

冻干重组人脑利钠肽治疗慢性心力衰竭的疗效

李建华 白彩艳 陈莹恩

(新乡医学院第一附属医院, 河南 新乡 453100)

[摘要] **目的:** 探讨冻干重组人脑利钠肽治疗慢性心力衰竭的疗效, 并分析其作用机制。**方法:** 选择2020年2月至2021年2月来新乡医学院第一附属医院接受诊治的108例慢性心力衰竭患者进行研究。采用双色球法将患者分为两组, 各54例。对照组行常规治疗, 观察组在对照组基础上加以冻干重组人脑利钠肽治疗。比较两组患者的临床疗效、心功能指标、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)、半乳糖凝集素3(Gal-3)及不良反应发生率。**结果:** 治疗后, 观察组患者的总有效率为92.60%, 高于对照组的77.78%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者的心功能指标均较治疗前改善, 观察组患者心房内径、左心室收缩末径及左心室舒张末径均低于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者的sST2、Gal-3均低于治疗前, 观察组患者sST2、Gal-3均低于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗期间的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 慢性心力衰竭患者在常规治疗的基础上加以冻干重组人脑利钠肽治疗, 疗效较单纯常规治疗更好, 其作用机制可能与冻干重组人脑利钠肽能改善心功能指标, 降低sST2、Gal-3水平有关。

[关键词] 慢性心力衰竭; 冻干重组人脑利钠肽; 生长刺激表达基因2蛋白; 半乳糖凝集素3

[中图分类号] R 541.6 **[文献标识码]** B

Efficacy of Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide in the Treatment of Chronic Heart Failure

LI Jian-hua, BAI Cai-yan, CHEN Ying-en

(The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Henan Xinxiang 453100)

(Abstract) **Objective** To investigate the efficacy of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide in the treatment of chronic heart failure and analyze its mechanism. **Methods** A total of 108 patients with chronic heart failure who were admitted to the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from February 2020 to February 2021 were selected for this study. The patients were divided into two groups with 54 cases in each group by double chromosphere method. The control group received routine treatment, and the observation group was treated with freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide on the basis of control group. Clinical efficacy, cardiac function indexes, soluble growth stimulation expresses the gene 2 protein (sST2), galactose agglutinin 3 (Gal-3) and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 92.60%, higher than 77.78% of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Cardiac function indexes in the two groups were improved compared with before treatment, and atrial inner diameter, left ventricular end-systolic diameter and left ventricular end-diastolic diameter in the observation group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). sST2 and Gal-3 in the two groups were lower than those before treatment, and sST2 and Gal-3 in the observation group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Chronic heart failure patients treated with freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide on the basis of conventional treatment have better curative effect than conventional treatment alone. Its mechanism of action may be related to that freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide can improve cardiac function indexes and reduce sST2, Gal-3 level.

(Keywords) Chronic heart failure; Lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide; sST2; Gal-3

[收稿日期] 2022-02-23

[作者简介] 李建华, 男, 主治医师, 主要研究方向是心力衰竭的诊断与治疗。

心力衰竭是因心肌梗死、血流动力负荷过重、炎症等原因所引起心室泵血后充盈功能低下的综合征，主要以呼吸困难、体液潴留、乏力为表现，该病为心血管疾病的终末期表现^[1]。过去对于心力衰竭的治疗主要采用血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体拮抗剂及醛固酮受体拮抗剂为主，虽然上述药物对心力衰竭的治疗均可取得一定进展，但仍有不少患者在心力衰竭治疗的 5 年内死亡^[2-3]。冻干重组人脑利钠肽是在 E.coli 在培育菌株的基础上进行基因重组后的人工合成的内源性肽类，结构与人体心室肌形成的内源性多肽相同，且具有相同的生物活性，可以发挥相同的效力^[4-6]。近年，新乡医学院第一附属医院将冻干重组人脑利钠肽用于慢性心力衰竭的治疗，取得了满意的结果，但其机制尚不明确，故笔者旨在通过分析冻干重组人脑利钠肽对慢性心力衰竭患者可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2) 及半乳糖凝集素 3 (galectin 3, Gal-3) 的影响，探究该药治疗慢性心力衰竭的机制，详情如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 2 月至 2021 年 2 月来新乡医学院第一附属医院接受诊治的 108 例慢性心力衰竭患者进行研究。采用双色球法将患者分为两组，各 54 例。其中对照组男 32 例，女 22 例；年龄 45~69 岁，平均 (60.72 ± 17.18) 岁；体质指数 (body mass index, BMI) 18.85~24.93 kg·m⁻²，平均 (22.71 ± 3.93) kg·m⁻²；原发病：冠心病 32 例，扩张性心肌病 15 例，其他类型心脏病 7 例；纽约心脏病协会 (New York heart association, NYHA) 心功能分级：II 级 10 例，III 级 12 例，IV 级 32 例。观察组男 33 例，女 21 例；年龄 45~68 岁，平均 (60.81 ± 18.37) 岁；BMI 18.17~24.85 kg·m⁻²，平均 (21.78 ± 4.17) kg·m⁻²；原发病：冠心病 34 例，扩张性心肌病 16 例，其他类型心脏病 4 例；NYHA 心功能分级：II 级 10 例，III 级 12 例，IV 级 32 例。两组患者的一般资料比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1) 符合《慢性心力衰竭基层诊疗指南 (实践版·2019)》^[7] 的诊断标准；(2) 年龄在 18 岁及以上，70 岁以下；(3) 患者神志清醒，可配合治疗及检查；(4) 知情同意本研究。

1.1.2 排除标准 (1) 对治疗药物过敏者；(2) 心脏衰竭急性失代偿期的患者；(3) 有症状性低血压病史者；(4) 合并有血管神经性水肿的患者；(5) 合并胆汁淤积及胆汁性肝硬化的患者。

1.2 方法

1.2.1 对照组 视病情给予常规的吸氧，地高辛片 (赛诺菲 (杭州) 制药有限公司，国药准字 H33021738)，口服，0.25 mg·次⁻¹，1 次·d⁻¹；氢氯噻嗪片 (山东仁和堂药业有限公司，国药准字 H37020788)，口服，25 mg·次⁻¹，2 次·d⁻¹；琥珀酸美托洛尔缓释片 (阿斯利康制药有限公司，国药准字 J20150044)，口服，47.5 mg·次⁻¹，1 次·d⁻¹，持续 7 d。

1.2.2 观察组 在对照组基础上加以冻干重组人脑利钠肽 (成都诺迪康生物制药有限公司，国药准字 S20050033)，以 5% 葡萄糖注射液稀释，以 1.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 为负荷剂量进行静脉冲击治疗，再以 0.0075 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 为维持剂量持续静脉滴注，持续 7 d。

1.3 评价指标

比较两组患者的临床疗效、心功能指标、sST2、Gal-3 及不良反应。

1.3.1 临床疗效评价标准 显效：呼吸困难、双肺湿性啰音、浮肿等心力衰竭临床表现消失，尿量增加，NYHA 心功能等级改善 2 个等级及以上，左心房内径、左心室收缩末径等心功能指标较治疗前改善 50% 及以上；有效：心力衰竭临床表现有所好转，NYHA 心功能等级改善 1 个等级，左心房内径、左心室收缩末径等心功能指标较治疗前改善不足 50%；无效：心力衰竭临床表现未见明显改善，部分患者病情加重，左心房内径、左心室收缩末径等心功能指标未见改善甚至加重^[8]。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.3.2 心功能指标 在治疗前 1 d 及疗程结束后由同一组医师采用飞利浦公司生产的 IE33 型心脏超声仪对患者左心房内径、左心室收缩末径及左心室舒张末径等进行检测。

1.3.3 sST2、Gal-3 治疗前 1 d 及疗程结束后取患者外周静脉血 2 mL，以 3000 r·min⁻¹，离心半径 15 cm，离心 15 min 后分取血清，以酶联免疫吸附法对 sST2、Gal-3 水平进行检测，试剂盒均购于北京四正柏生物科技有限公司。

1.3.4 不良反应 记录并比较两组患者治疗期间不良反应发生情况，主要包括：低血压，干咳，高钾血症等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后，观察组患者的总有效率为 92.60%，高于对

照组的 77.78%，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 ($n = 54, n(\%)$)

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	22(40.74)	20(37.04)	12(22.22)	42(77.78)
观察组	31(57.41)	19(35.19)	4(7.40)	50(92.60) ^a

注：与对照组比较，^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后心功能指标比较

治疗前，两组患者心房内径、左心室收缩末径及左心室舒张末径比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，两组患者的心功能指标均较治疗前改善，观察组患者心房内径、左心室收缩末径及左心室舒张末径均低于对照组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后心功能指标比较 ($n = 54, \bar{x} \pm s, \text{mm}$)

组别	时间	心房内径	左心室收缩末径	左心室舒张末径
对照组	治疗前	44.73 ± 9.11	57.03 ± 11.78	67.92 ± 9.73
	治疗后	42.03 ± 6.61 ^b	53.85 ± 10.16 ^b	63.83 ± 8.11 ^b
观察组	治疗前	44.16 ± 9.04	56.81 ± 11.63	67.25 ± 9.51
	治疗后	38.62 ± 7.04 ^{bc}	50.03 ± 9.30 ^{bc}	60.25 ± 7.45 ^{bc}

注：与同组治疗前比较，^b $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^c $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后 sST2、Gal-3 比较

治疗前，两组患者 sST2、Gal-3 比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，两组患者的 sST2、Gal-3 均低于治疗前，观察组患者 sST2、Gal-3 均低于对照组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 sST2、Gal-3 比较 ($n = 54, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	sST2/pg · mL ⁻¹	Gal-3/ng · mL ⁻¹
对照组	治疗前	71.27 ± 8.21	9.31 ± 2.18
	治疗后	52.30 ± 11.25 ^d	5.33 ± 1.06 ^d
观察组	治疗前	71.31 ± 8.04	9.25 ± 2.09
	治疗后	41.85 ± 11.03 ^{de}	3.18 ± 0.81 ^{de}

注：sST2 一可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白；Gal-3 一半乳糖凝集素 3。

与同组治疗前比较，^d $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^e $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者治疗期间的不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 4。

表 2 两组患者不良反应发生情况比较 ($n = 54, \text{例}$)

组别	低血压	干咳	高钾血症	总发生 /n (%)
对照组	1	1	1	3(5.56)
观察组	2	2	0	4(7.41)

3 讨论

慢性心力衰竭为冠心病、扩张性心肌病等心血管疾

病的终末期表现，其病理生理机制复杂，目前尚未完全被阐释，普遍认为慢性心力衰竭有心肌代偿、心室重构、舒张力下降 3 个阶段^[9]。其中神经体液代偿机制与心力衰竭患者心肌代偿期有关，同时心力衰竭形成后的肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活所引起的交感神经系统由正常状态转入异常兴奋也是引起慢性心力衰竭的重要原因之一^[10]。对于慢性心力衰竭患者的治疗，目前主要以利尿剂、β受体阻滞剂、正性肌力药物作为基础治疗方案，培哚普利为血管紧张素转换酶抑制剂的一种，可通过减少血管紧张素 II 产生并抑制醛固酮的分泌而降低心脏负荷，达到预防、改善心肌重构的作用而常用于慢性心力衰竭的治疗^[11]。但上述药物组合对于部分慢性心力衰竭患者，特别是终末期患者的疗效有限，在接受治疗后仍有胸闷、气短、运动耐量下降等心力衰竭的表现，这主要与上述药物对于神经体液因素过度激活及心肌重构延缓作用不强有关^[12]。

本研究结果显示：观察组患者总有效率为 92.60%，高于对照组的 77.78%，且观察组患者心功能指标改善优于对照组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示常规治疗基础上使用冻干重组人脑利钠肽可有效提高慢性心力衰竭患者疗效，并可改善患者的性功能。冻干重组人脑利钠肽在国内外多个指南中被推荐用于心力衰竭的治疗，该药是利用大肠杆菌以重组脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 技术所合成，其治疗心力衰竭主要基于以下几方面的机制^[13]：(1) 促使人体排尿排钠，有效降低机体负荷量，增加肾小球滤过作用以此降低给肾脏压力；(2) 使得机体动脉、静脉的扩张达到均衡，有效缓解心脏负荷量，显著改善患者呼吸障碍及疲乏状况，同时不存在耐药性；(3) 与过度刺激神经内分泌系统致使心脏出现的毒性发生拮抗作用；(4) 使得心脏重塑功能得到有效的延缓，阻滞心肌增生肥厚和间质的纤维化进程，降低患者的死亡率；(5) 冻干重组人脑利钠肽与常规抗心力衰竭药物相比有个明显的优势，就是该药不存在正性心律与正性肌力之间的相互作用，对于心率无明显的作用，不会增加患者的心肌耗氧量，同时避免心律失常的发生而实现心肌保护的作用。同时考虑到慢性心力衰竭的发生与年龄呈现着明显的相关性，在对高龄患者用药时，为了避免血压的大幅度下降而无法耐受，有学者建议^[14]可不常规给予负荷剂量，本研究纳入的患者年龄均在 70 岁以下，因而仍根据药品说明书推荐给予符合剂量。

sST2 为可溶性生长激素表达因子蛋白的一种，其可通过抑制心肌细胞凋亡，预防心肌纤维化，阻滞心肌肥厚形成而缓解患者心室重构；Gal-3 则为 β-半乳糖苷结合蛋白的一种，其主要由心肌巨噬细胞分泌，正常情

况下其含量较低, 但当出现心肌损伤时可致其分泌量增加, Gal-3 水平的升高不仅提示心肌炎症反应, 其水平升高还可诱导心肌中成纤维细胞增殖及胶原蛋白沉积而引起心功能障碍^[15]。sST2 和 Gal-3 可用于心力衰竭患者病情严重程度评估及预后判断, 因此本研究选择 sST2 和 Gal-3 作为观察指标。本研究结果显示: 治疗后观察组患者 sST2、Gal-3 均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示冻干重组人脑利钠肽可通过降低 sST2 和 Gal-3 水平而治疗慢性心力衰竭, 至于其具体分子机制及作用靶点尚有待进一步深入研究。

综上所述, 常规治疗基础上加以冻干重组人脑利钠肽治疗较单纯使用常规治疗可有效提高慢性心力衰竭患者疗效, 其作用机制可能与改善心功能指标, 降低 sST2、Gal-3 水平有关。但因本研究为单中心研究, 样本量少且指标有限, 取得的结果可能存在一定偏倚, 在后续的研究中将增加样本量、增加指标进行进一步深入研究。

[参考文献]

- (1) 王凯, 李桂伟. 《2021 ACC 优化心力衰竭的治疗决策路径专家共识》解读 (J). 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(6): 644-648.
- (2) 张晶晶, 刘岩, 陈莹, 等. 中美欧心力衰竭相关指南和共识中患者自我管理的推荐意见及其比较 (J). 中华心血管病杂志, 2022, 50(4): 420-426.
- (3) Veenis JF, Brugts JJ. Remote monitoring of chronic heart failure patients: invasive versus non-invasive tools for optimising patient management (J). Netherlands Heart Journal, 2020, 28(1): 3-13.
- (4) 杜培俊. 冻干重组人脑利钠肽在急性心力衰竭治疗中的应用 (J). 中国药物与临床, 2020, 20(24): 4101-4102.
- (5) Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial (J). European journal of heart failure, 2020, 22(1): 126-135.
- (6) 雷莉, 刘积伦. 冻干重组人脑利钠肽辅助治疗老年急性失代偿期心力衰竭的临床疗效观察 (J). 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(1): 108-110.
- (7) 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性心力衰竭基层诊疗指南 (实践版·2019) (J). 中华全科医师杂志, 2019, 18(10): 948-956.
- (8) Omar M, Jensen J, Ali M, et al. Associations of empagliflozin with left ventricular volumes, mass, and function in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a substudy of the EMPEROR HF randomized clinical trial (J). JAMA cardiology, 2021, 6(7): 836-840.
- (9) 周京敏, 汪菁峰. 慢性心力衰竭的器械治疗及进展 (J). 内科理论与实践, 2020, 15(2): 65-70.
- (10) 成文堃, 赵明镜, 王蕾, 等. 心力衰竭底物代谢重构模式及其机制的研究进展 (J). 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5): 210-219.
- (11) 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 心脏再同步治疗慢性心力衰竭的中国专家共识 (2021 年修订版) (J). 中华心律失常学杂志, 2021, 25(6): 465-478.
- (12) 中国老年医学学会心电及心功能分会, 中国医师协会心血管内科分会, 中国心衰中心联盟专家委员会. 慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识 2022 (J). 中国循环杂志, 2022, 37(3): 215-225.
- (13) 丁文虹, 崔胜男, 扈春丽, 等. 冻干重组人脑利钠肽联合米力农治疗老年慢性肺心病合并心力衰竭的临床疗效 (J). 中国老年学杂志, 2022, 42(6): 1295-1298.
- (14) 胡敏锋, 陈凡, 罗文珊. 冻干重组人脑利钠肽持续小剂量泵入对慢性心力衰竭患者 NT-proBNP 的影响 (J). 黑龙江医药, 2017, 30(4): 786-787.
- (15) 张雪兰, 陈娟, 万曦, 等. 血清 Gal-3、NT-pro-BNP 及 hs-CRP 水平与慢性心力衰竭超声心动图指标的相关性研究 (J). 现代生物医学进展, 2020, 20(19): 3707-3710.