

· 全科医学论著 ·

新活素治疗老年顽固性心力衰竭的疗效观察

胡业梅¹, 史玉露¹, 关欣¹, 顾盼盼¹, 宣玲²

1. 蚌埠市第二人民医院心内科, 安徽 蚌埠 233000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院心内科, 安徽 蚌埠 233004

摘要: **目的** 观察新活素(重组人脑利钠肽, rhBNP)治疗老年顽固性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取2015年3月—2017年2月于蚌埠市第二人民医院住院治疗的顽固性心力衰竭老年患者94例为研究对象,根据随机数字表法将患者分为观察组和对照组,观察组47例,对照组47例,对照组采用心力衰竭常规治疗方案,给予多巴胺或洋地黄类强心剂、血管紧张素抑制剂类药物、呋塞米利尿剂等药物治疗,观察组在对照组治疗基础上,给予患者新活素治疗。观察比较治疗前后患者血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、左室舒张末期期内径(LVEDd)、左室射血分数(LVEF)、心率变化以及药物不良反应。**结果** 经药物治疗,观察组用药7 d后顽固性心力衰竭的治疗有效率显著高于对照组($P < 0.01$),差异有统计学意义;与治疗前相比,治疗后2组患者NT-proBNP值明显下降,LVEF升高,心率降低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);与对照组治疗后相比,观察组NT-proBNP值显著降低,LVEF明显升高,心率显著降低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);不良反应率在2组患者中比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 新活素治疗老年顽固性心力衰竭能够明显改善患者心衰临床症状和心功能,显著降低NT-proBNP水平,提高LVEF分值,降低患者心率,同时无明显药物不良反应。新活素治疗老年顽固性心力衰竭疗效显著,改善顽固性心力衰竭患者临床症状,安全可行。

关键词: 新活素;顽固性心力衰竭;临床疗效**中图分类号:** R541.6 R161.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2018)07-1081-04**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000297

Clinical curative effect of rhBNP in treatment of senile intractable heart failure

HU Ye-mei, SHI Yu-lu, GUAN Xin, et al

Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Bengbu, Bengbu, Anhui 233000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of rhBNP in the treatment of senile patients with refractory heart failure. **Methods** Total 94 patients with refractory heart failure in the second hospital of Bengbu from March, 2015 to February, 2017 were enrolled into this study. The patients were randomly divided into observation group and control group according to random number table, with 47 cases in each group. The control group was adopted routine treatment for heart failure, such as dopamine or digitalis, angiotensin inhibitors, furosemide diuretics. The observation group was given rhBNP based on the control group. The clinical symptoms, signs and cardiac function were observed before and after the treatment. The levels of serum of NT-proBNP, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDd), heart rate and adverse drug reactions were observed in both groups before and after the treatment for 7 days. **Results** After the treatment, the effective rate of ameliorating refractory heart failure was significantly higher in the observation group than that in the control group ($P < 0.01$), and the difference was statistically significant. Compared with the control group, the NT-proBNP value of the observation group was significantly decreased, the EF was significantly increased and the heart rate was significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reaction rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** RhBNP treatment of elderly patients with refractory heart failure can significantly improve the clinical symptoms and cardiac function of patients with heart failure, significantly reduce the level of serum NT-proBNP, increase LVEF, reduce heart rate, while no significant adverse drug reaction. The curative effect of rhBNP is good on senile refractory heart failure, and it can significantly improve the hemodynamic parameters without obvious significant adverse reactions.

Key words: rhBNP; Intractable heart failure; Clinical curative effect

心力衰竭在临床上被定义为任何心脏结构或功能发生异常从而导致心室充盈、射血等功能受损的一组临床型综合征,是多种心脏疾病严重和终末阶段的共同表现,作为典型的慢性不治之症,其发病率较高,预

后不良^[1-2]。心力衰竭患者通常主要表现为呼吸困难、疼痛、焦虑、疲劳以及抑郁,随着疾病进展,这些临床症状加剧,对标准治疗方法越来越免疫,进而导致患者生活质量严重下降^[3]。部分NYHA心功能Ⅲ~Ⅳ级的心衰患者经传统心力衰竭治疗后临床症状并未能明显改善且继续恶化,最终发展为顽固性心力衰竭。研究发现,药物治疗目前仍然是顽固性心力衰竭治疗的

基金项目: 2018年度高校优秀青年人才支持计划项目(gxyq2018039);

安徽省卫计委科研计划项目(2016QK067)

通信作者: 宣玲, E-mail: 17893466@qq.com

要手段^[4]。新活素(重组人脑利钠肽, recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)是一种人工合成的多肽类内源性激素,具有扩张血管、降低心脏前后负荷、显著改善患者血流动力学障碍等作用^[5]。新活素治疗急性心力衰竭在临床上已取得良好的效果,但是对于老年顽固性心力衰竭治疗却鲜有报道。本研究拟探讨新活素对老年顽固性心力衰竭临床疗效和不良反应的影响,以为老年顽固性心力衰竭治疗提供参考与借鉴。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2015年3月—2017年2月在蚌埠市第二人民医院心内科住院治疗的顽固性心力衰竭老年患者94例为研究对象,排除对新活素成分过敏和患有心源性休克或低血压患者,排除肥厚性/限制性心肌病、先天性心脏病、肾脏、脾、肺以及癌症等严重疾病患者。根据随机数字表法将患者分为观察组和对照组,观察组共47例,其中男性30例,女性17例,年龄在61~82岁,平均年龄(68.2±6.1)岁,其中NYHA分级Ⅲ级21例,Ⅳ级26例;对照组共47例,其中男性27例,女性20例,年龄在61~84岁,平均年龄(69.2±7.1)岁,其中NYHA分级Ⅲ级25例,Ⅳ级22例。2组患者年龄、性别、病程等基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),符合纳入标准。本研究所有患者均签署知情同意书,并经医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 对照组采用心力衰竭常规治疗方案,给予多巴胺或洋地黄类强心剂、血管紧张素抑制剂类药物、呋塞米利尿剂等药物治疗。观察组在对照组治疗基础上,给予患者新活素(成都诺迪康生物制药有限公司生产冻干重组人脑利钠肽)治疗,给药方式:首次负荷剂量为1.5 μg/kg,静脉滴注后以0.007 5 μg/(kg·min)匀速泵入患者体内,维持24 h,微量泵静脉推注期间密切监测血压和心电等。

1.3 观察指标 观察患者治疗前后临床症状、体征和心功能改善情况,检测用药前和用药7 d后患者血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、左室舒张末期内径(LVEDd)、射血分数、心率等参数。LVEF采用美国GE公司的V7彩色多普勒超声诊断仪,NT-proBNP采用深圳微点免疫荧光分析仪及其配套试剂进行检测。

1.4 疗效判定 疗效判定标准,显效:经治疗后患者临床症状显著改善,心衰得到基本控制,心功能改善≥2级,肺部湿啰音减弱或消失,胸闷乏力、呼吸困难、心悸等心衰症状消失;有效:临床症状有一定程度改善,肺部湿啰音减弱,心功能改善情况介于1级和2级之间;无效:患者症状体征无改善,心功能无改善或恶

化^[6]。总有效率=(显效数+有效数)/患者总数×100%。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件对所纳入的全部实验数据进行统计分析,计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验比较组间差异,配对 t 检验比较组内差异,计数资料使用百分率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗后有效率比较 经不同治疗方案治疗7 d后,2组患者临床体征均有明显改善,观察组患者治疗总有效率为87.2%,对照组总有效率为53.2%,观察组治疗总有效率显著高于对照组($\chi^2=5.411, P=0.007$),差异具有统计学意义,见表1。

表1 2组顽固性心力衰竭老年患者治疗后临床疗效比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效[例(%)]
观察组	47	28	13	6	41(87.2)
对照组	47	16	9	22	25(53.2)

注:2组总有效率相比, $\chi^2=5.411, P=0.007$ 。

2.2 2组患者治疗前后 NT-proBNP 值比较 与治疗前相比,2组老年顽固性心力衰竭患者经不同药物治疗后 NT-proBNP 值显著降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);与治疗后对照组相比,观察组 NT-proBNP 值降低幅度明显大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 2组顽固性心力衰竭老年患者治疗前后 NT-proBNP 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	47	7 367.91±2 157.72	2 235.45±548.47	15.923	<0.001
对照组	47	7 417.42±2 234.11	3 752.44±728.16	13.295	<0.001
t 值		0.411	7.962		
P 值		0.791	<0.001		

2.3 2组患者治疗前后 LVEF 值比较 2组患者 LVEDd 与 LVEF 在治疗前相比无统计学差异(均 $P>0.05$);经药物治疗后,2组患者 LVEF 显著升高,与对照组相比,观察组 LVEF 升高更显著,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);LVEDd 治疗前后变化不显著,见表3。

2.4 2组患者治疗前后心率值比较 2组患者在治疗后心率均显著下降,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);与治疗后对照组相比,观察组心率下降更显著,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 2组患者治疗期间不良反应 治疗期间,观察组患者出现低血压症状1例,对照组患者中出现低血压1例,低血钾1例,经过调整用药剂量后症状消失,继续用药。在此剂量治疗期间,2组均未发生肝肾功能不全等严重不良反应,不良反应率在2组患者中比较

差异无统计学意义($\chi^2 = 1.055, P = 0.304$)。

表3 2组顽固性心力衰竭老年患者治疗前后LVEF值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEDd(mm)		t值	P值	LVEF(%)		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	47	64.11 ± 6.92	62.72 ± 6.67	1.590	0.101	51.96 ± 3.55	60.25 ± 4.37	7.293	<0.001
对照组	47	65.22 ± 6.71	64.11 ± 7.02	0.752	0.512	53.77 ± 3.01	56.02 ± 3.55	2.953	0.017
t值		0.611	1.912			1.833	5.789		
P值		0.679	0.221			0.091	<0.001		

表4 2组顽固性心力衰竭老年患者治疗前后心率比较($\bar{x} \pm s$, 次/min)

组别	例数	治疗前	治疗后	t值	P值
观察组	47	123.22 ± 14.14	87.17 ± 17.12	9.720	<0.001
对照组	47	127.11 ± 13.92	117.35 ± 16.94	1.982	0.037
t值		0.447	8.172		
P值		0.691	<0.001		

3 讨论

心力衰竭是各种心血管病发展至晚期或终末期的主要表现,随着心血管疾病发病率与缺血性心脏病患者生存率的不断提高,心力衰竭已成为老年患者住院的一大主要原因。心力衰竭作为一种恶化进展性疾病,早期诊断、早期治疗非常关键,在心衰初步诊断后,既往患者5年生存率为50%,10年生存率仅为10%,即使在应用血管紧张素转换酶抑制剂后患者生存率得到一定改善,但是心衰患者总体长期死亡率仍居高不下^[7]。此外,心力衰竭患者需要长期服药,费用高昂,而且预后较差,给患者家庭与社会带来沉重负担。因此,在2016年中国国际心力衰竭大会暨中国医师协会心力衰竭专业委员会第一届学术年会上,众多专家一致建议应该对心力衰竭进行早期识别,重点防控,重视心血管危险因素和日常防治工作。

随着近年来对心脏衰竭病理学的深入研究,神经内分泌因子逐渐引起人们重视。新活素是一种典型的神经内分泌因子,其可以促进尿液排泄,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统,阻止急性心肌梗死向恶性循环方向的演变^[8]。此外,新活素还可以扩张冠状动脉,改善心肌缺血状态下的血液供应以及显著减少心肌耗氧量^[9]。研究显示,外源新活素能够迅速缓解心肌梗死,改善患者心力衰竭,显著降低患者收缩压,降低心率,提高血氧饱和度^[10]。因此,新活素在2001年被美国食品药品监督管理局批准为治疗急性心力衰竭的药物,2005年在国内被批准上市,2008年在国内启动多中心四期临床,结果表明新活素能够显著改善心衰患者呼吸困难,且不良反应率低^[11]。

在本研究中,对照组采用常规治疗心力衰竭方案,使用多巴胺或洋地黄类强心剂、血管紧张素抑制剂类药物、呋塞米利尿剂等药物进行治疗,而观察组是在对照组用药基础上联合使用新活素,2组患者在给予药

物治疗7d后,所有患者临床症状均显著改善,心衰得到基本控制,心功能明显改善,肺部湿啰音减弱或消失,部分心衰症状消失,且观察组心衰改善率显著高于对照组。观察组经新活素治疗后,患者NT-proBNP值显著降低,说明患者心力衰竭病情得到缓解或明显改善;静脉输注新活素后,观察组LVEF值明显升高,说明新活素能够减轻心脏负担,改善患者心功能;此外,新活素治疗后患者心率显著降低,同时不影响LVEDd。在洪浩敏关于新活素对高龄慢性心力衰竭患者临床疗效的研究中,同样发现新活素可以显著降低高龄患者血浆NT-proBNP水平和提高LVEF值,治疗总有效率得到提高^[12]。

低血压是国内外静脉输注新活素的常见不良反应,同时,新活素还可能引发头痛、恶心、室性心动过速和血清肌酐升高等不良反应。本组在治疗过程中,共有2例患者出现低血压症状,其可能是由于去甲肾上腺素受到抑制和扩血管机制有关,因此在临床使用时应严格按照药物说明书配置药物,熟练掌握药物配伍禁忌,准确执行医嘱,密切注意观察患者用药后反应和体征,确保患者安全用药。

以上结果说明新活素治疗老年顽固性心力衰竭能够明显改善患者心衰临床症状和心功能,显著降低血清氨基末端脑钠肽前体水平,提高左室射血分值,降低患者心率,同时无明显药物不良反应。因此,新活素能够为老年顽固性心力衰竭患者提供有效治疗,安全可行,值得推广。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 3-10.
- [2] Whellan DJ, Goodlin SJ, Dickinson MG, et al. End-of-life care in patients with heart failure[J]. J Card Fail, 2014, 20(2): 121-134.
- [3] Sharma K, Hill T, Grams M, et al. Outcomes and Worsening Renal Function in Patients Hospitalized With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(10): 1534-1540.
- [4] Quiros-Ganga PL, Remon-Rodriguez C, TejucaMarengo M, et al. Peritoneal dialysis allows successful cardiac transplantation in patients with refractory heart failure[J]. Nefrologia, 2015, 35(1): 121-124.
- [5] Lv MY, Deng SL, Long XF. Retraction. rhBNP therapy can improve clinical outcomes and reduce in-hospital mortality compared with dobutamine in heart failure patients: a meta-analysis[J]. Brit J Phar-

- macol, 2016, 81(1):174-186.
- [6] 王萍, 苏增锋, 张颖. 左室射血分数保留心力衰竭老年患者血清胱抑素 C 表达及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(7): 681-683.
- [7] 杨曼, 石磊. 新活素的临床应用进展[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(2): 23-25.
- [8] 张跃君, 刘英姿, 张辉. 新活素治疗急性化学物中毒性心肌损伤合并心力衰竭的临床观察[J]. 中国实用医药, 2017, 12(22): 117-118.
- [9] Thihalolipavan S, Morin DP. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Update 2015[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2015, 58(2): 126-135.
- [10] 宋书田, 王玉通, 周岳梧. 重组人脑钠肽的应用进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(8): 1013-1015.
- [11] 康锐. 尼可地尔治疗射血分数正常的心力衰竭的疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2017, 38(2): 66-71.
- [12] Xu H, Wang B, Meng Q, et al. Effectiveness and safety of recombinant human brain natriuretic peptide in the treatment of acute myocardial infarction in elderly in combination with cardiac failure[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(3): 540-544.
- [13] Huang FY, Huang BT, Tsao JY, et al. The influence of age on the clinical implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome[J]. Intern Emerg Med, 2016, 11(8): 1077-1086.
- [14] 重组人脑利钠肽多中心研究协作组. 重组人脑利钠肽治疗心力衰竭安全性和疗效的开放性随机对照多中心临床研究[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(4): 305-308.
- [15] 洪浩敏, 陈松深, 邱浩强. 新活素对高龄慢性心力衰竭患者血浆 NT-proBNP 及 LEVF 的影响[J]. 河北医学, 2015, 21(7): 1061-1064.
- [16] 邹子扬, 陈金良, 孔令恩, 等. 新活素两种不同给药方法治疗急性左心衰竭的短期疗效前瞻性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(5): 584-587.
- (本文编辑: 季群) 收稿日期: 2018-01-18

(上接第 1056 页)

发机制目前尚不清楚。

OSAHS 是具有一定潜在危险的发病率较高的疾患^[20]。有研究^[21]发现, 严重血管不良事件的发生率 PA 患者 (22.6%) 显著高于原发性高血压患者 (12.7%)。而本研究显示伴 PA 的 OSAHS 患者血压水平更高。研究^[22]表明, 对改善 OSAHS 患者的治疗依从性规范化治疗更有效。因此, 只有加强对 OSAHS 患者中 PA 的筛查, 并针对这一特殊人群早期发现, 正确诊断、规范化治疗, 才能更好地改善此类继发性高血压患者的预后。

参考文献

- [1] 李南方, 史超, 李娟, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征降低原发性醛固酮增多症患者的醛固酮肾素活性比值[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(3): 242-245.
- [2] 邓先柱, 刘滨, 李悦. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与高血压的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2014, 35(2): 230-233.
- [3] 盛红宇, 李南方, 孔剑琼. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压的诊治进展[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(6): 589-593.
- [4] 耿小晶, 董军, 梁颖, 等. 原发性醛固酮增多症分子机制的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(24): 4679-4684.
- [5] 何权瀛, 王莞尔. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(4): 398-405.
- [6] 中华医学会内分泌学会肾上腺学组. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3): 188-195.
- [7] 王梦卉, 张瑜, 骆秦, 等. 高血压合并糖尿病住院患者原发性醛固酮增多症的筛查及随访[J]. 中华诊断学电子杂志, 2017, 5(2): 93-97.
- [8] 黄素兰, 匡泽民, 陈国军, 等. 原发性醛固酮增多症靶器官损害的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(9): 765-767.
- [9] Rossi GP, Dalla Ca A. Clinical management of primary aldosteronism: 2013 practical recommendations of the Italian Society of Hypertension (SIIA)[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2014, 21(1): 71-75.
- [10] 陈婧, 毛晓明. 内分泌性高血压诊治进展[J]. 临床荟萃, 2014, 29(2): 225-230.
- [11] Liu G, Yin GS, Tang J, et al. Endothelial dysfunction in patients with primary aldosteronism; a biomarker of target organ damage[J]. J Hum Hypertens, 2014, 28(12): 711-715.
- [12] 李南方, 木拉力别克. 2013 ERS/ESH 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与高血压患者管理建议介绍[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(10): 41-43.
- [13] 于逢春, 周正宏. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与高血压之间关系的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2013, 8(9): 729-734.
- [14] 梁家正, 李黎明, 汤坤龙, 等. 143 例原发性醛固酮增多症临床分析[J]. 天津医科大学学报, 2016, 22(1): 47-50.
- [15] 张炜, 张征, 徐尔理, 等. 功能性肾上腺皮质腺瘤患者代谢综合征的患病情况[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(6): 582-585.
- [16] 朱翠颜, 林健才. 原发性醛固酮患者代谢综合征患病状况分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16(4): 539-541.
- [17] Kirsch T, Beese M, Wyss K, et al. Aldosterone modulates endothelial permeability and endothelial nitric oxide synthase activity by rearrangement of the actin cytoskeleton[J]. Hypertension, 2013, 61(2): 501-508.
- [18] 杨震, 邓洁, 王煜. 高血压与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的关系[J]. 医学综述, 2013, 19(9): 1663-1666.
- [19] Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update[J]. Hypertension, 2014, 63(2): 203-209.
- [20] 张莹, 刘晖, 叶红. Epworth 嗜睡量表评估阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征病情的价值[J]. 广西医学, 2013, 35(12): 1659-1660.
- [21] 郑华. 原发性醛固酮增多症的诊疗进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2014(9): 841-845.
- [22] 盛红宇, 姚晓光, 木拉力别克, 等. 短期持续正压通气治疗对不同性别 OSAHS 合并高血压患者降压疗效的比较[J]. 中华全科医学, 2016, 14(1): 9-11.
- (本文编辑: 陈子康) 收稿日期: 2017-02-11