

重组人脑利钠肽联合去乙酰毛花苷治疗急性心力衰竭的临床研究

梁 周¹, 田 佳², 黄修猷², 陈耿仟³, 叶迎民¹

1. 昌江黎族自治县人民医院 重症医学科, 海南 昌江 572700

2. 海南省人民医院 重症医学科, 海南 海口 570311

3. 海南医学院第一附属医院 重症医学科, 海南 海口 570102

摘要: **目的** 探究重组人脑利钠肽联合去乙酰毛花苷治疗急性心力衰竭患者的临床疗效和安全性。**方法** 选取 2014 年 1 月—2017 年 1 月在昌江黎族自治县人民医院治疗的急性心力衰竭患者 150 例, 随机分成对照组 (75 例) 和治疗组 (75 例)。对照组患者静脉滴注去乙酰毛花苷注射液, 0.4 mg 溶于 5% 葡萄糖注射液 10 mL 中, 10 min 内滴注完毕, 然后每 2 小时静脉滴注一次, 直至患者急性左心衰症状完全缓解; 治疗组患者在对照组的基础上静脉推注注射用重组人脑利钠肽, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量, 然后采用微量泵以 0.01 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续泵入。两组患者均治疗 48 h。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者收缩压、心室率、左心衰缓解时间、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、同型半胱氨酸 (Hcy) 和 N-末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 82.67%、94.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的收缩压、心室率均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组收缩压、心室率和左心衰缓解时间均显著低于对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 hs-CRP、Hcy 和 NT-proBNP 血清水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者 hs-CRP、Hcy 和 NT-proBNP 血清水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组患者不良反应的发生率为 4.00%, 显著低于对照组的 14.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 重组人脑利钠肽联合去乙酰毛花苷治疗急性心力衰竭疗效显著, 不良反应发生率低, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用重组人脑利钠肽; 去乙酰毛花苷注射液; 急性左心衰; 收缩压; 心室率; 超敏 C 反应蛋白; 同型半胱氨酸
中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)09-2249-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.020

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

LIANG Zhou¹, TIAN Jia², HUANG Xiu-xian², CHEN Geng-qian³, YE Ying-min¹

1. ICU, Changjiang Lizu Autonomous County People's Hospital, Changjiang 572700, China

2. ICU, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China

3. ICU, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of recombinant human brain natriuretic peptide combined with deslanoside in treatment of acute heart failure. **Methods** Patients (150 cases) with acute heart failure in Changjiang Lizu Autonomous County People's Hospital from January 2014 to January 2017 were randomly divided into control (75 cases) and treatment (75 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Deslanoside Injection, 0.4 g added into 5% glucose injection 100 mL, and dripping time less than 10 min, then once every 2 h until the acute left heart failure symptom were completely relieved. Patients in the treatment group were iv administered with Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection on the basis of the control group, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ as the loading dose, then used a micro pump to pump continuously at the speed of 0.01 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. Patients in two groups were treated for 48 h. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the systolic blood pressure, ventricular rate, and remission time of left ventricular failure, the serum levels of hs-CRP, Hcy, and NT-proBNP, the adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 82.67% and 94.67% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the systolic blood pressure and ventricular rate in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the systolic blood pressure, ventricular rate, and remission

收稿日期: 2018-01-18

作者简介: 梁 周 (1982—), 主治医师, 本科, 研究方向为心肌梗死、心力衰竭、感染性心内膜炎等疾病。E-mail: 1850245896@qq.com

time of left ventricular failure in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum hs-CRP, HCY and NT-proBNP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the hs-CRP, HCY and NT-proBNP levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was 4.00%, which was significantly lower than 14.67% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** recombinant human brain natriuretic peptide combined with deslanoside in treatment of acute heart failure has significant clinical effect with lower adverse reactions incidence, which has a certain clinical application value.

Key words: Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection; Deslanoside Injection; acute heart failure; systolic blood pressure; ventricular rate; hs-CRP; Hcy

急性心力衰竭是指患者因左心功能异常导致心脏负荷增加、肺循环阻力增加,进而可引起急性肺水肿、心源性休克等症状的临床综合征,临床上以急性左心衰竭最为常见^[1]。急性心力衰竭主要是由高血压、过度输液、肺炎等因素引起,病情常常危急而迅速,因此死亡率和致残率均较高^[2]。临床上对于急性心力衰竭的治疗主要采取强心、扩血管、利尿,其中去乙酰毛花苷是临床常用的快速强心药,具有强心、减慢心率、降低心肌耗氧量的作用,对急性左心衰竭具有显著的治疗作用^[3];重组人脑利钠肽是一种人工合成的内源性激素,与脑利钠肽具有类似的生物活性,可起到利尿、扩血管、降低心脏负荷以及抑制交感神经系统的作用^[4]。本研究将重组人脑利钠肽联合去乙酰毛花苷注射液治疗急性心力衰竭患者,并取得了显著的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2017年1月于昌江黎族自治县人民医院急诊内科治疗的150例急性心力衰竭患者作为研究对象,其中男57例,女93例,年龄49~73岁,平均年龄(63.75 ± 9.16)岁,其中合并冠心病患者99例、风湿性心脏病28例,高血压性心脏病23例。所有患者均符合中华心血管病杂志编辑委员会制订的《急性心力衰竭诊断和治疗指南》^[5]中对急性心力衰竭的诊断,且所有患者均签订了本院伦理委员会的知情同意书。

1.2 药物

去乙酰毛花苷注射液由上海朝晖药业有限公司,规格2 mL:0.4 mg,产品批号AE131009、AE150611;注射用重组人脑利钠肽由成都诺迪康生物制药有限公司提供,规格0.5 mg/支,产品批号20131104、20150812。

1.3 分组及治疗方法

150例患者随机分成对照组和治疗组,每组各

75例,对照组男28例,女47例,年龄49~72岁,平均年龄(63.62 ± 9.31)岁,其中合并冠心病患者50例、风湿性心脏病15例、高血压性心脏病10例。治疗组,男29例,女46例,年龄50~73岁,平均年龄(63.86 ± 9.02)岁,其中合并冠心病患者49例、风湿性心脏病13例、高血压性心脏病13例,两组患者在性别、年龄以及合并疾病等方面比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组患者入组后均行利尿、吸氧、扩血管等常规方式进行治疗,其中对照组患者静脉滴注去乙酰毛花苷注射液,0.4 mg溶于5%葡萄糖注射液10 mL中,10 min内滴注完毕,然后每2小时静脉滴注一次,直至患者急性左心衰症状完全缓解;治疗组患者在对照组的基础上静脉推注注射用重组人脑利钠肽,1.5 μ g/kg负荷剂量,然后采用微量泵以0.01 μ g/(kg·min)持续泵入。两组患者均治疗48 h。

1.4 疗效评判标准^[6]

显效:患者心功能改善2级以上,临床各项体征均显著改善;有效:患者心功能改善1级以上,临床各项体征均有所改善;无效:患者心功能改善不明显或加重,临床各项体征均无改善或加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 收缩压和心室率 采用欧姆龙HEM-7124型电子血压计[欧姆龙健康医疗(中国)有限公司]对两组患者治疗前后收缩压、心室率进行检测。

1.5.2 左心衰缓解时间 对患者治疗后左心衰(呼吸症状显著改善、呼吸频率较治疗前降低80%, SpO_2 明显高于治疗前)改善时间进行记录。

1.5.3 超敏C反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)和N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)血清水平 采用hs-CRP检测试剂盒(南京基蛋生物科技有限公司)、Hcy检测试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司)和NT-proBNP检测试剂盒(武汉明德生物

科技股份有限公司)对两组患者治疗前后 hs-CRP、HCY 和 NT-proBNP 血清水平进行检测,具体方式为酶联免疫吸附试验。

1.6 不良反应观察

对两组患者治疗期间发生的不良反应进行统计并分析。

1.7 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床有效率比较

治疗后,对照组显效 35 例,有效 27 例,无效 13 例,临床总有效率为 82.67%;治疗组显效 39 例,有效 32 例,无效 4 例,临床总有效率为 94.67%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组收缩压、心室率和左心衰缓解时间比较

治疗后,两组患者的收缩压、心室率均显著降

低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组收缩压、心室率和左心衰缓解时间均显著低于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组 hs-CRP、Hcy 和 NT-proBNP 水平比较

治疗后,两组患者 hs-CRP、Hcy 和 NT-proBNP 血清水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者 hs-CRP、Hcy 和 NT-proBNP 血清水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间两组患者均出现了一些轻微的不良反应,停药或者减少药量均可使不良反应消失或减轻。对照组发生恶心呕吐 4 例,乏力 3 例,下腹痛 2 例,视力模糊 1 例,腹泻 1 例,不良反应的发生率为 14.67%;治疗组发生恶心呕吐 1 例,乏力 1 例,下腹痛 1 例,不良反应的发生率为 4.00%,两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical effects between the two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	75	35	27	13	82.67
治疗	75	39	32	4	94.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组收缩压、心室率和左心衰缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on systolic blood pressure, ventricular rate, and remission time of left ventricular failure between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	收缩压/mmHg		心室率/(次·min ⁻¹)		左心衰缓解时间/min
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照	75	164.37 ± 15.18	138.46 ± 12.34*	108.74 ± 10.63	88.37 ± 8.47*	88.37 ± 9.46
治疗	75	165.76 ± 15.49	117.95 ± 10.67* [▲]	110.37 ± 10.28	69.85 ± 7.38* [▲]	72.65 ± 7.57 [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ (1mmHg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1mmHg=133 Pa)

表 3 两组 hs-CRP、Hcy 和 NT-proBNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of hs-CRP, Hcy, and NT-proBNP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)		Hcy/(μmol·L ⁻¹)		NT-proBNP/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	39.57 ± 6.38	16.59 ± 3.49*	66.45 ± 10.37	30.57 ± 6.13*	27.43 ± 2.87	14.27 ± 1.67*
治疗	75	38.97 ± 6.64	7.58 ± 2.04* [▲]	65.78 ± 10.16	16.17 ± 3.42* [▲]	26.79 ± 2.67	19.65 ± 2.03* [▲]

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

心力衰竭是由各种因素引起的心肌损伤造成心脏功能下降,同时机体为适应这种功能的下降必会引起适应性的代偿机制,直至进入失代偿期。临床上急性心力衰竭常发生在左心侧,因此治疗的关键在于阻断神经内分泌损害和逆转左室的重塑^[7]。去乙酰毛花苷是从毛花洋地黄叶中提取毛花洋地黄苷丙后经过去乙酰化后而得到的用于治疗急慢性心功能不全的药物,其作用机制主要是抑制心肌细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性,使得细胞内 Ca^{2+} 增多而发挥正性肌力作用,心率减慢、心脏泵血功能增强,从而显著改善患者心力衰竭症状^[8]。重组人脑利钠肽是一种人工合成的内源性多肽,与心力衰竭患者应激补充代偿机制产生的人脑利钠肽氨基酸序列相同,均具有降低患者全身动脉压、减轻心脏负荷以及改善呼吸困难和心衰全身症状的功能^[9]。

本研究结果发现采用重组人脑利钠肽联合去乙酰毛花苷注射液进行治疗的治疗组临床总有效率达 94.67%,而采用去乙酰毛花苷注射液单独治疗的对照组临床总有效率仅为 82.67%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),说明重组人脑利钠肽可以显著改善去乙酰毛花苷注射液单独治疗急性左心衰的临床疗效,两种不同作用机制药物联用起到了协同增效的作用。治疗后两组患者的收缩压、心室率以及左心衰缓解时间均较治疗前显著改善,且治疗组患者各指标改善情况明显优于对照组 ($P < 0.05$),从侧面印证了两种药物协同对改善左心衰症状有着显著的作用。超敏 C 反应蛋白是一种由肝脏合成的对组织损害和炎症反应敏感的急性时相蛋白。近年来研究也表明 hs-CRP 与急性心功能不全有着密切联系,hs-CRP 参与的炎症反应可激活机体内皮细胞并损害心肌细胞,进而引起血管收缩、外周阻力增大,从而导致心功能不全的发生^[10]。同型半胱氨酸是半胱氨酸的异种,能够通过激活机体内基质金属蛋白酶损伤患者的内皮细胞,从而引起心肌损伤并加剧心力衰竭的整个过程^[11]。另外, N 端前脑钠肽是脑利钠肽的前体,当心衰发生时患者血清内 NT-proBNP 水平可显著升高以维持心脏功能的代偿状态,对心衰患者的预后有着重大意义^[12]。本研究中,治疗后两组患者的 hs-CRP、Hcy 及 NT-proBNP 血清水平均显著改善,且治疗组患者

hs-CRP、Hcy 和 NT-proBNP 水平改善更明显 ($P < 0.05$),说明重组人脑利钠肽和去乙酰毛花苷注射液联用可改善患者体内的多项生理指标。治疗期间两组患者均出现了一些轻微的不良反应,如恶心、呕吐,乏力,下腹痛,视力模糊以及腹泻等,治疗组患者不良反应的发生率显著低于对照组患者,明重组人脑利钠肽联合去乙酰毛花苷注射液并未增加药物的毒副作用,安全性较高。

综合所述,重组人脑利钠肽联合去乙酰毛花苷治疗急性左心衰疗效显著、不良反应发生率低,值得临床上推广使用。

参考文献

- [1] 任彦青,张春晓,刘世刚,等.急性心力衰竭的临床特点及治疗进展 [J].实用心脑血管病杂志,2010,18(8):1200-1201.
- [2] 张健,沈潞华.急性心力衰竭的病因和临床评价 [J].中华老年多器官疾病杂志,2007,6(2):94-96.
- [3] 程芳,王怡.洋地黄强心苷类药在充血性心力衰竭治疗中的临床研究进展 [J].长春中医药大学学报,2011,27(3):491-493.
- [4] 张红霞,陈丽娟.重组人脑利钠肽治疗老年患者急性心力衰竭的临床疗效 [J].现代药物与临床,2014,29(6):648-651.
- [5] 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 [J].中华心血管病杂志,2010,38(3):70-75.
- [6] 郑筱萸.中药新药治疗心力衰竭的临床研究指导原则 [M].北京:中国医药科技出版社,2002:77-84.
- [7] 杨永健.心力衰竭治疗进展述评 [J].西部医学,2016,28(3):297-299.
- [8] 白玉国,赵秀丽,张爱琴.洋地黄强心苷类药治疗充血性心力衰竭的研究进展 [J].药物不良反应杂志,2006,8(3):238-239.
- [9] 张雪岩,李学奇,李京秀,等.重组人脑利钠肽的临床应用进展 [J].现代生物医学进展,2014,14(20):3973-3976.
- [10] 王成然,刘艳阳.关于心衰患者中 HS-crp,IL-6,Fg,D-D 的研究进展 [J].世界最新医学信息文摘,2016,16(43):43-44.
- [11] 廖春耀,李菊香.同型半胱氨酸与心力衰竭 [J].国际老年医学杂志,2011,32(5):209-212.
- [12] 侯光友,李冰,徐华丽,等.BNP/NT-proBNP 在心力衰竭诊断治疗中的应用进展 [J].实用医药杂志,2013,30(12):1123-1125.