显效为心功能的改善达2级以上,症状消失;有效为心功能的改善为1级以上,且症状好转;无效为心功能与症状皆无变化。总有效=显效+有效。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	NYHA 心功能分级(例)	
			Ⅲ级	Ⅳ级
对照组($n=49$)	25/24	57.75 $\pm$ 2.25	32	17
研究组($n=71$)	40/31	58.35 $\pm$ 2.65	42	29
χ^2/t 值	0.352	0.147	0.763	
P	>0.05	>0.05	>0.05	

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,比较行 t 检验;计数资料以率表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

慢性心力衰竭终末期患者通常会出现顽固性水肿,且无法纠正液体潴留,故对常规性用药患者的预后存在严重影响^[3]。因此,应用普通利尿剂对此类患者利尿效果不理想,临床通常会加大用药剂量,当剂量达到最大化时,患者仍无显著疗效,即为利尿剂抵抗^[4-5]。慢性心力衰竭出现利尿剂抵抗的机制主要为:利尿剂在药物效应学及药代动力学中出现变化,慢性心力衰竭患者则会在胃肠道中呈现不同程度水肿、淤血状态,因此利尿剂的吸收会出现延迟现象,且其吸收率会下降,进而肾小管内袢利尿剂浓度下降,达峰时间延长,最终利尿阈值升高,最大利尿效应下降^[6-8]。rhBNP为新型静脉用药,与BNP氨基酸的序列等同,且和人类的内源性BNP存在相似生物类活性,属于肽类物质^[9-10]。

本研究结果显示,治疗后,研究组患者的NT-proBNP和LVEF指标均优于对照组($P<0.05$),两组患者的HR比较无明显差异($P>0.05$);研究组患者

表2 两组患者心功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	NT-proBNP(pg/mL)		LVEF(%)		HR(次/分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=49$)	5 284.36 $\pm$ 421.74	3 973.17 $\pm$ 241.25	37.57 $\pm$ 2.16	44.25 $\pm$ 3.90	86.78 $\pm$ 2.53	86.35 $\pm$ 3.97
研究组($n=71$)	5 296.77 $\pm$ 315.36	1 120.19 $\pm$ 610.15	37.43 $\pm$ 2.05	59.19 $\pm$ 3.24	86.95 $\pm$ 2.41	85.68 $\pm$ 2.01
t 值	0.136	5.743	0.279	6.026	0.845	1.052
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

表3 两组患者肾功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	Cys-C(mg/L)		SCr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=49$)	4.85 $\pm$ 0.96	2.93 $\pm$ 1.65	354.63 $\pm$ 13.75	321.40 $\pm$ 40.21	34.93 $\pm$ 3.05	16.24 $\pm$ 2.53
研究组($n=71$)	4.81 $\pm$ 0.84	2.01 $\pm$ 0.89	354.95 $\pm$ 11.46	211.38 $\pm$ 46.29	34.85 $\pm$ 3.12	11.23 $\pm$ 1.10
t 值	0.547	5.062	0.385	7.114	0.773	6.129
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表4 两组患者血清IL-2, IL-6, TNF- α 炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	IL-2(ng/L)		IL-6(ng/L)		TNF- α (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=49$)	20.45 $\pm$ 2.62	9.2 $\pm$ 1.5	35.76 $\pm$ 3.34	16.65 $\pm$ 1.37	0.78 $\pm$ 0.09	0.35 $\pm$ 0.16
研究组($n=71$)	20.37 $\pm$ 2.41	7.6 $\pm$ 1.4	35.57 $\pm$ 3.28	12.27 $\pm$ 1.65	0.77 $\pm$ 0.08	0.23 $\pm$ 0.14
t 值	0.359	6.557	0.712	6.106	0.244	7.852
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表5 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=49$)	20(40.82)	15(30.61)	14(28.57)	35(71.43)
研究组($n=71$)	36(50.70)	29(40.85)	6(8.45)	65(91.55)

注:与对照组比较, $\chi^2=6.793$, * $P<0.05$ 。

SCr, Cys-C, BUN 均优于对照组($P<0.05$);两组患者血清IL-2, IL-6, TNF- α 水平均明显低于对照组($P<0.05$);研究组治疗总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。这与郭小平^[11]的研究结果类似。心力衰竭患者应用 rhBNP 治疗主要作用机制可能为:rhBNP 对缺氧缺血的心肌细胞存在保护作用,可使心肌细胞抗缺氧缺血的能力增强;使心室重构逐渐得到改善;利尿、利钠;能舒张血管,对心脏的后负荷有减轻效果。因 rhBNP 和内源性额利钠肽药理作用存在相似性,因此能使细胞中环磷鸟嘌呤核苷的水平得到升高,且可舒张平滑肌中的细胞,使动静脉有效扩张,因此心脏中、前、后负荷逐步下降;通过拮抗作用去甲肾上腺素,可使内皮素分泌减少,进而能相应提高肾小球滤过率。同时,失代偿性的心力衰竭患者应用 rhBNP 进行治疗,能使肺部毛细血管楔压下降,从而改善患者全身性的临床症状及呼吸困难^[12]。

IL-2, IL-6, TNF- α 等细胞因子在慢性心力衰竭的发生、发展过程中起重要作用,故抑制心力衰竭过程中的炎症反应、异常免疫和细胞因子的参与,对治疗慢性心力衰竭具有重要意义。IL-6, IL-2 等是炎症免疫反应的重要递质,可诱导肝细胞产生纤维蛋白原,促进血栓形成;还可促进中性粒细胞释放氧自由基,对心肌细胞产生毒性作用而导致心肌细胞凋亡和心室重构。本研究结果显示,治疗前,两组患者血清 IL-2, IL-6, TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清 IL-2, IL-6, TNF- α 水平均明显低于对照组($P<0.05$)。提示 rhBNP 可有效降低患者血清 IL-2, IL-6, TNF- α 等炎症因子水平,这可能是 rhBNP 改善慢性心力衰竭利尿剂抵抗的一个可能机制。

综上所述, rhBNP 肽用于慢性心力衰竭利尿剂抵抗患者,能缓解其利尿剂的抵抗作用,可有效改善患者心力衰竭的症状。rhBNP 作用机制可能与拮抗 IL-2, IL-6, TNF- α 等炎症因子的过度激活有关。

参考文献:

- [1] 赵霞,任海明,苏长阳. 米力农注射液治疗慢性心力衰竭25例临床疗效观察[J]. 中国药业,2017,26(15):59-60.
- [2] 游巍,钱峰. 重组人脑利钠肽联合多巴胺对老年慢性心力衰竭患者心功能及血清炎症因子的影响[J]. 中国药物应用与监测,2017,14(4):197-200.
- [3] 钟小兰,景江新,班努库肯,等. rhBNP 对慢性心力衰竭大鼠心室重构及心功能的保护意义[J]. 重庆医学,2015,44(25):3466-3469.
- [4] 苏文亭,张健. 利尿剂在慢性心力衰竭治疗中的应用[J]. 中华心血管病杂志,2011,39(8):782-784.
- [5] 鞠阳,汪小华. 慢性心力衰竭患者口服利尿剂依从性的影响因素及护理措施[J]. 解放军护理杂志,2014,31(1):40-42.
- [6] Kamiya M, Sato N, Nozaki A, et al. Renal Effects of Added Low-dose Dopamine in Acute Heart Failure Patients With Diuretic Resistance to Natriuretic Peptide[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2015, 65(3):282-288.
- [7] Shah N, Madanieh R, Kan MA, et al. A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure[J]. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, 2017, 11(10):271-278.
- [8] Hirano D, Kakegawa D, Yamada A, et al. Tolvaptan in a pediatric patient with diuretic-resistant heart and kidney failure[J]. Pediatrics International Official Journal of the Japan Pediatric Society, 2015, 57(1):183-185.
- [9] 魏秀春,颜廷卿,代红力,等. rhBNP 治疗 AHF 的临床疗效及对血流动力学及炎症因子的影响[J]. 重庆医学,2017,46(27):3798-3800.
- [10] 刘秀叶,崔炜,谢瑞芹,等. 基础血浆 B 型利钠肽水平对心力衰竭患者应用重组人 B 型利钠肽短期临床疗效的预测价值[J]. 中国心血管杂志,2017,22(4):243-247.
- [11] 郭小平. 重组人脑利钠肽治疗慢性心力衰竭的临床疗效[J]. 当代医学,2015,21(22):45-46.
- [12] 洪浩敏,陈松深,邱浩强,等. 新活素对高龄慢性心力衰竭患者血浆 NT-proBNP 及 LEVF 的影响[J]. 河北医学,2015,20(7):1061-1064.

(收稿日期:2017-12-09)