

## 重组人脑利钠肽治疗老年患者急性心力衰竭的临床疗效

张红霞, 陈丽娟\*

天津市胸科医院 药剂科, 天津 300222

**摘要:** **目的** 探究重组人脑利钠肽治疗老年患者急性心力衰竭的临床疗效和安全性。**方法** 将 2013 年 1 月—12 月入住天津市胸科医院的 88 例急性心力衰竭 (AHF) 患者随机分为治疗组和对照组, 每组 44 例。两组患者入院后均常规进行抗心力衰竭药物治疗, 对照组在常规治疗基础上加用硝酸甘油注射液, 起始剂量为 10  $\mu\text{g}/\text{min}$ , 匀速静脉泵入, 以 5  $\mu\text{g}/\text{min}$  的速度递增直到血压稳定为止。治疗组在常规治疗基础上加用冻干重组人脑利钠肽, 以冲击量 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  持续 1 h 后以 0.01  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  的滴速维持静脉泵注。两组患者均持续治疗 1 周。治疗结束后, 观察两组的临床疗效, 同时比较两组患者给药前后收缩压、舒张压、心率、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、肌酐 (Cr) 的变化。**结果** 治疗后, 治疗组和对照组的总有效率分别为 88.63%、72.73%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组的心率、舒张压、收缩压均较治疗前有所下降, 治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组的舒张压和收缩压较治疗前有所下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组心率、收缩压均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 同时治疗组  $\text{K}^+$  水平高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 重组人脑利钠肽能明显改善老年急性心力衰竭患者的临床症状, 对此类患者有较好的临床疗效和安全性, 值得推广应用。

**关键词:** 冻干重组人脑利钠肽; 硝酸甘油注射液; 急性心力衰竭; 老年患者

中图分类号: R9721 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2014)06 - 0648 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.06.016

## Clinical observation of Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide in treatment of elderly patients with acute heart failure

ZHANG Hong-xia, CHEN Li-juan

Department of Pharmacy, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide in the treatment of elderly patients with acute heart failure (AHF). **Methods** Elderly patients (88 cases) with AHF who came to Tianjin Chest Hospital for the treatment from January to December 2013 were randomly divided into treatment and control groups ( $n = 44$ ). The patients in the two groups were accepted conventional drug treatment. The patients in the control group on the basis of conventional treatment added Nitroglycerin Injection with starting dosage of 10  $\mu\text{g}/\text{min}$  uniform iv pumping, and increased at a speed of 5  $\mu\text{g}/\text{min}$  until blood pressure stability. The patients in the treatment group on the basis of conventional treatment added Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide with shock amount of 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for 1 h, and in 0.01  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  dripping speed to maintain iv injection pumping. The patients in both the two groups were treated for 1 week. After the treatment, the clinical effects on the patients in the two groups were observed; At the same time, the changes of systolic and diastolic blood pressure, heart rate,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and creatinine (Cr) of the patients in the two groups before and after the treatment were compared. **Results** The effective rates of the patients in the treatment and control groups were 88.63% and 72.73% with significant difference ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the heart rate, diastolic and systolic blood pressure of the patients in the treatment group were decreased, and the difference was statistically significant before and after the treatment ( $P < 0.05$ ). Diastolic and systolic blood pressure of the patients in the control group were decreased, and the difference was statistically significant before and after the treatment ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the heart rate and systolic blood pressure of the patients in the treatment group were lower than those of patients in the control group with significant difference ( $P < 0.05$ ); Meanwhile,  $\text{K}^+$  level of the patients in the treatment group was higher than that of the patients in the

收稿日期: 2014-04-17

作者简介: 张红霞 (1972—), 女, 主管药师, 研究方向为医院药学。Tel: (022)88185192 E-mail: zhanghongxia@126.com

\*通信作者 陈丽娟 (1965—), 女, 主任药师, 研究方向为医院药学。Tel: (022)88185086 E-mail: chenlijuan@163.com

control group with significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide could significantly improve the clinical symptoms in elderly patients with AHF and have a better clinical efficacy and safety for such patients, which is worthy of popularization and application.

**Key word:** Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide; Nitroglycerin Injection; acute heart failure; elderly patients

心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段,可表现为急性起病和慢性心力衰竭的急性失代偿。急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是左心功能异常所致的心肌收缩力降低,心脏负荷加重,临床上主要表现为心肌收缩无力,水钠潴留等。药物治疗是心力衰竭治疗的基石,而随着对心力衰竭认识的不断深入,临床在治疗药物的选择上也发生着改变。20 世纪 60 年代,心肾学说主张应用正性肌力药和利尿剂;此后血流动力学学说的发展认为应选用正性肌力药物和血管扩张剂;20 世纪 90 年代神经激素学说建议选用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)以及  $\beta$  受体阻滞剂。当前,心室重塑学说主张应用的药物应有效抵抗心肌细胞的重塑。

脑利钠肽是各种病理因素导致心功能受损时,机体产生的一种代偿性的内源性保护因子<sup>[1]</sup>。新活素是利用基因重组技术生产的人脑利钠肽,与内源性脑利钠肽具有相同的氨基酸排序、空间结构和生物活性<sup>[2]</sup>。重组人脑利钠肽于 2001 年 8 月经 FDA 批准在美国上市,并广泛应用于 AHF 的临床治疗,该制剂国外商品名为泰西立肽,国内同类药名为新活素。天津市胸科医院在常规药物治疗基础上加用重组人脑利钠肽治疗老年患者急性心力衰竭取得较好的临床疗效,为临床应用提供参考依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

随机选取 2013 年 1 月—2013 年 12 月入院天津市胸科医院的 AHF 患者 88 例,其中男 52 例,女 36 例,年龄在 56~82 岁,平均年龄(69.60±7.41)岁;病程 2~7 年,平均病程(4.21±0.41)年。所有患者均符合《急性心力衰竭诊断和治疗指南(一)》中急性心力衰竭的入选标准,均为 killip 法分级为 III~IV 级的患者<sup>[3]</sup>。患者病因包括急性心肌梗死后 AHF 分别为 41 例、高血压并发 AHF 15 例;陈旧性心肌梗死、慢性心功能不全急性发作 32 例。所有入选患者均签署知情同意书。

排除标准:(1)心源性休克、血容量不足或任何其他临床情况禁忌给予血管扩张剂者;(2)急性心肌梗死后并发症者;(3)药物过敏体质者;(4)需要机

械通气或严重肝肾功能异常者;(5)明显瓣膜狭窄,肥厚型、限制型心肌病,缩窄性心包炎患者。

### 1.2 药品

冻干重组人脑利钠肽由成都诺迪康生物制药有限公司生产,规格 0.5 mg/支,产品批号 20121101;硝酸甘油注射液由北京益民药业有限公司生产,规格 1 mL:5 mg,产品批号 20121013。

### 1.3 分组和治疗方法

将入选患者随机分为治疗组和对照组,每组 44 例,其中,治疗组男 28 例,女 16 例,年龄 56~82 岁,平均年龄(69.05±8.16)岁;病程 2~7 年,平均病程(4.13±0.45)年;患者病因包括急性心肌梗死后 AHF 22 例、高血压并发 AHF 7 例、陈旧性心肌梗死、慢性心功能不全急性发作 15 例;患者心功能分级 III 级 18 例,IV 级 26 例。对照组男 24 例,女 20 例,年龄 56~81 岁,平均年龄(70.16±6.62)岁;病程 2~7 年,平均病程(4.27±0.53)年;患者病因包括急性心肌梗死后 AHF 19 例;高血压并发 AHF 8 例;陈旧性心肌梗死、慢性心功能不全急性发作 17 例。患者心功能分级 III 级 19 例和 25 例。两组患者在性别、年龄、病因等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均常规进行抗心力衰竭药物治疗,包括 ACEI/ARB、利尿剂、 $\beta$  受体阻滞剂、强心剂等药物,对照组在常规治疗基础上加用硝酸甘油注射液,起始剂量为 10  $\mu\text{g}/\text{min}$ ,匀速静脉泵入,以 5  $\mu\text{g}/\text{min}$  的速度递增直到血压稳定为止。治疗组在常规治疗基础上加用冻干重组人脑利钠肽,以冲击量 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  持续 1 h 后以 0.01  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  的滴速维持静脉泵注。两组患者均持续治疗 1 周。

### 1.4 观察指标

两组分别记录治疗前后患者的收缩压、舒张压、心率。治疗前后,患者早晨空腹静脉采血 3 mL,1 500 r/min 离心 10 min,提取血清,置于聚丙烯试管里,检测患者  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  以及血肌酐(Cr)。

### 1.5 疗效判定<sup>[4]</sup>

根据患者用药后心功能和临床症状的改善情况将疗效分为显效、有效和无效。显效:心功能改善 II 级以上,呼吸困难明显改善,心率正常,浮肿消

失；有效：心功能改善 I 级以上，上述症状减轻；

无效：心功能改善低于 I 级或加重或死亡。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无低血压、头痛、恶心、室速、血肌酐升高等不良反应发生。

### 1.7 统计学分析

数据由 SPSS 15.0 软件处理，计量资料组间比较用  $t$  检验，计数资料组间比较用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组显效 25 例，有效 14 例，总有

效率为 88.63%，对照组显效 15 例，有效 17 例，总有效率为 72.73%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组观察指标比较

治疗后，治疗组心率、舒张压、收缩压均较治疗前有所下降，治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组的舒张压和收缩压较治疗前有所下降，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后，治疗组心率、收缩压均明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，治疗组治疗后  $K^+$  水平高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率%
治疗	44	25	14	5	88.63*
对照	44	15	17	12	72.73

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 治疗前后两组观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 44$ )

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 44$ )

组别	时间	心率/(次·min <sup>-1</sup> )	舒张压/mmHg	收缩压/mmHg	Na <sup>+</sup> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	K <sup>+</sup> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	Cr/(mmol·L <sup>-1</sup> )
治疗	治疗前	98.03 ± 10.57	96.02 ± 7.71	141.77 ± 6.82	147.52 ± 7.01	4.5 ± 0.35	87 ± 9.60
	治疗后	71.61 ± 8.45* <sup>▲</sup>	81.64 ± 9.52* <sup>▲</sup>	111.81 ± 12.94*	136.06 ± 8.36	4.3 ± 0.08 <sup>▲</sup>	85 ± 2.85 <sup>▲</sup>
对照	治疗前	100.16 ± 9.76	90.47 ± 8.98	135.71 ± 9.71	140.14 ± 12.41	4.4 ± 0.99	90 ± 10.63
	治疗后	95.37 ± 9.86	85.09 ± 8.64*	117.34 ± 7.71*	129.43 ± 9.58	3.1 ± 0.80*	86 ± 5.71

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$  (1 mmHg = 133 Pa)

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group (1 mmHg = 133 Pa)

### 2.3 不良反应

用药期间，两组患者均未发生低血压、头痛、恶心、室速、血肌酐升高等不良反应。

## 3 讨论

AHF 临床上以急性左心衰竭最为常见，是指急性发作或加重的左心功能异常所致的心肌收缩力明显降低、心脏负荷加重，造成患者急性心排量骤降、肺循环压力突然升高、周围循环阻力增加，引起肺循环充血而出现急性肺瘀血、肺水肿并可伴组织器官灌注不足和心源性休克的临床综合征<sup>[5]</sup>。

在心力衰竭药物治疗方面，目前将 ACEI 类药物提升至首选药物，其次为  $\beta$  受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂和 ARB 类药物。由于上述药物均可改善心力衰竭的预后<sup>[6]</sup>，因此本临床研究将其作为常规治

疗药物应用，对于 ACEI 类药物不可耐受的患者改用 ARB 类药物，当患者合并低心排量综合征，如伴有症状性低血压或心排量降低伴有循环瘀血时，应用正性肌力药物，以缓解组织低灌注所致的症状，并保证重要脏器的血流供应。两组患者在用药选择上相似，差异无统计学意义。

近年来随着心力衰竭发生机制的研究逐步深入，人们发现神经内分泌的过度激活在心力衰竭发生中发挥重要作用。脑钠肽 (BNP) 是一种神经体液因子，广泛存在于人体心房、心室肌细胞内，对肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统具有天然的阻滞作用，能够抑制血管活性肽的产生，同时具有利尿、利钠等功能，还可拮抗神经内分泌系统过度激活产生的心脏毒性，延缓心脏重塑，同时，BNP 无正性

肌力作用和正性心率作用,不增加心肌耗氧,不导致心律失常<sup>[7]</sup>,这些特征显示BNP对衰竭心脏具有全方位的保护作用。

重组人脑利钠肽与人体内产生的BNP完全相同,其主要药理作用是扩张静脉和动脉(包括冠状动脉),从而降低心脏的前、后负荷,在无直接正性肌力作用情况下增加心排量,故将其归类为血管扩张剂。实际上该药并非单纯的血管扩张剂,而是一种兼具多重作用的治疗药物,可以促进钠的排泄,有一定的利尿作用;同时,还可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,阻滞急性心力衰竭演变中的恶性循环。而传统的血管扩张药硝酸酯类在不减少每搏心输出量和不增加心肌氧耗情况下也能减轻肺瘀血,降低左、右心室充盈压和全身血管阻力,也使收缩压降低,从而减轻心脏负荷,缓解呼吸困难<sup>[8]</sup>。

研究表明,随着心力衰竭的加重,患者心率增加<sup>[9]</sup>。严重的左心衰血液进行再分配时,肾的血流量明显减少,造成血尿素氮和肌酐的升高<sup>[3]</sup>。心力衰竭患者应用利尿剂导致钾丢失,同时由于食欲不佳使钾摄入减少,因此常合并严重的低钾血症,但心力衰竭患者需严格控制入液量,患者往往不能及时纠正低钾血症,容易导致各种心律失常,甚至会发生室速、室颤及心脏骤停的情况<sup>[10]</sup>,因此所用药物对患者血钾的影响至关重要。耗氧,不导致心律失常<sup>[7]</sup>,这些特征显示BNP对衰竭心脏具有全方位的保护作用。重组人脑利钠肽可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使醛固酮水平下降,有保钾利钠作用,益于心衰患者的恢复。

综上所述,重组人脑利钠肽能明显改善急性心

力衰竭患者的临床症状,对此类患者由较好的临床疗效和安全性,值得推广应用。

参考文献

[1] 陈 华, 王晓惠, 金伟华. 新活素 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(5): 393-394.

[2] Balion C M, Santaguida P, McKelvie R, et al. Physiological, pathological, pharmacological, biochemical and hematologica factors affecting BNP and NT-pro BNP [J]. *Clin Biochem*, 2008, 41(4/5): 231-239.

[3] 叶任高, 陆再英. 内科学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 165, 167.

[4] Silver M A, Horton D P, Chali J K, et al. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(5): 798-803.

[5] 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. 急性心力衰竭诊断和治疗指南(一) [J]. 全科医学临床与教育, 2010, 8(5): 484-489.

[6] 闫 睿. 2013 中国心力衰竭指南更新要点 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(2): 160.

[7] Tanner H, Mohacsi P, Bicer G A, et al. Cytokine activation and disease progression in patients with stable moderate chronic heart failure [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(6): 622-629.

[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. 急性心力衰竭诊断和治疗指南(二) [J]. 全科医学临床与教育, 2010, 8(6): 605-615.

[9] 姚亚军, 元 鹏, 胡亦新, 等. 心率变化与心力衰竭不同发展阶段的关系 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(7): 527-530.

[10] Kramer B K, Endemann D. Cardiac risks of hypokalemia and hypomagnesemia [J]. *Ther Umsch*, 2000, 57 (6): 398-399.