

重组人脑利钠肽对慢性心力衰竭患者心功能及心室重构的影响

梁菲菲,冀美佳,武俊华

(张家口市第一医院老年病科,河北 张家口 075000)

【摘要】目的 探讨重组人脑利钠肽(rhBNP)对慢性心力衰竭(CHF)患者心功能及心室重构的影响。**方法** 选取2012年5月至2015年7月我院老年病科收治的CHF患者95例,按随机数表法分为对照组($n=47$)与观察组($n=48$)。对照组给予常规药物治疗,观察组在对照组治疗的基础上加用rhBNP静脉注射治疗,均治疗3 d。比较两组患者的临床疗效,采用超声心电图检测并比较两组患者治疗前后的心功能、心室重构指标,采用放射性免疫分析法检测并比较治疗前后两组患者的相关神经内分泌激素水平;治疗后随访6个月,记录随访过程中主要不良心脏事件(MACE)的发生情况。**结果** 治疗后观察组患者的临床有效率为89.58%,明显高于对照组的72.34%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗48 h后血浆N末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)、肾素(R)、血管紧张素(Ang II)、醛固酮(ALD)、内皮素(ET-1)及抗利尿激素(ADH)水平均下降,且除ALD、ADH外,观察组其他指标均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01);治疗后6个月,观察组左室舒张末期内径(LVEDd)为 (56.27 ± 3.12) mm,左室收缩末期内径(LVEDs)为 (38.75 ± 3.81) mm,均较治疗前显著下降($P<0.05$ 或 0.01),观察组患者的射血分数(LVEF)为 $(38.38\pm4.05)\%$,内径缩短率(FS)为 $(25.57\pm4.11)\%$,室间隔厚度(IVST)为 (10.22 ± 0.61) mm,左室质量指数(LVMI)为 (129.61 ± 12.13) g/m²,均较治疗前显著升高,差异均有显著统计学意义($P<0.01$);对照组治疗后以上各项指标较治疗前也均有明显变化($P<0.05$),且治疗后6个月观察组LVEDd、LVEDs显著低于对照组,而观察组LVEF、FS、IVST及LVMI显著高于对照组,差异均有显著统计学意义($P<0.01$);随访期间,观察组MACE发生率为18.75%,明显低于对照组的40.43%,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。**结论** rhBNP可抑制CHF患者心室重构,改善患者心功能,明显提高临床疗效并减少MACE的发生,改善患者预后。

【关键词】 重组人脑利钠肽;慢性心衰;心功能;心室重构;主要不良心脏事件

【中图分类号】 R541.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2017)01—0020—04

Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on the cardiac function and ventricular remodeling in patients with chronic heart failure. LIANG Fei-fei, JI Mei-jia, WU Jun-hua. Department of Geriatrics, the First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou 075000, Hebei, CHINA

[Abstract] **Objective** To explore the effects of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) on the cardiac function and ventricular remodeling in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 95 CHF patients, who admitted to Department of Geriatrics of our hospital from May 2012 to July 2015, were selected and randomly divided into the control group ($n=47$) and the observation group ($n=48$) according to random number table. The control group was treated with conventional drugs, and the observation group was treated with intravenous rhBNP on the basis of the control group. The two groups were treated for 3 d. The clinical efficacy of the two groups was compared. The indicators of cardiac function and ventricular remodeling of the two groups before and after treatment were measured and compared by ultrasonic cardiogram. The levels of related neuroendocrine hormone of the two groups before and after treatment were detected and compared by radioactive immune analysis. The two groups were followed up for 6 months, and the occurrence of major adverse cardiac events (MACE) was recorded during following up. **Results** After the treatment, the clinical efficacy of the observation group was 89.58%, which was higher than 72.34% of the control group ($P<0.05$). The levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), renin (R), angiotensin II (Ang II), aldosterone (ALD), endothelin-1 (ET-1) and antidiuretic hormone (ADH) in 48 hours after the treatment were decreased, in addition to ALD and ADH, other indicators of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$ or 0.01). The left ventricular end diastolic diameter (LVEDd) and left ventricular end systolic diameter (LVEDs) of the observation group after treated for 6 months were respectively (56.27 ± 3.12) mm and (38.75 ± 3.81) mm, which were significantly lower than before treatment ($P<0.05$ or 0.01). The left ventricular ejection fraction (LVEF), fractional shortening (FS), interventricular septum thickness (IVST) and left ventricular mass index (LVMI) after treated for 6 months in the observation group were respectively $(38.38\pm4.05)\%$, $(25.57\pm4.11)\%$, (10.22 ± 0.61) mm and (129.61 ± 12.13) g/m², which were significantly higher than those before treatment ($P<0.01$). In the control group, all the above indexes were significantly changed after the treatment ($P<0.05$). After treatment for 6 months, the LVEDd and LVEDs of the observation group were significantly lower than those of the control group, while the LVEF, FS, IVST and LVMI of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P<0.01$). During follow-up, the occur-

基金项目:河北省张家口市科学技术和地震局2015年度市级科技计划自筹经费项目(编号:1521031D)

通讯作者:武俊华。E-mail:wjh0411@126.com

rence rate of MACE in observation group was 18.75%, which was significantly lower than 40.43% in control group ($P<0.01$). **Conclusion** rhBNP can inhibit ventricular remodeling, improve the prognosis and cardiac function of CHF patients, significantly increase the clinical efficacy and reduce the occurrence of MACE.

[Key words] Recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP); Chronic heart failure (CHF); Cardiac function; Ventricular remodeling; Major adverse cardiac events (MACE)

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心脏病进展后期由长期心室负荷过重而引发的心肌损伤所致的临床综合征。其在心内科和老年科疾病中的发病率、死亡率逐渐增高,且预后较差,是中老年患者致死致残的关键原因^[1]。CHF患者心脏结构或功能异常,心脏严重缺血,大量心肌细胞坏死,导致心肌结构、心室构型改变,并诱发急性血流动力学障碍^[2]。脑利钠肽(BNP)作为内源性活性因子,可拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)/交感神经系统等过度激活,减少心脏毒性,延缓心室重塑进程,进而改善心功能,其水平升高与心脏病的发展及心脏重构密切相关^[3]。重组人脑利钠肽(rhBNP)与内源性BNP具有相同的生物学活性及作用机制。本研究通过外源性注射rhBNP治疗CHF,对延缓患者心室重构及改善心功能等方面效果满意,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年5月至2015年7月在我院老年病科住院治疗的CHF患者95例,所有患者均符合中华医学会心血管病学分会制定的《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[4]中的诊断标准。将患者按随机数表法分为对照组(47例)与观察组(48例)。对照组患者中男性24例,女性23例;年龄35~72岁,平均(61.91±8.63)岁;心功能Killip分级:Ⅲ级21例,Ⅳ级26例。观察组患者中男性24例,女性24例;年龄33~74岁,平均(62.04±7.92)岁;心功能Killip分级:Ⅲ级23例,Ⅳ级25例。两组患者的性别、年龄、心功能Killip分级等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准 (1)纳入标准:符合以上诊断标准;心功能Killip分级为Ⅲ~Ⅳ级者;心力衰竭病史≥6个月;超声心动图提示左室射血分数<45%;左室舒张末期内径≥60 mm等。(2)排除标准:年龄>75岁者;伴有严重瓣膜性心脏病,心源性休克、血容量不足或任何其他临床情况禁忌给予血管扩张剂者;合并重度肺动脉高压、心肌肥厚者;对rhBNP过敏者等。所有纳入患者及家属均知情同意。

1.3 治疗方法 对照组患者采用常规药物治疗,包括洋地黄、血管紧张素转化酶抑制剂、β-受体阻滞剂、利尿剂等。保证休息,限制钠的摄入量。观察组患者则在对照组治疗的基础上给予rhBNP负荷剂量1.5 μg/kg静脉注射,维持剂量0.0075 μg/(kg·min),静脉滴注3 d。治疗过程中严密监测患者心率,治疗后定期随访,每月随访1次,随访期6个月。

1.4 观察指标与检测方法 (1)治疗后2周统计

两组临床疗效;(2)治疗前及治疗后48 h采集患者静脉血,采用放射性免疫分析法检测患者血浆N末端血浆脑利钠肽前体(NT-proBNP)、肾素(R)、血管紧张素(Ang II)、醛固酮(ALD)、内皮素(ET-1)及抗利尿激素(ADH)水平;(3)治疗前及治疗后6个月分别进行超声心动图检查,检测患者左室舒张/收缩末期内径(LVEDd/LVEDs)、左室内径缩短率(FS)及室间隔厚度(IVST)等指标,计算左室射血分数(LVEF)及左室质量指数(LVMI)等;(4)记录随访期间主要不良心脏事件(MACE)的发生情况。

1.5 疗效评价标准 治疗后2周依据患者心功能分级水平改善程度对两组进行疗效评价。显效:患者心功能Killip分级提高2级或升至I级;有效:患者心功能Killip分级提高1级;无效:患者心功能Killip分级提高<1级或降低;恶化:心功能降低≥1级,甚至死亡。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

1.6 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对t检验,组间比较采用独立t检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用χ²检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的临床疗效比较 治疗后2周,对照组显效22例,有效12例,无效8例,恶化5例。观察组显效32例,有效11例,无效4例,恶化1例。对照组总有效率为72.34%(34/47),明显低于观察组的89.58%(43/48),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者的心功能及心室重构指标比较 治疗前两组患者的心功能及心室重构指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后6个月,两组患者的LVEDd、LVEDs均下降,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$);而两组患者的LVEF、FS、IVST及LVMI均升高,且观察组显著高于对照组,差异均有显著统计学意义($P<0.01$),见表1。

2.3 两组患者治疗前后的神经内分泌激素水平比较 治疗前两组各神经内分泌水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗48 h后,NT-proBNP、R、Ang II、ALD、ET-1及ADH等激素水平均下降,且除ALD及ADH外,观察组其他指标均显著低于对照组($P<0.05$ 或 0.01),见表2。

2.4 两组患者随访期间MACE发生率比较 与对照组比较,观察组患者的MACE发生率显著降低,差异有统计学意义($\chi^2=5.368, P<0.01$),见表3。

表 1 两组患者的心功能及心室重构指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	LVEDd (mm)	LVEDs (mm)	LVEF (%)	FS (%)	IVST (mm)	LVMI [(g/m ²)]
对照组(n=47)	治疗前	66.42±5.41	45.83±4.81	30.42±4.33	17.93±4.02	9.81±0.73	125.11±11.52
	治疗后 6 个月	62.47±3.07	41.32±3.72	33.35±4.74	20.25±4.51	12.21±0.58	144.73±12.34
	t 值	4.353	5.085	3.129	2.633	17.647	7.968
	P 值	0.037	0.000	0.002	0.010	0.000	0.000
观察组(n=48)	治疗前	66.81±5.47	45.86±5.02	30.28±4.46	18.67±3.83	9.82±0.73	121.80±12.07
	治疗后 6 个月	56.27±3.12 ^a	38.75±3.81 ^a	38.38±4.05 ^a	25.57±4.11 ^a	10.22±0.61 ^a	129.61±12.13 ^a
	t 值	11.596	7.816	9.315	8.509	2.913	3.162
	P 值	0.028	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002

注:与对照组治疗后比较,^aP<0.01。

表 2 两组患者治疗前后的神经内分泌激素水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/L)

组别	时间	NT-proBNP	R	Ang II	ALD	ET-1	ADH
对照组(n=47)	治疗前	842.79±174.33	9.34±3.23	229.71±94.72	117.45±37.44	195.67±35.54	0.87±0.24
	治疗后 48 h	511.38±114.81	8.32±2.35	175.39±47.25	98.37±36.33	156.79±34.76	0.67±0.29
	t 值	10.885	1.905	3.518	2.507	5.362	3.643
	P 值	0.000	0.060	0.043	0.014	0.000	0.000
观察组(n=48)	治疗前	827.29±172.86	9.37±2.77	234.44±93.41	110.89±46.75	192.58±32.44	0.87±0.22
	治疗后 48 h	334.83±117.64 ^a	7.43±2.01 ^b	153.45±51.75 ^b	92.42±34.19	135.28±31.85 ^a	0.65±0.21
	t 值	27.160	3.927	5.255	2.209	8.732	5.012
	P 值	0.000	0.000	0.031	0.030	0.000	0.000

注:与对照组治疗后比较,^aP<0.01,^bP<0.05。

表 3 两组患者随访期间 MACE 发生率比较(例)

组别	心绞痛	AMI 复发	死亡	MACE 发生率(%)
对照组(n=47)	9	7	3	40.43
观察组(n=48)	6	2	1	18.75

3 讨论

CHF 属于各种心血管疾病的终末阶段,也是导致心肌重构的常见病因。心室重构是各种慢性血管性疾病的核心病理改变,主要表现为心肌肥厚、心肌细胞坏死及组织纤维化等^[5],导致患者心功能恶化。BNP 是一种多肽类激素,主要由心室分泌,是心功能紊乱时最敏感的特异性指标之一;rhBNP 是通过基因重组技术合成,与内源性 BNP 具有相同的结构及生物活性。两者均可扩张血管,改善 CHF 患者血流动力学;抑制 RAAS 活性,利钠排尿并延缓 CHF 患者心脏增生及重塑^[6];还可增强心肌抗缺血缺氧能力,降低心脏负荷,快速缓解 CHF 患者呼吸困难程度及全身症状。本研究中,观察组静脉注射 rhBNP 治疗 CHF 患者的有效率高达 89.58%,与唐学弘^[7]报道相似。

临幊上 CHF 患者心室重构主要通过超声心动图或其他影像学指标间接评价。LVEDd、FS 是反映机体左室舒缩功能的主要指标,患者舒张功能障碍时表现为 LVEDd 升高或 FS 下降;LVEF 是 LVEDs 与 LVEDd 的比值,心脏收缩能力越强,LVEF 越大;LVMI 是反映左室重构较为理想的指标。本研究中治疗后 6 个月,两组 LVEDd、LVEDs 较治疗前下降,LVEF、FS、IVST 及 LVMI 较治疗前升高,且观察组变化更为明显。提示 rhBNP 可改善患者心脏收缩功能,延缓心室重构,减轻患者心脏损伤,与韩鹏等^[8]报道一致。

CHF 患者心室重构还表现为一定程度的神经体液调节紊乱。NT-proBNP 是 BNP 激素分裂后无活性的 N 片段,其体外稳定性比较高,与 BNP 具有相同的检测意义^[9]。研究证实 rhBNP 可拮抗 RAAS 系统活化,抑制系统中 R、Ang II、ALD、ET-1 及 ADH 等相关激素的表达^[10]。本研究中治疗 48 h 后两组 NT-proBNP、R、Ang II、ALD、ET-1 及 ADH 等激素水平均较治疗前下降,且除 ALD 及 ADH 外,观察组其他指标均显著低于对照组。提示 rhBNP 通过补充内源性 BNP 拮抗 RAAS 系统,抑制交感神经递质的释放,减少缩血管活性肽的产生,防止心脏重构,与王永红等^[11]研究结果相似。出院后随访结果显示,观察组心绞痛、复发及死亡等 MACE 发生率显著低于对照组,表明 rhBNP 可显著改善 CHF 患者的远期生存质量,与徐峰等^[12]报道相似。

综上所述,rhBNP 可补充 CHF 患者内源性 BNP 不足,拮抗 RAAS 系统活化,减缓并抑制 CHF 患者心室重构,改善心室舒缩功能,提高患者远期生存质量,疗效显著,具有较高的临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] 蒋琳,莫江英,刘健翔,等.重组人 B 型利钠肽治疗慢性心力衰竭失代偿期急性发作患者效果评价[J].海南医学,2016,27(12):1932-1935.
- [2] 魏庆民,傅向华,范卫泽,等.静脉应用重组人脑利钠肽对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗后患者心室重塑和左心功能的影响[J].中华全科医学,2007,10(8):615-617.
- [3] 吴学明,左志通,陈艳红.血浆脑利钠肽浓度与心室重构的关系[J].中国微循环,2007,11(3):195-197.
- [4] 中华医学会心血管病学分会.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
- [5] Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure [J].

慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞患者血浆N端脑钠肽前体、D二聚体及纤维蛋白原水平监测的临床意义

陈云霞,李敏,陈晓香,张永娟

(廊坊市人民医院呼吸科,河北 廊坊 065000)

【摘要】目的 探讨联合检测血清中N端脑钠肽前体(NT-proBNP)、D-二聚体(D-dimer)及纤维蛋白原(Fib)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺栓塞(PE)患者的诊断价值。**方法** 回顾性分析廊坊市人民医院2011年2月至2015年6月收治的133例单纯COPD患者(COPD组)和70例COPD合并PE患者(COPD+PE组)血清NT-proBNP、D-dimer及Fib水平,统计分析三项指标在两组间的差异及其与氧分压的相关性。**结果** 与COPD组比较,COPD+PE组患者的NT-proBNP [(2 800.00±1 424.55) pg/mL vs (1 842.75±813.8) pg/mL]、D-dimer [(1 297.77±445.59) ng/mL vs (745.26±258.62) ng/mL]及Fib [(6.83±1.27) g/L vs (4.01±0.92) g/L]水平均明显增高,差异均有统计学意义($P<0.05$),且NT-proBNP、D-Dimer和Fib水平分别与患者的氧分压呈负相关($r=-0.708$ 、 -0.697 、 -0.706 ,均 $P<0.05$)。**结论** COPD合并PE患者的血清NT-proBNP、D-Dimer和Fib水平增高,且与患者缺氧严重程度相关,其可作为临床筛查COPD合并PE的无创指标。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;肺栓塞;N端脑钠肽前体;D-二聚体;纤维蛋白原

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2017)01—0023—03

Clinical value of measuring NT-proBNP, D-dimer and Fib plasma level in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary embolism. CHEN Yun-xia, LI Min, CHEN Xiao-xiang, ZHANG Yong-juan. Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Langfang City, Langfang 065000, Hebei, CHINA

[Abstract] **Objective** To determine the value of measuring N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), D-dimer and Fibrinogen (Fib) in the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with pulmonary embolism (PE). **Methods** The plasma levels of NT-proBNP, D-dimer and Fib in 133 COPD patients (COPD group) and 70 COPD patients with PE (COPD+PE group) in the People's Hospital of Langfang City from February 2011 to June 2015 were detected. The differences in three indexes between the two groups were statistically analyzed, and the correlation with partial pressure of oxygen was analyzed. **Results** The levels of NT-proBNP, D-dimer, and Fib were significantly increased compared with those in COPD group, (2 800.00±1 424.55) pg/mL vs (1 842.75±813.83) pg/mL, (1 297.77±445.59) ng/mL vs (745.26±258.62) ng/mL, (6.83±1.27) g/L vs (4.01±0.92) g/L, $P<0.05$. The plasma levels of NT-proBNP, D-dimer and Fib were negatively correlated with PaO_2 ($r=-0.708$, -0.697 , -0.706 , all $P<0.05$). **Conclusion** The plasma levels of NT-proBNP, D-dimer and Fib are increased in COPD patients with PE and are related to the severity of hypoxia in patients, which could be used as a clinical noninvasive indicator for screening COPD with PE.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Pulmonary embolism; N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP); D-dimer; Fibrinogen (Fib)

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床常见疾病。临幊上经常遇有顽固性右心衰竭、肺动脉高压、严重低氧血症的患者,对其进行肺动脉血管成像(computed tomography pulmo-

nary angiography, CTPA)检查后发现合并肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。COPD是PE的危险因素之一,COPD患者合并PE是非COPD患者的3~4倍^[1],且临床症状与AECOPD相似,极易造成漏诊而延误治

基金项目:河北省廊坊市科技支撑计划(编号:2014-013009C)

通讯作者:陈云霞。E-mail:36504271@qq.com

Heart Fail Rev, 2012, 24(3): 56-59.

- [6] 龙双祁,刘彬.重组人脑利钠肽对急性心肌梗死伴心衰患者的疗效观察[J].中国医药导报,2011,19(8): 246-248.
- [7] 唐学弘.重组人脑利钠肽对急性心肌梗死合并泵功能衰竭患者心肌重构的影响[J].现代中西医结合杂志,2014,23(10): 1092-1093.
- [8] 韩鹏,徐继蕊,王继征.重组人脑利钠肽对中高危急性冠脉综合征患者心室重构及心功能的影响[J].山东医药,2015,55(2): 56-58.
- [9] 樊允桥,何健桂,陈艺莉,等.重组人脑利钠肽对大鼠心急梗死后心室重构及功能的影响[J].中华心血管病杂志,2008,36(12):

1097-1100.

- [10] 何伟良,丘睿业.重组人脑利钠肽对急性心肌梗死患者PCI术后心肌保护作用的观察[J].广东医学院学报,2010,28(3): 256.
- [11] 王永红,王剑波,龙晓莉,等.重组人脑利钠肽对高龄急性心肌梗死合并泵衰竭患者心肌重构的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(21): 5949-5951.
- [12] 徐峰,杨学成,程璐,等.重组人脑利钠肽对急性心肌梗死泵功能衰竭患者心肌重构的影响分析[J].中国全科医学,2013,16(9): 974-976.

(收稿日期:2016-06-23)