

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.06.048

rhBNP 在心力衰竭合并肾功能不全中的应用前景

孙丽秀 高宇圉 支继新 许圆圆 李学奇[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:心力衰竭同时合并肾功能不全或肾功能恶化,也称为心肾综合征,是临床心血管疾病的终末阶段,患者的死亡率及再住院率较高。重组人脑利钠肽是利用重组 DNA 技术制成的人脑利钠肽,与内源性脑利钠肽具有相同的药理作用:扩张血管,降低右房压力及肺毛细血管楔压,减轻心脏负荷,可以选择性扩张冠状动脉,增加冠状动脉的血流量;通过激活心肌细胞内 cGMP 依赖的蛋白激酶 PKG-1,产生细胞应激性保护,降低心肌耗氧量;抑制 RAAS 及 SNS,抑制反射性心动过速和血管收缩,无正性肌力作用和正性心率作用,抑制心脏重塑。重组人脑利钠肽作用于肾脏可以改善肾脏血流灌注,提高肾小球滤过率。虽然重组人脑利钠肽治疗心力衰竭取得了很好地效果,但其对心力衰竭患者肾功能的影响仍存在争议。重组人脑利钠肽具有多重活性且不良反应少,已被许多专家视为很有应用前景的新药。

关键词:心力衰竭;重组人脑利钠肽;心肾综合征

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)06-1189-03

Application Prospect of rhBNP in Heart Failure and Renal Insufficiency

SUN Li-xiu, GAO Yu-nan, ZHI Ji-xin, XU Yuan-yuan, LI Xue-qi[△]

(The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Heart failure with renal insufficiency is the end stage of clinical cardiovascular disease, which will lead to complex clinical syndrome. Thus the high mortality and readmission rates are often seen in those patients. Recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) has the same pharmacological effects with endogenous natriuretic peptide on vasodilation, increased natriuresis and diuresis. All these mechanism focus on vasodilation production, physical blood pressure and fluid reduction, which result in a reduction in both preload and afterload. Finally, it relieve various symptoms such as dyspnea or edema and improve haemodynamic functions in patients who treated with rhBNP beside standard therapy. There is no side-effect like increased heart rate or myocardial contractility. Although recombinant human brain natriuretic peptide in treatment of heart failure has obtained good curative effect, there's a lot of debates about whether it will get the same effect on those with renal insufficiency. rhBNP has multiple activity and fewer adverse reactions, had been considered a very promising drug by many experts.

Key words: Heart failure; Recombinant form of human brain natriuretic peptide; Cardiorenal syndrome

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)06-1189-03

心力衰竭同时合并肾功能不全或肾功能恶化,也称为心肾综合征(Cardiorenal syndrome, CRS),是临床心血管疾病的终末阶段,患者的死亡率及再住院率较高。重组人脑利钠肽(Recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)是利用重组 DNA 技术制成的人脑利钠肽,有很强的扩血管、利尿、促尿钠排泄作用。虽然 rhBNP 对肾功能的影响报道不一,但 rhBNP 具有多重活性且不良反应少,已被许多专家视为很有应用前景的新药。

1 rhBNP 在心力衰竭中的应用

B 型人脑利钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)属于血管活性激素利钠肽家族,是由心室肌分泌并分泌的一种多肽,心室容量负荷、压力负荷及室壁张力增加时分泌增多,通过作用

于肾脏和心血管系统在调节血压、液体平衡和神经激素激活起着非常重要的作用:包括利尿、促尿钠排泄、抑制心肌细胞纤维化、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)^[1]。心力衰竭时,BNP 在应激状态下迅速合成,诱导表达,分泌入血发挥作用以减轻心脏负荷,但是心功能进一步恶化时,由于交感神经系统(Sympathetic nervous system, SNS)及 RAAS 的过度激活,体内的 BNP 不能抵抗缩血管神经激素的作用,导致循环系统病理生理紊乱,从而掩盖了 BNP 的心脏保护作用,此时补充外源性 BNP,可弥补机体内源性 BNP 的不足,迅速改善急性失代偿性心力衰竭(Acute decompensated heart failure, ADHF)患者的症状和体征^[2]。rhBNP 与内源性脑利钠肽具有相同的药理作用^[3]:扩张血管,降低右房压力及肺毛细血管楔压,减轻心脏负荷,可以选择性扩张冠状动脉,增加冠状动脉的血流量;通过激活心肌细胞内 cGMP 依赖的蛋白激酶 PKG-1,产生细胞应激性保护,降低心肌耗氧量;抑制 RAAS 及 SNS,抑制反射性心动过速和血管收缩,无正性肌力作用和正性心率作用,抑制心脏重塑。国内 Meta 分析结果

作者简介:孙丽秀(1984-),女,硕士,

E-mail:sunlixiu19841212@163.com

[△]通讯作者:李学奇, E-mail:lixueqi@medmail.com.cn

(收稿日期:2013-05-21 接受日期:2013-06-15)

显示:rhBNP能有效改善中国人群心力衰竭患者的血流动力学及心功能^[4]。国外循证医学分析显示 rhBNP 应用于心力衰竭的治疗没有造成显著差异的再住院率和死亡率,安全性好^[5]。

2 重组人脑利钠肽对肾功能的影响

评价肾脏功能的标志物如胱抑素 C、肌酐、尿素氮等经常被作为心力衰竭病死率的强预测因子,这些指标增高都会增加心力衰竭患者的住院时间及死亡率。因此,rhBNP 是否损害心力衰竭患者的肾功能可直接影响其住院时间及预后。虽然 rhBNP 治疗心力衰竭取得了很好地效果,但其对心力衰竭患者肾功能的影响仍存在争议。

2.1 重组人脑利钠肽对肾功能的中性或保护作用

重组人脑利钠肽在肾脏的生理作用表现为:抑制血管紧张素 II、内皮素 -1、去甲肾上腺素的缩血管效应,改善肾脏血流灌注,扩张入球小动脉,提高肾小球滤过率,同时抑制致密斑的醛固酮和肾素合成,抑制肾集合管和近曲小管对 Na^+ 重吸收,从而抑制水钠潴留,提高钾分泌,并提高近曲小管和远曲小管排水利钠,增加尿量^[6]。

Peter 等^[6]发现与静脉应用硝普钠比较,应用低剂量 rhBNP 治疗急性心肌梗死后心力衰竭,虽然对心力衰竭再住院率及病死率无显著差异,但可改善患者肾功能,且心率降低更明显,24 小时尿量更多,更有效地缓解呼吸困难,低血压发生率较硝普钠组少,更大程度的降低血浆去甲肾上腺素、血管紧张素 II、醛固酮、内皮素 -1、NT-proBNP 浓度。

FUSION-III^[7,8]试验究发现在心衰患者中无论是否合并肾功能不全,应用重组人脑利钠肽组均无肾功能恶化事件发生,试验 12 周后发现常规治疗组肾功能恶化率更高,高剂量重组人脑利钠肽肾功能恶化率最低;FUSION-II^[9]试验证实重组人脑利钠肽对肾脏起保护作用,重组人脑利钠肽肌酐升高 $>44.2 \mu\text{mol/L}$ 的发生率明显低于对照组。NAPA 试验^[10]发现重组人脑利钠肽可改善因左室收缩功能不全行冠脉搭桥手术患者的肾功能,且降低患者术后 6 个月的病死率。高龄心力衰竭患者应用重组人脑利钠肽对肾小球滤过率无明显影响,安全性良好^[11]。Chieko Mitaka^[12]等研究表明,在心血管手术围手术期应用 rhBNP 可以保护患者肾功能,并降低患者的心血管事件及死亡率。

2.2 重组人脑利钠肽对肾功能可能的负面作用

Sackner-Bernstein^[13]等报道 rhBNP 可使血肌酐升高 $>44.2 \mu\text{mol/L}$,提示 rhBNP 可能对肾功能有损害。Wang DJ^[14]认为 rhBNP 不能改善失代偿性心力衰竭患者的肾脏功能,与基线值相比甚至肾功能进一步恶化,考虑可能与肾功能不全、血流动力学变化、钠失衡、心功能恶化或药物剂量相关。一项回顾性分析^[15]显示 rhBNP 可使慢性心衰合并急性肾功能衰竭患者的病死率升高,认为可能是因为 rhBNP 的药理机制导致患者的病死率增加。因此,Iglesias^[15]等强烈建议失代偿性心力衰竭伴有肾功能不全时须谨慎应用 rhBNP。

我们在评估 rhBNP 对肾脏的影响时,应该考虑肾小球入球和出球动脉、对阻力血管的扩张作用及肾脏灌注压力等的共同作用,这也可能是这么多研究得出不同结果的原因,仅单纯观察 rhBNP 对肾功能指标的影响,而忽视了对于肾脏血流动力学的作用。

3 心力衰竭合并肾功能不全的治疗现状

容量负荷过多与利尿剂的耐药性使心力衰竭合并肾功能不全极具挑战性,尚缺乏有效的具有循证医学证据的治疗方法,目前治疗是应用利尿剂、扩血管药物及正性肌力药物。袢利尿剂对于 ADHF 是最重要的治疗方法,可以减少心室扩张、改善心肌功能、减少室壁张力、减少心内膜心肌缺血、并减少功能性二尖瓣关闭不全。但是利尿剂的过多应用可使血管内容量过度减少及诱导神经激素的激活,从而促进肾功能不全的进展,并引起氮质血症及电解质紊乱^[16]。在静脉应用了大剂量的袢利尿剂或加用美托拉宗而利尿效果仍不理想时,联合应用正性肌力药物可在短期内增加尿量^[17,18]。使用低剂量(也称为肾剂量)的多巴胺($2-4 \mu\text{g/kg/min}$)已被用于预防或治疗急性肾功能衰竭,在心力衰竭患者可增加尿量,应用 $3-5 \mu\text{g/kg/min}$ 静脉注射时可以增加心输出量(Cardiac output, CO)起到正性肌力作用。因此,多巴胺介导的肾血流量增加是多方面的,增加 CO 的同时选择性的肾脏效应改善肾功能^[19]。血管扩张剂如硝普钠、硝酸甘油、rhBNP 等可以通过增加 CO 在治疗 ADHF 的同时增加肾脏血流量。应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)可以改善 HF 患者的心室重构,但同时阻断 ATII 收缩肾小球出球小动脉的活性,使肾小球内压降低而肾小球滤过率下降。CONSENSUS^[20]和 SOLVD^[21]试验表明,在稳定的心力衰竭患者应用 ACEI 可以使患者受益,但同时也导致肾功能下降。心力衰竭的治疗过程中经常出现低钠血症,并因此中断了利尿剂的应用^[22],心力衰竭时低钠血症作为患者死亡率及住院期间反复出现呼吸困难独立的预测指标^[23]。在中重度心力衰竭和水潴留患者应用血管加压素 V2 受体拮抗剂,可以促进水的排泄,而不影响心率、血压、肾功能和神经激素水平,可以在数小时至数天内增加血钠浓度^[24]。对于难治性心力衰竭可以选择超滤治疗,以稳定的速度除去血液及组织中的液体,迅速降低血管内容量并改善症状,很少发生电解质紊乱,不激活神经激素系统,同时有可能恢复机体对利尿剂的反应,减少患者因心力衰竭的住院率并减少肾衰的风险^[25]。

4 rhBNP 用于心力衰竭合并肾功能不全的优势

心力衰竭同时合并肾功能不全或肾功能恶化,是由于心力衰竭晚期心排量下降,动脉充盈压不足,引起肾血流灌注不足,使肾小球滤过率下降。肾小球滤过率下降的降低,使肾脏缩血管神经系统进一步激活,包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)、交感神经系统(Sympathetic nervous system, SNS)、血管加压素 A2、内皮素 -1,肾脏排水、排钠减少,细胞外液容量增加,导致心脏负荷加重、心率增快、血压升高,加重了患者的心力衰竭症状。而肾功能减低则进一步加重患者水钠潴留,加重心力衰竭的进展,这一恶性循环导致体内液体失衡和激素过度激活。目前,心力衰竭合并肾功能不全仍以强心、扩血管、利尿治疗为主,这些治疗虽然可能改善心脏功能及血流动力学指标,但不能抑制过度激活的神经内分泌激素系统,反而更进一步激活这些激素,导致机体循环系统病理生理紊乱,致使患者的死亡率和再住院率居高不 rhBNP 可以补充心力衰竭时内源性 BNP 不足,有效遏制 RAAS、

SNS 激活导致的急性心脏毒性和慢性心脏重塑;可以抑制单纯性血管扩张剂导致的反射性心动过速,无正性肌力及正性心率作用,不增加心肌耗氧;可以迅速缓解患者呼吸困难和水肿等症状;rhBNP 改善肾脏血流灌注,扩张入球小动脉,提高肾小球滤过率,同时抑制致密斑的醛固酮和肾素合成,抑制肾集合管和近曲小管对 Na^+ 重吸收,从而抑制水钠潴留,提高钾分泌,并提高近曲小管和远曲小管排水利钠,改善心力衰竭患者的血流动力学指标,增加尿量;缩短住院时间,降低再住院率、医疗费用等。在推荐的剂量范围内 rhBNP 安全性及耐受性好。

参考文献(References)

- [1] Kousholt BS. Natriuretic peptides as therapy in cardiac ischaemia/reperfusion[J]. Dan Med J, 2012, 59(6): B4469
- [2] Chen HH. Heart failure: a state of brain natriuretic peptide deficiency or resistance or both[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(10): 1089-1091
- [3] Lapointe MC. Molecular regulation of the brain natriuretic peptide gene[J]. Petides, 2005, 26(6): 944
- [4] 陆明, 黄好华, 罗建春, 等. 重组人脑利钠肽对中国人群急性心力衰竭影响 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(5): 570-577
Lu Ming, Huang Hao-hua, Luo Jiang-chun, et al. Effects of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide on Chinese Patients with Heart Failure: A Meta-analysis [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2010, 10(5): 570-577 (In Chinses)
- [5] Bernardo WM, Moreira FT. Does nesiritide reduce mortality and readmission in decompensated heart failure[J]? Rev Assoc Med Bras, 2012, 58(2): 133-134
- [6] Peter A. McCullough, MD. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure[J]. Rev Cardiovasc Med, 2004, 5(1): 16
- [7] Yancy CW, Singh A. Potential applications of outpatient nesiritide infusions in patients with advanced heart failure and concomitant renal insufficiency (from the Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide [FUSION I] trial)[J]. Am J Cardiol, 2006, 98: 226-229
- [8] Yancy CW, Saltzberg MT, Berkowitz RL, et al. Safety and feasibility of using serial infusions of nesiritide for heart failure in an outpatient setting (from the FUSION I trial) [J]. Am J Cardiol, 2004, 94: 595-601
- [9] Cleland JG, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology 2007: ALPHA, EVEREST, FUSION II, VALIDD, PARR-2, REMODEL, SPICE, COURAGE, COACH, REMADHE, pro-BNP for the evaluation of dyspnoea and THIS-diet[J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9: 740-745
- [10] Mentzer RM Jr, Oz MC, Sladen RN, et al. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49: 716-726
- [11] 付士辉, 伊双艳, 朱兵, 等. 奈西立肽对高龄急性失代偿性心力衰竭患者心、肾相关指标的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(5): 347-349
Fu Shi-hui, Yi Shuang-yan, Zhu Bing, et al. Influences of nesiritide on relevant cardiorenal indexes in senile patients with acute decompensated heart failure [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2011, 3(5): 347-349 (In Chinses)
- [12] Chieko Mitaka, Toshifumi Kudo, Go Haraguchi, et al. Cardiovascular and renal effects of carperitide and nesiritide in cardiovascular surgery patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Critical Care, 2011, 15(5): R258
- [13] Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure[J]. Circulation, 2005, 111: 1487-1491
- [14] Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, et al. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine [J]. Circulation, 2004, 110 (12): 1620-1625
- [15] Iglesias J, DePalma L, Hom D, et al. Predictors of mortality in adult patients with congestive heart failure receiving nesiritide-retrospective analysis showing a potential adverse interaction between nesiritide and acute renal dysfunction[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23: 144-153
- [16] Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(19): 1527-1534
- [17] Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization[J]. Circulation, 2003, 108(3): 367-372
- [18] Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part II: chronic inotropic therapy[J]. Circulation, 2003, 108(4): 492-497
- [19] Elkayam U, Ng TM, Hatamizadeh P, et al. Renal Vasodilatory Action of Dopamine in Patients With Heart Failure: Magnitude of Effect and Site of Action[J]. Circulation, 2008, 117(2): 200-205
- [20] Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial)[J]. Am J Cardiol, 1992, 70(4): 479-487
- [21] Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction[J]. Circ Heart Fail, 2011, 4(6): 685-691
- [22] Goldsmith SR. Current treatments and novel pharmacologic treatments for hyponatremia in congestive heart failure [J]. Am J Cardiol, 2005, 95(9A): 14B-23B
- [23] Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry[J]. Eur Heart J, 2007, 28(8): 980-988
- [24] Aronson D, Verbalis JG, Mueller M, et al. Short- and long-term treatment of dilutional hyponatremia with satavaptan, a selective arginine vasopressin V2-receptor antagonist: the DILIPPO study [J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(3): 327-336
- [25] Bart BA. Treatment of congestion in congestive heart failure: ultrafiltration is the only rational initial treatment of volume overload in decompensated heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2009, 2(5): 499-504