

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.05.011

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240125.1358.008\(2024-01-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240125.1358.008(2024-01-25))

左西孟旦联合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的临床效果研究*

周波¹, 于长青¹, 闫庆凯¹, 张萍², 罗文苹^{1△}

(重庆医科大学附属璧山医院/重庆市璧山区人民医院:1. 心血管内科;2. 药剂科, 重庆 402760)

[摘要] **目的** 研究左西孟旦联合重组人脑利钠肽(rhBNP)对急性心力衰竭患者的临床治疗效果。**方法** 选取 2019 年 12 月至 2021 年 12 月该院急性心力衰竭患者 100 例作为研究对象。根据不同治疗方案,将受试者分为对照组、左西孟旦组、rhBNP 组、联合治疗组,每组各 25 例。对照组接受传统常规利尿、扩管等治疗;左西孟旦组在对照组的治療基础上加用左西孟旦;rhBNP 组在对照组治疗的基础上加用 rhBNP;联合治疗组在对照组的治療基础上联合应用左西孟旦和 rhBNP。记录各组患者纽约心脏协会(NYHA)分级改善情况、死亡情况、再住院率、6 min 步行距离、血清学指标改善情况、不良反应发生情况等。**结果** 治疗前,各组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 1、3 d,联合治疗组 NYHA 分级改善情况优于其他各组($P<0.05$),左西孟旦组和 rhBNP 组 NYHA 分级改善情况优于对照组($P<0.05$)。联合治疗组治疗后 6 个月内再住院率低于其他各组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 5、9 d,联合治疗组 6 min 步行距离均长于其他各组($P<0.05$)。治疗后 9 d,联合治疗组左室射血分数(LVEF)高于其他各组($P<0.05$),联合治疗组 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平低于其他各组($P<0.05$)。4 组不良反应发生情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 急性心力衰竭患者联合应用左西孟旦和 rhBNP 治疗在早期临床改善方面优于传统治疗和单药治疗,且不会增加不良反应发生率。

[关键词] 急性心力衰竭;重组人脑利钠肽;左西孟旦;联合治疗

[中图分类号] R541.61 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)05-0700-07

Clinical effect of levosimendan combined with recombinant human brain natriuretic peptide in the treatment of acute heart failure*

ZHOU Bo¹, YU Changqing¹, YAN Qingkai¹, ZHANG Ping², LUO Wenping^{1△}

(1. Department of Cardiovascular Medicine; 2. Department of Pharmacy, Bishan Hospital of Chongqing Medical University/Bishan Hospital of Chongqing, Chongqing 402760, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical effect of levosimendan combined with recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) on patients with acute heart failure. **Methods** A total of 100 patients with acute heart failure in the hospital from December 2019 to December 2021 were selected as the research subjects. According to different treatment options, the subjects were divided into the control group, levosimendan group, rhBNP group and combined treatment group, with 25 cases in each group. The control group received traditional conventional diuretic, tube expansion and other treatment; the levosimendan group was treated with levosimendan on the basis of the control group; the rhBNP group was treated with rhBNP on the basis of the control group; the combined treatment group was treated with levosimendan and rhBNP on the basis of the control group. The improvement of New York Heart Association (NYHA) classification, death, rehospitalization rate, 6-minute walking distance, improvement of serological indicators and adverse reactions were recorded in each group. **Results** Before treatment, there was no significant difference in baseline data between the groups ($P>0.05$). On the 1st and 3rd day after treatment, the improvement of NYHA classification in the combined treatment group was better than that in the other groups ($P<0.05$), and the improvement of NY-

HA classification in the levosimendan group and rhBNP group was better than that in the control group ($P < 0.05$). The readmission rate within 6 months after treatment in the combined treatment group was lower than that in the other groups ($P < 0.05$). At 5 and 9 days after treatment, the 6-minute walking distance in the combined treatment group was longer than that in the other groups ($P < 0.05$). At 9 days after treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF) in the combined treatment group was higher than that in the other groups ($P < 0.05$), and the level of N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in the combined treatment group was lower than that in the other groups ($P < 0.05$). No significant difference was found in the comparison of the occurrence of adverse reactions among the four groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of levosimendan and rhBNP in the treatment of patients with acute heart failure is superior to traditional treatment and monotherapy in early clinical improvement, and dose not increase the incidence of adverse reactions.

[Key words] acute heart failure; recombinant human brain natriuretic peptide; levosimendan; combination therapy

心力衰竭是一种慢性和进行性临床综合征,是 65 岁以上人群住院的最常见原因之一^[1]。慢性心力衰竭急性发作是导致心血管患者生活质量明显降低及死亡的主要原因,90 d 再入院率和 1 年致死率达到 10%~30%^[2-3]。重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)是一种小的内源性心脏肽,可用于治疗急性失代偿性心力衰竭^[4]。左西孟旦是一种钙增敏剂和正性肌力剂,与多巴酚丁胺或安慰剂相比具有更大的生存益处^[5]。由于目前研究 rhBNP 和左西孟旦组合是否会产生协同效应研究较少^[6],故作者选取本院 2019 年 12 月至 2021 年 12 月 100 例慢性心力衰竭急性发作患者纳入研究,探讨在常规治疗方法的基础上加用 rhBNP 联合左西孟旦对慢性心力衰竭急性发作的疗效和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采取随机单盲研究,选取 2019 年 12 月至 2021 年 12 月本院 100 例急性心力衰竭患者作为研究对象。患者随机分入对照组、左西孟旦组、rhBNP 组或联合治疗组,每组 25 例。纳入标准:(1)根据纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级为Ⅲ级或Ⅳ级;(2)N 末端 B 型利钠肽原(N terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP) $> 1\ 800$ pg/mL,经 24 h 常规治疗后仍出现以下 1 种或 2 种症状(①休息时呼吸困难和/或需要机械通气治疗;②非低血容量导致的少尿);(3)心力衰竭病史超过 1 年。排除标准:(1) < 18 岁患者、孕妇;(2)因限制性或肥厚型心肌病或未矫正的狭窄性瓣膜病导致心力衰竭;(3)过去 14 d 内发生急性心肌梗死;(4)随机分组时存在心绞痛、持续性室上性心动过速(supraventricular tachycardia, SVT)、心室颤动(ventricular fibrillation, VF)、2 度或 3 度房室传导阻滞;(5)静息心率超过 120 次/min、SBP < 85 mmHg;(6)患有严重肾功能衰竭[血肌酐(serum creatinine, Scr) > 450 $\mu\text{mol/L}$]、肝

功能衰竭、心脏压塞、成人呼吸窘迫综合征或感染性休克。本研究已通过重庆医科大学附属璧山医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

患者进行基线评估,评估内容包括病史、体格检查、联合用药、原发疾病,进行超声心动图并采血检测肾功能[Scr、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)]、NT-proBNP 水平。对照组给予常规药物治疗;左西孟旦组在对照组的基础上联用左西孟旦(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20100043,规格 5 mL:12.5 mg),持续以 $0.1\ \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 泵入,维持 24 h;rhBNP 组在对照组的基础上联用 rhBNP(成都诺迪康生物制药有限公司,国药准字 S20050033),开始时提供 $1.5\ \mu\text{g/kg}$ 的负荷剂量(如果 SBP 低于 100 mmHg,则不给予负荷剂量),然后以 $0.01\ \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的剂量连续静脉泵入 72 h;联合治疗组在对照组的基础上联合左西孟旦和 rhBNP,剂量及治疗时间同左西孟旦组和 rhBNP 组。

1.3 效果评价

1.3.1 主要终点情况

记录治疗后 1、3、5、9 d 的临床效果(治疗达到临床有效的患者比例)。以 NYHA 分级改善情况来评估临床效果,临床有效判定标准为:与基线比较,有 1 个或多个级别 NYHA 分级的改善。疗效判定标准为:显效,患者症状和体征明显改善,心力衰竭得到纠正,脑钠肽水平恢复正常;有效,病情有所好转;无效,未达到上述标准。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。治疗后 9 d 及 3、6 个月随访患者死亡情况。治疗后 3、6 个月内再住院情况。治疗后 5、9 d 及 6 个月随访 6 min 步行距离。

1.3.2 次要终点情况

血清学指标改善情况:基线和治疗后 5 d NT-proBNP 水平和左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的变化情况。不良反应发生情

况,包括严重低血压、SVT 或 VF,新发心房颤动和肾功能恶化。严重低血压定义为症状性低血压或无症状 SBP 下降超过 10 mmHg。肾功能恶化的定义为 Scr 水平升高 ≥ 0.5 mg/dL 或 Scr 水平在治疗后 5 d 增加 100%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验和方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或百分

比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验;采用广义估计方程检验各组间的治疗效果差异;采用序数回归和 Kruskal-Wallis 检验分析 NYHA 分级改善情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线情况比较

因患者退出及失访、低血压更改治疗方案等原因,最终纳入对照组 23 例,左西孟旦组 22 例, rhBNP 组 23 例,联合治疗组 22 例。各组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组患者基线情况比较

项目	对照组($n=23$)	左西孟旦组($n=22$)	rhBNP 组($n=23$)	联合治疗组($n=22$)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	73.5 \pm 8.8	71.3 \pm 10.7	67.9 \pm 13.3	72.9 \pm 9.5	0.330
性别[$n(\%)$]					0.966
男	12(52.2)	11(50.0)	12(52.2)	11(50.0)	
女	11(47.8)	11(50.0)	11(47.8)	11(50.0)	
危险因素[$n(\%)$]					
高血压	12(52.2)	14(63.6)	11(47.8)	14(63.6)	0.966
糖尿病	6(26.1)	4(18.2)	7(30.4)	5(22.7)	0.965
高脂血症	3(13.0)	4(18.2)	4(17.4)	2(9.1)	0.589
吸烟	10(43.5)	7(31.8)	7(30.4)	8(36.4)	0.611
SBP($\bar{x} \pm s$, mmHg)	130.1 \pm 26.1	127.2 \pm 23.9	125.7 \pm 21.1	128.8 \pm 20.4	0.351
DBP($\bar{x} \pm s$, mmHg)	77.2 \pm 10.7	75.3 \pm 9.4	74.7 \pm 12.4	73.0 \pm 11.7	0.245
心率($\bar{x} \pm s$, 次/min)	78.3 \pm 12.1	79.5 \pm 10.9	79.8 \pm 13.1	83.4 \pm 12.7	0.288
Scr[$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	117.0(87.5, 146.0)	100.5(87.5, 167.8)	114.0(86.5, 173.0)	98.5(91.5, 137.5)	0.855
GFR($\bar{x} \pm s$, mL/min)	54.5 \pm 22.7	54.8 \pm 21.7	53.6 \pm 22.9	53.1 \pm 21.1	0.755
主要病因[$n(\%)$]					0.759
缺血性心脏病	14(60.9)	15(68.2)	14(60.9)	12(54.5)	
心脏病	4(17.4)	3(13.6)	3(13.0)	4(18.2)	
其他	5(21.7)	4(18.2)	6(26.1)	6(27.3)	
NYHA 分级 IV 级[$n(\%)$]	15(65.2)	13(59.1)	14(60.9)	16(72.7)	0.785
合并用药[$n(\%)$]					0.581
β -受体阻滞剂	15(65.2)	16(72.7)	15(65.2)	14(63.6)	
ACEI/ARB/ARNI	16(69.6)	16(72.7)	17(73.9)	15(68.2)	
地高辛	6(26.1)	7(31.8)	5(21.7)	7(31.8)	
螺内酯	20(87.0)	21(95.5)	20(87.0)	19(86.4)	
SGLT2	6(26.1)	4(18.2)	7(30.4)	5(22.7)	

DBP:舒张压;ACEI:血管紧张素受体抑制剂;ARB:血管紧张素受体 II 抑制剂;ARNI:血管紧张素受体及脑啡肽酶抑制剂。

2.2 各组主要终点情况比较

2.2.1 各组 NYHA 分级改善情况比较

治疗后 1、3 d,联合治疗组 NYHA 分级改善情况优于对照组、左西孟旦组和 rhBNP 组,左西孟旦组和 rhBNP 组 NYHA 分级改善情况优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);各时间点左西孟旦组和 rhB-

NP 组 NYHA 分级改善情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2.2 各组死亡及再住院情况比较

各组治疗后 9 d、3、6 个月随访死亡情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 3 个月内联合治疗组再住院率低于对照组,治疗后 6 个月,联合治疗组再住院率低于其他 3 组,差异有统计学意义($P <$

0.05), 见表 3。

表 2 各组 NYHA 分级改善情况比较[n(%)]

时间	对照组 (n=23)	左西孟旦组 (n=22)	rhBNP 组 (n=23)	联合治疗组 (n=22)
治疗后 1 d	1(4.3)	5(22.7) ^a	4(17.4) ^a	8(36.4) ^{abc}
治疗后 3 d	4(17.4)	7(31.8) ^a	8(34.8) ^a	15(68.2) ^{abc}
治疗后 5 d	13(56.5)	14(63.6)	17(73.9)	18(81.8) ^a
治疗后 9 d	16(69.6)	18(81.8)	21(91.3)	19(86.4)

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与左西孟旦组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 rhBNP 组比较。

2.2.3 各组 6 min 步行距离比较

治疗后 9 d, 各组 6 min 步行距离均大于同组治疗后 5 d, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 5、

9 d, 联合治疗组 6 min 步行距离均大于其他各组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 各组死亡及再住院情况比较(n)

项目	对照组 (n=23)	左西孟旦组 (n=22)	rhBNP 组 (n=23)	联合治疗组 (n=22)
死亡				
治疗后 9 d	0	0	0	0
治疗后 3 个月随访	2(8.7)	1(4.5)	1(4.3)	1(4.5)
治疗后 6 个月随访	2(8.7)	1(4.5)	1(4.3)	1(4.5)
治疗后 3 个月内再住院	10(43.5)	6(27.3)	6(26.1)	4(18.2) ^a
治疗后 6 个月内再住院	13(56.5)	10(45.5)	11(47.8)	7(31.8) ^{abc}

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与左西孟旦组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 rhBNP 组比较。

表 4 各组 6 min 步行距离比较($\bar{x} \pm s, m$)

时间	对照组(n=23)	左西孟旦组(n=22)	rhBNP 组(n=23)	联合治疗组(n=22)
治疗后 5 d	232.4 ± 76.4	279.2 ± 91.8	281.9 ± 87.9	340.9 ± 98.9 ^{abc}
治疗后 9 d	356.1 ± 71.0 ^d	382.0 ± 73.3 ^d	386.0 ± 69.1 ^d	440.1 ± 84.9 ^{abcd}
治疗后 6 个月随访	360.3 ± 71.0 ^d	355.4 ± 71.0 ^d	357.8 ± 71.0 ^d	356.6 ± 71.0 ^e

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与左西孟旦组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 rhBNP 组比较; ^d: $P < 0.05$, 与同组治疗后 5 d 比较; ^e: $P < 0.05$, 与同组治疗后 9 d 比较。

2.3 各组次要终点情况比较

2.3.1 各组 LVEF 水平比较

治疗前各组患者 LVEF 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 9 d, 左西孟旦组、rhBNP 组和联合治疗组患者 LVEF 水平均有提高, 联合治疗组高于其他各组, 左西孟旦组、rhBNP 组 LVEF 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但左西孟旦组、rhBNP 组组间 LVEF 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

2.3.2 各组治疗前后 NT-proBNP 及肾功能情况比较

治疗后 9 d, 左西孟旦组、rhBNP 组和联合治疗组患者 NT-proBNP 均降低, 联合治疗组低于其他各组, 左西孟旦组、rhBNP 组 NT-proBNP 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但左西孟旦组、

rhBNP 组组间 NT-proBNP 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 9 d, 各组患者 Scr 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$); 治疗后 9 d, 各组患者 GFR 水平均较治疗前升高, rhBNP 组和联合治疗组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

2.3.3 各组不良反应发生情况比较

4 组各项不良反应发生情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 7。

表 5 各组 LVEF 水平比较($\bar{x} \pm s, \%$)

时间	对照组 (n=23)	左西孟旦组 (n=22)	rhBNP 组 (n=23)	联合治疗组 (n=22)
治疗前	47.2 ± 10.5	45.3 ± 6.8	46.9 ± 8.6	41.9 ± 10.3
治疗后 9 d	49.3 ± 10.4	55.9 ± 8.7 ^{ab}	55.7 ± 16.9 ^{ab}	58.3 ± 9.2 ^{abcd}

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^c: $P < 0.05$, 与左西孟旦组比较; ^d: $P < 0.05$, 与 rhBNP 组比较。

表 6 各组治疗前后 NT-proBNP 及肾功能情况比较

项目	对照组(n=23)	左西孟旦组(n=22)	rhBNP 组(n=23)	联合治疗组(n=22)
NT-proBNP[M(Q ₁ , Q ₃), pg/mL]				
治疗前	7 079.1(2 575.2, 18 102.7)	7 945.1(3 819.5, 18 540.5)	8 559.0(4 628.0, 14 655.0)	8 609.0(5 779.5, 14 638.5)
治疗后 9 d	3 600.5(1 555.5, 7 419.5) ^a	3 181.7(1 982.3, 6 517.4) ^{ab}	3 049.0(799.8, 6 528.0) ^{ab}	2 486.0(1 351.5, 3 284.5) ^{abcd}
Scr[M(Q ₁ , Q ₃), μmol/L]				
治疗前	117.0(87.5, 146.0)	100.5(87.5, 167.8)	114.0(86.5, 173.0)	98.5(91.5, 137.5)
治疗后 9 d	107.0(63.0, 134.6) ^a	94.5(77.0, 110.0) ^a	100.0(75.0, 110.0) ^a	97.0(68.2, 113.0) ^a

续表 6 各组治疗前后 NT-proBNP 及肾功能情况比较

项目	对照组(n=23)	左西孟旦组(n=22)	rhBNP 组(n=23)	联合治疗组(n=22)
GFR($\bar{x}\pm s$, mL/min)				
治疗前	54.5±22.7	54.8±21.7	53.6±22.9	53.1±21.1
治疗后 9 d	63.5±25.1 ^a	66.8±20.4 ^a	69.8±18.1 ^a	58.3±22.5 ^{ad}

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^c: $P < 0.05$, 与左西孟旦组比较; ^d: $P < 0.05$, 与 rhBNP 组比较。

表 7 各组不良反应发生情况比较[n(%)]

项目	对照组(n=23)	左西孟旦组(n=22)	rhBNP 组(n=23)	联合治疗组(n=22)	P
严重低血压	2(8.6)	2(9.1)	3(13.0)	5(22.7)	0.484
SVT/VF	1(4.3)	2(9.1)	0	2(9.1)	0.482
新发心房颤动	1(4.3)	2(9.1)	1(4.3)	2(9.1)	0.846
肾功能恶化	3(13.0)	2(9.1)	1(4.3)	3(13.6)	0.706

3 讨 论

急性心力衰竭诱发的机体缺氧、内毒素、微循环紊乱等可引起左心室泵血和舒张功能减低,会导致左心室功能不全,影响患者正常生活和工作^[7]。急性心力衰竭的病理生理机制主要为左心室收缩和舒张功能障碍^[8],神经内分泌激活,体液潴留及体液再分布^[9-11]。临床上常用的治疗方法包括强心、利尿、扩张血管等^[1,12]。心力衰竭急性加重期常伴低氧、电解质代谢紊乱、对洋地黄敏感、安全性降低,严重中毒可致猝死^[13]。因此,在应用洋地黄时要非常慎重^[14],而长期使用米力农治疗则会增加患者致死率^[15]。

众所周知,神经内分泌激活在急性心力衰竭中发挥重要作用,脑钠肽是神经内分泌激活中的重要因素^[16],其由心室肌细胞合成和分泌,可对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的缩血管作用,具有扩张血管、利尿、利钠、抑制交感神经活性等广泛的心血管作用,是心力衰竭患者预后和进行危险分层的主要指标^[17-18],也是诊断鉴别诊断及判断疗效、指导治疗的重要指标。rhBNP 是一种小分子内源性心脏肽,可舒张冠状动脉,减少心肌耗氧量,增强心肌舒张力,抑制 RAAS 激活^[19]。有研究证明, rhBNP 可以保护心脏免受损伤,抑制损伤后心脏重构^[20-21]。左西孟旦是一种钙离子增敏剂,可增加心肌收缩力,增加心排血量,从而缓解心力衰竭症状^[22]。与传统正性肌力药比较,左西孟旦不增加细胞内钙离子水平和心肌耗氧,也不影响心肌的舒张功能^[23]。此外,左西孟旦还可激活血管平滑肌环磷酸腺苷敏感钾离子通道,扩张外周静脉,降低心脏前负荷,扩张冠状动脉和外周血管^[24-25]。左西孟旦和 rhBNP 均已用于临床,但两者是否会产协同效应尚缺少报道。

本研究结果显示,治疗后 1、3 d,联合治疗组 NYHA 分级改善情况优于其他各组($P < 0.05$);治疗后 5、9 d,联合治疗组 6 min 步行距离均长于其他各组

($P < 0.05$);治疗后 9 d,联合治疗组左室射血分数(LVEF)水平高于其他各组($P < 0.05$),联合治疗组 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平低于其他各组($P < 0.05$)。研究表明, rhBNP 与降低前负荷、降低后负荷、降低肺血管阻力和增加心排血量有关, rhBNP 可能会导致左心室功能增强和尿量增加^[26]。更多研究证实,左西孟旦可以改善心排血量、降低脑钠肽水平和提高 LVEF^[27-28]。上述研究结果与本研究结果相似,左西孟旦组、rhBNP 组比对照组更能降低 NT-proBNP 水平,而两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

治疗后 1、3 d,左西孟旦组、rhBNP 组、联合治疗组 NYHA 分级改善情况明显优于对照组($P < 0.05$),而在治疗后 5 d 仅有联合治疗组 NYHA 分级改善情况明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后 6 个月内联合治疗组再住院率低于对照组、左西孟旦组、rhBNP 组。治疗后 5、9 d,联合治疗组 6 min 步行距离均大于其他各组,提示联合治疗可能在早期临床疗效上更具有优势。各组患者肾功能均无明显恶化,部分肾功能甚至有所提高,提示无论是单药治疗还是联合治疗对患者肾脏功能无明显影响。各组患者的不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),提示左西孟旦与 rhBNP 的联合应用并未增加不良反应。

综上所述,在急性心力衰竭患者中,左西孟旦联合 rhBNP 治疗能够改善患者症状及心功能,提高患者 LVEF 水平,降低 NT-proBNP 水平,降低患者再住院概率,两者协同使用具有一定优势,为优化急性心力衰竭的临床治疗方案提供了新思路。但本研究仍存在样本量较小、未对患者进行长期随访、药物的长期疗效未明确、NT-proBNP 测量时间间隔较长、短期 NT-proBNP 变化未知等不存,有待后期开展进一步研究。

参考文献

- [1] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUIL-ARD, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):895-1032.
- [2] SALAH H M, MINHAS A M K, KHAN M S, et al. Trends in hospitalizations for heart failure, acute myocardial infarction, and stroke in the United States from 2004 to 2018[J]. *Am Heart J*, 2022, 243:103-109.
- [3] TROMP J, BAMADHAJ S, CLELAND J G, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study[J]. *Lancet Global Health*, 2020, 8(3):411-422.
- [4] NAKAGAWA H, SAITO Y J B. Roles of natriuretic peptides and the significance of neprilysin in cardiovascular diseases[J]. *Biology*, 2022, 11(7):1017.
- [5] PAPP Z, AGOSTONI P, ALVAREZ J, et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use[J]. *Card Fail Rev*, 2020, 6:e19.
- [6] PAN H Y, ZHU J H, GU Y, et al. Comparative effects of recombinant human brain natriuretic peptide and dobutamine on acute decompensated heart failure patients with different blood BNP levels[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:31.
- [7] GREENE S J, BAUERSACHS J, BRUGTS J J, et al. Worsening heart failure: nomenclature, epidemiology, and future directions. JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(4):413-424.
- [8] WILCOX J E, FANG J C, MARGULIES K B, et al. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC scientific expert panel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(6):719-734.
- [9] MILLER W L, MULLAN B P. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation [J]. *JACC*, 2014, 2(3):298-305.
- [10] COTTER G, METRA M, MILO-COTTER O, et al. Fluid overload in acute heart failure: redistribution and other mechanisms beyond fluid accumulation[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(2):165-169.
- [11] KONSTAM M A, KRAMER D G, PATEL A R, et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(1):98-108.
- [12] TRULLAS J C, CASADO J, MORALESRU-LL J L. Combination diuretic therapy in acute heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(22):2047.
- [13] FORNACIARI G, GIUFFRÀ V, BORTOLOTTI F, et al. A medieval case of digitalis poisoning: the sudden death of Cangrande della Scala, lord of Verona (1291–1329)[J]. *J Archaeol Sci*, 2015, 54:162-167.
- [14] RIVINIUS R, HELMSCHROTT M, RAHM A K, et al. Combined amiodarone and digitalis therapy before heart transplantation is associated with increased post-transplant mortality[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5):2082-2092.
- [15] MLADENKA P, APPLOVA L, PATOCKA J, et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents[J]. *Med Res Rev*, 2018, 38(4):1332-1403.
- [16] TSUTSUI H, ALBERT N M, COATS A J S, et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society[J]. *J Card Fail*, 2023, 29(5):787-804.
- [17] LEMOS J A, MCGUIRE D K, DRAZNER M H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease [J]. *Lancet*, 2003, 362(9380):316-322.
- [18] ROSSI F, MASCOLO A, MOLLACE V J. The pathophysiological role of natriuretic peptide-RAAS cross talk in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 226:121-125.
- [19] YAO L, LIU C J, ZHANG L, et al. Influence of recombinant human B-type natriuretic peptide on improving ventricular function in patients with ST elevation myocardial infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(8):3420-

3429.

- [20] ZHU P. Meta-analysis of the effects of recombinant human brain natriuretic peptides on left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 1-9.
- [21] LING L J, FEI Z X, LIU Z, et al. The role of recombinant human brain natriuretic peptide on the cardiac output of patients with acute decompensated heart failure using Guyton venous return curve: a STROBE-compliant retrospective study[J]. *Medicine*, 2021, 100(17): e25492.
- [22] PINEDA-SANABRIA S E, ROBERTSON I M, SUN Y B, et al. Probing the mechanism of cardiovascular drugs using a covalent levosimendan analog [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 92: 174-184.
- [23] ZHANG D, YAO Y, QIAN J, et al. Levosimendan improves clinical outcomes of refractory heart failure in elderly Chinese patients [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 20(21): 2439-2445.
- [24] PAPP Z, EDES I, FRUHWALD S, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical

implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 159(2): 82-87.

- [25] EFENTAKIS P, VARELA A, CHAVDOULA E, et al. Levosimendan prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in time- and dose-dependent manner: implications for inotropy[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(3): 576-591.
- [26] FONAROW G C. B-type natriuretic peptide: spectrum of application. Nesiritide (recombinant BNP) for heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2003, 8(4): 321-325.
- [27] PAPP Z, AGOSTONI P, ALVAREZ J, et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(1): 4-22.
- [28] CHOLLEY B, LEVY B, FELLAHI J L, et al. Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: an expert opinion paper[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 1-8.

(收稿日期: 2023-03-10 修回日期: 2024-01-17)

(编辑: 张芃捷)

(上接第 699 页)

Disord Drug Targets, 2015, 15(4): 252-260.

- [25] CHEN C Y, YEH Y W, KUO S C, et al. Differences in immunomodulatory properties between venlafaxine and paroxetine in patients with major depressive disorder[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 87: 108-118.
- [26] LI W T, HUANG X F, DENG C, et al. Olanzapine induces inflammation and immune response via activating ER stress in the rat prefrontal cortex[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(4): 788-802.
- [27] ÖNAL H T, YETKIN D, AYAZ F. Escitalopram's inflammatory effect on the mammalian macrophages and its intracellular mechanism of action[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2023, 125: 110762.
- [28] XU J, ZHANG X, QIAN Q, et al. Histamine upregulates the expression of histamine receptors and

increases the neuroprotective effect of astrocytes [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 41.

- [29] CAO B, CHEN Y, BRIETZKE E, et al. Leptin and adiponectin levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2018, 238: 101-110.
- [30] YU H, GAO X, GE Q, et al. Tumor necrosis factor- α reduces adiponectin production by decreasing transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in calf adipocytes[J]. *J Dairy Sci*, 2023, 106(7): 5182-5195.
- [31] GAO C, LIU Y, YU Q, et al. TNF- α antagonism ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by upregulating adiponectin [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(12): H1583-1591.

(收稿日期: 2023-03-13 修回日期: 2023-12-12)

(编辑: 袁皓伟)