

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.16.014

重组人脑利钠肽联合艾司洛尔治疗缺血性心力衰竭临床研究*

魏来,冯国斌 国二宁

(北京市健宫医院心血管内科,北京 100054)

摘要:目的 探讨重组人脑利钠肽(rh-BNP)联合艾司洛尔治疗缺血性心力衰竭(IHF)的临床疗效。方法 选取医院2017年1月至2018年6月收治的IHF患者85例,按治疗方法的不同分为对照组(45例)和观察组(40例)。两组患者均限制饮水和控制饮食,给予利尿剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、醛固酮拮抗剂,以及盐酸艾司洛尔注射液等药物治疗,观察组患者加用注射用rh-BNP,均治疗7d。结果 观察组总有效率为95.00%,明显高于对照组的80.00% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者的心率(HR)、丙二醛(MDA)、白细胞介素6(IL-6)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平均明显降低,预射血期(PEP)明显缩短,心排量(CO)、每搏输出量(SV)及超氧化物歧化酶(SOD)活性均明显升高,且观察组改善情况均明显优于对照组 ($P < 0.05$);观察组不良反应发生率与对照组相当(17.50%比11.11%, $P > 0.05$)。结论 rh-BNP联合艾司洛尔治疗IHF疗效较好,可有效改善患者的血流动力学、氧化应激指标及炎症因子水平,且不增加不良反应。

关键词:重组人脑利钠肽;艾司洛尔;缺血性心力衰竭;血流动力学;氧化应激;炎症因子;临床疗效

中图分类号:R969.4;R972

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)16-0045-03

Clinical Study on Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide Combined with Esmolol in the Treatment of Ischemic Heart Failure

WEI Lai, FENG Guobin, GUO Erning

(Department of Cardiovascular Medicine, Beijing Jianguo Hospital, Beijing, China 100054)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide(rh-BNP) combined with esmolol in the treatment of ischemic heart failure(IHF). **Methods** Totally 85 patients with IHF admitted to our hospital from January 2017 to June 2018 were selected and divided into the control group($n=45$) and the observation group($n=40$) according to different treatment methods. The patients in the two groups were restricted drinking water and controlled diet, they were treated with diuretics, angiotensin Ⅱ receptor antagonists, aldosterone antagonists and esmolol hydrochloride, on this basis, the patients in the observation group were treated with rh-BNP. Both groups were treated for 7 d. **Results** The total effective rate of the observation group was 95.00%, which was significantly higher than 80.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of heart rate(HR), malondialdehyde(MDA), interleukin-6(IL-6) and hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP) were significantly decreased, the pre-ejection period(PEP) was significantly shortened, while the levels of cardiac output(CO), stroke volume(SV) and the activity of superoxide dismutase(SOD) were significantly increased in the two groups, and the improvement of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group(17.50% vs. 11.11%, $P > 0.05$). **Conclusion** rh-BNP combined with esmolol is effective in the treatment of IHF, which can effectively improve the indexes of hemodynamics, oxidative stress and levels of inflammatory factors without increasing adverse reactions.

Key words: recombinant human brain natriuretic peptide; esmolol; ischemic heart failure; hemodynamics; oxidative stress; inflammatory factors; clinical efficacy

缺血性心力衰竭(IHF)是各类器质性心脏病终末期的表现,严重影响患者的预后生存^[1]。血流动力学异常是导致IHF的主要因素^[2-3],后续研究发现,机体的氧化应激及炎症反应可能也参与了IHF的病变过程。治疗方案也逐渐由强心、利尿和扩血管等常规措施转变为调节患者“神经-内分泌”的新型治疗模式^[4]。艾司洛尔为 β_1 受体阻滞剂,能减缓心率和控制血压,并抑制心肌收缩,临床广泛用于治疗IHF。重组人脑利钠肽(rh-BNP)为人工合成的多肽内源性激素,具有较好的神经

及内分泌调节作用^[5]。本研究观察了rh-BNP联合艾司洛尔治疗IHF的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合2014年版《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[6]中IHF诊断标准;年龄不小于40岁;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级;依从性良好;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

*基金项目:北京市自然科学基金[7152126]。

第一作者:魏来,女,大学本科,主治医师,研究方向为心力衰竭,(电子信箱)duningning_1976@sina.com。

排除标准:病历资料缺失;研究期间失访;血液疾病、感染性疾病及免疫类疾病;恶性肿瘤。

病例选择与分组:选取医院2017年1月至2018年6月收治的IHF患者85例,按治疗方法的不同分为观察组(40例)和对照组(45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

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,月)	NYHA 心功能分级(例)	
				Ⅲ级	Ⅳ级
观察组($n=40$)	22/18	58.64 $\pm$ 1.94	7.13 $\pm$ 2.28	17	23
对照组($n=45$)	24/21	58.77 $\pm$ 2.02	7.34 $\pm$ 2.06	19	26
$\chi^2/t/Z$ 值	0.024	0.302	0.446	2.042	
P 值	0.878	0.764	0.657	0.781	

1.2 方法

两组患者均限制饮水和控制饮食,并予以利尿剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂及醛固酮拮抗剂等药物治疗,并给予盐酸艾司洛尔注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H19991059,批号为20161024,规格为每支10 mL:0.1 g)持续静脉泵入,初始剂量为0.5 mg/(kg·min),1 min后调整为0.05 mg/(kg·min)维持,此后根据患者的心率及血压调整剂量。观察组患者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,批号为161229,规格为每瓶0.5 mg:500 U),初始剂量为1.5 μ g/kg 静脉注射,此后调为7.5 ng/(kg·min)持续静脉泵入,维持48 h。两组患者均治疗7 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

血流动力学指标:采用Finometer MIDI型无创血流动力学检测仪(荷兰FMS公司),检测患者心率(HR)、心排血量(CO)、每搏输出量(SV)及预射血期(PEP)。

氧化应激指标及炎症因子:分别于治疗前后早晨采集患者空腹静脉血各6 mL,以半径为10 cm、3 000 r/min离心10 min,取上清液,置-70℃冰箱保存。采用722型可见分光光度计(上海光学仪器一厂)测定丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平,SOD以黄嘌呤氧化酶法检测,MDA以硫代巴比妥酸比色法检测;白细胞介素6(IL-6)水平以酶联免疫吸附法检测,超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平以散射比浊法检测。所用试剂盒均购自深圳晶美生物工程有限公司,严格按说明书操作。

疗效判定^[7]:显效,呼吸困难等临床症状及体征完全消失,心功能等级提升不少于2级;有效,临床症状及体征有所改善,且心功能等级提升1级;无效,临床症状及体征无改善或有所加重,且心功能等级亦无变化。总有效=显效+有效。

不良反应:统计治疗过程中患者恶心、呕吐、低血

压、头痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验,等级资料行秩和(Z)检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 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。观察组出现恶心、呕吐2例,低血压3例,头痛2例;对照组出现恶心、呕吐3例,低血压2例。观察组与对照组不良反应发生率相当(17.50%比11.11%, $\chi^2=0.713$, $P=0.398 > 0.05$)。

3 讨论

当前临床治疗IHF主要依靠药物修复心肌细胞,并帮助改善心肌功能。常用药艾司洛尔属短效高选择型 β_1 受体阻滞剂,可较好地减缓心率,控制血压,并抑制心肌收缩。近年来,通过生物技术成功合成的rh-BNP被证实存在BNP活性,其与人体心脏形成的利钠肽具有基本相同的利钠、扩血管及抑制机体的交感神经等作用^[8-10]。故有必要研究两药联合治疗IHF的效果,以进一步提升疗效。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。观察组用药方案中的rh-BNP与IHF患者机体中的相应受体结合之后,可升高细胞内环磷酸鸟苷水平,并可扩张动、静脉血管,降低心脏负荷,并提升心

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=40$)	25(62.50)	13(32.50)	2(5.00)	38(95.00)
对照组($n=45$)	19(42.22)	17(37.78)	9(20.00)	36(80.00)
χ^2 值	3.487	0.258	4.229	4.229
P 值	0.062	0.611	0.040	0.040

表3 两组患者氧化应激指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	SOD(U/mL)		MDA(nmol/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	95.38 $\pm$ 9.63	160.57 $\pm$ 10.64*	7.94 $\pm$ 0.58	6.05 $\pm$ 0.38*
对照组	95.52 $\pm$ 10.29	112.33 $\pm$ 8.57*	8.02 $\pm$ 0.67	7.22 $\pm$ 0.41*
t 值	0.065	23.128	0.585	13.590
P 值	0.949	0.000	0.560	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。下表同。

表4 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	IL-6(ng/L)		hs-CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	21.34 $\pm$ 3.08	14.96 $\pm$ 1.59*	5.48 $\pm$ 2.39	3.29 $\pm$ 1.65*
对照组	21.27 $\pm$ 3.11	16.88 $\pm$ 2.03*	5.51 $\pm$ 2.40	4.34 $\pm$ 1.72*
t 值	0.104	4.811	0.058	2.863
P 值	0.917	0.000	0.954	0.005

表5 两组患者血流动力学指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	HR(次/分)		CO(L/min)		SV(mL)		PEP(ms)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=40$)	123.84 ± 10.79	80.23 ± 9.65*	2.95 ± 0.53	4.83 ± 0.76*	47.54 ± 6.93	67.35 ± 8.23*	108.35 ± 9.84	91.33 ± 10.68*
对照组($n=45$)	124.10 ± 13.98	92.36 ± 10.24*	2.97 ± 0.49	3.92 ± 0.51*	47.57 ± 5.86	56.82 ± 8.40*	108.29 ± 10.51	102.54 ± 11.25*
t 值	0.095	5.600	0.181	6.546	0.022	5.824	0.027	4.696
P 值	0.925	0.000	0.857	0.000	0.983	0.000	0.979	0.000

肌供氧量^[11];同时,其还能帮助利尿排钠,降低心肌负担,最终缓解心力衰竭状态。艾司洛尔能选择性阻断心脏 β_1 受体,抑制心肌收缩,减少左心室壁张力,降低心肌耗氧量,并抑制交感神经的兴奋症状及降血压,加之不经过肝、肾代谢,膜稳定效果较好,并能保护缺血的心肌细胞,可有效避免细胞自溶及组织坏死等现象发生^[12]。

治疗后,两组患者HR降低,PEP缩短,CO和SV明显增加,且观察组均明显优于对照组($P < 0.05$),提示观察组用药方案改善血流动力学指标效果更好。其原因可能是,rh-BNP可纠正“肾素-血管紧张素-醛固酮”系统的功能异常,继而调节机体血容量、血压及电解质平衡,降低体循环血管阻力,从而增大CO和SV,并能抑制交感神经的兴奋性,降低心肌耗氧量,最终降低HR和缩短PEP^[13-14]。治疗后,两组患者MDA,IL-6,hs-CRP含量明显降低,SOD活性明显升高,且观察组改善更明显($P < 0.05$),提示观察组用药方案可较好地改善患者的氧化应激状态及机体的炎性水平。rh-BNP能有效改善IHF患者冠状动脉的内皮功能,缓解心肌损伤,并抑制机体内的炎性反应等。李浩等^[15]报道,rh-BNP抗纤维化作用较好,其能抑制成纤维细胞胶原的合成及增殖,并可抑制心肌细胞凋亡,有效抑制炎性反应,最终延缓心脏重塑过程。两组用药后不良反应发生率相当($P > 0.05$),提示加用rh-BNP不增加不良反应。

综上所述,rh-BNP联合艾司洛尔治疗IHF疗效较好,并可有效改善血流动力学、氧化应激指标及炎性因子水平,且不增加不良反应。

参考文献:

- [1] 张雪岩,刘晓霞. rhBNP在缺血性心脏病心力衰竭治疗中的临床观察[J]. 哈尔滨医科大学学报,2016,50(5):443-445.
- [2] 翟继民,程林. 冻干重组人脑利钠肽治疗缺血性心力衰竭28例[J]. 中国老年学杂志,2013,33(2):430-431.
- [3] 杨睿,葛慧敏,胡丰朝,等. 重组人脑利钠肽治疗缺血性心脏病心力衰竭的疗效分析[J]. 河南医学研究,2015,24(6):100-101.
- [4] IBRAHIM NE, GAGGIN HK, RABIDEAU DJ, et al. Worsening Renal Function during Management for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Results From the Pro-BNP Outpa-

tient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study[J]. J Card Fail,2017,23(2):121-130.

- [5] 张利宣,李原,汪雁博,等. 重组人脑利钠肽对急性冠脉综合征伴心力衰竭患者神经内分泌激素和心功能的影响[J]. 中国药业,2015,24(7):29-31.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,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2014[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [7] LE S, XIAO J, LI W, et al. Continuous administration of recombinant human B-type natriuretic peptide can improve heart and renal function in patients after cardiopulmonary bypass surgery[J]. J Thorac Dis,2017,9(3):692-701.
- [8] ZELT JGE, LIU PP, ERTHAL F, et al. N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels Are Related to the Extent of Hibernating Myocardium in Patients With Ischemic Heart Failure[J]. Can J Cardiol,2017,33(11):1478-1488.
- [9] 张爱文,侯瑞田,巨名飞,等. 重组人脑利钠肽对舒张性心力衰竭患者B型脑利钠肽及C反应蛋白的影响[J]. 中国药业,2015,24(21):47-49.
- [10] 高舒红. 冻干重组人脑利钠肽联合米力农治疗慢性缺血性心力衰竭急性加重期患者疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(1):38-39.
- [11] 王鑫,刘美林,贺少辉,等. 重组人脑利钠肽与艾司洛尔联合对缺血性心力衰竭病人临床疗效及血液流变学、血清SOD、MDA水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(12):1700-1703.
- [12] 金悦,方方. 艾司洛尔、拉贝洛尔治疗缺血性心力衰竭的临床疗效比较[J]. 中国基层医药,2016,23(9):1329-1332.
- [13] 吴炎,蒲红. 重组人脑利钠肽治疗缺血性心脏病患者急性心衰的短期疗效观察[J]. 世界临床药物,2012,33(4):215-217.
- [14] OKAZAKI T, YAMAMOTO Y, YODA K, et al. The ratio of D-dimer to brain natriuretic peptide may help to differentiate between cerebral infarction with and without acute aortic dissection[J]. J Neurol Sci,2014,340(1):133-138.
- [15] 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,2014,35(6):676-678.

(收稿日期:2018-11-06)