

冻干重组人脑利钠肽联合福辛普利钠治疗顽固性心力衰竭的临床研究

王娴君

天津市第四中心医院 心内科, 天津 300140

摘要:目的 探讨冻干重组人脑利钠肽联合福辛普利钠片治疗顽固性心力衰竭的临床疗效。方法 选择 2018 年 10 月—2019 年 11 月在天津市第四中心医院治疗的 74 例顽固性心力衰竭患者, 采用随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 37 例。对照组口服福辛普利钠片, 初次给予 10 mg, 1 次/d, 若耐受, 可逐渐增至 40 mg, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉给予冻干重组人脑利钠肽, 初始剂量 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉推注 3~5 min, 然后以 0.007 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注。两组患者经 7 d 治疗。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者心功能指标每搏输出量 (SV)、心脏指数 (CI)、左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末期径 (LVEDD), 及血清心肌型肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、内皮素-1 (ET-1)、半乳糖凝集素-3 (Gal-3)、肌钙蛋白 T (cTnT) 和 III 型前胶原端肽 (PIIINP) 水平。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 70.27%, 显著低于治疗组的 89.19% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 SV、CI 和 LVEF 显著升高, 而 LVEDD 显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组心功能指标明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 NT-proBNP、Gal-3、cTnT、PIIINP、ET-1 和 CK-MB 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组降低最明显 ($P < 0.05$)。**结论** 冻干重组人脑利钠肽联合福辛普利钠片治疗顽固性心力衰竭可有效改善患者心功能, 促进心肌酶学指标和心肌损伤指标的下降, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 冻干重组人脑利钠肽; 福辛普利钠片; 顽固性心力衰竭; 每搏输出量; 左室射血分数; 氨基末端脑钠肽前体

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2021)06 - 1260 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.032

Clinical study on Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide combined with fosinopril sodium in treatment of refractory heart failure

WANG Xian-jun

Department of Cardiology, Tianjin 4th Central Hospital, Tianjin 300140, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide combined with fosinopril sodium in treatment of refractory heart failure. **Methods** Patients (74 cases) with refractory heart failure in Tianjin 4th Central Hospital from October 2018 to November 2019 were randomly divided into control and treatment groups by random number table method, and each group had 37 cases. Patients in the control group were administered with Fosinopril Sodium Tablets, the initial dose was 10 mg/d, once daily, and could gradually increased to 40 mg if patients were tolerant. Patients in the treatment group administered with Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide on the basis of the control group, the initial intravenous injection dose was 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for 3 to 5 minutes, then intravenously dripped with 0.007 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the cardiac function indexes of SV, CI, LVEF and LVEDD, and the serum levels of NT-proBNP, Gal-3, cTnT, PIIINP, ET-1 and CK-MB in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate in the control group was 70.27%, which was significantly lower than 89.19% in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, SV, CI and LVEF in two groups were significantly increased, while LVEDD were significantly decreased ($P < 0.05$), and the cardiac function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of NT-proBNP, Gal-3, cTnT, PIIINP, ET-1, and CK-MB were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide combined with fosinopril sodium in treatment of refractory heart failure can effectively improve the cardiac function and promote the decrease of myocardial enzyme index and myocardial injury index, which has a certain clinical application value.

Key words: Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide; Fosinopril Sodium Tablets; refractory heart failure; SV; LVEF; NT-proBNP

收稿日期: 2020-12-18

作者简介: 王娴君, 主治医师, 硕士, 主要从事内科学方向研究。E-mail: 13502186179@139.com

充血性心力衰竭经科学合理的内科系统治疗后,其症状、体征仍长期、持续无改变,甚至逐渐加重称为顽固性心力衰竭,常伴心源性恶病质,需常入院治疗,是各种心脏疾病的终末阶段^[1]。随着我国人口老龄化的不断加剧,顽固性心力衰竭的发病率、住院率、死亡率逐年增高,特别是大于70岁的老人,顽固性心力衰竭1年内的死亡率高达50%^[2]。临床上虽然对充血性心力衰竭的治疗方案不断完善,但心衰患者处于后1年内的死亡率仍高达34.3%^[3]。因此,如何提高充血性心力衰竭治疗效果,延长患者生存期,是临床面临的一个严峻问题。福辛普利钠具有扩张外周血管、降低血管阻力等作用,可用于治疗心力衰竭^[4]。冻干重组人脑利钠肽是一种与内源性B型利钠肽氨基酸序列相同的药物,具有降低心脏负荷、增加心输出量的作用,常用于急性失代偿心力衰竭患者的静脉治疗^[5]。因此,本文对顽固性心力衰竭患者采用冻干重组人脑利钠肽联合福辛普利钠片进行治疗,旨在探讨其临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2018年10月—2019年11月在天津市第四中心医院治疗的74例顽固性心力衰竭患者为研究对象,年龄60~79岁,平均年龄(66.47±1.54)岁;病程3~18年,平均病程(7.12±1.87)年;心功能分级:III级43例,IV级31例。

纳入标准:(1)符合顽固性心力衰竭诊断标准^[6];(2)年龄大于60岁;(3)NYHA分级III、IV级者;(4)心脏彩超提示左室射血分数(LVEF)<40%;(5)取得知情同意者。排除标准:(1)对已知药物成分过敏者;(2)伴有心源性休克者;(3)收缩压低于90 mm Hg(1 mm Hg=133 Pa);(4)伴有精神疾病者;(5)对有低心脏充盈压者;(6)伴急性心肌梗死者;(7)未取得知情同意者。

1.2 药物

福辛普利钠片由浙江华海药业股份有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号180913;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180709。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各37例。其中对照组年龄60~77岁,平均年龄(66.35±1.41)岁;病程3~18年,平均病

程(7.34±1.75)年;心功能分级:III级22例,IV级15例。治疗组年龄60~79岁,平均年龄(66.76±1.65)岁;病程3~18年,平均病程(7.01±1.92)年;心功能分级:III级21例,IV级16例。两组患者在一般资料上比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服福辛普利钠片,初次10 mg,1次/d,若患者耐受良好,可逐渐增至40 mg,1次/d。治疗组患者在对照组基础上静脉给予冻干重组人脑利钠肽,初始剂量1.5 μg/kg 静脉推注3~5 min,然后以0.007 5 μg/(kg·min)维持静脉滴注。两组患者治疗7 d。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效:心衰基本控制,或心功能提高2级以上;有效:心功能提高1级但不足2级者;无效:心功能提高不足1级者;恶化:心功能恶化1级或1级以上者。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心功能指标 分别于治疗前后采用VIVID E95心脏彩色多普勒超声仪检测患者每搏输出量(SV)、心脏指数(CI)、LVEF、左室舒张末期径(LVEDD)各项指标。

1.5.2 血清学指标 分别于治疗前后采集患者晨起静脉血2 mL,经高速离心去除血浆后,取上清液进行以下检测:采用BS-200全自动生化分析仪测定心肌型肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平;采用相应检测试剂盒检测患者血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、内皮素-1(ET-1)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)、肌钙蛋白T(cTnT)水平,检测方法为酶联免疫吸附法,操作严格按照试剂盒说明书进行。采用电化学发光免疫分析法检测患者血清中III型前胶原端肽(PIIINP)水平。

1.6 不良反应观察

比较药物相关的疲劳、胃肠道不适、感觉异常等不良反应。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。两组SV、CI、LVEF、LVEDD,血清NT-proBNP、Gal-3、cTnT、PIIINP、ET-1、CK-MB水平,BUN、SCR对比行 t 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,有效率对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗,对照组患者总有效率为70.27%,显著

低于治疗组总有效率 89.19%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组心功能指标比较

经治疗，两组患者 SV、CI 和 LVEF 显著升高，而 LVEDD 显著降低 ($P < 0.05$)，且治疗组心功能

指标明显好于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血清学指标对比

经治疗，两组患者 NT-proBNP、Gal-3、cTnT、PIIINP、ET-1、CK-MB 水平均显著降低 ($P < 0.05$)，且治疗组指标明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

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	恶化/例	总有效率/%
对照	37	15	11	8	3	70.27
治疗	37	21	12	3	1	89.19*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	SV/(mL·min ⁻¹)	CI/(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	LVEE/%	LVEDD/mm
对照	37	治疗前	54.41 ± 2.74	2.04 ± 0.06	37.77 ± 4.56	65.87 ± 4.39
		治疗后	59.83 ± 2.85*	2.19 ± 0.31*	44.36 ± 4.63*	56.39 ± 1.33*
治疗	37	治疗前	54.37 ± 2.76	2.02 ± 0.05	37.74 ± 4.52	65.83 ± 4.36
		治疗后	62.58 ± 2.97*▲	3.25 ± 0.43*▲	49.85 ± 4.76*▲	51.23 ± 1.24*▲

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

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

Table 3 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 37$)

组别	观察时间	Gal-3/(ng·mL ⁻¹)	NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	cTnT/(ng·L ⁻¹)	PIIINP/(ng·mL ⁻¹)	ET-1/(pg·mL ⁻¹)	CK-MB/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	13.56 ± 1.85	6 931.92 ± 143.34	89.58 ± 12.31	57.52 ± 13.42	3.18 ± 0.39	137.63 ± 13.35
	治疗后	10.83 ± 1.62*	3 462.45 ± 94.87*	73.43 ± 5.74*	46.25 ± 8.87*	3.19 ± 0.17*	46.74 ± 1.59*
治疗	治疗前	13.52 ± 1.87	6 935.89 ± 143.23	89.56 ± 12.27	57.48 ± 13.36	3.14 ± 0.35	137.67 ± 13.38
	治疗后	8.45 ± 1.56*▲	2 315.27 ± 86.75*▲	66.82 ± 5.65*▲	38.63 ± 8.72*▲	2.26 ± 0.12*▲	21.52 ± 1.47*▲

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

2.4 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

顽固性心力衰竭的病因较多，包括心肌功能受损、大面积心肌梗死、高血压性心脏病等，大多数患者通过利尿、强心、吸氧等可改善临床症状，但对于较重的患者来说常规处置效果极差。研究表明，抑制神经内分泌、控制液体潴留及正性肌力药物等可有效改善顽固性心力衰竭症状^[8]。

福辛普利钠是 ACEI 类药物，进入机体后可转变为福辛普利拉发挥抑制 ACE 的作用，进而降低机体醛固酮及血管紧张素 II 的浓度，从而促进外周血

管扩张，降低血管阻力等作用^[4]。冻干重组人脑利钠肽可引起细胞内 cGMP 浓度升高，促进动静脉扩张，降低心脏前后负荷，快速减轻心衰患者呼吸困难及全身症状；还可以抑制 RAAS 系统，提高肾小球滤过率，增加肾脏对钠的排泄，减少醛固酮和肾素的分泌，也对交感神经和后叶加压素的水钠保护的作用进行抑制，促进血管通透性增加，改善机体微循环阻力和血浆容量，最终降低心脏前后负荷，增加心输出量^[5]。因此，本研究对顽固性心力衰竭患者给予冻干重组人脑利钠肽联合福辛普利钠片进行治疗，取得了满意效果。

NT-proBNP 是目前临床上常用于评估心衰预后

及指导心衰治疗的 1 项指标^[9]。Gal-3 参与细胞的活化、增殖和凋亡过程,其水平增高可激活细胞周期蛋白,二者可形成复合物,进而促进心肌纤维细胞增殖,加重心肌损害,诱发心力衰竭^[10]。cTnT 可有效反映心肌细胞顺应性情况^[11]。PIIINP 是反映心肌胶原的 1 个指标,其表达增高说明心肌合成胶原量增加,心肌纤维化越重,心肌功能损伤越重^[12]。ET-1 是调节心血管功能的重要因子,对维持血管张力、心血管系统稳态平衡有着重要作用^[13]。CK-MB 可有效预测心衰患者远期死亡率^[14]。本研究,经治疗,两组 NT-proBNP、Gal-3、cTnT、PIIINP、ET-1、CK-MB 水平均改善,且治疗组最显著 ($P < 0.05$)。说明冻干重组人脑利钠肽联合福辛普利钠片治疗顽固性心力衰竭可促进心肌酶学指标和心肌损伤指标改善。

本次研究在总有效率上,治疗组患者优于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗,两组 SV、CI、LVEF、LVEDd 均改善,且治疗组最显著 ($P < 0.05$)。说明冻干重组人脑利钠肽联合福辛普利钠片治疗顽固性心力衰竭效果显著。

综上所述,冻干重组人脑利钠肽联合福辛普利钠片治疗顽固性心力衰竭可有效改善患者心功能,促进心肌酶学指标和心肌损伤指标下降,从而提高患者的存活率,改善预后,有着良好临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,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 2018 [J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2(4): 196-225.
- [2] 王 宙,周 琳,刘 洋,等. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展 [J]. 中国循证心血管医

学杂志, 2019, 11(8): 1022-1024.

- [3] 孙路路,吕 蓉,梁 涛,等. 心力衰竭患者出院后 1 年内预后状况及影响因素分析 [J]. 中国循环杂志, 2013, 28(2): 125-128.
- [4] 程志祥,冯 飞,覃 辉. 福辛普利钠联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(10): 2548-2551.
- [5] 李 莉. 冻干重组人脑利钠肽治疗心力衰竭的研究进展 [J]. 中国处方药, 2020, 18(6): 11-12.
- [6] 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(2): 675-690.
- [7] 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: 77-85.
- [8] 刘陶萍,唐 逸,唐国传. 顽固性心力衰竭的治疗进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(1): 4-6.
- [9] 何艳屏,周盛杰,谭皓妍. B 型钠尿肽和大内皮素 1 对心力衰竭患者的预后作用及其与心血管病关系的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(15): 1228-1229.
- [10] 王 博,葛兴利,方顺淼,等. 血清 Gal-3 与慢性心力衰竭的相关性及其临床意义 [J]. 海南医学, 2017, 28(17): 2776-2778.
- [11] 郭慧佳,张建义,胡亚军,等. 高敏肌钙蛋白 T 与慢性心力衰竭的相关性及对急性心肌梗死的鉴别意义 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(8): 871-874.
- [12] 李进嵩,陶剑虹,蔡 力,等. P I CP、PIIINP 水平对心脏舒张功能障碍及胶原重构的评估作用 [J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(8): 640-644.
- [13] 张维锋. 缺血性心脏病合并左心力衰竭患者血清脑钠肽和内皮素-1 的变化 [J]. 心脑血管病防治, 2013, 13(4): 306-307.
- [14] 周雅娟,殷 勇,纪凤娟,等. NT-proBNP、CK-MB、cTN I 对先天性心脏病合并肺炎患儿心力衰竭的诊断界值及心脏手术后结局的预测价值 [J]. 医学综述, 2018, 24(11): 2264-2269.

[责任编辑 金玉洁]