

• 临床研究 •

重组人心钠肽对急性心力衰竭患者血流动力学及神经内分泌激素的影响

严松彪 高红丽 陈晖

【摘要】 目的 观察重组人心钠肽(rhANP)治疗急性心力衰竭患者的血流动力学效应、神经内分泌激素的变化及安全性。方法 连续入选住院的20例急性心力衰竭患者,静脉内给予rhANP以 $0.1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续静脉泵入60min,监测24h的有创血流动力学参数、监测给药0h和36h的血浆肾素、血管紧张素、醛固酮以及去甲肾上腺素的水平,并监测收缩期血压、心率及血清生化指标。结果 在注射rhANP 0.5h时,肺毛细血管楔压、平均肺动脉压、中心静脉压、体循环阻力、肺循环阻力较基础值明显下降($P<0.05$),心指数较基础值明显升高($P<0.05$),这种有益的血流动力学效应可持续到24h;血浆肾素、血管紧张素、醛固酮以及去甲肾上腺素的水平均明显下降($P<0.05$);收缩压在给药1h下降($P<0.01$),以后恢复至基线时水平。观察无严重不良反应发生。结论 静脉内注射rhANP能迅速地改善急性心力衰竭患者的血流动力学状况,能够抑制神经内分泌激素的激活,且安全可行。

【关键词】 心钠素;心力衰竭;安全

The effect of recombinant human atrial natriuretic peptide on hemodynamics and neurohormons in patients with acute heart failure

YAN Songbiao, GAO Hongli, CHEN Hui

Cardiovascular Research Center, Beijing Friendship Hospital, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of recombinant human atrial natriuretic peptide(rhANP) on hemodynamics and neurohormones and its safety in patients with acute heart failure. Methods A total of 20 patients with acute heart failure were enrolled in the study. The patients received the infusion of rhANP at $0.1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ for 60 min. The hemodynamic parameters were monitored during 24 h, and the plasma renin, angiotensin, aldosterone and noradrenalin were measured at baseline and 36 h after baseline. At the same time, the safety, including systolic blood pressure, heart rate, electrolytes, etc. were monitored. Results Pulmonary capillary wedge pressure(PCWP), mean pulmonary artery pressure(MPAP), central vein pressure(CVP), systemic vascular resistance(SVR), pulmonary vascular resistance(PVR) were significantly reduced at 30 min after rhANP infusion ($P<0.05$). Cardiac index was significantly increased at 30 min after rhANP infusion($P<0.05$), and the effect remained for 24 h. The plasma renin, angiotensin, aldosterone and noradrenalin concentrations were significantly reduced($P<0.05$). The systolic blood pressure decreased remarkably at 1 h after rhANP infusion($P<0.01$), and the effect disappeared after infusion withdrawal. Heart rate remained unchanged($P>0.05$). There was no other adverse event. Conclusion Intravenous injection of rhANP results in prompt and prolonged hemodynamic improvement and inhibits renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nervous system, and it is safe and feasible in patients with acute heart failure.

【Key words】 atrial natriuretic peptide; heart failure; safety

收稿日期:2007-04-13

作者单位:100050 北京市,首都医科大学附属北京友谊医院心内科

作者简介:严松彪,男,1961年3月生,吉林省长春市人,医学硕士,主任医师,副院长。Tel:13910593857

目前在治疗急性心力衰竭的传统用药中, 正性肌力药、利尿剂及血管扩张药不仅作用单一, 而且各有其内在的局限性, 在改善心力衰竭症状的同时导致了神经内分泌激素的激活, 最终导致心室重构和左室收缩功能障碍, 使心力衰竭加重, 病情恶化^[1,2]。心钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)是一种主要由心房分泌的多肽类激素, 分泌的主要机制是心房的机械牵张作用, 扩张动静脉血管、利尿、利钠的同时具有拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统和内皮素活性、抑制交感神经兴奋性等多种作用^[3]。基因重组人心钠肽(recombinant human atrial natriuretic peptide, rhANP)在日本上市后对急性心力衰竭的治疗显示出良好的效果, 本研究旨在探讨国产 rhANP 治疗急性心力衰竭的血流动力学效应以及对神经内分泌激素的影响, 并评价其安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象和方法 连续入选 2005 年 12 月至 2006 年 10 月北京友谊医院心血管中心住院的各种原因的急性心力衰竭患者 20 例, 其中行漂浮导管检查者 10 例, 入选年龄 18~75 岁的男性或女性患者, 心功能 NYHA 分级 III~IV 级, 左室射血分数 $\leq 40\%$, 胸片示肺淤血或肺水肿, 签署书面知情同意书, 行漂浮导管检查者接受 rhANP 前的肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) $\geq 13\text{mmHg}$ 。静脉内给予 rhANP, 以 $0.1\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续泵入 60min, 然后停药继续心力衰竭常规药物治疗。监测给药即刻、给药后 0.5, 1, 6, 12, 24h 有创血流动力学参数, 包括中心静脉压(center vein pressure, CVP)、PCWP、平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, MPAP)、体循环阻力(systemic vascular resistance, SVR)、肺循环阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)及心指数(cardial index, CI); 分别于给药即刻及给药后 36h 测定血浆肾素、血管紧张素、醛固酮以及去甲肾上腺素的水平; 分别于给药即刻、给药后 0.5, 1, 6, 12, 24h 测量收缩压(systolic blood pressure, SBP)和心率(heart rate, HR); 另外监测给药即刻和给药后 36h 的血清钾、钠、肌酐、谷丙转氨酶浓度的变化。

1.2 实验方法 (1)应用 Swan-Ganz 漂浮导管测定血流动力学参数。(2)应用有创桡动脉血压监测血压的变化。(3)神经内分泌激素测定: 清晨空腹抽取静脉血, EDTA 抗凝, 美国 DSL 公司试剂盒, 放射免疫分析方法测定血浆肾素水平; 清晨空腹抽取静

脉血, EDTA 抗凝, 北京科美东雅生物技术有限公司试剂盒, 匀相竞争放射免疫分析方法测定血浆血管紧张素 II 水平; 清晨空腹抽取静脉血, 肝素抗凝, 北京科美东雅生物技术有限公司试剂盒, 放射免疫分析方法测定血浆醛固酮水平; 清晨空腹抽取静脉血, 不抗凝, 美国 Rapidbio(RB)公司试剂盒, 酶联免疫(ELISA)方法测定血浆去甲肾上腺素水平。

1.3 排除标准 (1)SBP $< 90\text{mmHg}$; (2)心源性休克、血容量不足或任何其他临床情况禁忌给予血管扩张剂者; (3)合并其他脏器的严重病变; (4)血 Cr $> 2\text{mg/dl}$; (5)肝功能异常: ALT 超过正常上限 2 倍以上; (6)试验期间不能停用硝普钠、脑钠肽(BNP)、ANP 者。

1.4 统计学处理 统计分析应用 SPSS 11.5 软件包进行处理, 计量资料用均数 \pm 标准差表示, 组内治疗前后比较用配对 *t* 检验(应用配对 *t* 检验的数据为正态分布), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 给予 rhANP 前后血流动力学参数的变化情况 静脉内给予 rhANP 后 0.5h, PCWP、MPAP、SVR、PVR、CVP 较给药即刻明显下降($P < 0.05$), 1h 时有更加明显的下降趋势($P < 0.05$), 在给药后 6, 12, 24h 与 0.5, 1h 比较虽有上升趋势, 但与给药即刻相比仍明显下降($P < 0.05$)。在 0.5h, CI 较给药即刻即明显上升($P < 0.01$), 在 1h 时上升趋势更明显($P < 0.01$), 在给药后 6, 12, 24h 与 0.5, 1h 比较有下降趋势, 但与给药即刻相比仍明显上升($P < 0.05$)。也就是说短期静脉内给予 rhANP 后 0.5h 可迅速改善血流动力学状况, 对血流动力学的益处可持续到观察的 24h(表 1)。

2.2 应用 rhANP 前后神经内分泌激素的变化结果 与给药即刻相比, 给药后 36h 血浆肾素、血管紧张素、醛固酮以及去甲肾上腺素的水平均明显下降($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 给予 rhANP 前后 SBP、HR 的变化情况 静脉应用 rhANP 后 0.5h 与给药即刻相比, SBP 有降低趋势, 但无统计学意义, 至 1h 时 SBP 的降低有统计学意义($P < 0.01$), 但所有患者 SBP 均未低于 90mmHg, 无症状性低血压的发生。给药 1h 停药后, 在给药后的 6, 12, 24h SBP 逐渐恢复至给药即刻的水平($P > 0.05$)。在 24h 观察期间, HR 无明显变化($P > 0.05$), 无反应性心动过速的发生, 也无心动过缓及心律失常的发生(表 3)。

表1 rhANP 给药前后各时相点血流动力学参数的变化

时间	PCWP (mmHg)	MPAP (mmHg)	SVR (dyn·s/cm ⁵)	PVR (dyne·s/cm ⁵)	CVP (mmHg)	CI (L·min ⁻¹ ·m ⁻²)
即刻	24±4	34±8	1603.67±422.74	226.83±74.24	13±3	2.50±0.38
0.5h	16±5*	26±7*	1121.50±138.64*	166.00±57.00*	10±4*	3.22±0.35*
1h	15±2*	24±3*	1063.00±204.09*	140.50±75.90*	9±4*	3.37±0.60*
6h	17±4*	24±7*	1372.50±390.99*	174.83±58.20*	11±3*	2.93±0.58*
12h	19±4*	24±7*	1199.83±119.41*	175.17±54.13*	10±4*	3.05±0.30*
24h	20±3*	25±5*	1114.67±155.01*	166.33±41.73*	9±4*	3.05±0.42*

注:均与给药即刻比较,* $P<0.05$,* $P<0.01$

表2 应用 rhANP 基线 0h 和基线后 36h 神经内分泌激素的变化情况

时间	肾素(ng/L)	血管紧张素(ng/L)	醛固酮(ng/L)	去甲肾上腺素(pmol/L)
给药即刻	9.22±2.74	234.46±93.40	117.45±39.45	259.45±54.84
给药后 36h	7.43±2.60*	153.45±51.75*	94.42±34.19*	230.88±66.95*

注:与给药即刻比较,* $P<0.05$,* $P<0.01$

表3 rhANP 给药前后各时相点血压、心率的变化结果

时间	SBP(mmHg)	HR(bpm)
即刻	118±17	83±11
0.5h	112±12	81±11
1h	103±11*	84±15
6h	115±9	83±9
12h	115±12	82±10
24h	119±15	82±8

注:与给药即刻比较,* $P<0.01$

2.4 rhANP 给药前后血清生化变化 静脉内给予 rhANP 即刻及给药后 36h 血清钾、钠、肌酐及谷丙转氨酶均无明显变化[血钾:(4.13±0.37)比(4.22±0.46) mmol/L ($P>0.05$);血钠:(137.51±3.80)比(137.06±3.36) mmol/L ($P>0.05$);肌酐:(101.66±24.60)比(97.24±18.60) μmol/L ($P>0.05$);谷丙转氨酶:(33.67±17.53)比(26.22±15.29) U/L ($P>0.05$)].

2.5 副作用 整个观察期间未发现 rhANP 过敏,在此剂量下未发现症状性低血压以及其他与 rhANP 相关的不良反应。

3 讨论

通过监测血流动力学参数及神经内分泌激素的变化,评价静脉内给予国产 rhANP 治疗难治性心力衰竭的结果显示,rhANP 能够迅速而持久的改善急性心力衰竭患者的血流动力学状况,抑制神经内分泌激素的激活,且无反应性心动过速、电解质紊乱等不良反应的发生,这表明 rhANP 对急性心力衰竭有较好的治疗效果,并在一定剂量下具有良好的

安全性。

在国外 rhANP 对急性心力衰竭的治疗显示出其优越性。单次给予 rhANP 后 30min 即可明显降低 PCWP 和 CVP、MPAP、CVP 和 SVR,CO 明显增加,持续时间 >120 min,能够降低血浆醛固酮和去甲肾上腺素的水平,无不良反应的发生^[4,5]。与传统的强化治疗相比,应用 rhANP 后,PCWP、SVR、PVR、MPAP 及 CVP 均显著降低,CI 明显升高,维持时间 >48 h;血浆醛固酮水平明显下降,主要的不良事件是低血压的发生,占 9.5%^[6-8]。本研究结果与上述研究结果相一致,提示 rhANP 对于治疗急性心力衰竭不失为一种有益的选择。

钠利尿肽系统在心力衰竭时逐渐耗竭,处于相对缺乏的状态,内源性 ANP 的分泌亢进已不足以改善心功能不全的状态,通过补充外源性的 rhANP,具有达到改善效果的可能性^[9]。本研究在应用 rhANP 0.5h 时可迅速改善患者的血流动力学状况,持续到观察的 24h。其机制在于^[10],rhANP 与血管平滑肌细胞表面和内皮细胞表面的鸟苷酸环化酶 A 受体结合后,触发了细胞内第二信使环磷酸鸟苷(c-GMP)的激活,细胞内 c-GMP 增加引起血管平滑肌的舒张,起到扩张动、静脉的作用。ANP 能够扩张肾脏的入球小动脉,增加肾小球滤过率和滤过分数;通过其第二信使 cGMP 使髓质部集合管上皮细胞顶端膜上的钠通道关闭,从而抑制钠离子的重吸收,水的重吸收也随之减少。ANP 还能对抗血管升压素对集合管重吸收水的作用,使尿量增加,且无通常所使用的正性肌力药物的致心律失常作用,

(下转第 29 页)

- flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation*, 1988, 78 : 672-683 .
- [11] 史卫国,康维强. 高血压病患者左心室几何构型与左心房结构及功能关系的研究. *中华超声影像学杂志*, 2004, 13 :417-420.
- [12] Wachtell K, Smith G. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy; the LIFE study . *Am J Cardiol*, 2000 85:466-472.
- [13] 刘敏,徐岩,史学功. 原发性高血压患者左房扩大及影响因素. *中华老年心血管病杂志*, 2003, 5:151-154.
- [14] Mansoor GA. Determinants of left atrial size in patients with newly diagnosed untreated hypertension. *Blood Press Monit*, 2003, 8:3-7.
- [15] Cuspidi C. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens*, 2005, 23: 1589-1595.

(上接第 11 页)

这些药理学效应显然有益于急性心力衰竭的治疗。与钠利尿肽系统相反,心力衰竭时,交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统始终处于激活状态,最终导致心室重构,使心力衰竭症状加重。本研究中,rhANP在改善心力衰竭血流动力学状况的同时,能够抑制心力衰竭后神经内分泌激素的过度激活,这将对心力衰竭后异常心室重构的阻抑方面发挥重要作用,可能会对心力衰竭的长期预后起到至关重要的作用,可能会成为心力衰竭治疗学的现代模式。

本研究中应用 rhANP 在基线后 1h 血压有统计学意义的下降,但所有患者 SBP 均未 < 90mmHg,无症状性低血压的发生。考虑血压下降主要基于 rhANP 的药理学作用,即扩血管、利尿作用,这种血压降低使患者的后负荷降低正好对心力衰竭起到一种治疗作用。

本研究结果表明,国产 rhANP 能够迅速而持久地改善急性心力衰竭患者的血流动力学状况,抑制神经内分泌激素的过度激活,且安全可行。局限性在于本研究为短期应用 rhANP,长期应用的血流动力学益处、长期预后及长期应用是否有耐药性的发生,尚待进一步研究。

参考文献

- [1] Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*, 2002, 106:92-99.
- [2] Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis and treatment of systolic and diastolic heart failure in elderly patients. *Heart Dis*, 2003, 5: 279-294.
- [3] Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*, 1998 339:321-328.
- [4] Giles TD, Quiroz AC, Roffidal LE, et al. Prolonged hemodynamic benefits from a high-dose bolus injection of human atrial natriuretic factor in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, 50:557-563.
- [5] Hidaka T, Furuya M, Tani Y, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of carperitide (alpha-human atrial natriuretic peptide) in dogs with low-output heart failure. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 1995, 105:243-261.
- [6] Kitashiro S, Sugiura T, Takayama Y, et al. Long-term administration of atrial natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, 33:948-952.
- [7] Migaku M, Motoyuki M, Tomomi T, et al. Usefulness of carperitide for the treatment of refractory heart failure due to severe acute myocardial infarction. *Jpn Heart J*, 2001, 42:271-280.
- [8] Mitsuru S, Yoshihiko S, Yoshihiko N, et al. Multi-center prospective investigation on efficacy and safety of carperitide for acute heart failure in the real world of therapy. *Circ J*, 2005, 69:283-290.
- [9] Nesiritide CP. Review of clinical pharmacology and role in heart failure management. *Heart Dis*, 2002, 4: 199-203.
- [10] Wong SK, Garbers DL. Receptor guanylyl cyclases. *J Clin Invest*, 1992, 90: 299-305.