

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.02.020

重组人脑利钠肽治疗终末期心力衰竭临床评价

王颖,姜世平[△]

(中国人民解放军第181医院心内科,广西 桂林 541002)

摘要:目的 观察重组人脑利钠肽治疗终末期心力衰竭(简称心衰)的疗效。方法 将医院2017年1月至11月收治的100例终末期心衰患者随机分为对照组和观察组,各50例。对照组患者进行常规抗心衰治疗,观察组患者在此基础上加用注射用重组人脑利钠肽。结果 治疗后,观察组患者收缩压显著高于对照组,24 h尿量显著大于对照组,心率,呼吸困难程度评分,血浆NF- κ B p65、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)、可溶性细胞间黏附分子1(sICAM-1)和可溶性血管细胞黏附分子1(sVCAM-1)等炎症因子水平,血浆血管紧张素II、醛固酮、脑利钠肽水平均显著低于对照组($P < 0.05$);治疗过程中,两组患者出现室性心动过速、恶心、头痛、血肌酐升高例数无显著差异($P > 0.05$)。结论 重组人脑利钠肽可有效提高终末期心衰患者的心功能,降低其血浆炎症因子水平。

关键词:重组人脑利钠肽;心力衰竭;终末期;炎症因子

中图分类号:R969.4;R972⁺.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)02-0061-04

Clinical Evaluation on Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide in the Treatment of End-Stage Heart Failure

WANG Ying, JIANG Shiping

(Department of Cardiology, NO. 181 Hospital of PLA, Guilin, Guangxi, China 541002)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of recombinant human brain natriuretic peptide in the treatment of end-stage heart failure. Methods Totally 100 patients with end-stage heart failure admitted to our hospital from January to November in 2017 were randomly divided into the control group and the observation group, 50 cases in each group. The patients in the control group were treated with routine anti-heart failure therapy, while the patients in the observation group were treated with Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for Injection. Results After treatment, the systolic blood pressure (SBP) in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the 24 h urine volume in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The heart rate, dyspnea score, levels of inflammatory factors in plasma such as NF- κ B p65, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), levels of plasma angiotensin II, aldosterone and brain natriuretic peptide in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the course of treatment, the ventricular tachycardia, nausea, headache, and increase in serum creatinine occurred in the two groups, but there was no significant difference in the two groups ($P > 0.05$). Conclusion Recombinant human brain natriuretic peptide can effectively improve cardiac function and reduce the level of plasma inflammatory factors in patients with end-stage heart failure.

Key words: recombinant human brain natriuretic peptide; heart failure; end-stage; inflammatory factors

大量研究表明,炎症因子如NF- κ B在心肌细胞凋亡和心肌重构机制中起重要作用,对心力衰竭(简称心衰)的进展有较大影响^[1],但目前尚未找到能有效控制心衰患者体内炎症因子水平,从而控制甚至逆转心衰发展的药物。重组人脑利钠肽为新近研发的心衰治疗药物,为体外合成的人脑利钠肽^[2]。脑利钠肽为重要激素,具有利尿,促进肾脏排钠,扩张血管和抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的作用^[3]。本研究中探讨了注射用重组人脑利钠肽治疗终末期心衰的疗效及对炎症因子和循环相关激素水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[4]:年龄大于18岁,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级;经规范性静脉药物治疗的急性心衰或慢性心衰失代偿;急性冠脉综合征,慢性缺血性心脏病,房性或室性心律失常;可有糖尿病、肾功能受损等疾病;本研究经本院医学伦理委员会审查;患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准^[5]:心源性休克或其他静脉扩张剂使用禁忌证;收缩压低于90 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);严重心脏瓣膜疾病,限制性心肌病,扩张型心肌病,缩窄性

第一作者:王颖,大学本科,主治医师,主要从事临床心内科疾病诊疗工作,(电子信箱)xcswangying@126.com。

[△]通信作者:姜世平,大学本科,主治医师,主要从事临床心内科疾病诊疗工作,(电子信箱)jiangshiping1978@126.com。

心包炎,肥厚性心肌病等;妊娠期或计划妊娠;恶性肿瘤等其他严重疾病。

病例选择与分组:选取医院 2017 年 1 月至 11 月收治的终末期心衰患者 100 例,随机分为对照组和观察组,各 50 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。

表 1 两组患者一般资料比较($n=50$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	吸烟 (例)	糖尿病 (例)
对照组	30/20	65.34 ± 5.23	8.24 ± 2.12	15	13
观察组	31/19	65.41 ± 5.45	8.37 ± 2.15	16	14
χ^2/t 值	0.042	0.512	0.215	0.047	0.051
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

对照组患者给予血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、洋地黄类药物、利尿剂、他汀类药物、硝酸甘油、硝普钠、抗菌药物、吗啡、胰岛素等药物进行抗心衰治疗^[6-7],同时进行原发疾病和合并症治疗。观察组患者在此基础上加用注射用重组人脑利钠肽(成都诺迪康生物制药有限公司,国药准字 S20050033,规格为每瓶 0.5 mg)治疗。首次使用 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量静脉注射,然后按 0.01 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 剂量维持静脉滴注,持续 3 d^[8]。

1.3 观察指标

一般情况:治疗前及治疗结束 24 h 后检测患者收缩压、心率、24 h 尿量,并进行呼吸困难程度评分。端坐呼吸,4 分;半卧位呼吸,3 分;夜间阵发性呼吸困难,2 分;平卧位呼吸,1 分。治疗期间医师每天查房,询问是否出现头痛、恶心、心悸等症状,每周检测 1 次血肌酐,每 3 天检测 1 次心电图^[9]。

血浆炎症因子及激素:治疗前和治疗结束 24 h 后分别抽取患者空腹静脉血 5 mL,使用 EDTA 抗凝,离心取上清液。采用酶联免疫分析试剂盒检测患者血浆脑利钠肽、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、NF- κ B p65、白细胞介素 6(IL-6)、可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)和可溶性血管细胞黏附分子 1(sVCAM-1)含量或相对值,采用放射性免疫分析法检测血浆血管紧张素 II 及醛固酮含量^[10]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 11.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,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

正常生理活动状况下,脑利钠肽主要由心脏分泌并作用于全身多种器官和组织,广泛存在于心房、心肌细胞和血管内皮细胞中,主要起扩张血管,促进肾脏排泄水和钠离子的作用,可减轻循环负荷,降低心脏前负荷^[11],并能扩张冠脉系统,增加冠脉系统血流量,增强心肌供血供氧能力^[12]。还有研究发现,脑利钠肽有减少儿茶酚胺合成的作用^[13],对心衰患者而言,脑利钠肽对心脏的保护功能显得尤为重要。但终末期心衰患者由于自身产生的脑利钠肽无法满足身体需要,所以外源性补

表 2 两组患者治疗过程中不良反应情况比较[例(%), $n=50$]

组别	头痛	恶心	室性心动过速	血肌酐升高
对照组	3(6.00)	3(6.00)	5(10.00)	2(4.00)
观察组	4(8.00)	2(4.00)	5(10.00)	1(2.00)
χ^2 值	0.154	0.211	0	0.344
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 两组患者血压、心率、24 h 尿量及呼吸困难程度比较($\bar{X} \pm s$, $n=50$)

组别	收缩压(mmHg)		心率(次/分)		24 h 尿量(mL)		呼吸困难程度评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	105.78 ± 10.56	109.89 ± 11.56	89.45 ± 18.23	80.89 ± 10.44	1 033.98 ± 387.21	1 433.32 ± 332.34	3.09 ± 0.24	2.58 ± 0.14
观察组	105.76 ± 10.53	128.98 ± 12.56	88.76 ± 16.54	71.66 ± 9.44	1 045.78 ± 435.89	1 989.78 ± 439.89	3.10 ± 0.54	1.54 ± 0.15
t 值	0.112	1.998	0.268	2.158	0.253	2.369	0.325	3.201
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 4 两组患者血浆炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=50$)

组别	NF- κ B p65(OD 值)		hs-CRP(OD 值)		IL-6(ng/mL)		sICAM-1(ng/mL)		sVCAM-1(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.454 ± 0.123	0.439 ± 0.124	1.234 ± 0.398	1.189 ± 0.498	44.90 ± 12.23	38.89 ± 10.33	39.78 ± 7.89	33.90 ± 4.99	42.99 ± 4.56	39.78 ± 3.98
观察组	0.478 ± 0.154	0.234 ± 0.087	1.235 ± 0.543	0.987 ± 0.101	43.87 ± 12.56	18.90 ± 3.87	38.99 ± 3.98	22.78 ± 3.90	42.77 ± 4.56	20.78 ± 3.76
t 值	0.321	2.358	0.214	2.369	0.412	4.214	0.159	4.369	0.201	4.987
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表5 两组患者血浆血管紧张素Ⅱ、醛固酮和脑利钠肽水平比较($\bar{X} \pm s, n=50$)

组别	血管紧张素Ⅱ(pg/mL)		醛固酮(pg/mL)		脑利钠肽(OD值)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	85.87 ± 31.09	80.56 ± 30.65	191.45 ± 56.78	187.67 ± 56.98	3.876 ± 0.432	3.765 ± 0.438
观察组	86.44 ± 32.42	40.76 ± 15.77	188.46 ± 60.66	122.77 ± 36.89	3.869 ± 0.473	3.287 ± 0.323
t值	0.225	3.569	0.324	2.147	0.298	2.047
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

充意义重大。研究发现,终末期心衰患者如规律使用冻干重组人脑利钠肽进行治疗,在治疗周期结束后,患者收缩压显著高于不使用该药的患者,心率显著低于不使用该药的患者。表明该药可有效提高终末期心衰患者心脏泵血功能,提高其心脏收缩能力,且不会增加不良反应,安全性较好。

人脑利钠肽也在不少研究中被证实具有选择性扩张肾小球入球小动脉,提高患者肾小球滤过率的作用,同时还可减少集合管对钠离子的重吸收^[14]。本研究中也发现,观察组患者24h尿量显著高于对照组,这与前述报道的试验结果相符。

目前已证实,心衰与心室重构的联系非常大,而心室重构的发生又与多种神经内分泌细胞因子系统的作用联系紧密。NF-κB是一组对细胞转录起重要作用的蛋白质^[15],对多种基因转录进行调控,影响心室重构的发生和发展^[16]。NF-κB有多个亚单位,本研究中以NF-κB p65表示NF-κB的含量,结果发现,终末期心衰患者使用重组人脑利钠肽后循环中NF-κB p65含量显著下降。

NF-κB可调控ICAM-1和IL-6等炎症因子的水平^[17]。而这些炎症因子对于心衰的进展和心室重构起到了极为重要的作用^[18-19],因此,为验证重组人脑利钠肽可否通过NF-κB途径影响炎症因子水平,还检查了治疗前后IL-6, sICAM-1和sVCAM-1水平。结果,治疗后,上述炎症因子显著下降,证实了猜测。同时发现,治疗后,患者血浆hs-CRP显著降低,故可认为重组人脑利钠肽能降低终末期心衰患者机体NF-κB水平,从而降低其体内如ICAM-1及IL-6等炎症因子的水平,减轻机体的炎症反应,最终抑制心室重构,延缓心衰进展。

在心衰发生和发展过程中,内分泌因素也起到了非常重要的作用,其中最主要的激素系统就是RAAS^[19],而血管紧张素Ⅱ和醛固酮是该系统中最重要激素。不仅如此,以人脑利钠肽和心钠肽等为主要代表的肽类信号系统也起到了不可忽视的作用^[20]。血管紧张素Ⅱ和醛固酮对于心室重构具有重要的促进作用,同时还可收缩肾入球小动脉,加重水钠潴留,加重心脏前负荷,而人

脑利钠肽有着与RAAS系统作用相反的生理作用^[21]。治疗后,患者的血浆血管紧张素Ⅱ和醛固酮水平显著降低,表明重组人脑利钠肽还可通过降低终末期心衰患者血浆血管紧张素Ⅱ和醛固酮含量的途径抑制心室重构,延缓心功能恶化进程。本研究中也发现,使用重组人脑利钠肽的患者,其血浆脑利钠肽的含量也较使用常规治疗方法的患者低,考虑为患者心功能恢复所致。

综上所述,重组人脑利钠肽可有效恢复终末期心衰患者的心功能,降低其血浆炎症因子水平,但对其原因研究较少,这将是下一步的研究重点。

参考文献:

- [1] 李华,张娟. 联用酚妥拉明、硝苯地平及硫酸镁对妊娠期高血压疾病患者血管内皮功能及核因子κB、血浆五聚素3的影响[J]. 中国妇幼保健,2017,32(23):5841-5845.
- [2] 王娜,宗文仓,张华新,等. 标准化抗心衰治疗联合法舒地尔对老年心衰患者临床血浆脑利钠肽水平及心功能的影响[J]. 海南医学,2017,28(5):705-707.
- [3] 陈默,黄新亮. 血浆BNP在心衰早期诊断及预后评估中的临床意义[J]. 中国实验诊断学,2018,22(2):221-222.
- [4] 卢磊,张培影,刘晓丹,等. 黄芪保心汤对扩张型心肌病心衰患者心功能及神经内分泌因子的影响[J/OL]. 南京中医药大学学报,2018,34(2):123-127.
- [5] 吴华芹,李莹,张并璇,等. 胆红素对老年慢性心力衰竭全因死亡风险的预测价值及其影响因素[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(1):52-56.
- [6] 张慧智,钱秦娟,董宏,等. 丹参注射液联合酒石酸美托洛尔治疗老年冠状动脉粥样硬化性心脏病临床评价[J]. 中国药业,2016,25(10):35-37.
- [7] 张莉. 硝普钠与新活素治疗难治性心衰的对比分析[J]. 航空航天医学杂志,2017,28(4):392-393.
- [8] 贺仙光. 新活素对高龄老人难治性心衰的治疗作用[J]. 中国社区医师,2017,33(23):46-47.
- [9] 叶淑尧,刘海英. 个体化护理干预对间质性肺炎患者生存质量和呼吸困难的影响[J]. 齐鲁护理杂志,2017,23(21):20-22.
- [10] 李飞,贾勇,薛凌. 缬沙坦对高血压心脏病中心衰患者心功能和炎症因子水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(1):75-77.
- [11] 王元芬. 血浆脑钠肽检测在心衰诊断中的应用评价[J]. 川北医学院学报,2017,32(6):821-823.
- [12] 申岩,高瑞敏,康玲玲,等. 脑钠肽在心衰中的研究