

重组人脑利钠肽对利尿剂抵抗的临床观察

沈祥礼¹ 李岚¹ 马骏¹ 张保俭¹ 葛振嵘¹ 刘旭正¹ 祖丽比娅·艾萨¹ 何义¹ 姜述斌¹

[摘要] **目的:**探讨重组人脑利钠肽对利尿剂抵抗心力衰竭患者利尿剂抵抗的影响。**方法:**入选 112 例利尿剂抵抗心力衰竭患者,根据指南给予常规药物治疗,入组前 48 h 给予呋塞米 80 mg/d,但 24 h 尿量 $<0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。将患者分为对照组和治疗组,每组 56 例。对照组将呋塞米翻倍为 160 mg/d;治疗组继续给予呋塞米 80 mg/d,并联合重组人脑利钠肽负荷剂量后持续泵入 72 h。观察两组有效性指标:每日尿量,3 d 前后体重变化,3 d 前后呼吸困难评分变化。安全性指标:治疗组治疗前后收缩压、血肌酐、血 Na^+ 和血 K^+ 。**结果:**两组患者性别、年龄、体重、病程、左心室射血分数(LVEF)、估测肾小球滤过率(eGFR)、NYHA 心功能分级、合并疾病等基线资料均无统计学差异。治疗组每日尿量、体重减低值及呼吸困难评分提升值均较对照组增加(均 $P < 0.05$);治疗组中 8 例(14.3%)尿量、体重、呼吸困难评分治疗前后变化均不明显,疗效欠佳,对照组中 17 例(30%)患者疗效欠佳,两组疗效欠佳患者比例差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组患者治疗前后收缩压、血肌酐及 Na^+ 均无明显变化(均 $P > 0.05$),仅血 K^+ 有所降低($P < 0.05$)。**结论:**针对射血分数减低伴利尿剂抵抗的急性心力衰竭患者,重组人脑利钠肽能够提高利尿剂敏感性,缓解利尿剂抵抗,降低体重,改善呼吸困难,治疗过程安全。

[关键词] 心力衰竭;重组人脑利钠肽;利尿剂抵抗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.012

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Clinical observation of recombinant human brain natriuretic peptide to diuretics resistance

SHEN Xiangli LI Lan MA Jun ZHANG Baojian GE Zhenrong
LIU Xuzheng ZU Libiya · Aisa HE Yi JIANG Shubin

(Heart Center of Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliate to Xinjiang Medical University, Urumqi, 830000, China)

Corresponding author: JIANG Shubin, E-mail: 13565852840@139.com

Abstract Objective: To investigate the effect of recombinant human brain natriuretic peptide on diuretics resistance in patients with heart failure. **Methods:** One hundred and twelve heart failure patients with diuretics resistance were selected and given routine drug treatment according to the guidelines. Furosemide 80 mg/d was given 48 hours before admission, but the 24-hour urine volume was less than $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. All patients were divided into the control group and treatment group, with 56 cases in each group. Patients in the control group were treated with furosemide 160 mg/d. In contrast, patients in the treatment group were treated with furosemide 80 mg/d and recombinant human brain natriuretic peptide continuously pumped for 72 hours after the loading dose. Effectiveness and safety indexes were observed. Effective indexes included daily urine volume, body weight change, and dyspnea score before and after three days. Safety indexes had systolic blood pressure, serum creatinine, blood Na^+ , and blood K^+ before and after treatment in the treatment group. **Results:** There was no statistical difference in gender, age, weight, course of the disease, left ventricular ejection fraction(LVEF), estimated glomerular filtration rate(eGFR), NYHA classification, and comorbidities between the two groups. The daily urine volume, weight loss, and increased value of dyspnea score in the treatment group were higher than those in the control group(all $P < 0.05$). Eight cases(14.3%) in the treatment group had no significant urine volume changes, body weight and dyspnea scores before and after treatment. In comparison, 17 cases(30%) in the control group had poor curative effect. There was a significant difference in the proportion of patients with poor curative effect between the two groups($P < 0.05$). In the treatment group, there were no significant changes in systolic blood pressure, serum creatinine, and Na^+ before and after treatment(all $P > 0.05$), but blood K^+ decreased($P < 0.05$). **Conclusion:** For patients with acute heart failure with reduced ejection fraction and diuretics resistance, recombinant human brain natriuretic peptide can increase the sensitivity of diuretics, relieve diuretics resistance, reduce weight, improve dyspnea, and the treatment process is safe.

Key words heart failure; recombinant human brain natriuretic peptide; diuretic resistance

¹新疆医科大学附属中医医院心脏中心(乌鲁木齐,830000)
通信作者:姜述斌,E-mail:13565852840@139.com

心力衰竭(心衰)是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,病死率和再住院率居高不下。发达国家的心衰患病率为 1.5%~2.0%,≥70 岁人群患病率≥10%^[1]。近年来,我国心衰患病率、病死率逐渐增加,China-HF 研究^[2]显示,住院心衰患者的病死率为 4.1%。利尿剂是治疗心衰的基石,但是长期使用利尿剂容易产生利尿剂抵抗。近年来,越来越多的研究表明,利尿剂抵抗发生率可达 20%~35%,已经成为心衰治疗的最大障碍之一^[3]。本研究纳入利尿剂抵抗心衰患者 112 例,探讨重组人脑利钠肽对利尿剂抵抗的改变,有关结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2017 年 1 月—2019 年 12 月于新疆维吾尔自治区中医医院 CCU 住院的利尿剂抵抗心力衰竭患者 112 例,男 64 例,女 48 例;年龄 58~73 (63.3±11.2) 岁;左室射血分数(LVEF) 15%~30% 20 例、30%~40% 92 例;NYHA 心功能Ⅲ级 66 例,Ⅳ级 46 例;估测肾小球滤过率(eGFR) 30~45 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 18 例、45~70 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 94 例;合并扩张型心肌病(扩心病) 38 例,冠心病 49 例,风湿性心脏病(风心病) 2 例,心房颤动(房颤) 14 例,高血压 36 例;病程 4~7(5.20±1.30) 年。

纳入标准:LVEF<40%的心衰患者;符合利尿剂抵抗诊断标准;具备以下 1 项或多项者:①呼吸困难评分≤4 分(呼吸困难评分表参考欧洲心脏病学会急性心衰国际工作组的建议制定);②肺部湿啰音;③阵发性夜间呼吸困难;④端坐呼吸;⑤肝大或腹水;⑥颈静脉怒张;⑦肺水肿或胸水。排除标准:①急性冠状动脉综合征;②eGFR≤30 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹;③收缩压≤90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa);④全身感染;⑤血 K⁺<3.5 mmol/L;⑥参加其他临床试验。

心衰诊断标准采用《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[4]。利尿剂抵抗定义:每天静脉应用呋塞米剂量≥80 mg 或相当于上述呋塞米的日剂量仍不能达到合适的尿量(0.5~1.0 mL·kg⁻¹·h⁻¹)^[5-7]。

1.2 分组与治疗

两组患者均按心衰诊疗指南要求给予心衰常规药物治疗,包括应用利尿剂、强心药、血管扩张剂等,积极控制原发病,消除诱因。入组前 48 h 连续 2 d 给予呋塞米 80 mg/d,但 24 h 尿量<0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹。对照组给予呋塞米翻倍剂量 160 mg/d;治疗组继续给予呋塞米 80 mg/d,并联合重组人脑利钠肽 1.5 μg/kg 负荷量静推 5 min 后,以 0.0075 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 持续泵入 72 h。

1.3 观察指标

有效性指标:每日尿量,3 d 前后体重变化,3 d 前后呼吸困难评分变化。安全性指标:治疗组治疗前后收缩压、血肌酐、血 Na⁺ 与血 K⁺。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学处理。定量资料先进行正态性分布及方差齐性检验,若呈正态分布、方差齐,两组比较用配对 *t* 检验,方差不齐者进行秩和检验,检验水准 α=0.05,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

对照组与治疗组性别、年龄、体重、病程、呼吸困难评分、NYHA 心功能分级、合并疾病等均无统计学差异。见表 1。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Baseline data 例(%), $\bar{x}\pm s$

项目	对照组(56 例)	治疗组(56 例)	<i>P</i>
男:女	33:23	31:25	0.14
年龄/岁	63.40±7.80	62.50±8.40	0.56
体重/kg	68.20±4.40	67.30±5.60	0.25
病程/年	4.30±2.20	4.10±2.60	0.66
ACEI/ARB	52(92.9)	50(89.3)	0.21
β受体阻滞剂	48(85.7)	51(91.1)	0.16
醛固酮受体拮抗剂	46(82.1)	49(87.5)	0.13
LVEF			0.19
30%~40%	48(85.7)	44(98.6)	
15%~30%	8(14.3)	12(21.4)	
eGFR			0.12
≥45 mL·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹	49(87.5)	45(80.4)	
30~45 mL·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹	7(12.5)	11(19.6)	
NYHA 心功能分级			0.14
Ⅲ级	34(60.7)	32(57.1)	
Ⅳ级	22(39.3)	24(42.9)	
合并疾病			0.15
扩心病	20(35.7)	18(32.1)	
冠心病	23(41.1)	26(46.4)	0.13
风心病	1(1.8)	1(1.8)	0.5
房颤	8(14.3)	6(10.7)	0.19
高血压病	20(35.7)	16(28.6)	0.12

ACEI/ARB: 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂。

2.2 有效性指标比较

治疗组每日尿量均可达到 1400~1800 mL,对照组每日尿量仅 800~1000 mL,治疗组每日尿量较对照组显著增加(均 *P*<0.05)。见表 2。

治疗组治疗后体重较治疗前显著下降(*P*<

0.05);对照组治疗后体重无明显下降。对照组和治疗组治疗后呼吸困难评分均较治疗前显著上升,且治疗组提高值优于对照组(均 $P < 0.05$)。见表3。

两组共25例患者尿量、体重、呼吸困难评分治疗前后变化不明显,其eGFR为 $(33.1 \pm 2.9) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,LVEF为 $(22.5 \pm 4.8) \%$;其中治疗组8例(14.3%),对照组17例(30%),治疗组疗效欠佳患者比例显著低于对照组($P < 0.05$)。

2.3 安全性指标比较

对照组与治疗组治疗前后血压、血肌酐、血

Na^+ 水平差异均无统计学意义。治疗组治疗后血 K^+ 有所降低($P < 0.05$),其中9例患者血 K^+ 低于 3.5 mmol/L ,均给予口服补钾治疗。见表4。

表2 两组尿量比较

Table 2 The urine volume in the two groups

组别	mL, $\bar{x} \pm s$		
	第1日尿量	第2日尿量	第3日尿量
对照组(56例)	873.0 \pm 198.2	898.0 \pm 244.6	922.0 \pm 210.7
治疗组(56例)	1385.0 \pm 346.5	1340.0 \pm 303.5	1410.0 \pm 408.5
P	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组体重和呼吸困难评分比较

Table 3 Weight and dyspnea score in the two groups

指标	对照组(56例)		治疗组(56例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
	体重/kg	68.20 \pm 4.40	67.10 \pm 3.40	67.30 \pm 5.60
呼吸困难评分	2.65 \pm 1.76	4.76 \pm 2.42 ¹⁾	2.71 \pm 1.87	8.92 \pm 2.48 ¹⁾²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表4 两组治疗前后安全性指标比较

Table 4 Safety indexes before and after treatment in the two groups

指标	对照组(56例)		治疗组(56例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
	收缩压/mmHg	112.20 \pm 15.40	110.80 \pm 13.90	117.40 \pm 19.20
血肌酐/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	89.45 \pm 28.86	86.43 \pm 23.49	79.54 \pm 25.65	86.75 \pm 20.47
血 Na^+ / $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	134.60 \pm 4.89	135.40 \pm 4.67	136.10 \pm 4.34	134.40 \pm 5.31
血 K^+ / $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	4.22 \pm 0.42	4.31 \pm 0.59	4.09 \pm 0.61	3.81 \pm 0.89 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

心衰是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,利尿剂是治疗心衰的基石,但在临床上,无论短期或长期使用利尿剂,均有可能出现利尿效果不佳,即利尿剂抵抗。有研究表明利尿剂抵抗的发生率可达20%~35%^[5-7]。利尿剂抵抗的概念目前还没有统一的认识,通常认为,每天静脉应用呋塞米剂量 $\geq 80 \text{ mg}$ 或相当于上述呋塞米的日剂量仍不能达到合适的尿量($0.5 \sim 1.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)为利尿剂抵抗。也有部分学者认为,利尿剂抵抗是指在合适的利尿剂剂量下体质量减少不能达到 $0.5 \sim 1.0 \text{ kg/d}$ ^[5-7]。针对利尿剂反应不佳或利尿剂抵抗的心衰患者,通常采用增加利尿剂剂量、静脉注射加静脉维持或多种药物联合使用等多种方法^[8]。2018年中国心衰诊断和治疗指南推荐重组人脑利钠肽用于心衰治疗^[4]。目前重组人脑利钠肽已经广泛用于临床,但现有研究主要针对重组人脑利钠肽对顽固性心衰的治疗,针对利尿剂抵抗的报道较少见。

国外一项随机对照临床试验纳入238例急性

心衰伴肾功能不全住院患者,随机分为重组人脑利钠肽组(119例)与安慰剂组(119例),治疗72h之后结果显示重组人脑利钠肽不能改善利尿效果和增加肾灌注^[9]。而本研究结果显示,重组人脑利钠肽可以增加尿量,降低体重,改善呼吸困难。分析本研究与国外结论不一致原因考虑以下方面:首先本研究入组患者为急性心衰伴利尿剂抵抗,LVEF均 $< 40\%$,而国外研究重组人脑利钠肽组有38例(32%)LVEF $> 50\%$,LVEF $40\% \sim 50\%$ 的患者比例并未详述,可以肯定 $> 40\%$ 的患者比例会更高;其次,本研究治疗组患者中45例(80.4%)eGFR $> 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,11例(19.6%)eGFR为 $30 \sim 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,无eGFR $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者;国外研究中,重组人脑利钠肽组中65例(55%)eGFR $> 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,41例(34%)eGFR为 $30 \sim 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,13例(11%)eGFR $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。本研究纳入患者肾功能优于国外研究,可能影响了最

后的结果。

本研究显示,治疗组在给予重组人脑利钠肽的基础上,联合较少的利尿剂可以达到较好的利尿效果。重组人脑利钠肽通过扩张动脉和静脉,减低全身动静脉压力,尤其是扩张肾动脉,提高肾小球滤过率,减少肾素和醛固酮的分泌,抵制后叶加压素及交感神经保钠保水作用,从而缓解利尿剂抵抗,增加尿量。通过增加尿量排出,治疗组患者体重降低,肺内淤血水肿减轻,呼吸困难得到有效缓解。因此,重组人脑利钠肽可以迅速降低患者体重,缓解呼吸困难,治疗有效。

对照组和治疗组共 25 例患者尿量、体重、呼吸困难评分在治疗前后变化不明显,疗效欠佳,均改用其他治疗方式。入组患者 LVEF 低和(或)肾功能差可能是疗效不佳的原因之一。另外,利尿剂抵抗机制复杂,受利尿剂药效学及药物代谢动力学的改变、肾源性、药量到达作用部位变少、其他药物的影响等多方面因素影响,而本研究方案增加利尿剂使用剂量或联合重组人脑利钠肽可能只作用其中的机制之一,并不能涵盖利尿剂抵抗所有机制,致使部分患者疗效不佳。

本研究显示,重组人脑利钠肽不仅有效,而且很安全。两组治疗过程中均无全因死亡病例发生,治疗组治疗前后收缩压、血肌酐等指标无明显变化,血 Na^+ 尽管有下降趋势,但是没有统计学意义;血 K^+ 出现明显降低,主要原因可能是由于尿量增加,钾的排出增多,给予适量补钾后均恢复正常,未发生严重不良事件,其治疗过程是安全的。

综上所述,针对射血分数减低伴利尿剂抵抗的急性心衰患者,重组人脑利钠肽能够有效提高利尿剂敏感性,缓解利尿剂抵抗,降低体重,改善呼吸困难,治疗过程安全。

利益冲突:无

参考文献

- [1] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure[J]. *Heart*, 2007, 93(9): 1137-1146.
- [2] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: Results From the China Heart Failure (China-HF) Registry[J]. *J Card Fail*, 2017, 23(12): 868-875.
- [3] Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure[J]. *Am Heart J*, 2002, 144(1): 31-38.
- [4] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 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.
- [5] Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiology-based strategies to restoring diuretic efficacy[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(8): 611-622.
- [6] Iqbal J, Javaid MM. Diuretic resistance and its management[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2014, 75: C103-C107.
- [7] Shchekochikhin D, Al Ammary F, Lindenfeld JA, et al. Role of diuretics and ultrafiltration in congestive heart failure[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2013, 6(7): 851-866.
- [8] Pang PS, Cleland JG, Teerlink JR, et al. A proposal to standardize dyspnoea measurement in clinical trials of acute heart failure syndromes: the need for a uniform approach[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(6): 816-824.
- [9] Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial [J]. *JAMA*, 2013, 310(23): 2533-2543.

(收稿日期:2020-08-24;修回日期:2020-11-15)