

重组人脑利钠肽在心力衰竭治疗中的研究进展

韩珊珊, 赵翠萍*

(哈尔滨医科大学附属第一医院 心血管内科, 哈尔滨 150000)

【摘要】 心力衰竭是严重危害人类健康与生活的临床综合征。随着对心力衰竭机制及其治疗策略的不断认识和研
究, 临床工作者们越来越注重神经激素的调节及抑制心室重构对 HF 的作用, 并发现用于诊断心力衰竭的脑钠肽
(brain natriuretic peptide, BNP) 具有利尿、扩血管、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统、抑制心室重
构等作用, 因其分泌量难以满足机体需要, 故不能充分纠正心力衰竭。通过基因重组技术形成的外源性 BNP 彻底解决
了这一问题, 并发现其在多种病因引起的心力衰竭的治疗中均发挥着令人满意的疗效。本文对此进行了综述。

【关键词】 心力衰竭; 重组人脑利钠肽; 脑钠肽

【中图分类号】 R972

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)02-0028-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.02.007

Advances in the treatment of acute heart failure with recombinant human brain natriuretic peptide

HAN Shan-shan, ZHAO Cui-Ping*

(Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Heart failure (HF) is a clinical syndrome that seriously endangers human health and lives. With the continuous cognition and re-
search on the mechanism of heart failure and its treatment strategy, more and more attention has been paid to the regulation of neurohormones and in-
hibition of ventricular remodeling by clinical workers. It has been also found that brain natriuretic peptide (BNP), which is used to diagnose heart
failure, has the effects of diuresis, vasodilation, inhibition of renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) system and sympathetic nerve system, and in-
hibition of ventricular remodeling, etc. Because its amount is difficult to meet the needs of the body, so it can't fully correct heart failure. Exogenous
BNP formed by gene recombination technology has solved this problem completely and found that it has a satisfactory effect in the treatment of heart
failure caused by various causes as summarized in this review.

【Key words】 heart failure; rh-BNP; brain natriuretic peptide

心力衰竭 (heart failure, HF) 是各类心脏病发展的危重阶段和终末阶段, 是心脏病致死的主要原因。发达国家中, 约 1% ~ 2% 的成年人患有心力衰竭, 其中, 70 岁以上 (含 70 岁) 患病率高达 10% 以上^[1]。对于心力衰竭的治疗已由传统的强心、利尿、扩血管改善症状转向对神经激素调节、抑制心室重构等改善预后。其中, 血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB)、醛固酮受

体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonists, MRA) 及以 β 受体拮抗剂为代表的交感神经抑制剂被证实具有抑制心室重构、改善预后作用而被广泛应用于临床, 但寻找更为有效的治疗药物仍是心力衰竭的研究热点。研究发现, 重组人脑利钠肽 (recombinant human brain natriuretic peptide, rh-BNP) 兼具利尿、扩血管、神经激素调节、抑制心室重构等作用, 且治疗心力衰竭效果令人满意。本文拟对 rh-BNP 在心力衰竭治疗的研究进展作一综述。

【收稿日期】 2018-11-27

【作者简介】 韩珊珊, 女, 硕士在读; 研究方向: 心力衰竭; Tel: (0451)85553268; E-mail: 1737961582@qq.com

【通信作者】 *赵翠萍, 博士, 教授; 研究方向: 心力衰竭、冠心病及心肌梗死; Tel: (0451)85553676; E-mail: zhaocui ping2000@163.com

1 心力衰竭的发病机制

心力衰竭发生的主要机制为心肌重构。导致心力衰竭进展的2个关键因素一是心肌坏死,二是RAAS系统、交感神经系统、抗利尿激素、内皮素和钠尿肽(NPs)的代偿机制引起激素失衡。阻断这些因素是有效防治心力衰竭的基础。对于心力衰竭机制的认识,经历了心肾学说、血流动力学学说、神经激素学说及心室重塑学说4个阶段,且随着对心力衰竭机制研究的深入,其临床治疗方案也逐步优化。目前对于心力衰竭的研究,更崇尚于神经激素学说及心室重塑学说。目前,兼具RAAS系统及交感神经系统抑制等作用的rh-BNP被发现具有良好的临床疗效。

2 脑钠肽的生成及生理作用

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是利钠肽家族的成员,主要由心室肌细胞分泌。最早由Sudoh等^[2]从猪脑中分离出来。心室肌细胞合成具有108个氨基酸的BNP原,称BNP前体(pro-BNP),贮存于分泌颗粒内,在室壁受拉伸和张力增加时释放,proBNP在蛋白酶降解下分解为无活性的proBNP(氨基末端proBNP)及有活性的BNP,这2种多肽类物质等摩尔分泌并释放进入血液循环^[3,4]。无活性的proBNP最终经肾脏排泄。BNP不仅可与特异性受体结合,发挥扩张血管、利钠利尿、抗增殖、抗醛固酮所致的心肌纤维化而改善心力衰竭等作用外^[5],还可用于预测心力衰竭患者的预后及急性下壁心肌梗死患者右心室受累情况^[6]。

3 重组人脑利钠肽的生物学及作用

3.1 重组人脑利钠肽的生物学特点

rh-BNP(国外名为奈西立肽,国内名为新活素)是采用重组DNA技术以*E. coli*(大肠杆菌)为出发菌经过基因重组合成的无菌冻干制剂,含有32个氨基酸,与心室肌细胞合成和分泌的内源性BNP具有同一氨基酸序列、生物学活性及生理机制^[7],在心力衰竭指南中,对rh-BNP应用的推荐为IIa类,证据级别为B级。

3.2 重组人脑利钠肽的作用机制

rh-BNP的受体特异性地分布在脑、心、肺、肾、肾上腺等部位,发挥着重要的生理作用:①抑制血管平滑肌细胞和成纤维细胞增殖,抑制血管重

塑;②升高细胞内环单磷酸鸟苷(cGMP)浓度,扩张动静脉,降低心脏负荷;③扩张肾入球小动脉,收缩肾出球小动脉,增加肾小球滤过率,抑制远曲小管对Na⁺的重吸收;④抑制RAAS系统、交感神经系统及内皮素-1的生成,调节血管张力,尤其是在高容量负荷下,下调迷走神经传出冲动阈值,并能增加冠状动脉血流,增加心脏指数;⑤通过抑制脂多糖(LPS)诱导的NF- κ B和MAPK途径,调节RAW 264.7细胞和IL-6、TNF- α 及IL-1⁻的表达,发挥抗炎作用^[8];⑥rh-BNP无正性肌力作用,故不增加心肌耗氧量。

4 重组人脑利钠肽的临床疗效

4.1 重组人脑利钠肽对心功能的影响

随着心力衰竭住院率的上升,选择合适的治疗方法对于优化疗效和减少不良事件变得更加重要。rh-BNP具有多种对抗心力衰竭病理生理过程的特性,并在以往报道中显示出相对优势。曾有研究表明, rh-BNP可明显改善急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)患者的呼气峰值流速(peak expiratory flow rate, PEFR),改善肺功能^[9]。rh-BNP亦可抑制RAAS系统及交感神经系统的过度激活,改善患者心功能,抑制心室重构, rh-BNP可通过调节血清趋化素和白细胞介素37水平,改善急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后及心梗后的心功能^[10-12]。近期研究发现, rh-BNP在心脏围手术期应用亦可产生良好的疗效。Xue等^[13]和Le等^[14]在对心脏手术患者围手术期应用rh-BNP的临床研究中发现, rh-BNP可明显改善心脏直视手术患者的心肾功能,并加速心肌损伤的修复。rh-BNP于2001年获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗成人急性心力衰竭^[15], 2005年列入欧洲心脏病学会治疗慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)指南^[16], 于2010年列入我国心力衰竭防治指南,且临床疗效优于硝普钠^[17],适用于多种原因引起的急性、慢性、难治性心力衰竭,且其短期疗效与给药方式无关^[18]。

4.2 重组人脑利钠肽对血流动力学的影响

rh-BNP可有效改善心力衰竭患者的血流动力学,提高患者左室射血分数(left ventricular ejection

fraction, LVEF)、心输出量(cardiac output, CO)及心脏指数(cardiac index, CI),减轻左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDd),降低肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)。多项临床研究表明, rh-BNP可带来临床和血流动力学的改善,推荐应用于AHF(中国心力衰竭诊断和治疗指南2014)。Chow等^[19]对89例接受rh-BNP与硝酸甘油治疗的研究发现,二者均降低了BNP和NT-proBNP水平,且不会加重肾损害;但较rh-BNP,硝酸甘油并没有明显改善PCWP、外周血管阻力及CI。近期相关研究表明,急性心肌梗死左心力衰竭患者,急诊PCI术后积极应用rh-BNP可显著改善血流动力学^[20]。

4.3 重组人脑利钠肽对肾功能的影响

2005年, Bronicki等^[21]对rh-BNP在成人急性失代偿性心力衰竭中的应用进行的Meta分析表明,发现rh-BNP与肾功能恶化有关。随后于2015年, BNP-CARDS试验(一种小型随机临床试验)证明,当使用FDA批准的剂量和仔细监测血压, rh-BNP并未加重肾功能^[22]。冯雪等^[23]对408例重症心力衰竭患者进行的一项前瞻性多中心临床研究中发现, rh-BNP可改善患者的心功能及预后,并对肾脏有保护作用。rh-BNP联合多巴胺治疗心肾综合征4期时,可改善血清肌酐清除率、心功能、尿量等,表现出显著的疗效^[24]。由此可知,合理应用rh-BNP并不会造成肾损害。

4.4 重组人脑利钠肽对心力衰竭患者远期预后的影响

相关研究表明, rh-BNP不仅可改善心力衰竭患者临床症状、心功能等,还能改善患者远期预后,减少患者的病死率和再入院率^[25]。Kong等^[26]在rh-BNP与多巴酚丁胺治疗心力衰竭的对比研究中发现, rh-BNP组较多巴酚丁胺组的住院死亡率及再住院率明显降低。患者在经济、生活质量及寿命方面都明显受益。

5 rh-BNP的不良反应及安全性

rh-BNP的不良反应主要为低血压,其次为头痛、恶心、室性心动过速、血肌酐升高等。近期各项临床研究均表明, rh-BNP不良反应发生率低,临床应用安全有效。吕长泳等^[27]对rh-BNP治疗急性心力衰竭近期疗效及安全性研究中发现,该药可显

著提高总有效率及心功能,且主要心脏不良事件发生率低于常规治疗组。从多巴酚丁胺和脑钠肽对心脏节律影响的前瞻性随机试验研究中观察到,脑钠肽在治疗急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)过程中发生严重性室性心律失常的概率明显低于多巴酚丁胺^[26]; rh-BNP目前被推荐为利尿剂效果不佳的难治性心力衰竭患者的辅助治疗。

综上所述, rh-BNP作为一类新药,具有与内源性BNP相同的微观结构,发挥着与内源性BNP相同的生物学作用,具有维持正常心输出量的能力,使肺循环/冠状动脉循环扩张,减轻心肌负荷对缺血心肌有保护性作用,适用于多种病因引起的HF,可明显改善患者的临床症状及预后,安全可靠。

【参考文献】

- [1] McLellan J, Heneghan C J, Perera R, et al. B-type natriuretic peptide-guided treatment for heart failure[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 12: 7-8.
- [2] 姚舜杰, 王翠艳. 新活素治疗心力衰竭的研究进展[J]. 心血管病防治知识, 2016(9): 152-154.
- [3] Lippi G, Sanchis-Gomar F. Monitoring B-type natriuretic peptide in patients undergoing therapy with neprilysin inhibitors. An emerging challenge[J]. Int J Cardiol, 2016, 219: 111-114.
- [4] Saenger A K, Rodriguez-Fraga O, Ler R, et al. Specificity of B-type natriuretic peptide assays: cross-reactivity with different BNP, NT-proBNP, and proBNP peptides[J]. Clin Chem, 2017, 63(1): 351-358.
- [5] Abuzaanona A, Lanfear D. Pharmacogenomics of the natriuretic peptide system in heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14(6): 536-542.
- [6] Yildirim T, Yildirim S E, Aktöz M, et al. Brain natriuretic peptide levels in acute inferior myocardial infarction[J]. J Clin Med Res, 2018, 10(3): 254-259.
- [7] 贺利平, 赵兴胜. 新活素与硝普钠治疗顽固性心力衰竭的临床观察[J]. 中国心血管病研究, 2013, 11(1): 49-51.
- [8] Li X, Peng H, Wu J, et al. Brain natriuretic peptide-regulated expression of inflammatory cytokines in lipopolysaccharide(LPS)-activated macrophages via NF- κ B and mitogen activated protein kinase (MAPK) pathways[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 3119-3126.
- [9] Ezekowitz J A, Hernandez A F, O'Connor C M, et al. Assessment of dyspnea in acute decompensated heart failure: insights from ASCEND-HF(acute study of clinical effectiveness of nesiritide in decompensated heart failure) on the contributions of peak expiratory flow[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(16): 1441-1448.

- [10] 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.
- [11] Miao Z L, Hou A J, Zhang 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.
- [12] 孟利民, 杨华, 常超, 等. 重组人脑钠肽对急性心肌梗死患者急诊介入后血清趋化素和白细胞介素 37 的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(4): 378-381.
- [13] Xue Y B, Li Y, Bi W G, et al. Protective effects of recombinant human brain natriuretic peptide in perioperative period during open heart surgery[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3): 2869-2873.
- [14] 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.
- [15] Zhang S, Wang Z. Effect of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) versus nitroglycerin in patients with heart failure; a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(44): e4757.
- [16] Swedberg K, Cleland J, Dargle H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure; executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2005, 26(11): 1115-1140.
- [17] 王文海, 张文彬. 硝普钠与新活素治疗难治性心力衰竭对比分析[J]. 中国实用医药, 2017, 12(34): 113-114.
- [18] 邹子扬, 陈金良, 孔令恩, 等. 新活素两种不同给药方法治疗急性左心力衰竭的短期疗效前瞻性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(5): 584-587.
- [19] Chow S L, O'Barr S A, Peng J, et al. Renal function and neuro-hormonal changes following intravenous infusions of nitroglycerin versus nesiritide in patients with acute decompensated heart failure[J]. J Card Fail, 2011, 17(3): 181-187.
- [20] He X M, Chen L, Luo J B, et al. Effects of rhBNP after PCI on non-invasive hemodynamic in acute myocardial infarction patients with left heart failure[J]. Asian Pac J Trop Med, 2016, 9(8): 791-795.
- [21] Bronicki R A, Domico M, Checchia P A, et al. The use of nesiritide in patients with critical cardiac disease[J]. Cardiol Young, 2017, 27(8): 1577-1584.
- [22] Fajardo J, Heywood J T, Patterson J H, et al. Natriuretic peptides for the treatment of acute heart failure; a focus on nesiritide in recent clinical trials[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015, 13(7): 743-751.
- [23] 冯雪, 吴岳, 孟颖, 等. 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[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(6): 520-524.
- [24] Han B, Li H, Ma Q. Clinical therapeutic strategy of recombinant human brain natriuretic peptide and dopamine in cardiorenal syndrome type 4 patients combined with hypotension[J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30(Suppl 4): S1449-S1453.
- [25] Lv M Y, Deng S L, Long X F. rhBNP therapy can improve clinical outcomes and reduce in-hospital mortality compared with dobutamine in heart failure patients; a meta-analysis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 81(1): 174-185.
- [26] Kong L G, Wang C L, Zhao D, et al. Nesiritide therapy is associated with better clinical outcomes than dobutamine therapy in heart failure[J]. Am J Ther, 2017, 24(2): e181-e188.
- [27] 吕长泳, 朱成朔, 王立旗, 等. 重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭近期疗效及安全性观察[J]. 北方药学, 2018, 15(4): 149-150.

(本文编辑:杨昕)

(上接第5页)

- [5] Boyman O, Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(3): 180-190.
- [6] Brown A, Gardner J, Elmhirst E. Vantage 2019 preview by evaluate pharma [EB/OL] (2018-08-12) [2018-12-15]. <http://www.evaluate.com/thought-leadership/vantage/vantage-2019-preview>.
- [7] Milla P, Dosio F, Cattel L. PEGylation of proteins and liposomes: a powerful and flexible strategy to improve the drug delivery[J]. Curr Drug Metab, 2012, 13(1): 105-119.
- [8] Rickert M, Wang X, Boulanger M J, et al. The structure of interleukin-2 complexed with its alpha receptor[J]. Science, 2005, 308(5727): 1477-1480.
- [9] Wang X, Rickert M, Garcia K C. Structure of the quaternary complex of interleukin-2 with its alpha, beta, and gamma receptors[J]. Science, 2005, 310(5751): 1159-1163.
- [10] U. S. National Library of Medicine. Clinicaltrials report for NK-TR-214[R/OL]. (2019-01-10) [2019-01-18]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NKTR-214&cntry=&state=&city=&dist=>

(本文编辑:郭美晨)