

• 临床评价 •

奈西立肽提高老年心力衰竭患者心肾功能的临床观察

蒋磊^{1,2}, 江立新³, 易荣大³

1. 安徽省第二人民医院 药学部, 安徽 合肥 230041

2. 安徽省职业病防治院, 安徽 合肥 230041

3. 合肥天麦生物科技发展有限公司, 安徽 合肥 230601

摘要: **目的** 探讨奈西立肽对老年急性失代偿心力衰竭患者心功能及肾功能的影响。**方法** 2011年1月至2014年6月安徽省第二人民医院收治的急性心力衰竭合并肾功能不全患者80例, 随机分为治疗与对照两组, 各40例。在强心、利尿和扩血管等基础上, 对照组使用小剂量多巴胺($<5\text{ }\mu\text{g/kg}$)静脉泵入, 治疗组使用奈西立肽、初始剂量 2 mg/kg 静脉滴注、之后以 $0.01\text{ mg/(kg}\cdot\text{min)}$ 维持, 两组均连续治疗14 d, 比较两组治疗后心脏功能及肾功能相关指标, 并统计两组治疗后临床症状改善情况。**结果** 治疗后, 治疗组肺毛细血管楔压低于对照组及同组治疗前($P<0.05$), 左室射血分数和心排血量指数均高于对照组及同组治疗前($P<0.05$), 肾小球滤过率高于对照组及同组治疗前($P<0.05$), 尿素氮和肌酐均低于对照组及同组治疗前($P<0.05$)。**结论** 对于心衰合并肾功能不全的老年患者, 在强心、利尿和扩血管等基础上, 使用奈西立肽能显著提高其心脏功能和肾功能, 改善临床症状。

关键词: 奈西立肽; 老年心力衰竭; 急性失代偿; 心功能; 肾功能

中图分类号: R286.91 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)03-0302-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.03.015

Clinic observation on improvement of nesiritide on cardiac and renal function of elderly with acute decompensated heart failure

JIANG Lei^{1,2}, JIANG Li-xin³, YI Rong-da³

1 Department of Pharmacy of the Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei 230041, China

2 The Occupational Disease Prevention and Control Hospital of Anhui Province, Hefei 230041, China

3. Heifei Tianmai Biotechnology Development Co., Ltd., Hefei 230601, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of nesiritide on the cardiac function and renal function of elderly with acute decompensated heart failure. **Methods** Eighty cases from January 2011 to June 2014 with acute heart failure and renal dysfunction in the Second People's Hospital in Anhui Province were randomly divided into treatment and control group, 40 cases each. Based on the use of cardiac, diuretic, and vasodilator, the patients in the control group were used low-dose dopamine ($<5\text{ }\mu\text{g/kg}$) iv infusion, while the patients in the treatment group were iv used nesiritide, with initial dose of 2 mg/kg , followed by $0.01\text{ mg/(kg}\cdot\text{min)}$ maintained continuously for 14 d. After the treatment, the cardiac function and renal function indicators and statistical improvement of clinical symptoms between the two groups were compared. **Results** After the treatment, the pulmonary capillary wedge (PCW) pressure of the patients in the treatment group was lower than that of patients in the control group and the same group before the treatment ($P<0.05$); The left ventricular ejection fraction and cardiac blood index of the patients in the treatment group were higher than those of patients in the control group and the same group before the treatment ($P<0.05$); Glomerular filtration rate of patients in the treatment group was higher than that of patients in the control group and the same group before the treatment ($P<0.05$); Urea nitrogen and creatinine of patients in the treatment group were lower than those in the control group and the same group before the treatment ($P<0.05$). **Conclusion** For elderly patients with heart failure and renal insufficiency, the use of nesiritide could significantly improve their heart function and kidney function in clinical symptoms so as to be benefit in cardiac, diuretic, and vasodilator.

Key words: nesiritide; elder heart failure; acute decompensation; cardiac function; renal function

收稿日期: 2014-12-30

作者简介: 蒋磊, 硕士, 主管药师, 研究方向为医院药学管理、临床药学。Tel: (0551)64286088 E-mail: 174432906@qq.com

急性失代偿心力衰竭合并急性肾功能不全, 主要是因为肾脏缩血管神经激素系统的激活, 通过血管紧张素、醛固酮、血栓素及内皮素等的综合作用, 导致肾小球及肾小管血流动力学紊乱^[1]。而针对急性心力衰竭合并肾功能不全者, 大多使用袢利尿剂和噻嗪类利尿剂治疗, 但其临床使用后将进一步激活肾素血管紧张素系统, 在改善心衰患者肺充血症状的同时, 引起肾脏功能的进一步损伤^[2]。故针对急性失代偿心力衰竭合并肾功能不全者的治疗上有一定矛盾^[3]。尤其是对于老年患者, 既往大多合并内科疾病, 治疗难度更大。

奈西立肽是利用核糖核酸重组技术, 通过从大肠杆菌合成的 B 型脑钠肽类似物, 其化学结构及生理作用均与 B 型脑钠肽相似^[4]。本研究主要探讨奈西立肽对老年急性失代偿心力衰竭心功能及肾功能的影响, 以更好地为临床治疗提供新的选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 1 月—2014 年 6 月安徽省第二人民医院院收治的住院急性心力衰竭合并肾功能不全患者 80 例, 其中男 47 例, 女 33 例, 年龄 61~80 岁, 平均 (72.3 ± 2.8) 岁。

纳入标准: 所有患者诊断均符合 2010 年中华医学会心血管病组心力衰竭诊断标准^[5], 且所有患者血肌酐在 $178 \sim 442 \mu\text{mol/L}$ 。

排除标准: 排除合并严重肝肾功能障碍, 既往合并严重肺部疾病, 对使用药物过敏者以及签字拒绝使用者。

按照随机数字法分为两组, 治疗组与对照组各 40 例。其中治疗组男 23 例、女 17 例, 年龄 60~80 岁、平均 (71.2 ± 3.2) 岁, 治疗前平均动脉压 $75 \sim 130 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)、平均 $(115.3 \pm 5.6) \text{ mmHg}$, 纽约心脏病协会心功能 (NYHA) 分级^[4]: III 级 26 例、IV 级 14 例, 治疗前存在劳动性气促或阵发性呼吸困难者 40 例, 心慌气短者 38 例, 尿少水肿者 38 例。对照组男 24 例、女 16 例, 年龄 60~80 岁、平均 (71.3 ± 3.3) 岁, 治疗前平均动脉压 $75 \sim 130 \text{ mmHg}$ 、平均 $(115.5 \pm 6.1) \text{ mmHg}$, 心功能 NYHA 分级: III 级 27 例、IV 级 13 例, 治疗前存在劳动性气促或阵发性呼吸困难者 40 例、心慌气短者 39 例、尿少水肿者 37 例。两组患者性别、年龄、治疗前平均动脉压、临床症状及心功能 NYHA 分级等差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 药品及仪器

多巴胺由国药集团国瑞药业有限公司生产, $2 \text{ mL} : 20 \text{ mg/支}$, 产品批号 201009126。奈西立肽由成都诺迪康生物制药有限公司生产, 1.5 mg/支 , 产品批号 20101105。

LOGILQ C5 型彩色多普勒超声检测仪, 美国 GE 公司产品, 配备美国 GE V730 Expert 专家版。

1.3 方法

所有患者入院后均签署知情同意书, 并申报医院伦理委员会批准, 针对原发疾病治疗的同时, 采用硝酸酯类、噻嗪类利尿剂、 β 受体阻滞剂以及血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 类药物治疗心衰; 对照组针对肾功能不全, 使用小剂量多巴胺 ($< 5 \mu\text{g/kg}$) 静脉泵入, 治疗组使用奈西立肽, 用 0.9% 氯化钠 250 mL 稀释后静脉滴注, 初始剂量为 2 mg/kg 静脉滴注, 之后以 $0.01 \text{ mg/(kg} \cdot \text{min)}$ 剂量静脉滴注维持。两组均连续治疗 14 d 为 1 个疗程。

1.4 观察指标

入院后第二天晨起空腹留取肘静脉血标本检测治疗前的血液生化指标, 心脏超声检查; 给药 14 d 后晨起空腹肘静脉血标本检测治疗后的血生化指标, 再次进行心脏超声检查。比较两组治疗后心脏功能相关指标, 通过肺动脉导管测定肺毛细血管楔压, 并计算心排血分数, 通过心脏彩色多普勒测定左室射血分数, 通过血液生化检测测定肾功能中的尿素氮和肌酐水平, 通过内源性标志物法检测肾小球滤过率。并统计两组治疗后临床症状改善情况。其中肾小球滤过率以外源性标志物肾清除率测定方法为标准, 尿素氮测定采用二乙酰-脲显色法, 肺毛细血管楔压、心排血指数通过肺动脉导管测定或计算, 左室射血分数使用彩色心脏超声测定。

1.5 评价标准

依据美国国立癌症研究院分级评价标准^[5], I 级: 出现黏膜红斑; II 级: 假膜或者片状溃疡; III 级: 患者出现融合溃疡, 轻微碰触或创伤科出血; IV 级: 组织出现坏死, 显著的自发性出血, 可能危及生命; V 级: 患者死亡。疼痛视觉模拟评分 (VAS 评分) 为视觉类比量表^[6], 0 端表示“无痛”, 10 cm 处表示“最剧烈疼痛”, 根据分值评估疼痛程度: 无痛 0 分, 轻度疼痛 1~3 分, 中度疼痛 4~6 分, 重度疼痛 7~10 分。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 计量资料

以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间均数比较使用 t 检验, 组间率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后肺毛细血管楔压、左室射血分数、心排血指数比较

治疗后, 治疗组肺毛细血管楔压低于对照组及同组治疗前 ($P < 0.05$), 左室射血分数和心排血指数均高于对照组及同组治疗前 ($P < 0.05$), 说明心脏功

能得到改善, 见表 1。

2.2 治疗后肾小球滤过率、尿素氮和肌酐水平比较

治疗后, 治疗组肾小球滤过率高于对照组及同组治疗前 ($P < 0.05$), 尿素氮和肌酐均低于对照组及同组治疗前 ($P < 0.05$), 说明肾脏功能得到改善, 见表 2。

2.3 两组治疗前后临床症状改善比较

治疗后, 治疗组呼吸困难、心慌气短、尿少及水肿的病例数均显著少于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 治疗前后肺毛细血管楔压、左室射血分数、心排血指数

Table 1 PCW pressure, left ventricular ejection fraction, cardiac blood index before and after treatment

组别	时间	肺毛细血管楔压/mmHg	左室射血分数/%	心排血指数/(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)
对照	治疗前	31.4±6.6	49.0±7.2	1.8±0.2
	治疗后	30.1±8.3	51.2±5.9	1.9±0.2
治疗	治疗前	31.2±6.5	48.6±7.1	1.8±0.2
	治疗后	24.5±5.6 ^{*#}	58.9±8.8 ^{*#}	2.3±0.3 ^{*#}

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较: [#] $P < 0.05$, 下同; 1 mmHg=0.133 kPa

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment, [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment, same as below, 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 治疗前后肾小球滤过率、尿素氮和肌酐水平

Table 2 Glomerular filtration rate, blood urea nitrogen, and creatinine levels before and after treatment

组别	时间	肾小球滤过率/(mL·min ⁻¹)	尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	肌酐/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	43.6±10.8	11.1±2.4	206.7±30.8
	治疗后	45.3±11.2	7.9±2.3	186.5±33.9
治疗	治疗前	43.5±10.1	11.0±2.3	205.6±30.5
	治疗后	56.7±15.8 ^{*#}	6.8±1.2 ^{*#}	145.6±28.5 ^{*#}

表 3 两组治疗后临床症状改善情况比较 ($n=40$)

Table 3 Comparison on clinical improvement between two groups after treatment ($n=40$)

组别	呼吸困难/ 例	心慌气短/例	尿少/例	水肿/例
对照	25	23	21	23
治疗	11 [*]	11 [*]	8 [*]	10 [*]

2.4 不良反应

治疗组 40 例患者使用奈西立肽治疗后未见明显不良反应。

3 讨论

近年来, 慢性心力衰竭治疗药物研究得到长足进步, 主要有血管紧张素转换酶抑制剂, β 受体阻滞剂以及醛固酮类受体拮抗剂等基础药物等, 但以上药物单用或联合应用, 其病死率仍然居高不下,

尤其是失代偿心力衰竭, 死亡率超过 50%^[5]。随着新型脑利钠肽类似物奈西立肽的上市, 为心力衰竭的保守治疗提供了新的选择^[6]。美国于 2005 年将奈西立肽作为心力衰竭的标准用药而写入治疗指南。但因为该药价格昂贵, 目前国内尚缺少大样本临床研究证实其在国人中的应用效果, 故本药在我国尚处于推广阶段。但有研究称, 尤其是对于合并有肾功能不全、急性心肌梗死合并心力衰竭以及存在有肺动脉高压者, 其临床应用具有显著优势^[7]。

付士辉等^[8]研究称严重的左心衰患者在静脉给予奈西立肽后, 其肺毛细血管楔压迅速降低, 该作用能维持超过 48 h, 且应用奈西立肽后 1 h 右心房压和外周血管总阻力同时快速下降, 从而患者的心排出量增加, 心脏指数升高。通过心脏功能的改善, 患者的呼吸困难表现随之改善或者消失^[9]。本研究针对心脏功能指标进行测定后发现, 治疗后治疗组

肺毛细血管楔压低于对照组及治疗前,提示右心后负荷降低,左室射血分数和心排血指数均高于对照组及治疗前。而且奈西立肽针对肾功能不全者,能选择性的扩张肾血管,从而达到扩张肾脏入球小动脉同时收缩肾脏出球小动脉的作用^[10],在提高肾小球毛细血管压的同时,使得肾小球滤过率增加,显著提高了肾小球的滤过面积,达到抑制肾脏的近曲小管与集合管对钠离子的重吸收,并具有一定的抑制致密斑肾素及醛固酮合成与分泌量,最终导致患者尿量的增加。本研究治疗组治疗后肾小球滤过率高于对照组及治疗前,尿素氮和肌酐均低于对照组及治疗前,其原因可能是使用奈西立肽后,有效地改善肾脏血流灌注,抑制肾小管血管的收缩,抑制和减轻水钠潴留相关激素如醛固酮等的释放,同时降低去甲肾上腺素,血管内皮素-1活性,从而达到扩张肾小球入球血管、维持肾脏充盈压的目的^[11]。

对于临床症状而言,治疗后治疗组存在呼吸困难、心慌气短、尿少及水肿的比例均显著少于对照组。虽然使用奈西立肽的有效性得到验证,但在临床使用中必须注意低血容量,联合降压药物使用等而出现的低血压情况^[12]。通过本研究认为:对于心衰合并肾功能不全,在强心、利尿和扩血管等基础上,使用奈西立肽能显著提高其心脏功能和肾功能,改善临床症状,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 黄震华. 心力衰竭治疗现状和展望 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(5): 321-326.
- [2] Wirth J, Buijsse B, Giuseppe R, *et al.* Relationship between *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide, obesity and the risk of heart failure in middle-aged German adults [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113710.
- [3] Zuniga R, Ferra R M, Sy A M. Utility of pleural fluid *N*-terminal pro-brain-type natriuretic peptide in recurrent unilateral pleural effusion due to congestive heart failure [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(11): 2227-2228.
- [4] 雒道光, 于峰, 贺坤. 基因重组人脑利钠肽临床应用进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(6): 491-493.
- [5] 李小鹰. 2010年慢性心力衰竭治疗进展 [J]. 中国循环杂志, 2011, 26(2): 81-83.
- [6] Yokobori S, Watanabe A, Igarashi Y, *et al.* The serum level of brain natriuretic peptide increases in severe subarachnoid hemorrhage thereby reflecting an increase in both cardiac preload and afterload [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(4): 276-283.
- [7] 栾晓军, 王国干. 急性心力衰竭的流行现状和诊治进展 [J]. 心血管病学进展, 2010, 31(6): 800-804.
- [8] 付士辉, 伊双艳, 朱兵, 等. 奈西立肽对高龄急性失代偿性心力衰竭患者心、肾相关指标的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(5): 347-350.
- [9] Schellings D A, Adiyaman A, Giannitsis E, *et al.* Early discharge after primary percutaneous coronary intervention: the added value of *N*-terminal pro-brain natriuretic Peptide to the zwolle risk score [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6): 1-9.
- [10] 尹微, 欧柏青. 奈西立肽对心力衰竭患者肾功能及预后影响的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2011, 32(5): 751-754.
- [11] Lai S, Dimko M, Galani A, *et al.* Early markers of cardiovascular risk in chronic kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2014, 14(4): 1-8.
- [12] 姚玮, 祁国奇. 脑钠肽在心脏外科手术围手术期的应用进展 [J]. 心血管病学进展, 2010, 31(3): 461-463.