

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.27.017

rhBNP 治疗 AHF 的临床疗效及对血流动力学及炎症因子的影响*

魏秀春¹, 颜廷卿¹, 代红力¹, 张 薇²

(1. 山东省聊城市中医医院重症医学科 252000; 2. 山东大学齐鲁医院心血管内科, 山东青岛 250012)

[摘要] **目的** 通过观察急性心力衰竭(AHF)患者治疗前后血流动力学参数、心功能及炎症因子水平变化,探讨重组人脑利钠肽(rhBNP)治疗 AHF 的临床疗效及安全性。**方法** 将 2012 年 6 月至 2015 年 12 月聊城市中医医院收治的 96 例 AHF 患者分为对照组及观察组各 48 例,两组均给予常规抗心衰治疗,观察组静脉滴注 rhBNP,对照组静脉滴注硝普钠,每组选取 15 例监测血流动力学变化,观察临床疗效,测定用药前后心率、血压、尿量、心功能指标及血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平变化,观察不良反应发生情况。**结果** 观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$),观察组用药后各时间点肺动脉压(PAP)、肺毛细血管压(PCWP)明显低于用药前,两组 PAP、PCWP 比较差异有统计学意义($P < 0.05$);用药后两组心率、收缩压、NT-proBNP、IL-6、hs-CRP 水平均明显降低,尿量、左室射血分数(LVEF)明显增加,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** rhBNP 治疗急性心力衰竭短期疗效优于硝普钠,可改善患者血流动力学及心功能,降低炎症因子水平。

[关键词] 重组人脑利钠肽;急性心力衰竭;炎症因子;血流动力学**[中图分类号]** R541**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)27-3798-03**Clinical efficacy of rhBNP in treating AHF and its effect on hemodynamics and inflammatory factors***Wei Xiuchun¹, Yan Tingqing¹, Dai Hongli¹, Zhang Wei²

(1. Department of Intensive Care Medicine, Liaocheng Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liaocheng, Shandong 252000, China; 2. Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Qingdao, Shandong 250012, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy and safety of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) in the treatment of acute heart failure(AHF) by observing the changes of hemodynamic parameters, cardiac function and inflammatory factors before and after treatment in the patients with AHF. **Methods** A total of 96 patients with AHF in our hospital from June 2012 to December 2015 were enrolled in this study and divided into the control group and observation group ($n = 48$). The two groups were given the routine anti-heart failure treatment combined with sodium nitroprusside or rhBNP by intravenous dripping for 24 h. Fifteen cases were selected from each group for monitoring the hemodynamic change. The clinical effect was observed. The changes of heart rate, blood pressure, urine volume, cardiac function, plasma of NT-proBNP, IL-6 and hs-CRP before and after medication were observed. The occurrence of adverse reactions was also observed. **Results** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The PAP and PCWP at various time points after treatment in the observation group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). PAP and PCWP at various time points had statistical difference between two groups ($P < 0.05$). The levels of heart rate, systolic blood pressure, NT-proBNP, IL-6 and hs-CRP levels after medication were significantly decreased in both groups, and the urine volume and LVEF were significantly increased ($P < 0.05$), and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The short-term efficacy of rhBNP in treating AHF is better than sodium nitroprusside, which can improve hemodynamics and cardiac function, reduces the level of inflammatory factors.

[Key words] recombinant human brain natriuretic peptide; acute heart failure; inflammatory factor; hemodynamics

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是心力衰竭患者死亡的主要原因,伴有肺毛细血管压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)增加、心输出量减少等临床综合征,其发病机制复杂,目前尚未完全阐明,可能与过度激活的交感神经及肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统有关^[1-2]。由于缺乏有效对抗 AHF 发作时 RAAS 及交感神经系统过度兴奋的药物,患者病情不能得到有效控制或缓解,导致病死率较高^[3]。人脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)可拮抗 RAAS 系统活性、抑制交感神经兴奋,在 AHF 发作时内源性 BNP 水平显著升高,但临床上心室充盈压升高与水钠潴留较常见,可能

与 BNP 抵抗或内源性 BNP 相对不足有关^[4]。及时有效补充外源性 BNP 治疗 AHF,可拮抗 RAAS 系统及交感神经,起效快、不良反应较少,在国际上应用取得满意疗效^[5-6]。本文通过观察 AHF 患者治疗前后血流动力学参数、心功能及炎症因子水平变化,探讨重组人脑利钠肽(lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)治疗 AHF 的临床疗效及安全性,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 6 月至 2015 年 12 月聊城市中医医院收治的 96 例 AHF 患者,分为对照组及观察组($n =$

48),均符合 2010 年 AHF 诊断和治疗指南^[7],入选标准:年龄大于 50 岁,心功能 NYHA 分级Ⅲ~Ⅳ级,左室舒张末期内径大于 60 mm,左室射血分数(LVEF)<45%。排除标准:严重肝、肾功能不全及严重肺疾病,收缩压(SBP)<90 mm Hg,不能应用静脉扩张剂药,先天性心脏病,心源性休克,急性心肌梗死,恶性肿瘤,自身免疫性疾病患者。本研究已获得聊城市中医医院医学伦理委员会批准,并与患者签署知情同意书。

1.2 方法 (1)治疗方法:患者均给予常规抗心衰治疗(吸氧、利尿、强心、ARB 及 ACEI 治疗等),观察组静脉滴注 rhBNP,首次负荷剂量 1.5 μg/kg,之后以 0.007 5 μg·kg⁻¹·min⁻¹连续静脉滴注 24 h;对照组硝普钠避光持续静脉滴注 24 h,起始剂量 0.5 μg·kg⁻¹·min⁻¹,根据患者临床症状及血压情况及及时调整剂量,观察患者生命体征及临床症状变化,入院 48 h 内行超声心动图(Philips Sonos 7500 超声仪)检查记录左心室舒张末期内径(LVDD)、LVEF,用药后 3 d 复查。(2)血流动力学监测:每组选取 15 例用 Swan-Ganz 导管监测血流动力学变化,记录给药前、给药后 0.25、0.5、1、2、3、6、9、12、24 h PCWP、肺动脉压(PAP)。记录用药前后 24 h 心率、血压、尿量及临床症状改善情况。(3)血液生化指标测定:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定用药前后血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平变化,试剂盒购自南京建成生物科技有限公司。(4)观察不良反应发生情况:用药过程中心力衰竭加重、离子紊乱、药物依赖性低血压、心律失常等,住院期间不良心血管事件发生情况。

1.3 疗效评估 显效:心功能提高大于或等于 2 级;有效:心功能提高 1 级;无效:心功能未改变或恶化^[7]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 *F* 检验、LSD 检验,计数资料以例表示,采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 两组患者年龄、性别、体质量等方面差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s, n=48$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量(kg)	身高(cm)	LVEF(%)
对照组	25/23	63.45±4.13	62.35±5.16	167±7	32.14±6.77
观察组	22/16	64.23±4.43	63.10±4.86	168±8	34.05±5.19
<i>t</i> / χ^2	0.289	0.379	1.082	0.652	1.245
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 临床疗效比较 观察组总有效率明显高于对照组($\chi^2=7.375, P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	14(29.17)	18(37.50)	16(33.33)	32(66.67)
观察组	27(56.25)	16(33.33)	5(10.42)	43(89.58)

2.3 血流动力学指标变化 观察组用药后各时间点 PAP、PCWP 明显低于用药前,各时间点 PAP、PCWP 两组间比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见图 1 及图 2。

2.4 患者治疗前后血压、心率及尿量比较 用药后两组心率、收缩压均明显降低(*P*<0.05),尿量明显增加(*P*<0.05),两组

比较差异有统计学意义,见表 3。

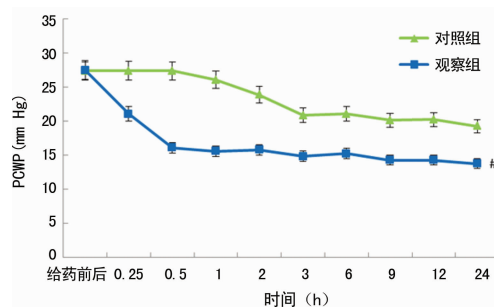
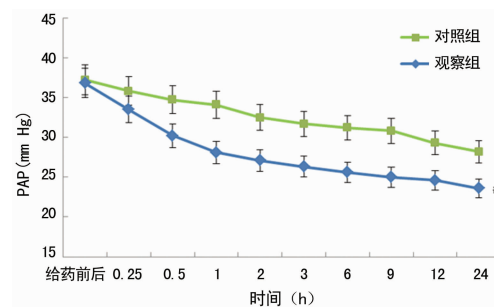


图 1 两组患者各时间点 PCWP 变化



: *P*<0.05, 与对照组比较

图 2 两组患者各时间点 PAP 变化

表 3 两组患者治疗前后血压、心率及尿量比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	观察组
HR(次/min)		
治疗前	121.13±11.24	120.48±12.05
治疗后	89.07±9.14*	82.16±8.56*#
收缩压(mm Hg)		
治疗前	140.23±5.16	139.67±5.44
治疗后	121.14±9.09*	116.14±8.79*#
舒张压(mm Hg)		
治疗前	72.16±6.44	73.22±5.87
治疗后	66.14±5.13*	60.02±4.78*#
24 h 尿量(mL)	1 022±314*	1 386±512*#

* : *P*<0.05, 与治疗前比较; # : *P*<0.05, 与对照组比较

2.5 患者治疗前后血液生化指标比较 用药后两组 NT-proBNP、IL-6、hs-CRP 水平均明显降低,两组比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	观察组
NT-proBNP(pg/mL)		
治疗前	2 610.15±441.20	2 619.11±519.23
治疗后	1 461.52±356.11*	1 122.63±318.63*#
IL-6(ng/L)		
治疗前	90.27±8.59	99.74±7.49
治疗后	51.13±6.91*	36.44±6.92*#
hs-CRP(mg/L)		
治疗前	7.54±2.16	7.62±1.98
治疗后	2.62±0.68*	1.21±0.52*#

* : *P*<0.05, 与治疗前比较; # : *P*<0.05, 与对照组比较

2.6 患者治疗前后心功能比较 用药后两组 LVEF 明显升高($P < 0.05$), 两组比较差异有统计学意义; 两组 LVDD 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者治疗前后心功能比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	观察组
NLVDD(mm)		
治疗前	64.35 ± 4.12	64.19 ± 5.21
治疗后	62.72 ± 2.17	61.23 ± 2.16*
LVEF(%)		
治疗前	34.47 ± 6.17	34.52 ± 5.86
治疗后	38.92 ± 5.63*	42.51 ± 5.58*#

*: $P < 0.05$, 与治疗前比较; #: $P < 0.05$, 与对照组比较

2.7 不良反应发生情况 两组患者均未出现严重不良反应, 住院治疗 1 周内未出现不良心血管事件。

3 讨论

AHF 时心脏泵功能障碍激活一系列神经体液细胞因子, 在心力衰竭过程中 RAAS 系统激活具有重要作用, 导致血管平滑肌收缩, 增加心室前后负荷及心血管系统对肾上腺素的敏感性, 促进心力衰竭恶化^[8-9]。传统心力衰竭治疗药物长期应用可改善患者血流动力学障碍, 缓解临床症状, 但心力衰竭急性发作时不能有效快速缓解临床症状, 对心室重构无逆转作用^[10-11]。rhBNP 可结合鸟苷酸环化酶耦联受体, 促进平滑肌舒张, 拮抗去甲肾上腺素、醛固酮, 降低心室前负荷, 改善血流动力学及心功能, 缓解心力衰竭症状。本研究观察了 rhBNP 治疗 AHF 临床疗效及对血流动力学、炎症因子水平影响。

NT-proBNP 对于评定心脏疾病病情及危险分层有重要作用, 在心力衰竭诊断及预后评估中 NT-proBNP 得到广泛应用, 心衰严重程度与血浆 NT-proBNP 相关, IL-6 为促炎症因子, 与机体损伤程度有一定相关性, 心衰患者 IL-6、hs-CRP 等炎症因子水平升高, 可能存在炎症介质失衡^[12-14]。本研究结果显示观察组用药后 NT-proBNP、IL-6、hs-CRP 水平均明显降低, 两组比较差异有统计学意义; 提示 rhBNP 治疗 AHF, 可改善患者心功能, 降低炎症因子水平, 升高的炎症因子可能参与内皮功能紊乱, 促进左心室重构。本研究结果中观察组总有效率明显高于对照组, 观察组用药后各时间点 PAP、PCWP 明显低于用药前, 各时间点 PAP、PCWP 两组比较差异有统计学意义; 用药后两组心率、收缩压均明显降低, 尿量、LVEF 明显增加, 两组比较差异有统计学意义; 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 提示 rhBNP 治疗 AHF 短期疗效优于硝普钠, 可改善患者血流动力学及心功能, 其通过抑制炎症因子释放, 抑制交感神经兴奋, 有助于血流动力学稳定, 改善患者心功能, rhBNP 短期疗效优于硝普钠, 可能与其扩张肺小动脉作用强于硝普钠, 具有抑制 RAAS 系统、利尿、排钠, 降低外周血管交感神经兴奋性, 减低肺动脉压及心脏负荷等作用有关。

综上所述, rhBNP 可显著改善 AHF 患者临床症状及心功能, 无正性肌力、正性传导作用, rhBNP 治疗 AHF 短期疗效优于硝普钠, 可改善患者血流动力学及心功能, 降低炎症因子水平, 对于其改善心力衰竭患者远期预后尚有待于进一步探讨。

参考文献

[1] Wang YB, Gu X, Fan WZ, et al. Effects of recombinant

human brain natriuretic peptide on renal function in patients with acute heart failure following myocardial infarction[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(1): 239-245.

- [2] Zhang SJ, Wang ZQ. Effect of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) versus nitroglycerin in patients with heart failure A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2016, 95(44): e4757.
- [3] Spinar JJ, Ahead RI. Worse prognosis of real-world patients with acute heart failure from the Czech AHEAD registry in comparison to patients from the RELAX-AHF trial[J]. ESC Heart Fail, 2017, 4(1): 8-15.
- [4] Spinar J, Jarkovsky J, Spknarova L, et al. Worse prognosis of real-world patients with acute heart failure from the Czech AHEAD registry in comparison to patients from the RELAX-AHF trial[J]. ESC Heart Failure, 2017, 4(1): 8-15.
- [5] 郑振达, 成彩联, 曲彩虹, 等. 重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的疗效观察[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(11): 1231-1234.
- [6] 梁海青, 郭牧, 张云强, 等. 重组人脑利钠肽联合硝普钠治疗急性失代偿性心力衰竭的疗效评价[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(8): 801-804.
- [7] 王野峰, 陈智, 曾闵, 等. 扩张型心肌病患儿治疗前后氨基末端脑钠肽原的变化及意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(13): 1010-1013.
- [8] 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]. 中国实用乡村医生杂志, 2014, 42(24): 3-10.
- [9] 邹云丞, 吕云, 高彦, 等. 重组人脑利钠肽联合多巴胺治疗老年急性心力衰竭合并低血压的临床观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(7): 684-687.
- [10] 葛广豪, 杨栓锁, 马江伟, 等. 重组人脑利钠肽对老年急性前壁 ST 段抬高心肌梗死患者急诊介入术后心功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(12): 1296-1300.
- [11] 张霞, 邢艳秋, 王慧. 应用血清 NT-proBNP、Copeptin、ST2 水平综合评价重组人脑利钠肽治疗慢性心力衰竭的疗效[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(2): 214-217.
- [12] 贺丹娜, 韩瑞娟, 赵瑞平. 重组人脑利钠肽联合缬沙坦治疗慢性充血性心力衰竭的短期疗效观察[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(19): 3557-3559.
- [13] 李文明, 张志扬, 谢文韬, 等. 重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死并左心功能不全临床观察[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(8): 1302-1306.
- [14] 郝艳敏, 滑俊峰, 王宇彤, 等. rhBNP 对慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP 及 IL-6 水平的影响[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(7): 888-890.

(收稿日期: 2016-11-12 修回日期: 2017-06-04)