

# 重组人脑利钠肽对重症心力衰竭患者的疗效和安全性：一项前瞻性多中心临床研究

冯雪 吴岳 孟颖 魏以帧

100037 北京, 中国医学科学院阜外医院心脏康复中心(冯雪、吴岳), 心外科(孟颖、魏以帧)

通讯作者: 魏以帧, Email: weiyizhen@sohu.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.009

**【摘要】目的** 观察重组人脑利钠肽(rhBNP)对心力衰竭(心衰)患者心功能的保护作用和安全性。**方法** 采用前瞻性多中心研究,选择全国58家医院重症加强治疗病房/心脏重症加强治疗病房(ICU/CCU)收治的年龄>18岁、美国纽约心脏学会(NYHA)心功能分级Ⅲ~Ⅳ级的急性心功能不全及慢性心功能急性加重患者。所有患者在常规治疗基础上,给予rhBNP(商品名:新活素)负荷剂量1.5 μg/kg 静脉推注3~5 min,继以维持剂量0.010~0.015 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> 静脉滴注3~7 d。于治疗前及治疗1、3、7 d检测患者心、肾功能指标,包括N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、左室射血分数(LVEF)、心排血量(CO)、肺毛细血管楔压(PCWP)、中心静脉压(CVP)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、尿量;给药后30 d随访评价肾功能指标及再次入ICU、再住院和心血管事件发生情况。**结果** 408例患者中男性241例,女性167例;年龄28~95岁,平均(63.0±15.8)岁,50~70岁者占46.8%。与治疗前比较,全部患者给予rhBNP治疗6 h起NT-proBNP、PCWP、CVP即显著降低[NT-proBNP(μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>): 4 378.58±4 082.29 比 6 403.41±5 759.48, PCWP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 12.41±2.21 比 14.26±2.85, CVP(mmHg): 10.63±2.62 比 11.45±3.45, 均P<0.05],且随给药时间延长呈逐渐下降趋势;治疗1 d CO(mL): 4.89±0.81 比 4.40±0.92, P<0.05、治疗3 d LVEF(0.465±0.100 比 0.431±0.107)即显著升高(均P<0.05),且随给药时间延长更为显著。治疗期间,BUN、SCr无明显变化,但治疗后30 d SCr显著低于治疗前(μmol/L: 110.98±47.40 比 132.62±75.60, P<0.01)。治疗3 h内每小时尿量较治疗前显著增加(mL: 129.59±82.16 比 89.60±53.49, P=0.000);给药1 d、3 d的24 h尿量较治疗前显著增加(mL: 2 676.54±1 006.83、2 678.74±975.97 比 2 150.36±283.76, 均P<0.01)。治疗7 d内再入ICU率为2.7%,30 d内再住院率为2.88%,30 d内再心衰率为1.43%,30 d总病死率为9.55%。**结论** rhBNP能迅速改善心衰患者心功能,对肾功能有一定保护作用,可改善预后,安全性良好。

**【关键词】** 心脏重症; 心功能不全; 心力衰竭; 重组人脑利钠肽; 新活素; 疗效; 安全性

## Efficacy and safety of intravenous recombinant human brain natriuretic peptide in patients with severe heart failure: a prospective multicenter clinical study

Feng Xue, Wu Yue, Meng Ying, Wei Yizhen

Cardiac Rehabilitation Center, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China (Feng X, Wu Y); Department of Cardiac Surgery, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China (Meng Y, Wei YZ)

Corresponding author: Wei Yizhen, Email: weiyizhen@sohu.com

**【Abstract】Objective** To explore the efficacy and safety of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) in the patients with severe heart failure (HF). **Methods** A prospective multicenter study was conducted. Patients whose age > 18 years old, and with the New York Heart Association (NYHA) cardiac function grade over III - IV, acute cardiac insufficiency and the acute exacerbation of chronic cardiac insufficiency admitted to intensive care unit/cardiovascular care unit (ICU/CCU) of 58 Hospitals in China were enrolled. On the basis of the conventional treatment, all patients would be given rhBNP (neo adjuvant) with a loading dose of 1.5 μg/kg for 3-5 minutes, and followed by a maintenance dose of 0.010-0.015 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> for 3-7 days. Before the treatment and 1, 3, 7 days after treatment, researchers detected indexes of cardiac and renal function, the levels of N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac output (CO), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), central venous pressure (CVP), urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), and urine output; the renal function index was re-evaluated at 30 days after administration, and the time entering ICU again, re-admission, cardiovascular events were recorded. **Results** 408 patients were enrolled, with 241 males and 167 females. Age range was 28-95 years, the average age was (63.0±15.8) years, and 50-70 years old accounted for 46.8%. Compared with the data before treatment, NT-proBNP, PCWP and CVP significantly decreased at 6 hours after treatment [NT-proBNP (μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>): 4 378.58±4 082.29 vs. 6 403.41±5 759.48, PCWP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 12.41±2.21 vs. 14.26±2.85, CVP (mmHg): 10.63±2.62 vs. 11.45±3.45, all P < 0.05], and with the prolongation of injection, NT-proBNP, PCWP and CVP were gradually declined; CO 1 day after treatment (mL: 4.89±0.81 vs. 4.40±0.92) and LVEF 3 days after treatment (0.465±0.100 vs. 0.431±0.107) were significantly increased

(both  $P < 0.05$ ), and with the prolongation of injection, CO and LVEF were gradually increased. There were no obvious changes in BUN and SCr during the treatment, but 30 days after treatment, SCr was significantly lower than that pre-treatment ( $\mu\text{mol/L}$ :  $110.98 \pm 47.40$  vs.  $132.62 \pm 75.60$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with the data pre-treatment, urine output per hour was significantly increased at 3 hours after treatment ( $\text{mL}$ :  $129.59 \pm 82.16$  vs.  $89.60 \pm 53.49$ ,  $P = 0.000$ ); urine output every 24 hours was significantly increased at day 1 and day 2 after administration ( $\text{mL}$ :  $2\ 676.54 \pm 1\ 006.83$ ,  $2\ 678.74 \pm 975.97$  vs.  $2\ 150.36 \pm 283.76$ , both  $P < 0.01$ ). In 7 days, the re-entry ICU rate was 2.7%, and the re-hospitalization rate was 2.88% within 30 days, re-cardiac failure rate was 1.43% in 30 days, and the overall fatality rate was 9.55% in 30 days. **Conclusions** The rhBNP can significantly improve heart function in patients with HF. And, it has a certain effect on renal function. The rhBNP is effective and safe for the treatment of cardiac insufficiency.

**【Key words】** Cardiac insufficiency; Cardiac dysfunction; Heart failure; Recombinant human brain natriuretic peptide; Neo adjuvant; Efficacy; Safety

经世界卫生组织(WHO)预测,至2020年,心血管疾病将成为全球首位死亡原因,其中心功能不全是临床常见危重病之一<sup>[1]</sup>,失代偿阶段的心力衰竭(心衰)患者,因心排血量(CO)明显降低、心脏负荷加重,神经激素系统过度激活,从而导致血流动力学紊乱,诱发心肌缺血,且在整个病理生理进程中,不同程度心功能不全者均存在持续的心肌抑制情况<sup>[2]</sup>;同时,心衰患者肾功能也易出现损伤。因此,减轻心肌损害、保护心功能的同时保护肾脏,对于改善心衰患者临床症状、促进心功能恢复及远期预后至关重要。

重组人脑利钠肽(rhBNP)是治疗心衰的新一代药物<sup>[3]</sup>,通过基因技术重组得到,与脑钠肽具有相同的有效结构<sup>[4]</sup>。国产rhBNP(商品名:新活素)为国家一类新药,主要用于急性心衰或慢性心衰急性发作,但在心脏重症领域的应用还处于相对初级的阶段,国内鲜有针对该药的大样本临床试验报道,对心衰预后的影响仍未可知<sup>[5]</sup>。急性心衰是一种复杂的临床综合征,治疗上需要强调循证医学指导下的个体化治疗,在临床试验与实际临床应用之间存在一定的差距。因此,本研究通过多中心观察rhBNP对心衰患者心功能的保护作用及对肾功能的影响,评估其临床疗效与安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 病例的纳入及排除标准:**采用前瞻性多中心研究方法,病例来自全国58家医院。

**1.1.1 纳入标准:**年龄 $>18$ 岁;急性心功能不全或慢性心功能不全急性加重,美国纽约心脏学会(NYHA)心功能分级Ⅲ~Ⅳ级,合并或不合并心脏基础疾病;知情同意。

**1.1.2 排除标准:**肺通气功能检查诊断为重度慢性阻塞性肺疾病;合并甲状腺功能亢进;对rhBNP及其成分过敏;妊娠或计划妊娠,以及哺乳期妇女;参与其他临床试验者。

**1.1.3 剔除标准:**由于自身原因自行退出试验者;失访病例。

**1.2 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,经各医院伦理委员会批准,所有患者家属签署知情同意书。

**1.3 治疗方法:**患者进入重症加强治疗病房/心脏重症加强治疗病房(ICU/CCU)后给予维持循环、呼吸平稳等基础治疗,并于确诊为急性心功能不全或慢性心功能不全急性发作后24h内给予rhBNP(由西藏药业·成都诺迪康生物制药有限公司提供),给药方案:负荷剂量 $1.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉推注3~5min,继以维持剂量 $0.010\sim 0.015\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉滴注3~7d。

**1.4 观察指标:**①心功能评估:于治疗前及治疗6h和1、3、7d测定N末端B型尿钠肽前体(NT-proBNP)、左室射血分数(LVEF)、CO、肺毛细血管楔压(PCWP)、中心静脉压(CVP)。②肾功能评估:于治疗前和治疗3d内测量24h尿量;于治疗前及治疗6h和1、3、7d测定尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr),并于30d后再次评估肾功能。③其他临床事件:给药后1个月进行随访,记录再次入ICU、再住院、心血管死亡等情况。

**1.5 统计学方法:**使用SAS 8.02软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两两比较采用配对 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验或非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者基础资料(表1):**共收集符合纳入标准的心衰患者448例,408例完成随访。408例患者中,男性241例,女性167例;年龄28~95岁,平均( $63.0\pm 15.8$ )岁,以50~70岁者为主(占46.8%);大多数受试者伴有高血压、冠心病、慢性肾功能不全、肺部感染、糖尿病等基础疾病或既往史;其中95.8%的患者达到负荷剂量;77.9%的患者接受 $0.015\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的维持剂量。

表1 408例接受重组人脑利钠肽(rhBNP)治疗的心力衰竭患者基本资料

指标	患者数[例(%)]	既往史或合并症	患者数[例(%)]	给药方案	患者数[例(%)]
性别 男性	241(59.1)	高血压	355(87.0)	达到负荷剂量	391(95.8)
女性	167(40.9)	心血管疾病	253(62.0)	未达到负荷剂量	17(4.2)
年龄 ≥ 80岁	66(16.2)	肺部疾病	69(16.9)	维持剂量 0.010 μg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	90(22.1)
70 ~ 80岁	66(16.2)	肾脏疾病	118(28.9)	维持剂量 0.015 μg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	318(77.9)
50 ~ 70岁	191(46.8)	内分泌疾病	45(11.0)	连用 3 ~ 7 d	150(36.8)
≤ 50岁	85(20.8)	其他	29(7.1)	连用 > 7 d	19(4.7)

表2 重组人脑利钠肽(rhBNP)对心力衰竭患者心功能的影响( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数(例)	NT-proBNP(μg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	LVEF	CO(mL)	PCWP(mmHg)	CVP(mmHg)
治疗前	408	6 403.41 ± 5 759.48	0.431 ± 0.107	4.40 ± 0.92	14.26 ± 2.85	11.45 ± 3.45
治疗 6 h	408	4 378.58 ± 4 082.29 <sup>a</sup>	0.435 ± 0.108	4.65 ± 0.99	12.41 ± 2.21 <sup>a</sup>	10.63 ± 2.62 <sup>a</sup>
治疗 1 d	408	4 218.09 ± 3 866.66 <sup>a</sup>	0.449 ± 0.105	4.89 ± 0.81 <sup>a</sup>	11.26 ± 1.77 <sup>b</sup>	9.62 ± 2.71 <sup>b</sup>
治疗 3 d	408	3 197.31 ± 2 788.06 <sup>b</sup>	0.465 ± 0.100 <sup>a</sup>	5.22 ± 0.73 <sup>b</sup>	10.30 ± 1.63 <sup>b</sup>	8.87 ± 2.89 <sup>b</sup>
治疗 7 d	408	2 767.71 ± 2 502.47 <sup>b</sup>	0.511 ± 0.072 <sup>b</sup>			

注:NT-proBNP为N末端B型利钠肽前体,LVEF为左室射血分数,CO为心排血量,PCWP为肺毛细血管楔压,CVP为中心静脉压;1 mmHg=0.133 kPa;与治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01;空白代表无此项

**2.2 心功能评估(表2):**治疗后NT-proBNP、PCWP、CVP均呈逐渐下降趋势,治疗6h和1、3、7d的NT-proBNP分别较治疗前降低了31.62%、34.12%、50.06%和56.78%,治疗6h、1d、3d的PCWP分别较治疗前降低了12.97%、21.04%和27.77%,CVP较治疗前分别降低了7.16%、15.98%和22.53%(均P<0.05);治疗后LVEF、CO均呈逐渐升高趋势,治疗3d、7d的LVEF分别较治疗前增加了8.04%和18.74%,治疗1d、3d的CO分别较治疗前增加了11.14%和18.84%(均P<0.05)。

**2.3 肾功能评估(表3):**与治疗前比较,治疗7d内BUN、SCr水平均无明显变化(均P>0.05),但治疗后30dSCr较治疗前降低了16.32%(P=0.004)。与治疗前相比,治疗3h内每小时尿量增加了44.63%(mL:129.59±82.16比89.60±53.49,P=0.000);与治疗前相比,在治疗1d、3d的24h尿量分别增加了24.46%和24.57%(均P<0.05)。

表3 重组人脑利钠肽(rhBNP)对心力衰竭患者肾功能的影响( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数(例)	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	24h尿量(mL)
治疗前	408	11.48 ± 7.47	132.62 ± 75.60	2 150.36 ± 1 283.76
治疗 6 h	408	12.18 ± 6.81	141.70 ± 73.85	
治疗 1 d	408	12.99 ± 6.50	149.81 ± 74.64	2 676.54 ± 1 006.83 <sup>a</sup>
治疗 3 d	408	13.10 ± 6.13	147.06 ± 80.99	2 678.74 ± 975.97 <sup>a</sup>
治疗 7 d	408	13.34 ± 9.39	129.29 ± 85.75	
治疗 30 d	408	11.69 ± 6.77	110.98 ± 47.40 <sup>a</sup>	

注:BUN为尿素氮,SCr为血肌酐;与治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.01;空白代表无此项

**2.4 临床事件:**7d内总体再入ICU率为2.7%,30d内再住院率为2.88%,30d内再心衰率为1.43%;30d内死亡39例,病死率约为9.55%。

### 3 讨论

rhBNP是以大肠杆菌为生产菌种,利用脱氧核糖核酸(DNA)基因重组技术生产的高纯度注射用灭菌粉末<sup>[6]</sup>。rhBNP的相对分子质量为3464,它与心室肌产生的内源性多肽脑利钠肽(BNP)又被称为脑钠素、B型钠尿肽,是继心钠肽后的心血管激素类型<sup>[7]</sup>,具有与心室肌相同的氨基酸序列,是反映心功能的指标之一<sup>[8]</sup>,并且可以反映心衰患者的心功能水平<sup>[9]</sup>。BNP除存在于心脏之外,亦可存在于脊髓、脑等组织中,其分泌量也随室压力的升高而增多,与心室功能、状态等关系密切<sup>[10]</sup>,因此它们具有相同的作用机制。其主要生理学作用包括<sup>[11-14]</sup>:①对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的拮抗作用;②舒张血管平滑肌,扩张外周动脉及静脉,降低血压,减轻心脏后负荷;③选择性扩张冠脉循环及肺循环血管床;④利钠、利尿;⑤抑制心肌纤维化和血管平滑肌增殖,延缓心脏重构;⑥保护缺血心肌细胞,增强心肌细胞抗缺血缺氧能力。经过前期研究证实,补充外源性BNP有助于急性心肌梗死(AMI)的治疗<sup>[15]</sup>。

当心肌细胞受到刺激时,在活性酶的作用下裂解为BNP和NT-proBNP<sup>[16]</sup>。本研究显示,治疗3hNT-proBNP即较治疗前显著下降,至7d时更为显著;此外,治疗1dCO、治疗3dLVEF均较

治疗前明显升高,至7 d时升高更为明显。揭示延长 rhBNP 的给药时间( $\geq 3$  d)可能具有更好的改善心衰的疗效。治疗7 d内 BUN、SCr 均无明显变化,但30 d时 SCr 较治疗前降低了16.32%,揭示延长 rhBNP 给药时间( $\geq 3$  d)可能会对肾功能有一定的保护作用。治疗3 h内患者每小时尿量较治疗前迅速增加44.63%,表明 rhBNP 在前3 h的利尿作用较为明显,能达到迅速利尿的效果;进一步研究显示,治疗1 d、3 d患者的24 h尿量较治疗前分别增加了24.46%和24.56%,表明 rhBNP 有增强利尿的作用。故 rhBNP 具有保护心脏手术对肾功能的损伤,增加排尿量,缩短住院时间等作用,且 rhBNP 与内源性脑利钠肽具有相同的氨基酸排序、空间结构和生物活性,故拥有相同的作用机制,且安全性相对较高。

在 rhBNP 短时间治疗方面, Tycińska 等<sup>[17]</sup>、刘年德和周鑫<sup>[18]</sup>的研究发现,连续静脉滴注 rhBNP 24 h,能快速改善急性失代偿性心衰患者的血流动力学。使用 rhBNP 后,急性心衰和慢性心衰急性发作患者IV期临床30 d内再住院率为5.65%<sup>[19]</sup>。而本研究在给药剂量不变的前提下,延长给药时间 $\geq 3$  d,结果显示,心衰患者30 d内再住院率为2.88%。揭示适当延长 rhBNP 给药时间,有可能降低心衰患者的再住院率。而本研究30 d病死率为9.55%,接近美国急性心衰60 d病死率9.6%<sup>[20]</sup>,可能与试验对象均为重症患者有关。

综上,本研究显示, rhBNP 能够迅速降低心衰患者 PCWP, 明显提高 CO 及 LEVF, 有效改善血流动力学等心功能情况,且可明显增加患者尿量,但本研究对患者的观察时间较短,未做到长期随访,并且重症患者再住院率低于报道,病死率接近国外报道水平,值得进一步深入探讨。

## 参考文献

- [1] 赵聚钊,王洪武,王鹤昕,等. 心功能不全老年患者急诊非手术下行气管插管的麻醉处理[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(10): 750-751. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.017.
- [2] 刘丹,王波,康焰,等. B型钠尿肽前体评估严重感染患者心功能的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(10): 584-588. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.10.003.
- [3] 吴小滢,周玉杰. 重组人脑利钠肽联合常规抗心力衰竭药物治疗急性失代偿性心力衰竭的临床观察[J]. 中国医药, 2011, 6(7): 778-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2011.07.005.
- [4] 曹东来,韩冷,倪杰. 重组人脑钠肽治疗急性左心衰竭的疗效和安全性研究[J]. 中国医药, 2014, 9(12): 1741-1743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2014.12.004.
- [5] 贾志,宋昱,郭牧,等. 基因重组人脑利钠肽治疗急性前壁心肌梗死合并心力衰竭的临床观察[J]. 中国综合临床, 2012, 28(4): 373-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2012.04.012.
- [6] Jia Z, Song Y, Guo M, et al. Clinical observation of recombinant human brain natriuretic peptide in acute anterior myocardial infarction complicated with heart failure [J]. Clin Med Chin, 2012, 28(4): 373-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2012.04.012.
- [7] Yancy CW, Krum H, Massie BM, et al. The second follow-up serial infusions of nesiritide (FUSION II) trial for advanced heart failure: study rationale and design [J]. Am Heart J, 2007, 153(4): 478-484. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.02.004.
- [8] 刘金红. 不同类型冠心病患者血浆脑钠肽检测的临床意义分析[J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8(3): 149-151. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.007.
- [9] Liu JH. Clinical significance of plasma brain natriuretic peptide in patients with different types of coronary heart disease [J]. Chin J Clin Pathol, 2016, 8(3): 149-151. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.007.
- [10] 刘火根,顾凌,施云弟,等. 神经通气耦联指数联合B型钠尿肽对慢性心功能不全患者撤机的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(9): 790-795. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.005.
- [11] Liu HG, Gu L, Shi YD, et al. Predictive value of neuro-ventilatory coupling combined with B-type natriuretic peptide in the weaning outcome in patients with chronic cardiac insufficiency [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28(9): 790-795. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.005.
- [12] 黄燕,胡盛寿. 心脏移植术后B型钠尿肽/N末端B型钠尿肽原升高的临床意义[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1(3): 180-184.
- [13] Huang Y, Hu SS. Clinical significance of B-type natriuretic peptide/N-terminal B-type natriuretic peptide after cardiac transplantation [J/CD]. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2013, 1(3): 180-184.
- [14] 李小茜,何建成,曹雪滨,等. B型钠尿肽与充血性心力衰竭中医证候的相关性研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(3): 322-324. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.028.
- [15] Li XQ, He JC, Cao XB, et al. Study on the correlation between B-type natriuretic peptide and TCM syndromes of congestive heart failure [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23(3): 322-324. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.028.
- [16] Abraham WT, Cheng ML, Smoluk G. Clinical and hemodynamic effects of nesiritide (B-type natriuretic peptide) in patients with decompensated heart failure receiving beta blockers [J]. Congest Heart Fail, 2005, 11(2): 59-64. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2005.03792.x.
- [17] Peacock WF, Holland R, Gyarmathy R, et al. Observation unit treatment of heart failure with nesiritide: results from the proaction trial [J]. J Emerg Med, 2005, 29(3): 243-252. DOI: 10.1016/j.jemermed.2005.01.024.
- [18] O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure [J]. N Engl J Med, 2011, 365(1): 32-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1100171.
- [19] Dilić M, Nalbantić AD, Arslanagić A, et al. Biphasic and monophasic pattern of brain natriuretic peptide release in acute

myocardial infarction [J]. Coll Antropol, 2011, 35 (1): 155-159.

[ 15 ] 徐峰, 杨学成, 程璐, 等. 重组人脑利钠肽对急性心肌梗死泵功能衰竭患者心肌重构的影响分析 [J]. 中国全科医学, 2013, 16 (9): 974-976. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.09.006.

Xu F, Yang XC, Cheng L, et al. Influence of recombinant human brain natriuretic peptide on cardiac remodeling in patients with myocardial infarction with pump failure [J]. Chin Gen Pract, 2013, 16 (9): 974-976. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.09.006.

[ 16 ] 梅峰, 孙树印. B 型钠尿肽及前体预测脓毒症预后的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (3): 334-336. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.032.

Mei F, Sun SY. Research progress of predicting the prognosis of sepsis with B-type natriuretic peptide and its precursors [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (3): 334-336. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.032.

[ 17 ] Tycińska AM, Sawicki R, Mroczko B, et al. Admission B-type natriuretic peptide level predicts long-term survival in low risk ST-elevation myocardial infarction patients [J]. Kardiol Pol, 2011, 69 (10): 1008-1014.

[ 18 ] 刘年德, 周鑫. 重组人脑利钠肽对急性心肌梗死后心力衰竭的疗效 [J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32 (3): 239-240.

Liu ND, Zhou X. The effects of brain natriuretic peptide on acute myocardial infarction [J]. Chin J Biological Pharms, 2011, 32 (3): 239-240.

[ 19 ] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.04.005.

Group RHBNPMCS. Efficacy and safety of intravenous recombinant human natriuretic peptide in patients with decompensated acute heart failure: a multicenter, randomized, open label, controlled study [J]. Chin J Cardiol, 2011, 39 (4): 305-308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.04.005.

[ 20 ] Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure [J]. Rev Cardiovasc Med, 2003, 4 Suppl 7: S21-30.

(收稿日期: 2016-12-09)

• 科研新闻速递 •

地中海饮食能改善心血管高危者的高密度脂蛋白功能：

一项随机对照试验

高密度脂蛋白(HDL)的心血管保护效应不仅与其数量有关,更与其功能相关。一些小规模的研究显示,抗氧化剂能改善 HDL 的功能,但目前尚缺乏长期、大规模的随机对照试验(RCT)来评估富含抗氧化剂的饮食(如地中海饮食)对 HDL 功能的影响,为此,西班牙学者进行了相关研究。研究对象来自一项营养干预临床试验研究(PREDIMED 研究)的亚群,研究者比较了富含初榨橄榄油( $n=100$ )和富含坚果( $n=100$ )2 种传统地中海饮食对 HDL 功能的影响,并以低脂饮食作为对照组( $n=96$ )。评估传统地中海饮食对 HDL 的胆固醇逆向转运功能(胆固醇流出能力、HDL 酯化胆固醇能力、胆固醇酯转运蛋白活性), HDL 抗氧化特性(对氧磷酶酯酶活性、HDL 对低密度脂蛋白抗氧化能力), HDL 抗血管舒张功能(HDL 诱导内皮细胞释放一氧化氮的能力),以及对 HDL 质量相关特性的影响。结果显示:富含初榨橄榄油组和富含坚果组均能提高胆固醇的流出能力( $P=0.018$ ,  $P=0.013$ )。富含初榨橄榄油组能降低胆固醇酯转运蛋白活性( $P=0.028$ ),增加 HDL 酯化胆固醇能力( $P=0.039$ )、对氧磷酶酯酶活性( $P=0.012$ )和 HDL 舒张血管的能力( $P=0.026$ )。3 种饮食均能增加 HDL 大颗粒的比例(与基线比较,均  $P<0.001$ )。因此,研究人员据此得出结论:地中海饮食,尤其是富含橄榄油的中海饮食,能加强 HDL 对心血管的保护功能。

罗红敏, 编译自《Circulation》, 2017, 135 (7) : 633-643

血流储备分数指导下对心肌梗死多支血管病变患者进行血管成形术

对于 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)恢复梗死相关的冠状动脉(冠脉)血流能改善预后,但 PCI 在非梗死相关冠脉中的应用仍有争议。为此,瑞典学者进行了一项随机对照试验(RCT)。研究人员将 885 例接受 PCI 治疗的 STEMI 患者和多支血管病变患者按 1 : 2 的比例随机分为两组,观察组患者在血流储备分数(FFR,  $n=295$ )指导下进行非梗死相关冠脉完全血运重建术;对照组患者不进行非梗死相关冠脉的血运重建( $n=590$ )。主要终点事件为患者 12 个月内的全因病死率、非致死性心肌梗死(心梗)、冠脉再次血运重建和脑血管事件发生率。结果显示,观察组有 23 例患者发生了主要终点事件,而对照组则有 121 例患者发生[风险比(HR)=0.35, 95% 可信区间(95%CI)=0.22 ~ 0.55,  $P<0.001$ ]。观察组和对照组分别有 4 例和 10 例患者死亡( $HR=0.80$ ,  $95%CI=0.25 ~ 2.56$ ),分别有 7 例和 28 例患者发生非致死性心梗( $HR=0.50$ ,  $95%CI=0.22 ~ 1.13$ ),分别有 18 例和 103 例患者需要冠脉再次血运重建( $HR=0.32$ ,  $95%CI=0.20 ~ 0.54$ ),分别有 0 例和 4 例患者发生脑血管事件。据此研究人员得出结论,对于伴有多支血管病变的 STEMI 患者,除对梗死相关冠脉进行 PCI 外,在 FFR 指导下进行非梗死相关冠脉 PCI 能改善患者预后。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2017, 376 (13) : 1234-1244