

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.03.005

❖ 临床研究 ❖

冻干重组人脑利钠肽联合呋塞米对难治性心力衰竭患者血流动力学、心肌损伤及肾功能的影响

张海霞, 王志娟, 尹宁宁

(河北燕达医院内科, 河北 三河 065201)

【摘要】目的: 探讨难治性心力衰竭 (RHF) 患者采用冻干重组人脑利钠肽联合呋塞米治疗, 对其血流动力学、心肌损伤及肾功能的影响。**方法:** 选择 200 例 RHF 患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为对照组 ($n = 113$) 和观察组 ($n = 87$)。两组均给予基础对症治疗, 对照组加用呋塞米治疗; 观察组在呋塞米治疗的基础上联合冻干重组人脑利钠肽治疗。比较两组患者治疗两周后的临床疗效、血流动力学参数、心肌损伤指标及肾功能指标。**结果:** 治疗两周后, 观察组患者治疗有效率高于对照组 ($P < 0.05$); 患者平均动脉压、中心静脉压等血流动力学参数, 血清氨基末端脑钠肽 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 T (cTnT) 等心肌损伤指标水平均下降, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (Scr) 均降低, 但两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 肾小球滤过率 (GFR) 升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 冻干重组人脑利钠肽联合呋塞米有利于提升 RHF 治疗效果, 改善血流动力学指标, 缓解心肌损伤, 保护肾功能。

【关键词】 冻干重组人脑利钠肽; 呋塞米; 难治性心力衰竭; 血流动力学; 心肌损伤; 肾功能

【中图分类号】 R541.6+1 **【文献标志码】** A

Effects of freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide combined with furosemide on hemodynamics, myocardial injury, and renal function in patients with refractory heart failure

ZHANG Hai-xia, WANG Zhi-juan, YIN Ning-ning

(Department of Cardiology, Hebei Yanda Hospital, Sanhe 065201, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide combined with furosemide on hemodynamics, myocardial injury and renal function in patients with refractory heart failure (RHF). **Methods:** 200 patients with RHF were divided into control group ($n = 113$) and observation group ($n = 87$) according to different treatment regimens. Both groups were given basic symptomatic treatment. The control group was treated with furosemide, and the observation group was treated with furosemide combined with lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide. The clinical efficacy, hemodynamic parameters, myocardial injury indexes and renal function indexes of the two groups were compared after 2 weeks of treatment. **Results:** After 2 weeks of treatment, the effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The hemodynamic parameters such as mean arterial pressure and central venous pressure, and the levels of myocardial injury indexes such as serum amino-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin T (cTnT) in the observation group were lower than those in the control group, and the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). Both groups of patients had lower levels of urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) compared to before treatment, but there was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The glomerular filtration rate (GFR) increased, and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide and furosemide is beneficial for enhancing the therapeutic effect of RHF, improving hemodynamic indicators, alleviating myocardial injury, and having a certain protective effect on renal function.

【Key words】 Freeze dried recombinant human brain natriuretic peptide; Furosemide; Refractory heart failure; Hemodynamics; Myocardial injury; Renal function

基金项目: 河北省自然科学基金 (H2020206072)

作者简介: 张海霞 (1985 -), 女, 主治医师。E-mail: yinningning2022@163.com

通讯作者: 尹宁宁。E-mail: 18003368400@163.com

难治性心力衰竭 (refractory heart failure, RHF) 是指在规范药物治疗和非药物治疗的基础上, 仍然出现明显的心力衰竭 (heart failure, HF) 症状和体征, 或者需要持续静脉给药或机械辅助装置来维持生命的一种严重的 HF 状态^[1-2]。RHF 是一种危重的心血管疾病, 预后差、死亡率高^[3], 其主要的特征是心脏泵血功能严重受损, 导致全身循环障碍, 出现低灌注和低灌注综合征, 如低血压、低尿量、肾功能不全、肝功能不全等^[4]。呋塞米是属于强效的利尿药, 主要用于治疗心脏、肝脏或肾脏疾病引起的水肿, 也可用于治疗高血压、高钾血症、高钙血症等^[5-6]。冻干重组人脑利钠肽为人工合成的 B 型利钠肽类似物, 能够通过扩血管, 降血压, 减少心脏工作负荷^[7]。呋塞米与冻干重组人脑利钠肽均是治疗 HF 的常见药物^[8-9], 但两者联合治疗的研究主要针对 HF 患者, 对于 RHF 患者的研究较少, 且观察指标主要集中在心功能方面。基于此, 本研究旨在探讨冻干重组人脑利钠肽联合呋塞米对 RHF 患者血流动力学、心肌损伤及肾功能的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月至 2023 年 10 月河北燕达医院收治的 200 例 RHF 患者为研究对象, 按照不同治

疗方案分为观察组 ($n=87$) 和对照组 ($n=113$)。对照组采用基础对症 + 呋塞米治疗; 观察组在此基础上联合冻干重组人脑利钠肽治疗。纳入标准: (1) 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[10] 中关于 RHF 的诊断标准; 接受了规范药物治疗 (如 ACE 抑制剂、ARB、 β 受体拮抗剂、利尿剂、醛固酮拮抗剂等) 仍不能得到有效的症状缓解, 且心衰症状反复发作, 高度限制的运动耐受度, 纽约心功能分级 (new york heart association, NYHA) 处于 III ~ IV 级; (2) 年龄 40 ~ 85 岁; (3) 签署知情同意书; (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 有严重的肝功能不全、出血性疾病、恶性肿瘤等合并症; (2) 有其他心脏功能病变; (3) 有过敏性体质或对研究药物过敏者; (4) 在入院前 1 周内使用过其他利尿剂或血管扩张剂。本研究已获医院伦理委员会批准。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

1.2 治疗方法

两组患者入院后均给予吸氧、监测生命体征、低脂饮食、低盐、低水限制等常规对症治疗。对照组口服呋塞米片, 起始剂量 20 ~ 40 mg, 1 次/d, 必要时可于 6 ~ 8 h 后追加 20 ~ 40 mg。观察组在此基础上加用冻干重组人脑利钠肽, 首次负荷剂量 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 滴注速度为 0.01 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 1 次/d。两组均连续治疗两周。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄 (岁)	性别		病程 (年)	体质量指数 (kg/m^2)	NYHA 分级	
		男	女			III 级	IV 级
对照组 ($n=113$)	68.14 \pm 8.22	64 (56.64)	49 (43.36)	5.26 \pm 2.60	23.50 \pm 2.67	51 (57.47)	62 (42.53)
观察组 ($n=87$)	67.69 \pm 7.50	50 (45.13)	37 (54.87)	5.19 \pm 2.44	23.81 \pm 2.49	40 (45.98)	47 (54.02)
t/χ^2 值	0.399		0.043	0.194	0.838		0.035
P 值	0.691		0.836	0.846	0.403		0.852

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 评估治疗两周后效果。显效: 呼吸急促、乏力、水肿等心衰症状消失, 心功能分级降低至 1 ~ 2 级, 能够进行中度体力活动; 有效: 心衰症状明显改善, 心功能分级降低至 1 级, 能够进行轻度体力活动; 无效: 心衰症状及心功能分级均无变化。总有效率 = (显效 + 有效) / 总数 \times 100%。

1.3.2 血流动力学参数 分别于治疗前、治疗两周后, 采用动脉穿刺测定平均动脉压, 采用深静脉置管测定中心静脉压。

1.3.3 心肌损伤指标 于治疗前、治疗两周后, 采用酶联免疫吸附法测定血清氨基末端脑钠肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、心

肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 水平。

1.3.4 肾功能指标 分别于治疗前、治疗两周后, 采用 ELISA 测定尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 水平。采用 LX20 全自动生化分析仪 (美国, 贝克曼) 测定患者血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 水平, 根据 MDRD 公式计算肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)。

1.4 统计学分析

本研究所得数据通过 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行独立样本 t 检验, 组内比较行配对样本 t 检验; 计数资料用 [$n(\%)$] 表示, 组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

对照组患者治疗有效率为 64.60%, 低于观察组的 80.46% ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗效果比较 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组 ($n=113$)	32(28.32)	41(36.28)	40(35.40)	73(64.60)
观察组 ($n=87$)	39(44.83)	31(35.63)	17(19.54)	70(80.46)
χ^2 值				6.066
P 值				0.014

2.2 两组患者血流动力学指标比较

治疗后,两组患者平均动脉压、中心静脉压均下降,且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者心肌损伤指标比较

治疗后,两组患者 NT-proBNP、cTnT 均降低,且观察组均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者肾功能指标比较

治疗后,两组患者 BUN、Scr 均降低,GFR 均升

高 ($P < 0.05$), 且观察组 GFR 高于对照组 ($P < 0.05$); 但两组患者 BUN、Scr 无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 3 两组患者平均动脉压、中心静脉压比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)

组别	平均动脉压		中心静脉压	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n=113$)	80.81 \pm 5.63	76.17 \pm 5.27 *	12.21 \pm 2.35	10.60 \pm 1.93 *
观察组 ($n=87$)	80.71 \pm 5.80	72.24 \pm 5.30 *	12.34 \pm 2.15	9.32 \pm 1.61 *
t 值	0.064	5.215	0.402	4.991
P 值	0.949	<0.001	0.688	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 4 两组患者 NT-proBNP、cTnT 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	NT-proBNP		cTnT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n=113$)	2 250.37 \pm 680.27	1 456.89 \pm 452.11 *	91.47 \pm 16.35	80.69 \pm 11.70 *
观察组 ($n=87$)	2 212.07 \pm 644.18	1 219.46 \pm 446.35 *	91.88 \pm 15.24	76.24 \pm 10.30 *
t 值	0.404	3.702	0.181	2.807
P 值	0.687	<0.001	0.857	0.005

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 5 两组患者肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BUN (mmol/L)		Scr (mmol/L)		GFR ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n=113$)	8.67 \pm 3.11	7.63 \pm 2.89 *	110.27 \pm 32.60	98.71 \pm 20.95 *	62.38 \pm 7.30	75.10 \pm 6.18 *
观察组 ($n=87$)	8.81 \pm 3.20	7.44 \pm 2.66 *	113.42 \pm 37.15	94.22 \pm 23.46 *	61.90 \pm 6.69	80.24 \pm 7.14 *
t 值	0.312	0.477	0.637	1.426	0.478	5.448
P 值	0.756	0.634	0.525	0.155	0.633	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

3 讨论

RHF 的主要病理机制是心脏的泵血功能障碍导致心输出量降低、血流动力学紊乱、心肌缺血缺氧、心肌细胞损伤和坏死,进而引起心肌重构和纤维化和心功能进一步恶化^[11]。同时,RHF 还会引起神经内分泌系统的激活,导致体液潴留、水钠代谢紊乱、血管收缩和外周阻力增加,加重心脏的负荷和损伤。此外,RHF 还会影响肾脏功能,导致肾血流量减少,GFR 降低,肾小管重吸收增加,肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的激活,形成恶性循环^[12-13]。RHF 的治疗难点包括如何平衡液体负荷和器官灌注、如何选择合适的利尿剂与剂量、如何避免或减轻利尿剂引起的不良反应等^[14]。呋塞米能通过抑制肾小管对钠和氯的重吸收而增加尿量、减轻体液潴留和水肿,且该药物具有良好的扩血管作

用,有利于降低心脏负担。研究^[15]指出,呋塞米的长期使用会导致患者产生对利尿效果的耐药性,因此需要配合其他药物以增强疗效,降低使用剂量。人脑利钠肽由心室内皮细胞分泌,能够模拟 BNP 的生理作用,抑制心肌细胞的增殖、分化和凋亡,抑制心肌纤维化和重构,具有保护心肌细胞的作用^[16]。

本研究中,对照组治疗效果不及观察组,且平均动脉压、中心静脉压、NT-proBNP、cTnT 水平均高于观察组,提示联合用药有利于治疗效果的提升,改善血流动力学指标,缓解心肌损伤。分析原因可能如下:呋塞米通过抑制肾脏近曲小管上升段的氯化钠转运来增加尿液分泌,从而增加尿量,促使多余体液排出,并减轻体内的液体负荷;对着尿量的增加,有助于降低血容量并降低心室舒张期压力(心前负荷),通过降低心前负荷间接起到降低心后负荷作用,减轻肺水肿和肺淤血等情况,从而减轻心脏工作

负荷并进一步缓解心衰症状;同时其具有血管扩张作用,用药后可在一定程度上降低血管阻力,也有助于减轻心脏负担并改善血流动力学。而本研究联合应用的冻干重组人脑利钠肽,可以与快速效应型的清脑利钠肽受体结合,激活细胞内的鸟苷酸环化酶,增加环磷酸鸟苷的水平,从而导致血管平滑肌细胞的扩张,从而降低末梢血管阻力,延缓心脏重塑,抑制心肌细胞、心纤维原细胞和血管平滑肌细胞的增殖、分化和纤维化,保护心肌结构和功能。Fang 等^[17]研究发现,采用重组人脑利钠肽治疗 HF,可提升临床疗效、改善心肌功能、缩短住院时间,且不会增加低血压、头痛、低心率以及肾功能不全等不良反应发生率。姜卓等^[18]指出,采用新活素注射液联合速尿治疗 RHF 效果显著,有利于改善患者心功能指标,与本文研究结论一致。本研究中,观察组患者治疗后 GFR 高于治疗前及对照组,提示联合用药有利于保护患者肾功能。分析原因可能为:呋塞米通过抑制肾小管的电解质重吸收,增加尿量和尿钠排泄,减少机体内液体滞留;而联合应用冻干重组人脑利钠肽可抑制交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活,增加尿量和尿钠排泄,二者联合使用可以降低利尿剂抵抗作用,保护肾功能,延缓肾损害进程。Zhang 等^[19]研究发现,早期应用重组人脑利钠肽可保护急性 HF 患者的肾功能,并降低造影剂诱导的肾损伤的发生风险。沈祥礼等^[20]以利尿剂抵抗 HF 患者为研究对象,发现重组人脑利钠肽具有提高利尿剂敏感性、缓解利尿剂抵抗的作用。

综上,冻干重组人脑利钠肽和呋塞米的联合应用,对于提高难治性心力衰竭的治疗效果,改善血流动力学参数以及减轻心肌损伤有利,且对肾脏功能也具有保护作用。因此,在临床实践中,该联合用药方案值得推广。

参考文献

[1] 成科,马丽,毛庆菊. 难治性心力衰竭药物治疗的研究进展[J]. 中国临床新医学,2023,16(8):864-869.
[2] Rose-Jones LJ. Heart failure: advanced refractory heart failure[J]. FP Essentials,2021,506:31-42.
[3] 张梦迪,赵志强,王贤良,等. 难治性心力衰竭治疗研究进展[J]. 医学研究杂志,2022,51(9):24-26.
[4] Aslan Kutsal D, Yıldırmürtük Ö, Sungur A, et al. Peritoneal dialysis for refractory heart failure: a single-center experience[J]. Therapeutic Apheresis and Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy,2022,26(5):

1007-1013.
[5] Dahiya G, Bensimhon D, Goodwin MM, et al. From oral to subcutaneous furosemide; the road to novel opportunities to manage congestion[J]. Structural Heart,2022,6(4):100076.
[6] McMahon BA, Chawla LS. The furosemide stress test: current use and future potential[J]. Renal Failure,2021,43(1):830-839.
[7] 谭雄,李金洁,赖应龙,等. 重组人脑利钠肽对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌自噬的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(17):2018-2022.
[8] 杨逸,顾寒英. 大剂量呋塞米持续静脉泵入对老年重度心力衰竭患者心功能的影响及疗效观察[J]. 贵州医药,2022,46(7):1038-1039.
[9] 杜梦琳,韩清华. 冻干重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭合并糖尿病的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(9):1638-1640.
[10] 王华,梁延春. 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.
[11] Cappannoli L, Scacciavillani R, Rocco E, et al. Cardiac contractility modulation for patient with refractory heart failure: an updated evidence-based review[J]. Heart Failure Reviews,2021,26(2):227-235.
[12] 沈青青,张欣欣,王计亮. 急性心力衰竭并发肾功能恶化患者血乳酸和 NT-proBNP 的表达及其对肾功能恶化的预测价值[J]. 中国医药导报,2022,19(26):62-66.
[13] Zhang M, Li J. Continuous renal replacement therapy for hypertension complicated by refractory heart failure: an analysis of safety and nursing highlights[J]. Computational and Mathematical Methods in Medicine,2022,2022:7951744.
[14] 王国盛,张新元. 难治性心力衰竭的中西医治疗研究进展[J]. 中国中医急症,2022,31(3):557-560.
[15] 唐茜,王玉,程景林. 替罗非班联合呋塞米对急性心肌梗死伴心力衰竭患者行急诊 PCI 后临床预后的影响[J]. 临床急诊杂志,2021,22(7):441-444.
[16] Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine[J]. International Journal of Molecular Sciences,2019,20(8):1820.
[17] Fang J, Zeng W. A meta-analysis of the clinical efficacy of rhBNP in treating patients with acute myocardial infarction and heart failure[J]. American Journal of Translational Research,2021,13(4):2410-2421.
[18] 姜卓,周洁,杨爱祥,等. 新活素注射液联合速尿治疗难治性心力衰竭疗效及对心功能血气指标和血清 NT-pro BNP PCT 水平的影响[J]. 河北医学,2023,29(3):402-406.
[19] Zhang YJ, Yin L, Li J. Protective effect of recombinant human brain natriuretic peptide against contrast-induced nephropathy in elderly acute myocardial infarction patients: a randomized controlled trial[J]. World Journal of Clinical Cases,2022,10(33):12221-12229.
[20] 沈祥礼,李岚,马骏,等. 重组人脑利钠肽对利尿剂抵抗的临床观察[J]. 临床心血管病杂志,2021,37(3):244-247.

(收稿日期:2023-11-11)

修回日期:2023-11-24)