

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.015

NT-proBNP 指导下重度心力衰竭患者 β_1 受体阻滞剂使用的临床研究杨坤¹, 潘波¹, 代静澜¹, 牟海刚¹, 梁伟¹, 杨寿艳^{2△}

(中国人民解放军第 324 医院:1. 心血管内科;2. 肿瘤科 400020)

[摘要] **目的** 探讨通过监测血浆 NT-proBNP 水平来指导下重度心力衰竭患者 β_1 受体阻滞剂(琥珀酸美托洛尔)使用的可行性。**方法** 选择住院治疗的 195 例中重度心力衰竭患者,分为临床观察组和 NT-proBNP 监测组。分别按心力衰竭临床表现和患者血浆 NT-proBNP 降低的幅度来指导琥珀酸美托洛尔的使用。比较两组患者琥珀酸美托洛尔用药时间,患者心力衰竭复发率和因此导致的病死率,琥珀酸美托洛尔的最大使用剂量。**结果** NT-proBNP 监测组启动琥珀酸美托洛尔治疗平均时间比临床观察组短[(5.89±1.76)d vs. (7.03±2.08)d, $P<0.01$], NT-proBNP 监测组琥珀酸美托洛尔平均每天使用剂量大于临床观察组 [(47.65±13.09)mg/d vs. (35.08±11.08)mg/d, $P<0.01$]。两组在住院期内心力衰竭复发率和病死率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 监测血浆 NT-proBNP 水平有助于中重度心力衰竭患者更早使用琥珀酸美托洛尔,也有助于患者短期内耐受较大剂量的琥珀酸美托洛尔,并不增加临床不良事件。

[关键词] 脑钠肽;心力衰竭; β_1 受体阻滞剂;肽类;利钠肽,脑; β_1 受体阻滞剂

[中图分类号] R541.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)24-3355-02

Plasma NT-pro brain natriuretic peptide guided therapy of β_1 -blocker to patients with moderate and severe heart failureYang Kun¹, Pan Bo¹, Dai Jinglan¹, Mou Haigang¹, Liang Wei¹, Yang Shouyan^{2△}

(1. Department of Cardiovascular Internal Medicine; 2. Department of Oncology, the Chinese People's Liberation Army 324th Hospital, Chongqing 400020, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the feasibility of plasma NT-pro brain natriuretic peptide guided therapy of β_1 -blocker to patients with moderate and severe heart failure. **Methods** A total of 195 patients with moderate and severe heart failure were randomized to the clinical group and the BNP group. The use of β_1 -blocker was guided by monitoring clinical representation and the changes of BNP values respectively. The duration of initiative use of β_1 -blocker, the recurrence of heart failure, the mortality due to heart failure and the mean dosage of β_1 -blocker were observed and analysed. **Results** Compared with the clinical group, the time of initiative use of β_1 -blocker was significantly shorter in NT-proBNP group [(5.89±1.76)d vs. (7.03±2.08)d, $P<0.01$]. The mean dosage of β_1 -blocker is significantly higher in BNP group than that in clinical group [(47.65±13.09)mg/d vs. (35.08±11.08)mg/d, $P<0.01$]. The recurrence and mortality of heart failure were similar in two groups ($P>0.05$). **Conclusion** NT-proBNP-guided therapy of β_1 -blocker might contribute to early use and tolerance of higher dosage of β_1 -blocker in patients with NYHA III-IV class heart function, with no extra adverse event.

[Key words] NT-proBNP; heart failure; β_1 -blocker; peptides; natriuretic peptide, brain; β_1 -blocker

β_1 受体阻滞剂是治疗慢性心力衰竭的基石,由于担心其临床使用安全性而使得 β_1 受体阻滞剂在心力衰竭患者临床治疗中应用较迟、使用率偏低、剂量偏不足。寻求更好的监测手段来指导下重度心力衰竭患者尽早、足量应用 β_1 受体阻滞剂是解决这一问题的研究方向。本研究比较采用监测中重度心力衰竭患者血浆脑利钠肽(NT-proBNP)水平和临床观察两种方法来指导下 β_1 受体阻滞剂的使用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 3 月至 2014 年 3 月在本院心内科住院治疗的 195 例中重度心力衰竭患者,对应纽约心脏病协会(NYHA)心功能 III~IV 级。其中瓣膜性心脏病 22 例,扩张性心肌病 17 例,高血压性心脏病 44 例,冠心病 112 例。患者住院观察一个月以上。排除标准:严重肝肾功能损害者、支气管哮喘者、慢性阻塞性肺病者,以及对静脉药物治疗无反应的终末期心力衰竭患者。所有患者及家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 分组 分为两组,即 NT-proBNP 监测组与临床观察组。两组患者均依次先用血管扩张剂(硝酸甘油或硝普钠)、静

脉用利尿剂(速尿)和强心剂(西地兰)治疗,根据 NT-proBNP 检测结果或临床症状评估,考虑是否加入琥珀酸美托洛尔进行治疗。

1.2.2 操作步骤 由 3 位独立的心血管主治医师对临床观察组进行临床表现评估,决定是否启动和增加琥珀酸美托洛尔的用量。NT-proBNP 监测组中,由患者血浆 B 型钠尿肽(BNP)水平检测结果决定是否用琥珀酸美托洛尔进行治疗,而后进入增量期,每次剂量增加 1 倍,每周测定 NT-proBNP 水平,当 NT-proBNP 不降反而再次升高且升高幅度大于 10%,则适当减少至上一次药物剂量,并加大利尿剂,联合应用血管扩张剂或强心剂。一旦 NT-proBNP 降低到标准水平的 50% 以下或者小于 300 pg/mL,则采用逐渐增加琥珀酸美托洛尔剂量直至耐受量或最大剂量。

1.2.3 临床指标观察

1.2.3.1 一般资料 收集患者的资料,包括年龄、性别、血压、血糖和既往病史等一般资料。并结合临床观察,记录患者治疗过程中的心电图、体格检查、心率、肝肾功能及体液情况。

1.2.3.2 NT-proBNP 测定 NT-proBNP 水平的测定通过免

疫荧光法进行测定,抽取受试者外周静脉血 2 mL,放于事先加入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝药的抗凝管中,分离出血浆,并进一步与抗 NT-proBNP 的鼠类单克隆结合,并通过带有荧光标记的多克隆抗体进行标定,通过具有荧光检测功能的仪器进行定量测定。

1.2.3.3 临床指标 记录患者琥珀酸美托洛尔用药时间,患者心力衰竭复发率和因此导致的病死率,琥珀酸美托洛尔的最大使用剂量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 195 例患者年龄分布 38~81 岁,平均(61±12)岁。其中临床观察组 99 例,NT-proBNP 监测组 96 例,两组一般情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。由于患者出现严重的心动过缓,NT-proBNP 监测组和临床观察组分别有 5 例和 4 例退出本次试验。患者的血糖水平、肾功能指标,以及电解质在住院观察期间无明显波动,见表 1。

表 1 NT-proBNP 组与临床观察组一般资料的比较

项目	NT-proBNP 监测组($n=92$)	临床观察组($n=94$)	P
平均年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	57.4±6.7	58.1±6.9	>0.05
性别(男/女)	51/41	53/41	>0.05
冠心病(n)	58	54	>0.05
高血压性心脏病(n)	22	22	>0.05
扩张性心肌病(n)	8	9	>0.05
瓣膜病(n)	13	9	>0.05
初始 NT-proBNP 值($\bar{x} \pm s$,pg/mL)	1 167.8±219.9	1 145.8±224.9	>0.05

2.2 与临床观察组相比,NT-proBNP 组启动琥珀酸美托洛尔治疗的平均时间缩短($P < 0.05$)。住院观察一月,NT-proBNP 组琥珀酸美托洛尔平均每天使用剂量大于临床观察组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组启用琥珀酸美托洛尔平均时间与达到的平均剂量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	平均时间(d)	平均剂量(mg/d)
临床观察组	92	7.03±2.08	35.08±11.08
NT-proBNP 监测组	94	5.89±1.76	47.65±13.09
t		4.409	5.414
P		<0.05	<0.01

2.3 与临床观察组相比,NT-proBNP 组患者在住院期间心力衰竭复发率和病死率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 NT-proBNP 组与临床观察组心力衰竭复发率与病死率的比较[n (%)]

组别	n	心力衰竭复发率	病死率
临床观察组	92	22(23.91)	5(5.43)
NT-proBNP 监测组	94	25(26.60)	6(6.38)
χ^2		1.469	0.075
P		>0.05	>0.05

3 讨论

交感神经激活是失代偿心力衰竭的一种短期代偿机制,但是过度或持久交感神经系统激活而导致的心室重构会加剧心功能恶化。 β_1 受体阻滞剂通过抑制交感神经激活进而抑制心室重构,改善心力衰竭患者长期预后。临床试验显示 β 受体阻滞剂能降低中重度心力衰竭患者全因病死亡率、心血管病死亡率和再住院率^[1-2],且心力衰竭患者尽早使用 β 受体阻滞剂可能获得更大益处^[3]。而试验也表明 β 受体阻滞剂剂量不足是影响心力衰竭的主要因素^[4]。临床实践中医生会因过度担心负性肌力作用,导致 β_1 受体阻滞剂启动延迟、增量缓慢。对于中重度住院心力衰竭患者 β_1 受体阻滞剂的使用缺乏客观和可靠的指导标准。

心室肌细胞是合成和分泌 NT-proBNP 的主要场所,心室容量负荷增加、心室重构或室壁压力增大会导致 NT-proBNP 显著升高^[5]。研究表明,给予失代偿性心力衰竭患者静脉注射强心剂治疗后患者 NT-proBNP 水平显著下降,而且患者血流动力学指标如肺动脉楔压(PCWP)和中心静脉压(CVP)等均可以得到显著改善^[6]。目前 NT-proBNP 指导心力衰竭药物治疗的研究多局限于慢性心力衰竭或门诊随访患者^[7-9],本研究旨在探究 NT-proBNP 指导 β_1 受体阻滞剂在中重度心力衰竭患者临床使用。

NT-proBNP 下降幅度在急性心力衰竭患者中具有比绝对值更好的指导价值^[10],研究中以 NT-proBNP 下降大于 50% 或小于 300 pg/mL 来指导琥珀酸美托洛尔使用。NT-proBNP 监测组琥珀酸美托洛尔的初期作用时间[(5.89±1.76)d]显著小于临床观察组[(7.03±2.08)d],说明 NT-proBNP 水平能够更早且迅速地反映患者心力衰竭病情的真实情况,有助于中重度心力衰竭的住院患者高效的治疗和诊断。与临床观察组相比,NT-proBNP 监测组患者住院期间心力衰竭复发率偏高(26.60% vs. 23.91%),且病死率偏高(6.38% vs. 5.43%),但差异无统计学意义($P > 0.05$);说明琥珀酸美托洛尔的早期使用是安全的。比较患者 1 个月内琥珀酸美托洛尔使用剂量发现,NT-proBNP 监测组的使用剂量明显高于临床观察组($P < 0.05$);这与 NT-proBNP 组患者尽早启用琥珀酸美托洛尔使用、增量及时、心力衰竭复发时对患者合理使用琥珀酸美托洛尔有关,说明监测 NT-proBNP 水平有利于更好地使用琥珀酸美托洛尔并尽快达到较大剂量。

本研究通过对 NT-proBNP 水平的检测,用于指导中重度心力衰竭患者更为合理地使用 β_1 受体阻滞剂,并在其使用的有效性和安全性上进行了临床的探索。但是样本量较少,研究在如实反映疾病的真实发生过程方面尚有待加强。另外,血浆 NT-proBNP 水平值在多少的时候对心力衰竭患者采用琥珀酸美托洛尔,还需要进一步探索。

参考文献

- [1] Anon. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CI-BIS-II): a randomised trial[J]. Lancet, 1999, 353(9146): 9-13.
- [2] Atkins CE, Keene BW, Brown WA, et al. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency[J]. J Am Vet Med Assoc, 2007, 231(7): 1061-1069.

计学意义($P < 0.05$)。毒性反应方面,两组出现骨髓抑制、胃肠道反应及肝功能异常多为 I、II、III 度,经处理后患者均能耐受治疗,中途无需停药,治疗组的毒性反应较对照组增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。使用卡培他滨维持治疗的患者出现手足综合征,以 I、II 度为主,但在经过对症治疗后手足综合征的毒性反应明显减轻,可继续进行治疗。除手足综合征外,治疗组与对照组的不良反应对比较为相似,维持治疗不失为是一种有前景的治疗模式。

本研究显示卡培他滨疗效确切,有效率明显提高,而且毒性反应较轻,显著改善患者生命质量。但目前病例数较少,观察时间短,生存率、复发率及远期生存质量有待进一步观察。

参考文献

- [1] Steger GG, Bartsch R. Trends and novel approaches in neoadjuvant treatment of breast cancer[J]. *Breast Care (Basel)*, 2011, 6(6): 427-433.
- [2] 陈茂山,袁杰,成宏,等. p53 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *重庆医学*, 2014, 43(9): 1069-1071.
- [3] 邱献华,王公平. 三阴性乳腺癌 110 例临床分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(27): 2827-2828, 2831.
- [4] Zapf I, Tizedes G, Pavlovics G, et al. Primary systemic therapy in breast cancer patients (2007-2010)[J]. *Magy Seb*, 2011, 64(5): 223-228.
- [5] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 45-48.
- [6] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 147-149.
- [7] 李玺,姜华,郭卫平,等. 卡培他滨引起的手足综合征发病特点与治疗观察[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(6): 1781-1783.
- [8] 智英辉,尼杰,田秀芳,等. 雄激素受体在三阴性乳腺癌的表达及其预后意义[J]. *重庆医学*, 2012, 41(27): 2812-2815.

- [9] Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis[J]. *Blood*, 2012, 119(1): 7-15.
- [10] Blum JL, Barrios CH, Feldman N, et al. Pooled analysis of individual patient data from capecitabine monotherapy clinical trials in locally advanced or metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(3): 777-788.
- [11] Pino MS, Milella M, Gelibter A, et al. Capecitabine and celecoxib as second-line treatment of advanced pancreatic and biliary tract cancers[J]. *Oncology*, 2009, 76(4): 254-261.
- [12] 丛雪,王亚帝,哈敏文,等. 卡培他滨联合顺铂治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效观察[J]. *中国药房*, 2012, 23(24): 2226-2228.
- [13] 廖瑜倩,樊英,万以叶,等. 长春瑞滨联合卡培他滨治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效及生存观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2012, 19(2): 150-152.
- [14] Kotsori AA, Dolly S, Sheri A, et al. Is capecitabine efficacious in triple negative metastatic breast cancer? [J]. *Oncology*, 2010, 79(5/6): 331-336.
- [15] Huang H, Jiang Z, Wang T, et al. Single-agent capecitabine maintenance therapy after response to capecitabine-based combination chemotherapy in patients with metastatic breast cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23(7): 718-723.
- [16] Kamal AH, Camacho F, Anderson R, et al. Similar survival with single-agent capecitabine or taxane in first-line therapy for metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(1): 371-378.

(收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-08-05)

(上接第 3356 页)

- [3] Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, et al. Predischage initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischage: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(9): 1534-1541.
- [4] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9377): 7-13.
- [5] Knebel F, Schimke I, Pliet K, et al. NT-ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5 Suppl): S38-41.
- [6] Berger R, Moertl D, Peter S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study[J]. *J Am*

Coll Cardiol, 2010, 55(7): 645-653.

- [7] Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(18): 1881-1889.
- [8] Michtalik HJ, Yeh HC, Campbell CY, et al. Acute changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide during hospitalization and risk of readmission and mortality in patients with heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(8): 1191-1195.
- [9] Newton PJ, Betihavas V, Macdonald P. The role of b-type natriuretic peptide in heart failure management[J]. *Australian Critical Care*, 2009, 22(3): 117-123.
- [10] Bayès-Genís A, Lopez L, Zapico E, et al. NT-ProBNP reduction percentage during admission for acutely decompensated heart failure predicts long-term cardiovascular mortality[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5 Suppl): S3-8.

(收稿日期: 2015-02-26 修回日期: 2015-08-05)