

重组人脑钠肽治疗冠心病合并急性心力衰竭疗效的性别差异

吴志俊 张凤如 金 玮 刘 艳

【摘要】 目的:探究重组人脑钠肽(rhBNP)治疗冠心病合并急性心力衰竭的临床疗效及安全性的性别差异。 方法:入选冠心病合并急性心力衰竭发作患者 67 例,其中男性组 33 例,女性组 34 例。在标准抗心力衰竭治疗的基础上给予 rhBNP 静脉注射。观察两组治疗前后 24 h 总尿量、N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)、临床症状及血生化指标的变化。同时观察药物不良反应及 1 个月内心血管不良事件。 结果:两组患者治疗后的 24 h 总尿量较治疗前均显著增高($P=0.002$),女性组治疗后 NT-proBNP 水平显著降低($P=0.003$),但两组间比较无统计学差异。男性组总有效率显著高于女性组($P=0.033$),两组药物不良反应及 1 个月内的源性死亡率相似。 结论:rhBNP 治疗对冠心病合并急性心力衰竭安全有效,但女性患者疗效低于男性。

【关键词】 脑钠肽;心力衰竭;冠心病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.06.021

Sex differences in therapeutic outcomes of recombinant human brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease combined with acute heart failure WU Zhi-jun, ZHANG Feng-ru, JIN Wei, LIU Yan. Department of Cardiology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

【Abstract】 Objective: To explore the gender-related differences of clinical curative effect and safety of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) in patients with coronary artery disease (CAD) combined with acute heart failure. **Methods:** A total of 67 CAD patients with acute heart failure were selected, including 33 men and 34 women. All patients were given rhBNP on the basis of standard anti-heart failure therapy. Clinical symptoms, 24-hour urinary output, serum NT-proBNP levels, other biochemical indexes and adverse drug effects were examined before and after rhBNP treatment. The major adverse cardiac events (MACE) were also observed up to 1 month after drug infusion. **Results:** Compared to the baseline levels, 24-hour urinary output significantly increased in both groups ($P=0.002$) and the reduction of NT-proBNP was statistically significant in women group ($P=0.003$) after rhBNP infusion. However, the between-group variation of 24-hour urinary output and NT-proBNP showed no significant differences. The total effective rate in men was significantly higher than that in women ($P=0.033$), but the adverse drug effects and MACE were similar. **Conclusion:** RhBNP significantly and safely improves clinical symptoms of CAD patients with acute heart failure, and the efficiency in men is higher than that in women.

【Key words】 Brain natriuretic peptide; Heart failure; Coronary artery disease

心力衰竭是全球范围内心血管疾病住院的主要原因。CHARM 研究指出冠心病导致的心力衰

竭较其他类型的心力衰竭预后更差^[1]。目前关于心力衰竭的诊疗方面缺乏性别特异性研究^[2],仅有研究表明心力衰竭患者对抗心力衰竭药物的疗效^[3]和不良反应^[4]存在性别差异。重组人脑钠肽(rhBNP)是人工合成的内源性激素^[5],能扩张血管,促进水钠排泄,增加心输出量,改善急性心力衰竭患者临床

基金项目:上海交通大学医学院科技基金(11XJ21001)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科

通信作者:刘 艳,Email:liuyan_ivy@126.com

症状及血流动力学^[6]。本研究比较了 rhBNP 治疗冠心病合并急性心力衰竭临床疗效的性别差异,为心力衰竭的临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据“2008 年欧洲心脏病学会急性心力衰竭诊断治疗指南”^[7],纳入收缩性心力衰竭急性发作患者 67 例,其中男性 33 例,平均年龄(72 ± 10.56)岁,女性 34 例,平均年龄(75.4 ± 8.94)岁。所有患者经冠状动脉造影证实至少 1 支主要冠状动脉存在 $>70\%$ 狭窄。排除标准包括低血压(收缩压 <90 mmHg)、心源性休克、严重的瓣膜疾病、严重的肝肾功能不全、妊娠及恶性肿瘤等。患者在参加研究前均签署知情同意书。

1.2 用药方法

患者入院后接受标准抗心力衰竭治疗,若无相关禁忌症,予以洋地黄、 β 阻滞剂、利尿剂、ACEI/ARB 和醛固酮受体拮抗剂等。冻干 rhBNP(西藏药业成都诺迪康生物制药有限公司)首次负荷剂量 $1.5 \mu\text{g/kg}$ 静脉推注,每分钟 $0.01 \mu\text{g/kg}$ 持续静脉泵入 $24 \sim 48$ h。

1.3 观察指标

给予 rhBNP 前观察患者临床症状和体征,同时评估 NYHA 心功能分级。监测用药前后 24 h 总尿量变化、血常规、肝肾功能、电解质、心肌蛋白、超敏 C-反应蛋白等指标。采用电化学发光双抗体夹心法(Elecsys2010,Roche)测定用药前后 N 端脑钠肽前

体(NT-proBNP)。

根据卫生部颁布的《新药临床研究指导原则》标准对疗效进行评价,显效:心功能改善 2 级或以上;有效:心功能改善 1 级以上;无效:心功能无明显改善或加重。

1.4 安全性评估及随访

监测用药期间的不良反应,包括体位性低血压、心律失常、胃肠道反应。用药后随访 1 个月,观察心血管不良事件,包括心源性死亡、心力衰竭、恶性心律失常及心肌梗死。

1.5 统计学分析

连续性变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本的 t 检验,用药前后数据采用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

男性组和女性组患者的年龄、基线 NT-proBNP 水平、临床症状及体征均无显著差异,NYHA IV 级、高血压、糖尿病、肾功能不全、陈旧性脑卒中所占比例也相似。女性患者 BMI 指数高于男性($P = 0.029$),男性组吸烟比例更高($P = 0.001$)。

给予 rhBNP 治疗后,两组患者的 24 h 总尿量均较治疗前显著增加(两组 $P = 0.002$),女性组 NT-proBNP 水平显著降低($P = 0.003$),男性组 NT-proBNP 水平无明显变化($P = 0.644$),见表 1。但治疗后男女组间 24 h 总尿量和 NT-proBNP 水平无差异($P = 0.893$ 及 $P = 0.454$)。

表 1 两组治疗前后尿量及 NT-proBNP 水平的变化

	男性			女性		
	用药前	用药后	<i>P</i> 值	用药前	用药后	<i>P</i> 值
24 h 尿量(ml)	1594.8 \pm 549.1	2743.8 \pm 1671.4	0.002	1165.0 \pm 385.3	2867.0 \pm 2053.1	0.002
NT-proBNP(pg/ml)	4835.3 \pm 7013.7	4425.9 \pm 5642.7	0.644	5709.4 \pm 5550.3	3445.1 \pm 3634.6	0.003

进一步比较两组的临床症状及体征变化,男性组的总有效率(显效率 + 有效率)显著高于女性组($P = 0.033$),见表 2。但血常规、肝肾功能、电解质、心肌蛋白、超敏 C 反应蛋白等指标在治疗前后的变化均无统计学意义。

用药期间,12.9% 的男性患者和 8.8% 的女性患者因低血压而中断 rhBNP 治疗,但组间差别无统计学意义($P = 0.701$)。随访 1 个月内,9.7% 的男性及 20.6% 的女性因急性心力衰竭发作导致心源性死亡,两组间心源性死亡的发生率相似($P =$

0.309),见表 2。

表 2 两组患者治疗后临床症状的变化

	男性	女性	<i>P</i> 值
显效 + 有效(%)	90.9	67.6	0.033
不良反应(%)	12.9	8.8	0.701
1 个月内不良事件(%)	9.7	20.6	0.309

3 讨论

两性在冠心病的临床表现和诊断上存在差异,与男性患者不同,冠心病并非女性急性收缩性心力衰竭的主要病因,但女性发生冠心病后血管病变更

广泛,血栓事件的发生率更高,早期就容易发生急性心力衰竭^[8]。脑钠肽(BNP)在心力衰竭预测方面存在性别差异。BASEL 研究指出,血 BNP 水平增高强烈提示是女性心力衰竭患者预后不良^[9]。BNP > 500 pg/ml 的女性发生心源性死亡的风险是 BNP < 500 pg/ml 的 5.1 倍,但相同 BNP 水平的男性患者风险仅为 1.8 倍。但性别对于 BNP 治疗的疗效反应是否存在差异,国内外尚无文献报道。

本研究首次报道了 rhBNP 对冠心病合并急性心力衰竭的疗效存在性别差异。在标准抗心力衰竭治疗的基础上给予 rhBNP 治疗后,两组患者均显示有效,但男性组在临床症状及体征的改善方面显著优于女性患者,表明 rhBNP 对男性患者疗效更好。其次,用药期间两组患者不良反应、1 个月内心血管不良事件、心源性死亡的发生率相似,用药前后的血常规及各生化指标均无明显变化,提示 rhBNP 对患者的肝肾功能无影响。

本研究随访时间较短,且未对急性心力衰竭发作患者进行有创血流动力学监测,存在一定的局限性。对于 rhBNP 治疗急性心力衰竭远期疗效的性别差异和预后评估仍需大样本高质量的长期观察。

参 考 文 献

- [1] O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program [J]. Circulation, 2007, 115(24): 3111-3120.
- [2] Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women;

epidemiology, biology and treatment[J]. Women's health, 2009, 5(5): 517-527.

- [3] Hsich EM, Pina IL. Heart failure in women: a need for prospective data [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(6): 491-498.
- [4] Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group [J]. N Engl J Med, 1987, 316(23): 1429-1435.
- [5] Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group [J]. N Engl J Med, 2000, 343(4): 246-253.
- [6] 吴志俊, 金 玮, 张凤如, 等. 利钠肽家族基因与心血管疾病研究新进展[J]. 遗传, 2012, 34(2): 127-133.
- [7] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008; the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(10): 933-989.
- [8] Yamac H, Bultmann I, Sliwa K, et al. Prolactin: a new therapeutic target in peripartum cardiomyopathy [J]. Heart, 2010, 96(17): 1352-1357.
- [9] Christ M, Laule-Kilian K, Hochholzer W, et al. Gender-specific risk stratification with B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnea: insights from the B-type natriuretic peptide for acute shortness of breath evaluation study [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(9): 1808-1812.

(收稿:2013-10-15 修回:2013-10-17)

(本文编辑:梁英超)