

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.22.018

重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭临床评价*

沈青青, 王计亮, 彭 辉, 齐素霞

(河北省邢台市第三医院, 河北 邢台 054000)

摘要:目的 探讨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及对患者血乳酸(LA)、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平的影响。方法 选取医院2017年7月至2019年7月收治的急性心力衰竭患者92例,随机分为观察组和对照组,各46例。两组患者均给予急性心力衰竭的基础治疗,并给予左西孟旦注射液静脉泵注,观察组患者加用注射用重组人脑利钠肽静脉滴注,均持续治疗1周。结果 观察组总有效率为89.13%,明显高于对照组的71.74% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的左室射血分数(LVEF)明显高于对照组,左室收缩末期内径(LVESd)、左室舒张末期内径(LVEDd)均明显小于对照组,QT间期离散度(QTd)及LA和NT-proBNP水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者出院时的生理健康、心理健康、社会关系和周围环境评分均明显高于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(15.22%比8.70%, $P > 0.05$)。结论 重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭疗效良好,可改善心功能及LA与NT-proBNP的水平,提高生存质量。

关键词:急性心力衰竭;左西孟旦;重组人脑利钠肽;血乳酸;N末端B型利钠肽原;临床疗效;生存质量

中图分类号:R969.4;R972+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)22-0057-03

Clinical Evaluation of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide Combined with Levosimendan in the Treatment of Acute Heart Failure

SHEN Qingqing, WANG Jiliang, PENG Hui, QI Suxia

(Xingtai Third Hospital, Xingtai, Hebei, China 054000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide(rhBNP) combined with levosimendan in the treatment of acute heart failure(AHF) and its effect on the levels of blood lactic acid(LA) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP). **Methods** Totally 92 patients with AHF admitted to our hospital from July 2017 to July 2019 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 46 cases in each group. The patients in the two groups were given the basic treatment of AHF, and treated with Levosimendan Injection by the intravenous pump, on this basis, the patients in the observation group were treated with rhBNP by intravenous drip. Both groups were continuously treated for 1 week. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.13%, which was significantly higher than 71.74% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the left ventricular ejection fraction(LVEF) in the observation group was significantly higher than that in the control group, the left ventricular end-systolic diameter(LVESd) and left ventricular end-diastolic diameter(LVEDd) in the observation group were significantly shorter than those in the control group, QT interval dispersion(QTd) and the levels of LA and NT-proBNP in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of physical health, mental health, social relation and the surrounding environment in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (15.22% vs. 8.70%, $P > 0.05$). **Conclusion** rhBNP combined with levosimendan is effective in the treatment of AHF, it can improve cardiac function, the levels of LA and NT-proBNP, and the quality of life.

Key words: acute heart failure; levosimendan; recombinant human brain natriuretic peptide; blood lactate; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; clinical efficacy; quality of life

急性心力衰竭是由于心肌梗死、心肌病、血流动力学负荷过重、炎症等引起的心肌损伤,使心肌结构和功能改变,最后导致心室泵血或充盈功能低下而出现心功能异常^[1-2],表现为呼吸困难、乏力和体液潴留等^[3]。本病起病急、进展快,目前临床常规治疗方法为通过利尿、强心、扩血管等改善血流动力学^[4],短时间内难以获得满意效果。左西孟旦为正性肌力药物,能增强心肌收缩力,改善冠脉血流量^[5]。重组人脑利钠肽为合成的内源

性激素类药物,能作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统,改善心力衰竭患者的血流状态^[6]。但两药联用能否进一步提高对心力衰竭的疗效鲜有报道^[7]。本研究中观察了重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南

*基金项目:河北省医学科学研究课题[20191676]。

第一作者:沈青青,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为冠心病及心力衰竭的治疗,(电子信箱)jqrcpqq@163.com。

2018)^[8]相关诊断标准并确诊;对本研究拟用药物不过敏;精神状态、认知功能正常,能配合治疗。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》中伦理学要求,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:合并其他心血管疾病;严重的肝、肾功能不全;恶性肿瘤;入组前2周内服用类似药物;妊娠期或哺乳期。

脱落/剔除标准:临床资料缺失或不完整;未按本研究治疗方案用药;中途退出本研究。

病例选择与分组:选取医院2017年7月至2019年7月收治的急性心力衰竭患者92例,随机分为观察组和对照组,各46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($n = 46$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	发病时间 ($\bar{X} \pm s$,d)	合并症(例)		
				高血压	高脂血症	糖尿病
观察组	26/20	54.23 ± 8.13	2.19 ± 0.76	7	8	5
对照组	22/24	55.62 ± 9.34	2.58 ± 0.71	5	5	8
χ^2/t 值	0.697	0.761	1.239		1.617	
P 值	0.404	0.448	0.219		0.445	

1.2 方法

两组患者均予急性心力衰竭基础治疗,包括吸氧、强心、利尿、扩张血管、维持水电解质平衡、补液等,并予左西孟旦注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20100043,规格为每支5 mL:12.5 mg)5 mL,加入5%葡萄糖注射液500 mL静脉泵注,滴速为0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,持续24 h。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,规格为每瓶0.5 mg:500 IU),加入0.9%氯化钠注射液500 mL静脉滴注,首先以1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉冲击治疗,后

以0.0075 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的速率静脉滴注,持续2 h以上。两组患者均连续治疗1周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)心功能指标。分别于治疗前后1 d采用ACUSON S3000型多功能彩色多普勒超声诊断仪(德国Siemens公司)检测左室射血分数(LVEF)、QT间期离散度(QTd)、左室收缩末期内径(LVESd)、左室舒张末期内径(LVEDd)。2)血清学指标。分别于治疗前后1 d采集患者空腹静脉血各约3 mL,离心、分离得血清,采用放射免疫分析法,使用FIA8600型放射免疫定量分析仪(基蛋生物科技股份有限公司)检测血清中血乳酸(LA)、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平,检测试剂盒购自默克生物工程有限公司,严格按仪器操作规程和试剂盒说明书操作。3)生存质量。分别于治疗开始前及出院时采用世界卫生组织生存质量测定量表评估患者预后生存质量,该量表包括生理健康、心理健康、社会关系和周围环境4项,每项满分100分,分值越高表明患者生存质量越好。

疗效判定^[8]:显效,症状完全消失,心功能分级提高2级或以上;有效,临床症状显著好转,心功能分级提高1级;无效,临床症状无明显好转,心功能分级未提高。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:观察治疗期间患者恶心呕吐、肾功能异常、胸痛、心动过速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。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者心功能相关指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 46$)

组别	LVEF(%)		LVESd(mm)		LVEDd(mm)		QTd(ms)		LA(mmol/L)		NT-proBNP($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
	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	治疗前	治疗后
观察组	38.12 ± 4.45	51.23 ± 5.24*	52.46 ± 5.72	43.45 ± 5.24*	61.24 ± 5.64	52.42 ± 5.91*	78.10 ± 7.23	60.11 ± 6.65*	4.38 ± 1.65	1.79 ± 0.62*	212.93 ± 20.34	122.44 ± 13.75*
对照组	39.12 ± 4.32	47.20 ± 5.34*	53.12 ± 5.69	47.97 ± 5.15*	60.62 ± 5.43	56.53 ± 5.80*	77.34 ± 7.03	64.62 ± 6.83*	4.57 ± 1.63	2.38 ± 0.71*	206.43 ± 21.32	146.58 ± 15.91*
t 值	1.094	3.653	0.555	4.173	0.537	3.366	0.511	3.209	0.556	4.245	1.496	7.786
P 值	0.277	0.000	0.580	0.000	0.593	0.001	0.610	0.002	0.580	0.000	0.138	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3同。

表3 两组患者预后生存质量比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 46$)

组别	生理健康		心理健康		社会关系		周围环境	
	治疗前	出院时	治疗前	出院时	治疗前	出院时	治疗前	出院时
观察组	56.29 ± 4.94	78.19 ± 6.91*	59.83 ± 5.82	83.17 ± 6.96*	59.49 ± 5.72	81.34 ± 7.25*	57.34 ± 4.79	80.89 ± 6.79*
对照组	57.11 ± 4.97	74.73 ± 6.90*	59.10 ± 5.81	79.75 ± 6.94*	58.11 ± 5.68	77.84 ± 7.08*	57.94 ± 4.82	76.79 ± 6.90*
t 值	0.794	2.403	0.602	2.360	1.161	2.343	0.599	2.873
P 值	0.429	0.018	0.549	0.020	0.249	0.021	0.551	0.005

表4 两组患者临床疗效比较[例(%), n=46]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	18(39.13)	23(50.00)	5(10.87)	41(89.13) [#]
对照组	14(30.43)	19(41.30)	13(28.26)	33(71.74)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.420$, $^{\#}P=0.036<0.05$ 。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=46]

组别	恶心呕吐	肾功能异常	胸痛	心动过速	合计
观察组	2(4.35)	2(4.35)	2(4.35)	1(2.17)	7(15.22) [#]
对照组	1(2.17)	1(2.17)	1(2.17)	1(2.17)	4(8.70)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.929$, $^{\#}P=0.335>0.05$ 。

3 讨论

急性心力衰竭患者心功能严重衰退,治疗难度大、周期长,预后较差,甚至致残、致死。常规的利尿、强心、扩血管等治疗方法仅能缓解症状,难以迅速获得满意效果,也不能从根本上解决心功能衰退状况。既往有使用左西孟旦、重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的报道,疗效满意^[9]。但对于两药联用能否进一步提升疗效尚无充足证据。

本研究结果显示,观察组临床疗效显著优于对照组,表明联合用药能进一步提高疗效。这是因为左西孟旦进入机体后能与心肌的肌钙蛋白结合,增加后者对钙离子的敏感性,进一步增强心肌收缩力,在不影响心率及增加心肌耗氧量的前提下,提高患者的心功能^[10-11]。还能扩张心脏组织的静脉、动脉及脑血管,改善冠状动脉的血流,降低心脏前后负荷,从而缓解症状。重组人脑利钠肽为肾素-血管紧张素-醛固酮系统天然的拮抗剂,进入机体后可迅速拮抗心肌细胞的肾素-血管紧张素-醛固酮系统,提高肾小球的滤过率,促进钠排泄,发挥扩张血管、排钠利尿的作用,降低心脏前后负荷,并增加心输出量,有效降低心脏功能负荷,改善心脏血流动力学^[12-13]。

治疗后,观察组心功能各项指标改善程度均优于对照组,提示联合用药可提高患者的心功能状态。此外,LA是机体糖代谢的主要产物,当心肌处于缺血缺氧状态时体内LA水平升高^[14]。NT-proBNP由心肌细胞分泌合成,是反映心脏功能的重要标志物,也是反映心力衰竭程度的重要指标,其水平升高提示心功能降低^[15]。观察组患者治疗后的LA和NT-proBNP水平均明显低于对照组,提示联合用药对心肌缺血缺氧的缓解效果更明显。观察组患者的生存质量评分进一步提升,表明联合用药可进一步改善预后。两组不良反应发生率相当,提示联合用药不会明显增加不良反应。

综上所述,重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性

心力衰竭效果良好,可改善心功能指标,降低体内LA和NT-proBNP等标志物水平,提高预后生存质量。

参考文献:

- [1] 孙桂峰,刘宇,李艳,等. 基层医院慢性心力衰竭治疗现状调查[J]. 中国全科医学,2018,29(11):1280-1284.
- [2] BACMEISTER L, SCHWARZL M, WARNKE S, et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure[J]. Basic Research in Cardiology, 2019, 114(3):372-377.
- [3] ECHEGARAY K, ANDREU I, LAZKANO A, et al. Role of Myocardial Collagen in Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction and Symptoms of Heart Failure[J]. Revista Espanola De Cardiologia, 2017, 70(10):128-133.
- [4] 董洪玲,王中鲁,张亮,等. 慢性心力衰竭的治疗进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(2):246-248.
- [5] 郑喜胜,王松,倪猛,等. 左西孟旦注射液联合无创呼吸机治疗老年急性心力衰竭的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 22(12):290-293.
- [6] 杨艳,胡喜田. 重组人脑利钠肽改善慢性心力衰竭利尿剂抵抗临床研究[J]. 中国药业, 2018, 27(4):41-43.
- [7] 杨贤义,刘梅,柴林,等. 冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦对急性心力衰竭的疗效及对UA和BNP的影响[J]. 中国临床研究, 2017, 29(6):279-281.
- [8] 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):760-771.
- [9] 刘丽丽,王力,方志荣. 左西孟旦治疗扩张型心肌病急性心力衰竭的疗效观察[J]. 海军医学杂志, 2018, 39(5):92-94.
- [10] 颜培实. 左西孟旦、重组人脑利钠肽对老年失代偿性心力衰竭的治疗效果及血流动力学的影响[J]. 中国心血管病研究, 2017, 31(9):129-132.
- [11] 王颖,姜世平. 重组人脑利钠肽治疗终末期心力衰竭临床评价[J]. 中国药业, 2019, 28(2):61-64.
- [12] 李静,高天林,宋辉. 重组人脑利钠肽联合左西孟旦对射血分数保留性心力衰竭患者左心室功能的影响[J]. 安徽医学, 2018, 39(12):92-95.
- [13] 赵惠萍,张琪. 冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗高龄老年急性左心衰竭的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(8):105-107.
- [14] AZAD EF, BILLY S, URS S, et al. Acute Responses to Forearm Compression of Blood Lactate Accumulation, Heart Rate, Perceived Exertion, and Muscle Pain in Elite Climbers[J]. Frontiers in Physiology, 2018, 9(7):605-611.
- [15] LI S, XIAO Z, LI L, et al. Establishment of normal reference values of NT-proBNP and its application in diagnosing acute heart failure in children with severe hand food and mouth disease[J]. Medicine, 2018, 97(36):2819-2824.

(收稿日期:2019-11-12;修回日期:2020-05-27)