



(扫描二维码查看原文)

## · 心力衰竭专题研究 ·

# 维生素 D 联合重组人脑利钠肽治疗慢性心力衰竭的临床疗效：一项前瞻性、随机、单盲研究

蔡昭和<sup>1</sup>, 林杰<sup>2</sup>, 许江涛<sup>1</sup>

**【摘要】** 背景 维生素 D 水平低下与多种心血管疾病的发生密切相关。但慢性心力衰竭 (CHF) 患者治疗期间采用维生素 D 辅助治疗能否有效改善其预后尚缺乏研究证据。目的 探讨维生素 D 联合重组人脑利钠肽 (rhBNP) 治疗 CHF 的临床疗效。方法 本研究为前瞻性、随机、单盲研究。选取 2018 年 1 月—2019 年 10 月宁德师范学院附属宁德市医院收治的 124 例 CHF 患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 62 例。在常规抗心力衰竭治疗基础上, 对照组患者给予注射用重组人脑利钠肽治疗, 观察组患者给予维生素 D 联合注射用重组人脑利钠肽治疗。比较两组患者 rhBNP 治疗后及随访 6 个月的临床疗效, 治疗前和 rhBNP 治疗后心功能指标 [包括左心室收缩末期腔内径 (LVESD)、左心室舒张末期腔内径 (LVEDD)、左心室射血分数 (LVEF) 及心排血量 (CO)] 及血清 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 T (cTnT)、C 反应蛋白 (CRP) 水平, 住院期间不良反应发生率、住院时间、院内死亡率及随访 6 个月生存率。结果 随访 6 个月观察组患者临床疗效优于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前及 rhBNP 治疗后 LVESD、LVEDD、LVEF、CO 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组患者 rhBNP 治疗后 LVESD、LVEDD 分别小于本组治疗前, LVEF、CO 分别高于本组治疗前 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前及 rhBNP 治疗后血清 NT-proBNP、cTnT、CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组患者 rhBNP 治疗后血清 NT-proBNP、cTnT、CRP 水平分别低于本组治疗前 ( $P < 0.05$ )。两组患者住院期间不良反应发生率、住院时间及院内死亡率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 随访 6 个月, 观察组患者生存率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论 rhBNP 能有效改善 CHF 患者心功能, 减轻心肌损伤及炎症反应; 而在 rhBNP 基础上辅助维生素 D 治疗可有效提高 CHF 患者近期临床疗效及生存率, 且未增加药物相关不良反应。

**【关键词】** 慢性心力衰竭; 维生素 D; 重组人脑利钠肽; 治疗结果

**【中图分类号】** R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.172

蔡昭和, 林杰, 许江涛. 维生素 D 联合重组人脑利钠肽治疗慢性心力衰竭的临床疗效: 一项前瞻性、随机、单盲研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (8): 6-11. [www.syxnf.net]

CAI Z H, LIN J, XU J T. Efficacy of vitamin D combined with recombinant human brain natriuretic peptide in the treatment of chronic heart failure: a prospective, randomized, single blind study [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (8): 6-11.

## Efficacy of Vitamin D Combined with Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide in the Treatment of Chronic Heart Failure: a Prospective, Randomized, Single Blind Study CAI Zhaohe<sup>1</sup>, LIN Jie<sup>2</sup>, XU Jiangtao<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Ningde Municipal Hospital of Ningde Normal University, Ningde 352100, China

2. Department of Cardiovascular, Ningde Municipal Hospital of Ningde Normal University, Ningde 352100, China

Corresponding author: XU Jiangtao, E-mail: xjt1916@sina.com

**【Abstract】** **Background** Low vitamin D levels are closely related to the occurrence of a variety of cardiovascular diseases. However, there is no evidence that vitamin D can effectively improve prognosis in patients with chronic heart failure (CHF). **Objective** To investigate the efficacy of vitamin D combined with recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) in the treatment of CHF. **Methods** This was a prospective, randomized, single blind study. A total of 124 patients with CHF admitted to Ningde Municipal Hospital of Ningde Normal University from January 2018 to October 2019 were selected as the research objects and randomly divided into observation group and control group by random number table method, 62 cases in each group. On the basis of conventional anti heart failure treatment, the control group was treated with rhBNP for injection, and the observation group was treated with rhBNP for injection combined with vitamin D. The clinical efficacy after rhBNP treatment and 6 months of follow-

1.352100 福建省宁德市, 宁德师范学院附属宁德市医院药学部 2.352100 福建省宁德市, 宁德师范学院附属宁德市医院心血管内科

通信作者: 许江涛, E-mail: xjt1916@sina.com

up, cardiac function indexes [left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF) and cardiac output (CO)], and serum levels of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin T (cTnT), C-reactive protein (CRP) before treatment and after rhBNP treatment, incidence rate of adverse reactions during hospitalization, hospitalization time, hospital mortality and survival rate 6 months of follow-up were compared between the two groups. **Results** The clinical effect of the observation group was better than that of the control group 6 months of follow-up ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in LVESD, LVEDD, LVEF and CO between the two groups before treatment and after rhBNP treatment ( $P > 0.05$ ); in the two groups, LVESD and LVEDD after rhBNP treatment were lower than those before treatment, LVEF and CO after rhBNP treatment were higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the serum levels of NT-proBNP, cTnT and CRP between the two groups before treatment and after rhBNP treatment ( $P > 0.05$ ); in the two groups, the serum levels of NT-proBNP, cTnT and CRP after rhBNP treatment were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the incidence rate of adverse reactions during hospitalization, hospitalization time, hospital mortality between the two groups ( $P > 0.05$ ); after 6 months of follow-up, the survival rate of the observation group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** rhBNP can effectively improve cardiac function, reduce myocardial injury and inflammatory reaction in patients with CHF; rhBNP combined with vitamin D can effectively improve the short-term clinical efficacy and survival rate of patients with CHF, and does not increase drug-related adverse reactions.

**【Key words】** Chronic heart failure; Vitamin D; Recombinant human brain natriuretic peptide; Treatment outcome

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是由各种原因 (如心肌病、炎症、心肌梗死等) 引起的心肌损伤, 其可导致心肌结构及功能改变, 最终引发心室泵血功能下降等临床综合征, 其主要临床表现为呼吸困难、喘憋, 严重者甚至发生心源性休克, 直接危及患者的生命安全<sup>[1-2]</sup>。目前, 临床上对于 CHF 的治疗以强心、利尿等对症治疗为主, 上述治疗虽可在一定程度上改善患者心功能, 但对心室重构的延缓作用极为有限。

重组人脑利钠肽 (recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP) 可通过扩张动脉、静脉而降低心脏前、后负荷, 此外其还可以抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS) 激活、排钠利尿, 故其已广泛用于心肌梗死、心力衰竭的临床治疗中, 以改善患者的心室收缩功能、延缓心室重构<sup>[3]</sup>。既往研究表明, rhBNP 不能降低心力衰竭患者 30 d 内再住院率及病死率<sup>[4]</sup>。陈洁等<sup>[5]</sup> 研究结果显示, 维生素 D 水平低下与多种心血管疾病 (如冠心病、心力衰竭等) 密切相关。但 CHF 患者治疗期间采用维生素 D 辅助治疗能否有效改善其预后尚缺乏研究证据。基于此, 本研究主要探讨了维生素 D 联合 rhBNP 治疗 CHF 的临床疗效, 旨在为 CHF 的治疗提供参考。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为前瞻性、随机、单盲研究。选取 2018 年 1 月—2019 年 10 月宁德师范学院附属宁德市医院收治的 124 例 CHF 患者作为研究对象, 均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》<sup>[6]</sup> 中的 CHF 诊断标准。采用随机数字表法将所有患者分为观察组和对照组, 每组 62 例。两组患者年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、收缩压、舒张压、病程、空腹血糖、三酰甘油、基础 25-羟维生素 D、基础疾病及纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 分级比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。本研究经宁德师范学院附属宁德市医院医学伦理委员会审

批同意 (批准文号: 2017017), 患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 年龄 25~75 岁; (2) NYHA 分级 III~IV 级; (3) 25-羟维生素 D 水平  $< 75 \text{ nmol/L}$ 。排除标准: (1) 合并严重神经、内分泌、呼吸、消化或泌尿系统疾病者; (2) 合并严重肝、肾功能不全或衰竭者; (3) 随访期间擅自增减药物者; (4) 转院或家属放弃治疗者; (5) 妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 方法 两组患者入院后均给予常规抗心力衰竭治疗, 包括吸氧及药物治疗, 其中药物治疗主要为洋地黄类强心剂 (地高辛  $0.125\sim 0.250 \text{ mg}$ , 1 次/d)、利尿剂 (呋塞米  $20\sim 40 \text{ mg}$ , 1 次/d)、血管紧张素转换酶抑制剂 (卡托普利  $6.25 \text{ mg}$ , 3 次/d)、醛固酮受体拮抗剂 (螺内酯  $10\sim 20 \text{ mg}$ , 1 次/d)。所有患者连续用药 2 周, 必要时给予无创呼吸机辅助呼吸。在此基础上, 对照组患者给予注射用重组人脑利钠肽 (成都诺迪康生物制药有限公司生产, 生产批号: 171028) 治疗, 初始剂量为  $1.5 \mu\text{g/kg}$ , 进行冲击治疗, 即 90 s 内静脉推注完毕, 之后以维持剂量  $0.0075 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  持续静脉泵注 72 h; 观察组患者给予维生素 D 联合注射用重组人脑利钠肽治疗, 注射用重组人脑利钠肽用法用量同对照组, 同时给予维生素 D 滴剂 (青岛双鲸药业股份有限公司生产, 生产批号: 171204) 治疗,  $400 \text{ U/次}$ , 2 次/d, 长期服用。

## 1.4 观察指标

1.4.1 主要观察指标 (1) 比较两组患者 rhBNP 治疗后及随访 6 个月的临床疗效, 显效: 患者临床症状基本消失, NYHA 分级改善  $\geq 2$  级; 有效: 患者临床症状有所缓解, NYHA 分级改善 1 级; 无效: 未达上述标准, 甚至死亡<sup>[7]</sup>。

(2) 采用彩色多普勒超声仪检测两组患者治疗前及 rhBNP 治疗后心功能指标, 包括左心室收缩末期内径 (left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 及心排量 (cardiac

表1 两组患者一般资料比较  
Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 (男/女)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	空腹血糖 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)
对照组	62	55.3 ± 4.1	36/26	23.9 ± 2.6	115 ± 12	81 ± 9	2.3 ± 0.5	5.4 ± 1.2
观察组	62	54.5 ± 5.4	30/32	23.6 ± 2.2	113 ± 11	82 ± 9	2.5 ± 1.0	5.6 ± 1.1
<i>t</i> ( $\chi^2$ ) 值		0.902	1.166 <sup>a</sup>	0.820	0.869	0.725	1.409	0.967
<i>P</i> 值		0.369	0.280	0.414	0.387	0.470	0.162	0.335

  

组别	三酰甘油 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	基础 25-羟 维生素 D ( $\bar{x} \pm s$ , nmol/L)	基础疾病 [ <i>n</i> (%) ]				NYHA 分级 [ <i>n</i> (%) ]	
			冠心病	高血压心脏病	扩张型心肌病	其他	Ⅲ级	Ⅳ级
对照组	1.3 ± 0.4	57.7 ± 10.4	18 (29.0)	20 (32.3)	11 (17.7)	13 (21.0)	31 (50.0)	31 (50.0)
观察组	1.4 ± 0.3	58.2 ± 8.5	23 (37.1)	16 (25.8)	13 (21.0)	10 (16.1)	36 (58.1)	26 (41.9)
<i>t</i> ( $\chi^2$ ) 值	1.575	0.293			0.670 <sup>a</sup>			0.812 <sup>a</sup>
<i>P</i> 值	0.118	0.770			0.375			0.368

注: BMI= 体质指数, NYHA= 纽约心脏病协会; <sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值; 1 mm Hg=0.133 kPa

output, CO)。(3) 抽取两组患者治疗前及 rhBNP 治疗后静脉血 2 份约 8 ml, 凝固后离心 (离心力  $50 \times g$ ) 10 min, 分离血清, 其中一份采用电化学发光法检测血清 N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 和心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 水平, 另外一份采用免疫散射比浊法检测血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平。NT-proBNP 和 cTnT 检测试剂盒由罗氏诊断产品(上海)有限公司提供; CRP 检测试剂盒由德国西门子医学诊断产品有限公司提供。

1.4.2 次要观察指标 (1) 比较两组患者住院期间不良反应发生情况, 包括低血压、恶心、头痛、血肌酐升高等。(2) 比较两组患者住院时间、院内死亡率及随访 6 个月生存率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以 *n* (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 等级资料比较采用秩和检验; 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者 rhBNP 治疗后和随访 6 个月临床疗效比较 rhBNP 治疗后两组患者临床疗效比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 随访 6 个月观察组患者临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

2.2 两组患者治疗前及 rhBNP 治疗后心功能指标比较 两组患者治疗前及 rhBNP 治疗后 LVESD、LVEDD、LVEF、CO 比

表2 两组患者 rhBNP 治疗后和随访 6 个月临床疗效比较 [ *n* (%) ]  
Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups after rhBNP treatment and 6 months of follow-up

组别	例数	rhBNP 治疗后			随访 6 个月		
		显效	有效	无效	显效	有效	无效
对照组	62	23 (37.1)	34 (54.8)	5 (8.1)	22 (35.5)	28 (45.2)	12 (19.4)
观察组	62	27 (43.6)	32 (51.6)	3 (4.8)	30 (48.4)	29 (46.8)	3 (4.8)
Z 值			0.881			6.648	
<i>P</i> 值			0.644			0.036	

注: rhBNP= 重组人脑利钠肽

较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组患者 rhBNP 治疗后 LVESD、LVEDD 分别小于本组治疗前, LVEF、CO 分别高于本组治疗前, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

2.3 两组患者治疗前及 rhBNP 治疗后血清 NT-proBNP、cTnT、CRP 水平比较 两组患者治疗前及 rhBNP 治疗后血清 NT-proBNP、cTnT、CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组患者 rhBNP 治疗后血清 NT-proBNP、cTnT、CRP 水平分别低于本组治疗前, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

2.4 两组患者住院期间不良反应发生率比较 观察组患者住院期间不良反应发生率为 12.9% (8/62), 对照组患者为 14.5% (9/62); 两组患者住院期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.068$ ,  $P=0.794$ ), 见表 5。

表3 两组患者治疗前及 rhBNP 治疗后心功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of cardiac function indexes between the two groups before treatment and after rhBNP treatment

组别	例数	LVESD (mm)		LVEDD (mm)		LVEF (%)		CO (L/min)	
		治疗前	rhBNP 治疗后	治疗前	rhBNP 治疗后	治疗前	rhBNP 治疗后	治疗前	rhBNP 治疗后
对照组	62	44.1 ± 2.8	38.3 ± 2.3 <sup>a</sup>	56.1 ± 3.7	47.8 ± 3.2 <sup>a</sup>	35.9 ± 5.0	45.0 ± 5.4 <sup>a</sup>	3.7 ± 0.9	4.5 ± 0.9 <sup>a</sup>
观察组	62	44.5 ± 2.8	38.0 ± 2.6 <sup>a</sup>	55.6 ± 3.6	46.9 ± 3.7 <sup>a</sup>	36.3 ± 4.3	45.7 ± 5.1 <sup>a</sup>	3.8 ± 0.8	4.6 ± 0.8 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.680	0.763	1.449	0.478	0.742	0.654	0.654	0.795
<i>P</i> 值		0.497	0.447	0.150	0.634	0.459	0.514	0.514	0.428

注: LVESD= 左心室收缩末期内径, LVEDD= 左心室舒张末期内径, LVEF= 左心室射血分数, CO= 心排血量; 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

表4 两组患者治疗前及 rhBNP 治疗后血清 NT-proBNP、cTnT、CRP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum levels of NT-proBNP, cTnT and CRP between the two groups before treatment and after rhBNP treatment

组别	例数	NT-proBNP (ng/L)		cTnT (ng/L)		CRP (mg/L)	
		治疗前	rhBNP 治疗后	治疗前	rhBNP 治疗后	治疗前	rhBNP 治疗后
对照组	62	4 799 ± 366	3 903 ± 251 <sup>a</sup>	33.4 ± 4.3	13.1 ± 3.7 <sup>a</sup>	21.8 ± 4.4	12.6 ± 3.6 <sup>a</sup>
观察组	62	4 849 ± 133	3 987 ± 275 <sup>a</sup>	32.4 ± 5.0	12.4 ± 3.5 <sup>a</sup>	22.2 ± 4.6	12.3 ± 3.2 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.011	1.776	1.194	1.082	0.495	0.490
<i>P</i> 值		0.314	0.078	0.235	0.281	0.622	0.625

注: NT-proBNP=N 末端脑钠肽前体, cTnT= 心肌肌钙蛋白 T, CRP=C 反应蛋白; 与本组治疗前比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05

表5 两组患者住院期间不良反应发生情况 [*n* (%) ]

Table 5 Incidence of adverse reactions of the two groups during hospitalization

组别	例数	低血压	恶心	头痛	血肌酐升高
对照组	62	6 (9.7)	1 (1.6)	0	2 (3.2)
观察组	62	5 (8.1)	2 (3.2)	1 (1.6)	0

2.5 两组患者住院时间、院内死亡率及随访 6 个月生存率比较 两组患者住院时间及院内死亡率比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05); 随访 6 个月, 两组均无脱落病例, 观察组患者生存率高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 6。

表6 两组患者住院时间、院内死亡率及随访 6 个月生存率比较

Table 6 Comparison of hospitalization time, hospital mortality and survival rate at 6 months of follow-up between the two groups

组别	例数	住院时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	院内死亡 [ <i>n</i> (%) ]	随访 6 个月生存 [ <i>n</i> (%) ]
对照组	62	17.25 ± 2.73	3 (4.8)	47 (75.8)
观察组	62	16.47 ± 2.05	2 (3.2)	58 (93.6)
$\chi^2$ ( <i>t</i> ) 值		1.799 <sup>a</sup>	0.208	7.521
<i>P</i> 值		0.074	0.648	0.006

注: <sup>a</sup>为 *t* 值

### 3 讨论

rhBNP 是通过基因重组技术制成的灭菌冻干粉针剂, 其与内源性脑钠肽具有相同的分子结构及构型, 其与利尿肽受体结合后可增加细胞内环磷酸鸟苷 (guanosine cyclophosphate, cGMP) 水平, 而 cGMP 又可同时扩张动脉、静脉, 有效减轻心脏前、后负荷, 进而改善心力衰竭患者各项临床症状; 此外, rhBNP 还对 RAAS 具有一定拮抗作用, 可减轻 RAAS 过度激活而产生的心脏毒性, 同时还可提高肾小球滤过率, 起到排钠利尿的作用<sup>[8-11]</sup>。

研究表明, CHF 患者伴有严重的心肌损伤及炎症反应, 而炎症反应又与多种炎症细胞的激活及炎症细胞因子的分泌等有关<sup>[12]</sup>。NT-proBNP、cTnT 是反映心肌损伤程度的常用指标, NT-proBNP 主要由心室分泌, 是含有 76 个氨基酸的多肽类心脏激素。与脑钠肽相比, 血浆 NT-proBNP 的  $t_{1/2}$  较长、浓度高、受外界影响小、个体差异较小等, 故临床通常将血浆 NT-proBNP 水平作为早期评估心肌损伤的主要标志物之一<sup>[13]</sup>。但需要注意的是, NT-proBNP 主要由肾脏排泄,

故肾功能不全或衰竭的患者存在 NT-proBNP 排泄受阻情况。cTnT 主要存在于心肌组织, 其诊断心肌损伤的灵敏度和特异性均较高, 其水平越高提示心肌损伤程度越严重<sup>[6, 14]</sup>。CRP 是炎症反应的敏感标志物, 心肌受损时机体炎症反应激活导致 CRP 等大量炎症因子分泌, 而 CRP 本身的致炎作用又可通过浸润、聚集等方式损伤心血管内皮细胞, 降低心肌血供, 通过激活补体进一步加重心肌损伤, 进而形成恶性循环<sup>[15]</sup>。GONG 等<sup>[16]</sup>研究表明, rhBNP 可增强细胞外基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 活性, 抑制心肌纤维化, 通过激活蛋白激酶途径而逆转心脏重塑。XU 等<sup>[17]</sup>研究结果显示, rhBNP 可明显改善心力衰竭患者临床症状, 缓解心功能恶化。本研究结果显示, 两组患者 rhBNP 治疗后 LVESD、LVEDD 分别小于本组治疗前, LVEF、CO 分别高于本组治疗前, 血清 NT-proBNP、cTnT、CRP 水平分别低于本组治疗前, 提示 rhBNP 能有效改善 CHF 患者心功能, 减轻心肌损伤及炎症反应, 与 LE 等<sup>[18]</sup>研究结果一致; 但本研究结果显示, 两组患者治疗前及 rhBNP 治疗后 LVESD、LVEDD、LVEF、CO 及血清 NT-proBNP、cTnT、CRP 水平比较差异无统计学意义, 表明与单纯 rhBNP 治疗相比, 维生素 D 联合 rhBNP 治疗对患者的的心功能、心肌损伤及炎症反应无明显影响, 究其原因可能与维生素 D 使用时间较短有关。

既往研究表明, 维生素 D 缺乏是导致心力衰竭的重要因素之一<sup>[19-20]</sup>。维生素 D 可激活三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 酶活性, 增加心肌细胞  $Ca^{2+}$  浓度, 进而增强心肌收缩力<sup>[21]</sup>; 此外, 维生素 D 还可以通过作用于免疫细胞的维生素 D 受体而下调促炎因子表达、上调抗炎因子表达, 故维生素 D 不足或低下后抗炎功能被抑制, 进而可加重心力衰竭患者心功能恶化<sup>[22]</sup>。贾静静等<sup>[23]</sup>研究结果显示, 长期外源性补充维生素 D 可有效改善心力衰竭患者心功能, 抑制心肌重构。本研究结果显示, 观察组患者随访 6 个月临床疗效优于对照组, 生存率高于对照组, 但两组患者住院时间和院内死亡率比较无统计学差异, 提示在 rhBNP 基础上辅助维生素 D 治疗可有效提高 CHF 患者近期临床疗效及生存率。本研究结果还显示, 两组患者住院期间不良反应发生率比较无统计学差异, 提示在 rhBNP 基础上辅助维生素 D 治疗并未增加药物相关不良反应。

综上所述, rhBNP 能有效改善 CHF 患者心功能, 减轻心肌损伤及炎症反应; 而在 rhBNP 基础上辅助维生素 D 治疗可有效提高 CHF 患者近期临床疗效及生存率, 且未增加药物相

关不良反应。但本研究为单中心研究，样本量较少，且随访6个月时未检测CHF患者心功能、心肌损伤及炎症反应指标，无法明确维生素D联合rhBNP对CHF患者心功能、心肌损伤及炎症反应的影响，这均有待扩大样本量、联合多中心、延长随访时间进一步证实。

作者贡献：许江涛进行文章的构思与设计，负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理；蔡昭和、林杰进行研究的实施与可行性分析，数据收集、整理、分析；蔡昭和、林杰、许江涛进行结果分析与解释；蔡昭和负责撰写、修订论文。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] 范晔, 张曼, 郑君君, 等. 大株红景天注射液联用单硝酸异山梨酯治疗顽固性心力衰竭疗效观察[J]. 中国药师, 2017, 20(12): 2190-2192. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.12.025.
- FAN Y, ZHANG M, ZHENG J J, et al. Efficacy observation of sofren injection combined with isosorbide mononitrate in the treatment of refractory heart failure [J]. China Pharmacist, 2017, 20(12): 2190-2192. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.12.025.
- [2] 王凯欢, 吴嘉瑞, 段笑娇, 等. 基于Meta分析的参芪扶正注射剂治疗慢性心力衰竭临床评价研究[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(1): 27-32, 62.
- WANG K H, WU J R, DUAN X J, et al. Meta-analysis on randomized controlled trials of Shenqi Fuzheng injection in the treatment of chronic heart failure [J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2018, 27(1): 27-32, 62.
- [3] MIAO Z L, HOU A J, ZANG H Y, et al. Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on the prognosis of patients with acute anterior myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a prospective, multi-center, randomized clinical trial [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(1): 54-63. DOI: 10.21037/jtd.2017.01.15.
- [4] PENG Y, WEI H. Role of recombinant human brain natriuretic peptide combined with sodium nitroprusside in improving quality of life and cardiac function in patients with acute heart failure [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(1): 261-268. DOI: 10.3892/etm.2020.8667.
- [5] 陈洁, 杨天贵, 付鹏, 等. 2型糖尿病患者血清维生素D水平与冠状动脉病变关系的临床研究[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(7): 664-668. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.07.008.
- CHEN J, YANG T G, FU P, et al. Clinical study of the relationship between serum vitamin D levels in type 2 diabetes patients and coronary artery lesions [J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34(7): 664-668. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.07.008.
- [6] 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.
- [7] 陈见红, 陈宇, 汪彪, 等. 高敏肌钙蛋白T在老年慢性心力衰竭与急性心肌梗死鉴别诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(5): 1150-1151. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.05.050.
- [8] NAKAGAWA H, MIZUNO Y, HARADA E, et al. Brain natriuretic peptide counteracting the renin-angiotensin-aldosterone system in accelerated malignant hypertension [J]. Am J Med Sci, 2016, 352(5): 534-539. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.08.001.
- [9] WANG Y, GU X, FAN W, et al. Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on renal function in patients with acute heart failure following myocardial infarction [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(1): 239-245.
- [10] 曾宪国, 罗亮, 宋景春. 不同剂量重组人脑利钠肽对行经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者影响的对比研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(12): 68-75. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.12.012.
- ZENG X G, LUO L, SONG J C. Impact of different doses of recombinant human brain natriuretic peptide on acute myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention: a comparative study [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(12): 68-75. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.12.012.
- [11] 王方明, 刘秀丽. 冻干重组人脑利钠肽对行经皮冠状动脉介入治疗的急性ST段抬高型心肌梗死患者的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(2): 25-29. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.02.006.
- WANG F M, LIU X L. Impact of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide on STEMI patients treated by PCI [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(2): 25-29. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.02.006.
- [12] 王淑锦, 靳娜, 刘素阁, 等. 阿托伐他汀联合法舒地尔治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的临床观察[J]. 中国药师, 2018, 21(9): 1604-1607. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2018.09.024.
- WANG S J, JIN N, LIU S G, et al. Clinical observation of atorvastatin combined with farouadiel in the therapy for chronic pulmonary heart disease with heart failure [J]. China Pharmacist, 2018, 21(9): 1604-1607. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2018.09.024.
- [13] RICHARDS A M. N-terminal B-type natriuretic peptide in heart failure [J]. Heart Fail Clin, 2018, 14(1): 27-39. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.004.
- [14] PARK K C, GAZE D C, COLLINSON P O, et al. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease [J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(14): 1708-1718. DOI: 10.1093/cvr/cvx183.
- [15] PEI W N, HU H J, LIU F, et al. C-reactive protein aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of extracellular-signal-regulated kinase 1/2 [J]. J Geriatr Cardiol, 2018, 15(7): 492-503. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.07.001.

- [16] GONG X, MOU Z, SHAO L, et al. Human recombinant-B-type natriuretic peptide protect ventricular function and structure in ST-elevation myocardial infarction [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (9): 11622-11628.
- [17] 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. DOI: 10.12669/pjms.333.12483.
- [18] LE S, XIAO J, LI W, et al. Continuous administration of recombinant human B-type natriuretic peptide can improve heart and renal function in patients after cardiopulmonary bypass surgery [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9 (3): 692-701. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.20.
- [19] PORTO C M, SILVA V L, DA LUZ J S B, et al. Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5 (1): 63-74. DOI: 10.1002/ehf2.12198.
- [20] BRINKLEY D M, ALI O M, ZALAWADIYA S K, et al. Vitamin D and heart failure [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14 (5): 410-420. DOI: 10.1007/s11897-017-0355-7.
- [21] ZITTERMANN A, ERNST J B, PROKOP S, et al. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (29): 2279-2286. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx235.
- [22] 李爱梅, 张伟, 张浩, 等. 维生素 D/维生素 D受体、自噬与炎症相关疾病 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42 (8): 979-985. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.08.017.
- LI A M, ZHANG W, ZHANG H, et al. Vitamin D/vitamin D receptor, autophagy and inflammation relevant diseases [J]. *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2017, 42 (8): 979-985. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.08.017.
- [23] 贾静静, 赵劲东, 董平栓, 等. 补充维生素 D 对心力衰竭患者临床作用的 Meta 分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34 (2): 136-141. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2018.02.009.
- JIA J J, ZHAO J D, DONG P S, et al. Supplementation of vitamin D in treatment of chronic heart failure: a meta-analysis [J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2018, 34 (2): 136-141. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2018.02.009.

(收稿日期: 2021-04-15; 修回日期: 2021-07-06)

(本文编辑: 谢武英)

## · 指南 · 共识 · 标准 ·

# 《沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识》 基层临床应用建议(二)

### 4 应用方法

4.1 药物规格与应用要点 沙库巴曲缬沙坦钠共有三种规格: 50 mg (含沙库巴曲 24 mg 和缬沙坦 26 mg)、100 mg (含沙库巴曲 49 mg 和缬沙坦 51 mg) 和 200 mg (含沙库巴曲 97 mg 和缬沙坦 103 mg), 可与食物同服或空腹服用。应用时需从小剂量起始, 根据患者血压、肾功能、血钾等情况每 2~4 周剂量加倍, 逐渐滴定至目标剂量。起始治疗和剂量调整后应监测患者血压、肾功能和血钾。

### 4.2 起始剂量

4.2.1 心力衰竭 多数心力衰竭患者可以 100 mg/次、2 次/d 的剂量作为起始剂量, 尤其是既往应用目标剂量 ACEI/ARB 的患者。既往未服用 ACEI/ARB 或既往服用低剂量 ACEI/ARB、100 mm Hg ≤ 收缩压 < 110 mm Hg、中度肝功能损伤 (Child-Pugh B 级)、中度肾功能损伤 [eGFR 30~60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>]、> 75 岁的心力衰竭患者可以 50 mg/次、2 次/d 作为起始剂量。严重心力衰竭、收缩压 < 100 mm Hg、衰弱 (采用 FRAIL 量表或 Fried 衰弱综合征标准 ≥ 3 条) 的患者可以更小剂量起始 (25 mg/次、2 次/d)。

4.2.2 高血压 常规用量为 200 mg, 1 次/d, 难治性高血压患者根据病情可增至 300~400 mg/d。高龄老年人, 伴有 HFrEF、合并慢性肾脏病 (3~4 期) 的患者可从低剂量 50~100 mg/d 开始。如患者耐受, 每 2~4 周将剂量加倍, 以达到患者最适宜的剂量, 实现血压控制以及耐受的平衡。

4.3 与 ACEI、ARB 转换 相关证据表明, 脑啡肽酶抑制剂联合 ACEI 可能增加血管性水肿的潜在风险, 因此不建议同时服用沙库巴曲缬沙坦钠与 ACEI。如果患者既往应用 ACEI, 必须先停止 ACEI 治疗至少 36 h 后才可应用沙库巴曲缬沙坦钠, 如停止沙库巴曲缬沙坦钠治疗, 必须在沙库巴曲缬沙坦钠末次给药 36 h 之后才能开始应用 ACEI。因沙库巴曲缬沙坦钠与 ARB 均具有拮抗 AT1 受体的作用, 因此不能将两者合用, 既往应用 ARB 类药物的患者可直接换用沙库巴曲缬沙坦钠。

(来源: 中国全科医学教育平台)