

生脉注射液联合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的临床研究

殷晓艳

中国人民解放军第二五四医院 军人病房科, 天津 300142

摘要: **目的** 探讨生脉注射液联合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的临床效果。**方法** 选取 2014 年 1 月—2017 年 10 月在中国人民解放军第二五四医院收治的 112 例急性心力衰竭患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 56 例。对照组静脉滴注注射用重组人脑利钠肽, 首次静脉冲击 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 随后按照 0.01 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉泵入。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注生脉注射液, 50 mL 生脉注射液加入到 5% 葡萄糖注射液 100 mL, 1 次/d。两组均连续治疗 3 d。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后左心室射血分数 (LVEF)、左室舒张末内径 (LVEDD)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)、血清脑钠肽 (BNP) 的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 78.57%、94.64%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 LVEF 显著升高, 但 LVEDD、BUN、Cr、BNP 显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 LVEF 高于对照组, LVEDD、BUN、Cr、BNP 低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 生脉注射液联合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭具有显著的临床治疗效果, 可明显改善患者心功能, 保护肾功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 生脉注射液; 注射用重组人脑利钠肽; 急性心力衰竭; 左心室射血分数; 左室舒张末内径; 尿素氮; 肌酐; 血清脑钠肽

中图分类号: R9972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)03-0483-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.008

Clinical study on Shengmai Injection combined with recombinant human brain natriuretic peptide in treatment of acute heart failure

YIN Xiao-yan

Military Unit, No. 254 Hospital of the People's Liberation Army, Tianjin 300142, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Shengmai Injection combined with recombinant human brain natriuretic peptide in treatment of acute heart failure. **Methods** Patients (112 cases) with acute heart failure in No. 254 Hospital of the People's Liberation Army from January 2014 to October 2017 were randomly divided into control (56 cases) and treatment (56 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection, and the first dosage of intravenous pulse was 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, followed by 0.01 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. Patients in the treatment group were iv administered with Shengmai Injection on the basis of the control group, 50 mL Shengmai Injection added to 5% glucose injection 100 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 3 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of LVEF, LVEDD, BUN, Cr, and BNP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 78.57% and 94.64%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVEF in two groups was elevated, but LVEDD, BUN, Cr, and BNP in two groups reduced significantly, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, LVEF in the treatment group was higher than that in the control group, but LVEDD, BUN, Cr, and BNP were lower than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shengmai Injection combined with recombinant human brain natriuretic peptide has remarkable clinical effect in treatment of acute heart failure, and can obviously improve the heart function and protect the renal function, which has a certain clinical application value.

Key words: Shengmai Injection; Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection; acute heart failure; LVEF; LVEDD; BUN; Cr; BNP

收稿日期: 2017-11-25

作者简介: 殷晓艳, 副主任医师, 研究方向是心力衰竭的研究。Tel: 13512060832 E-mail: yinxiaoyanhg@163.com

急性心力衰竭是一种由急性心脏病变导致心排量骤降引起组织器官灌注不足以及急性肺瘀血的临床综合征,临床主要表现为呼吸困难、疲乏、水肿等,可危及患者生命。重组人脑利钠肽是外源性脑利钠肽,可减少水钠潴留,降低心脏负荷,改善血流动力学,目前已被多个国家指南推荐用于急性心力衰竭的治疗^[1-2]。生脉注射液是由古方生脉散经现代工艺制作而成,能有效提高心肌收缩力,增强心功能,在心力衰竭的治疗上可发挥显著疗效^[3]。本研究采用生脉注射液联合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭患者取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年1月—2017年10月在中国人民解放军第二五四医院干部病房住院的急性心力衰竭患者112例,所有患者均符合《急性心力衰竭诊断和治疗指南2010》^[4]中的诊断标准,其中男67例,女45例;年龄52~85岁,平均年龄 (63.9 ± 6.4) 岁;病程1~7年,平均病程 (4.3 ± 1.5) 年;纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅲ级39例,Ⅳ级73例。

纳入标准:(1)根据病史、诱因、临床表现、超声心动图检查等确诊为急性心力衰竭;(2)NYHA分级为Ⅲ~Ⅳ级;(3)收缩压/舒张压 $\geq 90/60$ mmHg($1 \text{ mmHg} = 133 \text{ Pa}$);(4)年龄50~85岁;(5)无相关药物使用禁忌症;(6)对该研究知情,自愿参与并签订知情同意书。

排除标准:(1)严重瓣膜狭窄、缩窄性心包炎、限制型或肥厚型心肌病;(2)重度肺动脉高压、严重室性心律失常、心源性休克、血容量不足;(3)严重低血压、恶性肿瘤、外伤、感染;(4)严重肝肾功能不全;(5)对研究药物过敏。

1.2 药物

生脉注射液由四川川大华西药业股份有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号130511、151124;注射用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/瓶,产品批号130806、151207。

1.3 分组和治疗方法

利用随机数字表将112例患者随机分成对照组和治疗组,每组各56例。其中对照组男35例,女21例;年龄53~84岁,平均年龄 (63.5 ± 5.1) 岁;病程1~7年,平均病程 (4.4 ± 1.0) 年;纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅲ级21例,Ⅳ级35例。治

疗组男32例,女24例;年龄52~85岁,平均年龄 (64.2 ± 5.6) 岁;病程1~6年,平均病程 (4.1 ± 1.2) 年;纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅲ级18例,Ⅳ级38例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者入院后均给予常规抗心衰治疗,包括利尿、吸氧、扩血管、强心、纠正水电解质紊乱等,并积极治疗原发病及基础疾病。对照组静脉滴注注射用重组人脑利钠肽,首次静脉冲击 $1.5 \mu\text{g/kg}$,随后按照 $0.01 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉泵入。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注生脉注射液,50 mL生脉注射液加入到5%葡萄糖注射液100 mL,1次/d。两组均连续治疗3 d。

1.4 临床疗效评定标准^[5]

显效:患者无明显呼吸困难,肺部湿啰音消失,尿量增多,心率正常,浮肿消退,心功能分级改善至少2级;有效:上述临床症状均有改善,心功能分级提高1级;无效:症状、心功能无改善或病情加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

治疗前后采用超声心动仪测定两组患者左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末内径(LVEDD);采取全自动生化分析仪测定两组患者血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)水平;采用酶联免疫吸附法检测血清脑钠肽(BNP)水平。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者不良反应发生情况。

1.7 统计分析

临床数据处理采用SPSS 18.0统计学软件,计数资料采用百分比表示,运用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效16例,有效28例,无效12例,总有效率为78.57%;治疗组显效22例,有效31例,无效3例,总有效率为94.64%,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,两组LVEF显著升高,但LVEDD、BUN、Cr、BNP显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组LVEF高于对照组,LVEDD、BUN、Cr、BNP低于对照组,两组比

较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生头晕 1 例, 低血压 1

例, 不良反应发生率为 3.57%; 治疗组发生皮疹 1 例, 头晕 2 例, 不良反应发生率为 5.36%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	56	16	28	12	78.57
治疗	56	22	31	3	94.64*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	LVEDD/mm	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Cr/(μmol·L ⁻¹)	BNP/(pg·mL ⁻¹)
对照	56	治疗前	31.56 ± 4.02	66.23 ± 4.05	8.02 ± 1.34	115.45 ± 20.67	2 987.56 ± 462.12
		治疗后	34.08 ± 3.74*	65.12 ± 3.92*	6.54 ± 1.38*	113.84 ± 18.04*	1 265.21 ± 417.58*
治疗	56	治疗前	31.32 ± 3.95	66.78 ± 4.23	7.94 ± 1.45	117.56 ± 17.74	3 067.34 ± 487.56
		治疗后	36.89 ± 3.45* [▲]	62.23 ± 4.18* [▲]	5.78 ± 1.27* [▲]	102.47 ± 14.58* [▲]	986.45 ± 395.07* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

急性心力衰竭起病急、病情危重, 表现为突发严重呼吸困难、面色灰白、烦躁、大汗、强迫坐位、频繁咳嗽, 极重者可因脑缺氧而引发神志模糊, 若得不到及时有效的治疗可危及患者生命^[6]。在急性心力衰竭的治疗上, 传统的治疗药物主要针对水钠潴留给予利尿剂, 针对泵血功能障碍给予血管扩张剂、正性肌力药物, 针对神经内分泌异常给予神经激素拮抗剂等, 旨在促进急性心力衰竭病情的缓解, 延缓病程进展。但大量研究表明, 仅给予传统治疗方法多难取得满意的治疗效果, 积极探寻更为有效的治疗方案具有重要价值^[7]。

重组人脑利钠肽是经重组 DNA 技术合成的人脑利钠肽, 相对分子质量为 3 464, 其氨基酸排列顺序、空间结构、生物活性与内源性脑利钠肽相同, 均能有效扩张血管, 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 与交感神经系统, 拮抗神经内分泌过度激活造成的心脏毒性, 防止或延缓心室重构, 缓解心衰症状, 改善患者预后, 且还可提高肾小球滤过率, 促进钠离子排泄, 可起到明显的利尿效果, 同时由于其无正性肌力作用, 不会引起心肌耗氧量增加, 故被广泛应用于急性心力衰竭的治疗^[8-9]。重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的作用机制主要是

通过与特异性利钠肽受体结合, 促使细胞中 cGMP 水平升高, 舒张平滑肌, cGMP 可引起动脉与静脉扩张, 使全身动脉压、肺毛细血管楔压、右心房压迅速降低, 进而减少心脏前后负荷, 改善呼吸困难与其他全身症状^[10]。重组人脑利钠肽只要剂量使用合理通常不会引起明显的低血压, 给药后 2~15 min 即可起效, 且药效全面、迅速, 适宜于危重患者的抢救。美国国立医院展开的一项研究显示, 重组人脑利钠肽可使急性心力衰竭患者的心脏监护时间明显缩短, 从而有利于减少患者家属负担, 降低卫生资源的消耗^[11]。

生脉注射液是根据古方生脉散研制而成, 由麦冬、红参、五味子组成, 具有复脉固脱、回阳救逆、益气养阴的功效。研究表明, 生脉注射液可有效增强心肌收缩力, 增加心输出量, 改善心衰症状; 提高组织器官灌注量, 对自由基的生成可起到抑制作用, 减轻线粒体损伤; 扩张冠状动脉, 增加冠脉血流量, 减少心肌耗氧量, 有效保护心肌功能; 增加钠离子水平, 抑制钾离子和心肌细胞膜中的钙离子交换, 使心肌细胞内的钙离子增加, 增强心肌细胞收缩力^[12-13]。另外, 由于生脉注射液具有有效的抗心律失常作用, 因而可使洋地黄使用剂量减少, 避免发生洋地黄中毒, 使恶性心律失常发生率显著减

少,有效减少猝死。基于上述作用,目前生脉注射液被广泛应用于心律失常、冠心病、低血压性眩晕及心力衰竭等疾病的治疗^[14]。本研究治疗组患者在重组人脑利钠肽治疗基础上联合给予生脉注射液治疗后临床总有效率达94.64%,与单用重组人脑利钠肽相比显著升高,提示生脉注射液联合重组人脑利钠肽能有效提高急性心力衰竭患者的临床疗效。

本研究结果显示,两组治疗后LVEF、LVEDD均有改善,但治疗组改善更明显。提示生脉注射液联合重组人脑利钠肽能显著促进急性心力衰竭患者心功能的改善。另外,两组治疗后血清BNP与治疗前比较均有明显降低,但以治疗组降低更显著。BNP可有效反映心室压力与容量负荷,目前被广泛应用于心力衰竭的诊断及心衰严重程度评估,血清BNP水平明显下降提示心脏容量负荷有效减轻,表明心力衰竭病情的显著改善^[15]。因此本研究结果表明,在重组人脑利钠肽治疗基础上联合生脉注射液能显著降低急性心力衰竭患者的心脏负荷,促进心功能的有效改善。研究显示,严重左心衰竭血液再分配过程中,可明显减少肾血流量,导致血BUN、Cr水平升高^[16]。本研究中,两组治疗后血BUN、Cr均有降低,且以治疗组这两项肾功能指标降低更为显著。即生脉注射液联合重组人脑利钠肽对于急性心力衰竭引起的肾损伤具有有效的保护作用。

综上所述,生脉注射液联合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭具有显著的临床治疗效果,可明显改善患者心功能,保护肾功能,且不良反应较轻微,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(11): 1115-1140.
- [2] Witteles R M, Kao D, Christopherson D, *et al.* Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1835-1840.
- [3] 杨文昊, 舒慧敏, 刘凤阁, 等. 生脉注射液联合西药治疗慢性心力衰竭临床研究 [J]. *河北医药*, 2017, 39(6): 913-915.
- [4] 急性心力衰竭诊断和治疗指南专家组. 急性心力衰竭诊断和治疗指南 [J]. *中国心血管病研究*, 2011, 9(2): 81-97.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 78.
- [6] 苗利辉, 赵丽. 急性心力衰竭诊疗新进展 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2017, 12(3): 280-284.
- [7] 种甲, 王华, 杨杰孚. 急性心力衰竭药物治疗进展 [J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(1): 12-16.
- [8] 李科, 王国兴. 重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的疗效评价及预后影响因素分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(16): 1646-1650.
- [9] Fajardo J, Heywood J T, Patterson J H, *et al.* Natriuretic peptides for the treatment of acute heart failure: a focus on nesiritide in recent clinical trials [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(7): 743-751.
- [10] 常超, 信栓力, 刘吉祥, 等. 重组人脑利钠肽对急性心力衰竭患者心功能和炎症介质的影响 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2013, 22(5): 505-507.
- [11] Lenz T L, Foral P A, Malesker M A, *et al.* Impact of nesiritide on health care resource utilization and complications in patients with decompensated heart failure [J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24 (9): 1137-1146.
- [12] 梁爱武, 黄国东. 生脉注射液的临床应用与药理研究近况 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2002, 11(10): 987-988.
- [13] 张兴平, 陈庆伟. 生脉注射液对慢性心力衰竭大鼠心室重构的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(4): 8-10.
- [14] 王利华, 张遥. 生脉注射液临床应用进展 [J]. *解放军医药杂志*, 2010, 22(3): 233-234.
- [15] 邓荣花, 韩清华. 血浆脑钠肽与慢性心力衰竭严重程度的相关性分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(6): 618-620.
- [16] 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