

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 16. 022

# 重组人脑利钠肽治疗对 AMI 心力衰竭患者心功能及血清指标的影响

王莉丽<sup>1,2</sup>, 李付强<sup>2</sup>, 杜佩珊<sup>2</sup>, 张景鑫<sup>2</sup>

(河北省张家口市第一医院:1. 医管处;2. 心内科 075000)

**摘 要:****目的** 探讨应用重组人脑利钠肽治疗对急性心肌梗死(AMI)心力衰竭患者心功能及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(AngⅡ)、肾素活性(PRA)、血清醛缩酶(ALD)、N 端前脑钠肽(NT-ProBNP)的影响。**方法** 选取 2014 年 2 月至 2017 年 2 月该院收治的 92 例 AMI 心力衰竭患者作为研究对象,随机分为观察组(46 例)和对照组(46 例)。两组患者入院后均给予常规治疗,对照组在常规治疗基础上给予硝酸甘油静脉注射,首次负荷剂量 10 μg/min,最大剂量≤100 μg/min,静脉持续泵入 24 h。观察组在常规治疗基础上静脉注射重组人脑利钠肽,首次负荷剂量 1.5 μg/kg,90 s 内均速静脉注射,以 0.007 5 μg/(kg·min),持续静脉注射 3 h;根据血压及血流动力学变化情况,调整剂量 0.015~0.030 μg/(kg·min),静脉持续泵入 21 h。比较两组患者治疗前后心功能左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)水平,hs-CRP、AngⅡ、PRA、ALD、NT-proBNP、肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)水平变化情况;观察两组患者不良反应发生情况,并记录不良事件发生情况。**结果** 治疗后观察组 LVEF 明显高于对照组,LV-EDV、LVESV 明显低于对照组( $t=4.179, 8.465, 5.668, P<0.001$ );观察组 hs-CRP、AngⅡ、PRA、ALD、NT-proBNP、E、NE 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗过程中发生恶心、头痛、腹胀、低血压不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.408, P=0.523$ )。随访 6 个月,观察组再发心力衰竭、心室纤颤、心动过速、心源性死亡不良事件发生率明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** AMI 心力衰竭患者应用重组人脑利钠肽治疗有效改善心室功能,促进循环内分泌系统功能恢复,安全性高,值得临床推广应用。

**关键词:**急性心肌梗死; 心力衰竭; 重组人脑利钠肽; 心功能

**中图法分类号:**R540.4

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2018)16-2435-04

## Effect of recombinant human brain natriuretic peptide treatment on cardiac function and related serum index in AMI heart failure patients

WANG Lili<sup>1,2</sup>, LI Fuqiang<sup>2</sup>, DU Peishan<sup>2</sup>, ZHANG Jingxin<sup>2</sup>

(1. Department of Medical Management; 2. Department of Cardiology, First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of recombinant human brain natriuretic peptide treatment on cardiac function and serum hypersensitive C reactive protein (hs-CRP), angiotensin receptor blockers Ⅱ (AngⅡ), renin activity (PRA), aldolase (ALD), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) levels in patients with acute myocardial infarction (AMI) heart failure. **Methods** Totally 92 cases of patients with AMI heart failure were selected, which were treated in hospital from February 2014 to February 2017, and were divided into the observation group (46 cases) and control group (46 cases). All patients were administered conventional treatment, besides, control group were treated with nitroglycerin (intravenous injection, the first load dose 10 μg/min, the maximum dose ≤100 μg/min, intravenous continuous pumped 24 h), while the patients of observation group were treated with recombinant human brain natriuretic peptide [initial dose of 1.5 μg/kg, 90 s intravascular intravenous injection at a constant rate, and then 0.007 5 μg/(kg·min) intravenous continuous injection of 3 h; according to blood pressure and hemodynamic changes, adjust the dose from 0.015 to 0.030 μg/(kg·min) continuous intravenous 21 h]. Compared with the adverse reactions and changes of the cardiac function LVEF, LVEDV, LVESV levels, hs-CRP, AngⅡ, PRA, ALD, NT-proBNP, E, NE levels of two groups before and after treatment and recorded adverse events. **Results** After the appropriate treatment, the LVEF level of the observation group was significantly higher than those control group, while LV-EDV, LVESV levels of the observation group were significantly lower than control group ( $t=4.179, 8.465,$

5.668,  $P < 0.001$ ). The hs-CRP, Ang II, PRA, ALD, NT-proBNP, E, NE levels of the observation group were lower than control group and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidences of nausea, headache, bloating, low blood pressure and other adverse reactions occurred with two groups had no statistically significance ( $\chi^2 = 0.408$ ;  $P = 0.523$ ). After 6 months of follow-up, the recurrence of heart failure, ventricular fibrillation, tachycardia, cardiac death and other adverse events in observation group were statistically significant lower than the control group ( $\chi^2 = 6.183, 4.099, 4.656, 6.718$ ;  $P = 0.013, 0.043, 0.031, 0.009$ ). **Conclusion** AMI heart failure patients are effectively improved the ventricular function, promoted the recovery of circulating endocrine system function with recombinant human brain natriuretic peptide treatment, which has higher safety and should be applied extensively in clinic.

**Key words:** acute myocardial infarction; heart failure; recombinant human brain natriuretic peptide; heart function

急性心肌梗死(AMI)主要指冠状动脉急性闭塞进而导致血流中断,引发心肌局部缺血性坏死,对心脏结构功能造成破坏的急性病理性损伤,是诱发心力衰竭的主要原因<sup>[1]</sup>。该病具有起病急,病死率极高的特点。AMI患者因部分心肌缺血坏死,血流动力学异常,致使心肌收缩力降低,心输出量难以满足机体代谢要求,进而出现体循环、肺循环淤血;同时激活交感神经、肾素-血管紧张素-醛固酮系统,进一步加重心力衰竭程度<sup>[2]</sup>。临床研究证实,AMI患者常常发生心室重构及血流动力学异常,导致内分泌系统紊乱<sup>[3]</sup>。临床上通常采用扩张血管、利尿、吸氧、抗凝等常规治疗方法,在一定程度上缓解临床症状,但对于心功能及内分泌水平改善效果往往不佳。重组人脑利钠肽为基因重组提炼的一种高纯度冻干制剂,临床研究显示,重组人脑利钠肽能够调节、阻止心力衰竭患者病理生理过程<sup>[4]</sup>。本研究进一步研究采用重组人脑利钠肽治疗AMI心力衰竭患者,分析对心功能及超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(AngⅡ)、肾素活性(PRA)、血清醛缩酶(ALD)、N端前脑钠肽(NT-ProBNP)的影响,以期为临床治疗提供借鉴,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2014年2月至2017年2月本院收治的92例AMI心力衰竭患者作为研究对象,心电图均显示相应导联ST抬高大于或等于0.2 mV。按照随机数字表法,将研究对象分为观察组(46例)和对照组(46例)。观察组男27例,女19例;年龄57~81岁,平均(74.8±6.1)岁;体质指数(BMI)22.3~27.5 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.4±3.1) kg/m<sup>2</sup>; Grace评分(159.82±46.29)分;心功能Killip分级:Ⅱ级14例,Ⅲ级12例,Ⅳ级20例;合并疾病:高血压34例,高脂血症12例,糖尿病15例。对照组男29例,女17例;年龄54~80岁,平均(76.8±5.6)岁;BMI 22.5~27.2 kg/m<sup>2</sup>,平均(25.4±3.0) kg/m<sup>2</sup>; Grace评分(162.43±48.54)分;心功能Killip分级:Ⅱ级11例,Ⅲ级16例,Ⅳ级19例;合并疾病:高血压33例,高脂

血症14例,糖尿病17例。两组患者性别、年龄、BMI、Grace评分、心功能Killip分级、合并疾病等基线资料比较,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** 纳入标准:(1)入选患者均符合中华医学会心血管分会修订的AMI诊断标准<sup>[5]</sup>,心电图相应导联ST抬高大于或等于0.2 mV,缺血性持续性胸痛大于或等于30 min,肌酸磷酸激酶(CK-MB)在正常上限值2倍以上,肌钙蛋白(TnI)呈阳性;(2)心功能不全,心功能Killip分级Ⅱ~Ⅳ级;(3)经心电图、冠状动脉造影检查证实AMI心力衰竭;(4)取得患者及家属同意,并签署知情同意书;(5)经医院伦理委员会审核并批准。排除标准:(1)严重肝肾功能不全者;(2)近1个月内行手术治疗或严重外伤史;(3)伴有消化道出血倾向或出血性脑卒中者;(4)合并全身系统性疾病者;(5)对研究药物过敏或有血管扩张剂禁忌证。

**1.3 方法** 两组患者入院后均给予抗凝、抗血小板聚集、降脂、利尿、血管紧张素转化酶抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂等常规治疗,禁用多巴胺、洋地黄、米力农等正性肌力调节药物,并进行相应的溶栓、介入治疗。对照组在常规治疗基础上给予硝酸甘油(北京益民药业有限公司,生产批号20150126)静脉注射,首次负荷剂量10  $\mu$ g/min,若收缩压(SBP)≥85 mm Hg,平均压≥65 mm Hg,增至1  $\mu$ g/min,最大剂量≤100  $\mu$ g/min,静脉持续泵入24 h。观察组在常规治疗基础上静脉注射重组人脑利钠肽(成都诺迪康生物制药有限公司,生产批号20150113),首次负荷剂量1.5  $\mu$ g/kg,90 s内均速静脉注射,以0.007 5  $\mu$ g/(kg·min),持续静脉注射3 h;根据血压及血流动力学变化情况,若SBP≥85 mm Hg,平均压≥65.85 mm Hg,调整剂量0.015~0.030  $\mu$ g/(kg·min),静脉持续泵入21 h。

**1.4 观察指标** 采用Philips Sonos超声心动仪检测左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(LV-EDV)、左室收缩末期容积(LVESV)。两组患者分别于治疗前后采集肘静脉血5 mL,置于抗凝管中,采用湘仪离心机仪器有限公司生产台式低速离心机

L400,以 3 000 r/min 高速离心 10 min,分离上层血清,标记患者编号、组别及时间,置于-70 ℃冰箱内保存,备用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 hs-CRP,放射免疫分析法检测 AngⅡ、PRA、ALD;免疫荧光法检测检测血清 NT-proBNP,ELISA 检测肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)试剂盒均购自于武汉博士德生物制剂有限公司,相关操作参照说明书执行。观察两组患者治疗过程中不良反应发生情况,随访 6 个月,并记录不良事件发生情况。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计学软件包对数据进行处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用成组  $t$  检验,治疗前后采用配对  $t$  检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;等级资料采用非参数秩和检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 两组患者治疗前后心功能水平变化情况** 治疗后两组患者 LVEF 明显提高,LVEDV、LVESV 明显

降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后观察组 LVEF 明显高于对照组,LVEDV、LVESV 明显低于对照组,差异均有统计学意义( $t=4.179、8.456、5.668,P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后心功能水平变化情况( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | <i>n</i> | 时间  | LVEF(%)    | LVEDV(mL)   | LVESV(mL)  |
|-----|----------|-----|------------|-------------|------------|
| 观察组 | 46       | 治疗前 | 44.5±4.2   | 156.7±6.1   | 96.2±6.5   |
|     |          | 治疗后 | 52.1±3.8*△ | 118.3±7.3*△ | 65.4±5.7*△ |
| 对照组 | 46       | 治疗前 | 45.1±3.9   | 158.3±5.8   | 95.1±6.8   |
|     |          | 治疗后 | 48.7±4.0*  | 130.5±6.5*  | 72.5±6.3*  |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,△ $P<0.05$

**2.2 两组患者治疗前后 hs-CRP、AngⅡ、PRA、ALD、NT-proBNP 水平变化情况** 治疗后两组患者 hs-CRP、AngⅡ、PRA、ALD、NT-proBNP 明显降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后与对照组比较,观察组 hs-CRP、AngⅡ、PRA、ALD、NT-proBNP 明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 hs-CRP、AngⅡ、PRA、ALD、NT-proBNP 比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | <i>n</i> | 时间  | hs-CRP( $\mu\text{g/mL}$ ) | AngⅡ( $\text{pg/mL}$ ) | PRA( $\text{pg/mL}$ ) | ALD( $\text{pg/mL}$ ) | NT-proBNP( $\text{pg/mL}$ ) |
|-----|----------|-----|----------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 观察组 | 46       | 治疗前 | 3.54±0.15                  | 85.43±20.51            | 453.53±50.64          | 191.38±70.71          | 2 783.38±338.94             |
|     |          | 治疗后 | 3.11±0.14*△                | 37.41±17.55*△          | 284.59±41.62*△        | 101.63±56.35*△        | 788.85±153.27*△             |
| 对照组 | 46       | 治疗前 | 3.51±0.13                  | 86.13±24.73            | 456.41±51.83          | 188.52±76.38          | 2 806.26±370.18             |
|     |          | 治疗后 | 3.27±0.12*                 | 65.76±26.33*           | 311.72±42.74*         | 125.84±58.77*         | 1 375.45±201.64*            |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,△ $P<0.05$

**2.3 两组患者治疗前后 E、NE 水平变化情况** 治疗后两组患者 E、NE 水平明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后与对照组比较,观察组 E、NE 水平明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 E、NE 水平变化情况( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | <i>n</i> | 时段  | E( $\text{pg/mL}$ ) | NE( $\text{ng/mL}$ ) |
|-----|----------|-----|---------------------|----------------------|
| 观察组 | 46       | 治疗前 | 1 105.37±243.41     | 14.82±6.24           |
|     |          | 治疗后 | 293.71±67.42*△      | 9.18±4.93*△          |
| 对照组 | 46       | 治疗前 | 1 082.28±258.26     | 14.91±6.33           |
|     |          | 治疗后 | 654.52±78.49*       | 11.16±5.02*          |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,△ $P<0.05$

**2.4 两组患者不良反应及随访不良事件发生情况** 观察组治疗过程中发生恶心 4 例、头痛 3 例、腹胀 7 例、低血压 1 例,不良反应发生率为 32.6%;对照组发生恶心 6 例、头痛 3 例、腹胀 6 例、低血压 2 例,不良反应发生率为 36.9%;两组间不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.408,P=0.523$ )。随访 6 个月,观察组再发心力衰竭、心室纤颤、心动过速、心源性死亡不良事件发生率明显低于对照组,差异有统计

学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者随访 6 个月后不良事件发生情况[ $n(\%)$ ]

| 组别       | <i>n</i> | 再发心力衰竭  | 心室纤颤   | 心动过速    | 心源性死亡  |
|----------|----------|---------|--------|---------|--------|
| 观察组      | 46       | 1(2.2)  | 1(2.2) | 2(4.4)  | 0(0.0) |
| 对照组      | 46       | 5(10.9) | 4(8.7) | 6(13.0) | 3(6.5) |
| $\chi^2$ |          | 6.183   | 4.099  | 4.656   | 6.718  |
| $P$      |          | 0.013   | 0.043  | 0.031   | 0.009  |

3 讨 论

心力衰竭是临床常见的心血管疾病,易于反复发作,具有较高病死率。临床调查显示,在心血管疾病中,心力衰竭住院率达 21%,病死率将近 40%<sup>[6]</sup>。AMI 为心力衰竭的主要诱因,可引发缺血性心肌收缩功能障碍,导致血流动力学、心脏结构、神经内分泌异常,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统,导致恶性循环。江建良等<sup>[7]</sup>研究证实,肾素-血管紧张素-醛固酮与交感神经系统激活在心室重构及心力衰竭生理病理过程中发挥出重要作用。肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活增大心脏负荷,刺激多种生长因子诱导非梗死区心肌代偿性肥厚,醛固酮促进心肌胶原蛋白合成,导致 AMI 患者心室重构,降低心肌组

织钾浓度,增大心律失常发生的可能性<sup>[8]</sup>。此外,由于交感神经系统激活会导致心脏  $\beta_1$ -肾上腺受体密度降低,减弱心肌细胞收缩性,导致心肌功能降低与凋亡,诱发放射性心动过速,进一步加重心功能不全<sup>[9]</sup>。

重组人脑利钠肽为基因重组 B 型尿钠肽,属于新一代治疗心力衰竭药物,与内源性 B 型尿钠肽具有相同的氨基酸排序、空间结构及生物活性,能拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经系统活性,松弛血管平滑肌细胞,扩张外周血管,促进钠的排泄,减轻心脏前后负荷。何喜民等<sup>[10]</sup>研究证实,重组人脑利钠肽可纠正心力衰竭患者血流动力学紊乱、缓解呼吸困难、肺水肿等临床症状,改善患者心功能。

本研究结果发现,观察组 LVEF 明显高于对照组,LVEDV、LVESV 明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),表明重组人脑利钠肽可扩张冠状动脉血管,减轻肺循环阻力,增加心肌组织弹性,提高心脏血流灌注,抑制心室重构,这与王小燕等<sup>[11]</sup>研究结论相一致。长期神经内分泌系统激活导致 Ang II、PRA、ALD 异常增高,引发血管及心脏靶器官发生继发性损伤,加速心室重构,促使心功能持续恶化。有研究指出,hs-CRP 水平升高,增大 AMI 患者心肌氧耗,介导冠状动脉内皮功能障碍,提高游离脂肪酸水平,加重心肌缺氧与心室重构<sup>[12]</sup>。NT-proBNP 是由心室肌细胞分泌合成多肽,无生物活性,在心脏超负荷运转,刺激心室细胞 proBNP 基因转录合成 mRNA,进入血液形成 NT-proBNP<sup>[13]</sup>。本研究结果还发现,观察组 hs-CRP、Ang II、PRA、ALD、NT-proBNP 明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明重组人脑利钠肽可有效清除自由基,纠正高钾血症与低钠血症,减轻心肌细胞膜脂质过氧化,改善心功能,促进内分泌系统恢复,洗倩等<sup>[14]</sup>研究亦证实。此外,观察组 E、NE 水平明显低于对照组,表明重组人脑利钠肽能够调节血管活性,降低 E、NE,这与国内文献<sup>[15]</sup>报道相符。安全性方面,两组患者治疗期间发生恶心、头痛、腹胀、低血压等不良反应比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。随访 6 个月中,观察组不良事件发生率明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明重组人脑利钠肽安全性好,有利患者预后。

综上所述,AMI 心力衰竭患者应用重组人脑利钠肽可提高心功能,促进循环内分泌系统功能恢复,安全性好,值得临床推广应用。

## 参考文献

[1] ZHANG T,ZHAO L L,CAO X,et al. Bioinformatics analysis of time series gene expression in left ventricle (LV) with acute myocardial infarction (AMI)[J]. Gene, 2014,543(2):259-267.

[2] MORKEDAL B,VATTEN L J,ROMUNDSTAD P R,et al. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway[J]. J Am Coll Cardiol,2014,63(11):1071-1078.

[3] REGNAULT V,LAGRANGE J,PIZARD A,et al. Opposite predictive value of pulse pressure and aortic pulse wave velocity on heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: insights from an eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study(EPHESUS) substudy[J]. Hypertension, 2014, 63 (1):105-111.

[4] 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.

[5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,《中国循环杂志》编辑委员会,等. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2001,29(12):710-725.

[6] KALOGERAKOS P D,HASSOULAS J,LADOPOULOS V S,et al. Beyond heart transplantation: potentials and problems of the shape memory alloy fibers in the treatment of heart failure[J]. ASAIO J,2014,60(3):263-268.

[7] 江建良,项丽,李晖,等. 室壁运动积分与左室射血分数对急性心肌梗死后心力衰竭的预测[J]. 实用医学杂志,2017,33(1):104-107.

[8] 黄国鹏,安素. N 末端 B 型利钠肽原对老年心力衰竭临床应用价值的研究[J]. 中国循环杂志,2014,29(9):698-701.

[9] 吴强,陈晓英. 老年急性前壁心肌梗死急诊介入治疗患者住院期间心力衰竭的影响因素[J]. 中国老年学杂志,2015,35(9):2389-2390.

[10] 何喜民,陈林,张云波,等. 缺血性心肌病不同类型心力衰竭患者冠状动脉 SYNTAX 积分比较[J]. 中国急救医学,2015,35(12):1092-1096.

[11] 王小燕,马富华. 重组人脑利钠肽治疗急性失代偿性心力衰竭的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(35):4977-4979.

[12] LOUROS N N,ICONOMIDOU V A,TSIOLAKI P L,et al. An N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (NT-proANP) 'aggregation-prone' segment involved in isolated atrial amyloidosis[J]. FEBS Lett,2014,588(1):52-57.

[13] 汪雁博,傅向华,谷新顺,等. 静脉应用重组人脑利钠肽对急性失代偿性心力衰竭患者肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,37(6):1368-1371.

[14] 洗倩,黄瑞娜,吴铿,等. 厄贝沙坦联合重组人脑利钠肽治疗充血性心力衰竭的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(8):592-594.

[15] 张海珍,李翠莲. 重组人脑利钠肽治疗急性失代偿性心力衰竭的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 重庆医学,2016,45(34):4850-4851.