

## 注射用重组人脑利钠肽对常规治疗无效的心力衰竭伴房颤患者血清 Gal-3、CTGF 水平的影响及其与房颤复发的相关性研究

申 恂, 崔江漫, 周 松\*, 黄玲芳, 达迎晓

邢台市第三医院 心血管内科, 河北 邢台 054000

**摘要:** **目的** 探讨常规治疗无效的心力衰竭(心衰)伴心房颤动(房颤)患者应用注射用重组人脑利钠肽(新活素)治疗后血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)、结缔组织生长因子(CTGF)水平变化及其与房颤复发的相关性。**方法** 选取2018年4月—2020年4月邢台市第三医院收治的148例经常规治疗无效的心衰伴房颤患者作为研究对象,所有患者均给予注射用重组人脑利钠肽治疗,具体用法为500 μg注射用重组人脑利钠肽+50 mL 0.9%氯化钠注射液,先采用负荷剂量1.5~2.0 μg·kg<sup>-1</sup>静脉推注3~5 min,之后以0.007 5~0.015 0 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>静脉滴注24~72 h,根据患者体质量调节负荷量和静脉滴注速率。评价治疗效果,检测并比较治疗前、用药30 min、用药24 h、用药结束后患者的心率、收缩压、舒张压、血氧饱和度、24 h尿量,检测并比较患者治疗前、治疗后7 d、治疗后30 d的左室舒张末期室内径(LVEDD)、左室收缩末期室内径(LVESD)、左心房内径(LAD)、左室射血分数(LVEF)和血清N-末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、Gal-3、CTGF水平,记录患者治疗过程中不良反应发生情况,随访治疗后3个月的房颤复发情况。根据治疗后3个月房颤复发情况将入选患者分为复发组(*n*=27)和未复发组(*n*=121),比较两组患者治疗前血清Gal-3、CTGF水平,应用Pearson相关分析进行线性相关性分析,单因素和多因素Logistic回归分析患者治疗后房颤复发的相关危险因素。**结果** 148例心衰伴房颤患者中有122例(82.43%)用药24 h内转复为窦性心律。与治疗前比较,患者用药30 min、用药24 h后、用药结束后的心率、收缩压、舒张压均明显降低,血氧饱和度和24 h尿量明显增加,差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗后7 d、治疗后30 d患者的LVEF明显升高,LAD、LVEDD、LVESD和血清NT-proBNP、hs-CRP、TNF-α、Gal-3、CTGF水平均明显降低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。Pearson相关性分析结果显示,心衰伴房颤患者的血清Gal-3、CTGF水平与NT-proBNP和心功能指标LAD、LVEDD、LVESD、LVEF均有明显相关性(*P*<0.05)。复发组与未复发组患者年龄、病程、LAD、LVEF及治疗前NT-proBNP、hs-CRP、TNF-α、Gal-3、CTGF水平比较均有显著性差异(*P*<0.05),Logistic回归分析显示,LAD、病程时间、NT-proBNP、hs-CRP、TNF-α、Gal-3、CTGF水平均是影响房颤复发的危险因素。**结论** 应用注射用重组人脑利钠肽治疗心力衰竭伴房颤效果确切,不良反应发生率低,其能及时有效缓解患者呼吸困难症状,降低血清NT-proBNP和炎症因子水平,明显改善心功能指标和全身炎症状态,此外其还能明显降低血清Gal-3、CTGF水平。血清Gal-3、CTGF水平与NT-proBNP和心功能指标呈明显相关性,这2个指标可作为心衰伴房颤患者治疗后房颤复发的预测指标。

**关键词:** 心力衰竭; 心房颤动; 注射用重组人脑利钠肽; 新活素; 半乳糖凝集素-3; 结缔组织生长因子

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2022)01-0124-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.016

## Effect of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for Injection on serum Gal-3 and CTGF levels in patients with heart failure complicated with atrial fibrillation and its correlation with recurrence of atrial fibrillation

SHEN Xun, CUI Jiangman, ZHOU Song, HUANG Lingfang, DA Yingxiao

Department of Cardiovascular Medicine, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

**Abstract: Objective** To investigate the changes of serum galectin-3 (Gal-3) and connective tissue growth factor (CTGF) levels and their correlation with the recurrence of atrial fibrillation in patients with heart failure and atrial fibrillation who failed to respond to

收稿日期: 2021-06-10

基金项目: 邢台市重点研发计划项目(2020ZC178)

第一作者: 申 恂(1986—),男,硕士研究生,主治医师,研究方向为心力衰竭的诊治。E-mail: sxun8353@126.com

\*通信作者: 周 松(1980—),男,硕士研究生,主任医师,研究方向为冠心病介入治疗。E-mail: 53833029@qq.com

conventional treatment. **Methods** Total 148 patients with heart failure with atrial fibrillation treated in Xingtai Third Hospital from April 2018 to April 2020 were selected as the research object. All patients were treated with Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for Injection, with a specific usage of 500  $\mu\text{g}$  Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for Injection + 50 mL diluent (0.9% Sodium Chloride Injection), the loading dose was  $1.5\text{—}2.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  was injected intravenously for 3—5 min, followed by  $0.0075\text{—}0.0150\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  intravenous drip for 24—72 h, and the load and intravenous drip rate were adjusted according to the patient's body mass. Treatment effect was evaluated. The heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, blood oxygen saturation and 24 h urine volume of patients were detected and compared before treatment, 30 min after treatment, 24 h after treatment, and the end of treatment. The left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD), left atrial diameter (LAD), left ventricular ejection fraction (LVEF), serum levels of *N*-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Gal-3, and CTGF were detected and compared before treatment, seven days after treatment and 30 days after treatment. The occurrence of adverse reactions during treatment and the recurrence of atrial fibrillation three months after treatment were recorded. According to the recurrence of atrial fibrillation three months after treatment, the selected patients were divided into recurrence group ( $n = 27$ ) and non recurrence group ( $n = 121$ ). The levels of serum Gal-3 and CTGF were compared between two groups before treatment. Pearson correlation analysis was used for linear correlation analysis, and univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the risk factors of atrial fibrillation recurrence after treatment. **Results** Total 122 (82.43%) of 148 patients with heart failure and atrial fibrillation were converted to sinus rhythm within 24 h. Compared with before treatment, the heart rate, systolic blood pressure and diastolic blood pressure decreased significantly 30 min after treatment, 24 h after treatment, and the end of treatment, and the blood oxygen saturation and 24 h urine volume increased significantly ( $P < 0.05$ ). LVEF, LAD, LVEDD, LVESD and serum NT-proBNP, hs-CRP and TNF- $\alpha$  increased significantly seven and 30 days after treatment. The levels of Gal-3 and CTGF decreased significantly ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum Gal-3 and CTGF were significantly correlated with NT-proBNP and cardiac function indexes LAD, LVEDD, LVESD and LVEF ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in Age, course of disease, LAD, LVEF, NT-proBNP, hs-CRP, TNF- $\alpha$ , Gal-3 and CTGF before treatment in recurrent group and non recurrent group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that LAD, duration of disease, NT-proBNP, hs-CRP and TNF- $\alpha$ , Gal-3 and CTGF are risk factors for the recurrence of atrial fibrillation. **Conclusion** Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for Injection is effective in the treatment of heart failure with atrial fibrillation, and the incidence of adverse reactions is low. It can timely and effectively alleviate the symptoms of dyspnea, reduce the levels of serum NT-proBNP and inflammatory factors, significantly improve the indexes of cardiac function and systemic inflammation, and significantly reduce the levels of serum Gal-3 and CTGF. Serum Gal-3 and CTGF levels were significantly correlated with NT-proBNP and cardiac function indexes. These two indexes can be used as predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with heart failure and atrial fibrillation after treatment.

**Key words:** heart failure; atrial fibrillation; Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for Injection; neoactivin; galectin-3; connective tissue growth factor

心力衰竭(心衰)和心房颤动(房颤)作为临床上常见的2类心血管病症,在发病机制、危险因素等方面存在很多相同之处,神经内分泌激活、心肌纤维化改变、细胞内钙离子代谢失调、全身炎症状态等均是常见的发病机制,高龄、感染、高血压、手术、创伤、心肌梗死、瓣膜病等均是二者常见的危险因素<sup>[1]</sup>。慢性心衰与房颤还互为影响因素,往往合并发生。调查显示,心衰患者相比无心衰者发生房颤的比例更高,且有10%~50%的心衰患者合并房颤,其发病率与心衰级别呈正比<sup>[2]</sup>。新近研究<sup>[3-4]</sup>证实,血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)、结缔组织生长因子(CTGF)水平均是心衰和房颤发生的独立危险因素,其表达水平与心脏病理改变密切相关,可用于疾病发生发展的预测和临床治疗效果及预后的评

价。心衰合并房颤时因为心室收缩节律不齐、心室率加快、左房收缩功能异常等原因造成心室功能减退,而心输出量的减少还可进一步激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统和植物神经系统,使心衰恶化,死亡率升高<sup>[5]</sup>。同时心衰合并房颤者更容易发生快速性室性心律失常和猝死。脑钠肽(B型利钠肽, BNP)是主要由心室细胞在压力或容量负荷过重时分泌的一种多肽类神经激素,具有利尿、排钠、抑制肾素释放和松弛血管平滑肌的作用。严重心衰时,患者体内内源性BNP分泌相对不足,因此补充外源性的BNP可用于心衰的治疗<sup>[6]</sup>。心衰合并房颤复律治疗后容易因反复转复而住院,房颤复发直接影响患者预后,导致病死率显著升高,因此明确房颤复发的影响因素对于临床采取预防措施有重要指

导意义<sup>[7]</sup>。本研究旨在探讨注射用重组人脑利钠肽(商品名:新活素)对常规治疗无效的心力衰竭伴房颤患者的治疗效果、安全性和对血清 Gal-3、CTGF 水平的影响,并进一步探讨血清 Gal-3、CTGF 水平与房颤复发的相关性,从而为心衰伴房颤的临床治疗和房颤复发的预防提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性选取2018年4月—2020年4月在邢台市第三医院接受治疗的148例急性心衰伴房颤患者作为研究对象,其中男91例,女57例;年龄35~78岁,平均(55.63±8.27)岁;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级:II级40例,III级36例,IV级72例,房颤类型:阵发性房颤109例,持续性房颤39例。本研究经本院伦理委员会审核通过。

### 1.2 纳入标准

(1)年龄≥18岁;(2)休息或轻微活动时呼吸困难症状;(3)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》<sup>[8]</sup>中关于心衰急性发作的诊断标准;(4)经常规治疗[卧床休息,应用洋地黄、利尿剂、血管扩张剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等]2 d无效;(5)合并房颤,包括阵发性房颤和持续性房颤,经心电图证实;(6)NYHA心功能分级II~IV级;(7)患者或家属知情并签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

(1)收缩压≤90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)者;(2)合并严重肝、肾功能损伤者;(3)患有明显瓣膜狭窄、缩窄性心包炎、限制性或肥厚型心肌病者;(4)心源性休克者;(5)低钠、低氯血症者、血容量不足、静脉血管扩张剂使用禁忌者。

### 1.4 治疗方法

所有患者入院后停用洋地黄类正性肌力药,在其他常规治疗基础上给予注射用重组人脑利钠肽(商品名:新活素,成都诺迪康生物制药有限公司生产,国药准字S20050033,规格0.5 mg:500 U,批号20180652、20190316、20190734)治疗:500 μg注射用重组人脑利钠肽+50 mL稀释液(0.9%氯化钠注射液),先采用负荷剂量1.5~2.0 μg·kg<sup>-1</sup>静脉推注3~5 min,之后以0.007 5~0.015 0 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>静脉滴注24~72 h,根据患者体质量调节负荷量和静脉滴注速率。

### 1.5 观察指标

**1.5.1 疗效指标评价** 持续进行血压、心电监测,观察心率、心律、心音的变化,记录用药24 h内窦性

心律转复情况,记录72 h内未转复患者的心率变化情况,同时观察患者治疗前后心衰症状、体征、心功能变化和24 h尿量。

**1.5.2 心功能指标检测** 分别于治疗前、治疗后7 d、治疗后30 d应用GE Ultrasound Vivid 7超声心动仪检测患者的左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心房内径(LAD)、左室射血分数(LVEF)。

**1.5.3 实验室指标检测** 分别于治疗前、治疗后7 d、治疗后30 d采集患者清晨空腹静脉血3 mL,常温静置60 min,3 500 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,收集血清置于-80 °C冰箱中冻存待测。应用免疫比浊法检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,试剂盒购自上海远慕生物科技有限公司;采用电化学发光免疫法检测N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,检测仪器为Elecsys2010分析仪和配套试剂;应用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、Gal-3、CTGF水平,试剂盒均购自北邦定泰克生物技术公司;均严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.5.4 安全性评价** 记录患者治疗过程中血压、电解质、肝肾功能指标异常变化情况,及头痛、恶心、呕吐等不良临床症状发生情况。

**1.5.5 随访** 所有患者治疗后每个月进行复查,进行12导联心电图检查和24 h动态心电图检查,若出现持续时间>30 s的快速型房性心律失常或心电图记录到患者发生心房颤动、房性心动过速、心房扑动等则提示房颤复发,根据复发情况将患者分为复发组和未复发组。

### 1.6 统计学分析

应用SPSS 23.0统计学软件对本研究所得数据进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,比较采用单因素方差分析和LSD-*t*检验,计数资料用频数和百分率描述,比较采用 $\chi^2$ 检验。将有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归模型中进行回归分析,筛选房颤复发的影响因素。线性相关性分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

148例患者治疗后24 h内有122例(82.43%)转复为窦性心律,其中4 h内转复者38例(25.68%),4~12 h内转复者62例(41.89%),12~24 h内转复者22例(14.86%);平均转复时间为(8.68±1.15)h。

转复成功后患者的心室率均降低至每分钟100次以下,同时患者症状体征明显好转,自觉呼吸困难症状缓解,肺啰音减少。26例未转复者的心室率也降低至每分钟100次以下,且患者自觉症状随心室率的下降而减轻。148例患者治疗后心功能均有不同程度改善,改善2级者66例(44.59%),改善1级者82例(55.41%),平均改善(1.26±0.33)级。

## 2.2 不良反应

148例患者治疗过程中不良反应发生率为1.35%(2/148),其中1例发生低血钾,1例发生天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,停药后均自行缓解,未出现明显的过敏、症状性低血压、肾功能恶化等与药物有关的严重不良反应。

## 2.3 治疗前后血压、心率、血氧饱和度、24 h尿量变化

与治疗前比较,患者用药30 min、用药24 h后、用药结束后的心率、舒张压、收缩压均明显降低,血氧饱和度和24 h尿量明显增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

## 2.4 治疗前后心功能指标比较

与治疗前比较,治疗后7 d、治疗后30 d患者的LVEF明显升高,LAD、LVEDD、LVESD均明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

## 2.5 治疗前后实验室指标比较

与治疗前比较,治疗后7 d、治疗后30 d患者的血清NT-proBNP、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、Gal-3、CTGF水平均明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表1 148例患者治疗前后血压、心率、血氧饱和度、24 h尿量比较( $\bar{x}\pm s, n=148$ )

Table 1 Comparison of blood pressure, heart rate, blood oxygen saturation and 24 h urine volume of 148 patients before and after treatment ( $\bar{x}\pm s, n=148$ )

| 时间       | 心率(每分钟次数)               | 收缩压/mm Hg                | 舒张压/mm Hg              | 血氧饱和度/%                | 24 h尿量/mL               |
|----------|-------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 治疗前      | 118.7±14.4              | 141.8±15.3               | 92.6±9.8               | 80.5±9.6               | 72.1±3.5                |
| 用药30 min | 99.1±13.4*              | 126.6±13.9*              | 88.4±7.9*              | 88.2±5.4*              | 84.8±9.3*               |
| 用药24 h   | 85.8±12.6* <sup>▲</sup> | 119.4±12.0* <sup>▲</sup> | 83.0±7.5* <sup>▲</sup> | 95.4±4.8* <sup>▲</sup> | 113.2±9.5* <sup>▲</sup> |
| 用药结束     | 93.7±12.9* <sup>#</sup> | 123.5±13.1* <sup>#</sup> | 85.2±8.6* <sup>#</sup> | 91.9±5.5* <sup>#</sup> | 107.4±9.8* <sup>#</sup> |

与治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与用药30 min比较: <sup>#</sup> $P<0.05$ ; 与用药结束比较: <sup>▲</sup> $P<0.05$ , 1 mm Hg=0.133 kPa

\* $P<0.05$  vs before treatment; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs 30 min administration; <sup>▲</sup> $P<0.05$  vs the end of administration, 1 mm Hg=0.133 kPa

表2 148例患者治疗前后心功能指标比较( $\bar{x}\pm s, n=148$ )

Table 2 Comparison of cardiac function indexes of 148 patients before and after treatment ( $\bar{x}\pm s, n=148$ )

| 时间      | LAD/mm                 | LVEDD/mm               | LVESD/mm               | LVEF/%                 |
|---------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 治疗前     | 37.2±3.9               | 47.8±5.3               | 32.9±3.5               | 43.1±10.7              |
| 治疗后7 d  | 35.8±4.1*              | 43.1±5.1*              | 30.4±3.3*              | 46.5±10.2*             |
| 治疗后30 d | 33.4±3.6* <sup>#</sup> | 40.2±4.6* <sup>#</sup> | 26.8±3.7* <sup>#</sup> | 55.6±6.7* <sup>#</sup> |

与治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与治疗7 d比较: <sup>#</sup> $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs before treatment; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs seven days after treatment

表3 148例患者治疗前后实验室指标比较( $\bar{x}\pm s, n=148$ )

Table 3 Comparison of laboratory indexes of 148 patients before and after treatment ( $\bar{x}\pm s, n=148$ )

| 时间      | NT-proBNP/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> ) | TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> ) | CTGF/(ng·L <sup>-1</sup> )    | Gal-3/( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) |
|---------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 治疗前     | 3 142.80±679.49                  | 6.15±0.83                    | 53.96±9.79                           | 1 351.87±342.61               | 7.33±2.17                         |
| 治疗后7 d  | 2 647.29±609.11*                 | 4.54±0.71*                   | 37.83±8.96*                          | 1 191.92±212.79*              | 5.52±0.82*                        |
| 治疗后30 d | 1 230.31±251.53* <sup>#</sup>    | 3.17±0.64* <sup>#</sup>      | 28.24±6.72* <sup>#</sup>             | 1 033.46±172.24* <sup>#</sup> | 3.88±0.85* <sup>#</sup>           |

与治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与治疗7 d比较: <sup>#</sup> $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs before treatment; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs seven days after treatment

## 2.6 指标间相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,心衰伴房颤患者的血清Gal-3、CTGF水平与NT-proBNP水平和心功能指标LAD、LVEF、LVEDD、LVESD均有明显相关性,其中血清Gal-3、CTGF水平与NT-proBNP水平、LAD、LVEDD、LVESD均呈明显正相关,与LVEF呈明显负相关( $P<0.05$ )。见表4。

## 2.7 复发组与未复发组治疗前相关临床资料比较

根据治疗后随访3个月房颤复发情况将入选患者分为复发组( $n=27$ )和未复发组( $n=121$ ),两组患者性别构成、体质指数(BMI)、合并高血压比例、合并糖尿病比例、房颤类型和治疗前LVEF、收缩压、舒张压、血钠、血钾、空腹血糖、LVEF、LVEDD、LVESD等比较差异均无统计学意义( $P>$

0.05),但两组患者年龄、病程和治疗前LAD、NT-proBNP、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、Gal-3、CTGF水平差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

## 2.8 Logistic回归分析

将“2.7”项中复发组与未复发组差异有统计学意义的因素纳入到Logistic回归模型中进行分析,结果显示,病程时间和治疗前LAD、NT-proBNP、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、Gal-3、CTGF水平均是影响阵发性房颤和持续性房颤复发的危险因素( $P<0.05$ )。见表6。

## 3 讨论

心衰和房颤具有高发病率和高死亡率的特点,随着人类寿命的不断延长和老龄化人口的增多,心衰和房颤发病率不断增加,加重家庭和社会负担。

表4 指标间相关性分析  
Table 4 Correlation analysis between indicators

| 指标    | NT-proBNP |          | LAD      |          | LVEF     |          | LVEDD    |          | LVESD    |          |
|-------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|       | <i>r</i>  | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| Gal-3 | 0.58      | <0.001   | 0.45     | <0.001   | -0.31    | <0.001   | 0.29     | <0.001   | 0.25     | 0.002    |
| CTGF  | 0.53      | <0.001   | 0.39     | <0.001   | -0.26    | 0.001    | 0.27     | 0.001    | 0.21     | 0.010    |

表5 复发组与未复发组相关临床资料比较  
Table 5 Comparison of relevant clinical data between recurrent group and non recurrent group

| 指标                                               | 复发组( $n=27$ )    | 未复发组( $n=121$ ) | $t/\chi^2$ | <i>P</i> |
|--------------------------------------------------|------------------|-----------------|------------|----------|
| 平均年龄/岁                                           | 61.35±9.12       | 53.72±8.46      | 4.178      | <0.001   |
| 男性/例(占比/%)                                       | 16(59.26)        | 75(61.98)       | 0.069      | 0.793    |
| BMI/( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )            | 23.58±3.61       | 24.12±3.59      | 0.706      | 0.481    |
| 高血压/例(占比/%)                                      | 17(62.96)        | 61(50.41)       | 1.395      | 0.238    |
| 糖尿病/例(占比/%)                                      | 10(37.04)        | 41(33.88)       | 0.097      | 0.755    |
| 病程/月                                             | 29.13±10.91      | 23.53±10.26     | 2.535      | 0.012    |
| (阵发性房颤/例)/(持续性房颤/例)                              | 16/11            | 93/28           | 3.523      | 0.061    |
| 收缩压/mm Hg                                        | 147.61±18.43     | 138.90±22.17    | 1.899      | 0.060    |
| 舒张压/mm Hg                                        | 90.27±13.95      | 91.68±13.48     | 0.488      | 0.626    |
| 空腹血糖/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )         | 5.14±0.78        | 5.10±0.94       | 0.206      | 0.837    |
| 血钠/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )           | 141.28±8.94      | 139.85±9.59     | 0.709      | 0.480    |
| 血钾/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )           | 4.53±0.89        | 4.64±0.91       | 0.570      | 0.569    |
| hs-CRP/( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )         | 5.82±2.25        | 4.27±1.65       | 4.110      | <0.001   |
| LAD/mm                                           | 42.39±7.13       | 35.71±10.29     | 3.286      | 0.001    |
| TNF- $\alpha$ /( $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ) | 54.27±6.62       | 41.82±7.15      | 8.287      | <0.001   |
| LVEF/%                                           | 48.10±9.44       | 47.63±10.23     | 0.219      | 0.827    |
| LVEDD/mm                                         | 45.63±5.47       | 44.31±6.34      | 1.001      | 0.318    |
| LVESD/mm                                         | 35.06±5.49       | 32.97±7.81      | 1.318      | 0.190    |
| NT-proBNP/( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )     | 3 499.08±1032.10 | 1 138.53±312.36 | 21.348     | <0.001   |
| Gal-3/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )        | 5.35±1.93        | 2.19±0.75       | 13.993     | <0.001   |
| CTGF/( $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ )           | 1 034.41±311.26  | 297.58±94.02    | 22.109     | <0.001   |

1 mm Hg=0.133 kPa

表6 心衰伴房颤患者治疗后房颤复发危险因素的Logistic回归分析

Table 6 Logistic regression analysis of risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients with heart failure with atrial fibrillation after treatment

| 指标            | $\beta$ 值 | SE    | $\chi^2$ 值 | P值    | OR值   | 95%CI       |
|---------------|-----------|-------|------------|-------|-------|-------------|
| 年龄            | 0.136     | 0.117 | 1.351      | 0.245 | 1.146 | 0.911~1.441 |
| 病程            | 0.361     | 0.174 | 4.304      | 0.038 | 1.435 | 1.020~2.018 |
| LAD           | 0.527     | 0.215 | 6.008      | 0.014 | 1.694 | 1.111~2.582 |
| NT-proBNP     | 0.782     | 0.114 | 47.055     | 0.000 | 2.186 | 1.748~2.733 |
| hs-CRP        | 0.505     | 0.248 | 4.146      | 0.042 | 1.657 | 1.019~2.694 |
| TNF- $\alpha$ | 0.479     | 0.225 | 4.532      | 0.033 | 1.614 | 1.039~2.509 |
| Gal-3         | 0.644     | 0.198 | 10.579     | 0.001 | 1.907 | 1.292~2.807 |
| CTGF          | 0.472     | 0.211 | 5.004      | 0.025 | 1.603 | 1.060~2.424 |

这2种心血管疾病因为具有相似的发病机制,二者生理病理特征互相影响和促进,形成恶性循环,心衰级别越高,房颤发生风险越高。有研究<sup>[9]</sup>显示,有超过50%以上的心衰患者合并发生房颤,有33%房颤患者伴心衰。据估算,我国房颤患者数量超过800万,其中有30%以上者合并心衰。心衰合并房颤预后不良,对临床医生提出了更高的挑战,也将对医疗产生更大的影响<sup>[10]</sup>。

心衰合并房颤的治疗主要分为2大类:一是与房颤相关的治疗,包括控制心率、预防血栓、恢复节律等;二是改善心衰症状,包括强心、利尿、神经内分泌抑制、改善心室重构等治疗。研究<sup>[11]</sup>发现,严重心衰患者体内BNP分泌不足,补充外源性的BNP对急性心衰具有较好的疗效。BNP是一种主要由心室肌分泌的有扩张血管、利尿、利钠、拮抗交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性等多种生理作用的多肽。急性心衰发作时,BNP水平显著升高,但患者仍可见明显的心室充盈压升高和水钠潴留,提示存在BNP抵抗或相对不足,因此需要及时补充BNP<sup>[12]</sup>。心衰患者静脉内补充外源性BNP能使肺动脉压、外周血管阻力、肺毛细血管楔压等降低,减轻水钠潴留,有利于血流动力学异常的快速改善<sup>[13]</sup>。注射用重组人脑利钠肽(新活素),于2005年在国内上市,2010年被《中国急性心力衰竭诊断和治疗指南》推荐用于心衰的治疗,但其在心衰伴房颤患者中的临床应用还较少。本研究结果显示,148例经常规治疗无效的心衰伴房颤患者应用注射用重组人脑利钠肽治疗后,患者转复率为82.43%,平均转复时间为8.68 h,复律无效患者的心室率也明显降低,且所有患者治疗后的心率、血压、

血氧饱和度、24 h尿量、心功能指标、NT-proBNP、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 等均得到快速且明显改善,同时本组患者均完成治疗,无严重不良反应发生,提示注射用重组人脑利钠肽对急性心衰或慢性心衰急性发作合并房颤患者的治疗效果和安全性良好,其能及时减轻患者的临床症状,降低炎症反应水平,保护心功能,分析原因可能与注射用重组人脑利钠肽对内源性BNP进行有效补充或对BNP抵抗进行改善有关,从而有利于一定程度上恢复内源性BNP对肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活的拮抗作用。

Gal-3是近年来临床新发现的一种炎症和纤维化生物标志物,其被指出与心衰的生理病理过程密切相关,其参与了纤维细胞和巨噬细胞的增殖、胶原增生等过程,而心室重构是心衰发展的基础,其改变相比临床症状出现得更早,心室重构的程度直接决定患者的预后<sup>[14]</sup>。CTGF属于即早基因CNN家族成员,是一种富含半胱氨酸的分泌性多肽,参与心肌纤维化的发生发展。近期研究发现,CTGF的过度表达在心衰的进展中发挥了关键性作用,持续高表达的CTGF可通过刺激胶原合成、促进成纤维细胞增生、诱导成纤维细胞表型转化为成肌纤维细胞、上调纤黏连蛋白表达等途径来增加细胞外基质合成,促进结构重构,导致心功能失调、心肌僵硬,最终发展为急性心衰<sup>[15]</sup>。近期研究<sup>[16-17]</sup>也表明, Gal-3和CTGF均可作为心衰指标,预测病情严重程度和预后。本研究结果显示,患者治疗后血清Gal-3和CTGF水平较治疗前均明显降低,相关性分析也显示二者水平与NT-proBNP水平和心功能指标有显著相关性。由此可见, Gal-3、CTGF的升高与心衰伴房颤患者心功能的下降有关,这也为二者成为心衰指标判断病情发展和评估预后提供了依据,而应用新活素治疗有助于降低二者的血清表达水平,其可能具有一定程度的减慢或延缓心室重构的作用。

研究<sup>[18]</sup>已经证实,心房结构重构和电重构是促发、维持房颤和复律治疗后房颤复发的主要机制。很多阵发性房颤患者病情发展最终会转变为慢性房颤或持续性房颤,导致常用的抗心律失常药物效果不佳,这均来源于心房结构重构和电重构<sup>[19]</sup>。本研究进一步对心衰伴房颤患者治疗后房颤复发的影响因素进行研究,结果显示,除了LAD、病程时间、NT-proBNP、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 等常规因素外, Gal-3、CTGF也是影响房颤复发的危险因素,提示血清

Gal-3、CTGF可能参与了房颤复发的病理过程,二者血清水平变化可能在一定程度上为心衰伴房颤患者复律后房颤复发的预测和诊断提供依据。

本研究结果表明,应用注射用重组人脑利钠肽治疗心力衰竭伴房颤效果确切,不良反应发生率低,其能及时有效缓解呼吸困难症状,降低血清NT-proBNP和炎症抑制水平,明显改善心功能指标和全身炎症状态,此外其还能明显降低血清Gal-3、CTGF水平。血清Gal-3、CTGF水平与NT-proBNP和心功能指标有关,其可作为患者治疗后房颤复发的预测指标。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Luo N, Merrill P, Parikh K S, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(13): 1683-1691.
- [2] Jarman J W, Hunter T D, Hussain W, et al. Mortality, stroke, and heart failure in atrial fibrillation cohorts after ablation versus propensity-matched cohorts [J]. Pragmat Obs Res, 2017, 8: 99-106.
- [3] Wang C H, Cheng M L, Liu M H, et al. Metabolic profile provides prognostic value better than galectin-3 in patients with heart failure [J]. J Cardiol, 2017, 70(1): 92-98.
- [4] El-Battrawy I, Borggrefe M, Akin I. Hormone status correlates with incidence of heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(18): 2312-2313.
- [5] 严毓勤, 朱雅琴, 周龙女, 等. 不同类型心力衰竭合并心房颤动的临床特点及心脏结构变化 [J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(2): 247-250.  
Yan Y Q, Zhu Y Q, Zhou L N, et al. The clinical features and cardiac structural changes of patients with different types of heart failure complicated with atrial fibrillation [J]. Chin J Clin Healthc, 2019, 22(2): 247-250.
- [6] 周丽燕, 王飞飞, 汤小芳. 重组人脑利钠肽辅助治疗老年急性心力衰竭的临床效果观察 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(5): 521-523, 528.  
Zhou L Y, Wang F F, Tang X F. Clinical effects of recombinant human brain natriuretic peptide in the adjuvant treatment for elderly patients with acute heart failure [J]. Chin J Heal Lab Technol, 2020, 30(5): 521-523, 528.
- [7] 狄勇, 王志敬, 查昊浩, 等. 替米沙坦对高血压伴心功能不全患者阵发性心房颤动复发的影响 [J]. 临床内科杂志, 2017, 34(5): 316-319.  
Di Y, Wang Z J, Zha W H, et al. Effect of telmisartan on recurrence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertension and cardiac dysfunction [J]. J Clin Intern Med, 2017(5): 316-319.
- [8] 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]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.  
Heart Failure Group, Chinese Society of Cardiology, Heart Failure Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Disease. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.
- [9] Chatterjee N A, Chae C U, Kim E, et al. Modifiable risk factors for incident heart failure in atrial fibrillation [J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(8): 552-560.
- [10] 赵国俊, 刘宇宙, 张彦周. 导管消融治疗心力衰竭合并心房颤动患者现状 [J]. 心血管病学进展, 2017, 38(2): 169-173.  
Zhao G J, Liu Y Z, Zhang Y Z. Current status of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2017, 38(2): 169-173.
- [11] 宋丽芬, 李贵华, 胡江乔, 等. 老年难治性心力衰竭患者BNP、hs-CRP水平与心功能的相关性及其临床意义 [J]. 中国医药导刊, 2016, 18(6): 556-558.  
Song L F, Li G H, Hu J Q, et al. Clinical significance and correlation refractory heart failure in elderly patients with BNP, hs-CRP levels and heart function [J]. Chin J Med Guide, 2016, 18(6): 556-558.
- [12] 傅涛, 荆忱, 徐佳, 等. 冻干重组人脑利钠肽治疗缺血性心肌病室性心律失常和急性心力衰竭的疗效和安全性评价 [J]. 北京医学, 2017, 39(6): 607-610.  
Fu T, Jing C, Xu J, et al. Clinical assessment of efficacy and safety of recombinant human brain natriuretic therapy on ventricular arrhythmias (VAs) and acute heart failure in ischemic cardiomyopathy [J]. Beijing Med J, 2017, 39(6): 607-610.
- [13] 吴宗虎, 王淑娟, 张艳. 基础血浆B型脑钠肽水平对急性心力衰竭患者应用重组人脑利钠肽近期临床疗效的预测价值 [J]. 中国急救医学, 2019, 39(6): 568-572.  
Wu Z H, Wang S J, Zhang Y. Predictive values of baseline plasma BNP levels for short-term clinical efficacy of acute heart failure patients with rhBNP treatment [J]. Chin J Crit Care Med, 2019, 39(6): 568-572.
- [14] Fashanu O E, Norby F L, Aguilar D, et al. Galectin-3 and incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. Am Heart J, 2017, 192: 19-25.

- [15] Motevasseli T, Daftarian N, Kanavi M R, et al. Ocular safety of intravitreal connective tissue growth factor neutralizing antibody [J]. Curr Eye Res, 2017, 42(8): 1194-1201.
- [16] Hernández-Romero D, Vilchez J A, Lahoz Á, et al. Galectin-3 as a marker of interstitial atrial remodelling involved in atrial fibrillation [J]. Sci Rep, 2017, 7: 40378.
- [17] Qiao G, Xia D S, Cheng Z Y, et al. miR-132 in atrial fibrillation directly targets connective tissue growth factor [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 4143-4150.
- [18] 张 麒, 姚星星, 刘鸿昊, 等. 射频消融术后晚期心房颤动复发危险因素的研究进展 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2017, 24(8): 649-651.
- Zhang Q, Yao X X, Liu H H, et al. Research progress on risk factors of recurrent atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation [J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 24(8): 649-651.
- [19] 杜雪莲, 宋坤青, 孟庆红, 等. 炎症因子结合 NF-proBNP 变化水平对心房颤动射频消融术后复发的预测价值 [J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(7): 851-854.
- Du X L, Song K Q, Meng Q H, et al. Predictive value of changes in inflammatory factors combined with NF-proBNP for recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation[J]. J Hebei Med Univ, 2019, 40 (7): 851-854.

[责任编辑 刘东博]