

慢性心力衰竭患者呋塞米治疗 对血清 NT-proBNP 水平的影响*

崔 贞¹, 刘 文² (1. 渭南市第一医院心血管神经内科, 陕西渭南 714000;
2. 延安市黄陵县人民医院内科, 陕西延安 727300)

摘要:目的 探讨慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者呋塞米治疗对血清 N 端前脑钠肽原(NT-proBNP)的影响。方法 收集渭南市第一医院 2012 年 2 月~2017 年 4 月收治的 180 例慢性心力衰竭患者,按照就诊号排序后取随机数,前 90 例为观察组,后 90 例为对照组,两组均给予常规的药物,观察组在常规药物治疗基础上给予不同剂量呋塞米注射液(基础剂量组、中剂量组及高剂量组,每组 30 例)。基础剂量组:呋塞米 40~80 mg/d 滴注;中剂量组:呋塞米 80~120 mg/d 滴注;高剂量组:呋塞米 160 mg/d 滴注,两组患者在治疗前、治疗 3、7 天采用免疫荧光法检测 NT-proBNP 水平,比较不同时间两组患者 NT-proBNP 水平及分析不同剂量呋塞米与 NT-proBNP 变化的相关性。结果 两组患者均随着治疗时间延长 NT-proBNP 水平逐渐降低,差异具有统计学意义($F=12.341, 34.218$, 均 $P<0.05$);治疗前 NT-proBNP 水平组间差异无统计学意义($t=0.563, P>0.05$),治疗后观察组在治疗 3 天、7 天 NT-proBNP 水平均低于对照组同期水平,差异具有统计学意义($t=5.783, 6.874$, 均 $P<0.05$);观察组亚组 NT-proBNP 水平在治疗 3 天、7 天组间差异均具有统计学意义($F=16.894\sim 30.673$, 均 $P<0.05$),其中中剂量组和高剂量组 NT-proBNP 水平均低于基础剂量组,高剂量组低于中剂量组,差异具有统计学意义($t=8.897, 9.453$, 均 $P<0.05$);不同剂量呋塞米与 NT-proBNP 水平变化间呈现正相关关系($r_s=0.673, P<0.05$)。结论 呋塞米可以有效地降低慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP 水平,并且剂量越大,效果越明显。

关键词:慢性心力衰竭;呋塞米;N 端前脑钠肽原(NT-proBNP)

中图分类号:R541.6;R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2019)03-144-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.037

Effects of Furosemide in Patients with Chronic Heart Failure on Serum NT-proBNP

CUI Zhen¹, LIU Wen² (1. Cardiovascular Neurology,
the First Hospital of Weinan, Shaanxi Weinan 714000, China; 2. Department of
Internal, Huangling County People's Hospital, Shaanxi Yan'an 727300, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of furosemide on serum N in patients with chronic heart failure (CHF) of terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) effect. **Methods** 180 cases of CHF patients in the First Hospital of Weinan from February 2012 to April 2017. According to the random number and the number of visits after sorting, the first 90 cases of the observation group, 90 cases in the control group, two groups were given routine drug treatment, and the observation group were given different doses of furosemide injection on the basis of the conventional treatment (basal dose group, middle dose group and high dose group, 30 cases in each group). basal dose group: 40~80 mg/d furosemide infusion; middle dose group: 80~120 mg/d furosemide infusion; high dose group: 160 mg/d furosemide infusion, patients in the two groups before and after treatment for 3 and 7 days by immunofluorescence detection of NT-proBNP levels between the two groups in different time NT-proBNP and correlation analysis of different doses furosemide and NT-proBNP changes. **Results** Two groups of patients with prolonged treatment NT-proBNP levels decreased, the difference was statistically significant ($F=12.341\sim 34.218, P<0.05$). The difference of NT-proBNP level between groups was not statistically significant ($t=0.563, P>0.05$) before treatment. After treatment in the observation group after treatment, 3d and 7d NT-proBNP were lower than the control group during the same period, the difference was statistically significant ($t=5.783, 6.874, P<0.05$) NT-proBNP level of the observation group. Subgroup was statistically significant difference in treatment 3 d, 7d group ($F=16.894\sim 30.673$, all $P<0.05$), the middle dose group and high dose group were lower than NT-proBNP based dose group, high dose group was lower than that of the middle dose group, the difference was statistically significant ($t=8.897, 9.453$, all $P<0.05$). Showed a positive correlation between the changes of different doses of furosemide and NT-proBNP level ($r_s=0.673, P<0.05$). **Conclusion** Furosemide can effectively reduce the serum NT-proBNP level in patients with CHF, and

* 作者简介:崔 贞(1982—),女,学士,主要从事心内科研究, E-mail: wncuil860@163.com。

通讯作者:刘 文(1986—),女,学士,主治医师,主要从事心内科研究, E-mail: 372914834@qq.com。

the higher the dose, the effect is more obvious.

Keywords: chronic heart failure; furosemide; NT-proBNP

心力衰竭是一种渐变性疾病,主要原始疾病包括冠心病、高血压等,均可导致心肌梗死、心肌病、血液动力学负荷过重,心肌损伤,造成心肌结构和功能改变,最终导致心力衰竭^[1]。慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是因为持续存在心力衰竭状态,整个过程分为稳定、恶化及失代偿等阶段。CHF 临床治疗主要以利尿、强心、扩血管等短期血流动力学改善以及以神经内分泌抑制剂为主的长期的、修复性治疗等,呋塞米是一种广泛应用于治疗充血性心力衰竭和水肿的袢利尿药,研究发现临床治疗效果显著^[2-3]。B型尿钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是由心肌细胞合成的具有生物学活性的天然激素,主要在心室表达,研究发现 BNP 水平与心室容积扩大和压力超负荷程度呈正比,当心肌功能受损后 BNP 水平同样发生改变。本文探讨呋塞米对我院 180 例 CHF 患者血清 NT-proBNP 的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①患者符合 Framingham 心力衰竭诊断标准^[4],并且可以收集到患者治疗和检查资料;②患者正在进行相同的药物治疗或者对症治疗,并且和本文研究药物无不良反应者;③研究符合伦理道德,患者及家属知情同意。排除标准:①患有严重心脏其他类型疾病,或者对本次研究具有影响的疾病,比如血液系统疾病,内分泌系统疾病者,慢性阻塞性肺病;②对本次研究药物过敏或者产生不适者;③心肌衰竭Ⅳ者,或者拒绝参加或者依从性差者;

收集我院 2012 年 2 月~2017 年 4 月收治的 180 例慢性心力衰竭患者,将患者按照就诊号排序后取随机数字继续排序,前 90 例为观察组,后 90 例为对照组。观察组:男性 51 例,女性 39 例,年龄 36~75 岁,平均年龄 55.23 ± 3.45 岁,疾病类型:冠心病 46 例、高血压心脏病 35 例、风湿性心脏病 4 例、扩张性心脏病 5 例, NYHA 分级:Ⅱ级 34 例、Ⅲ级 56 例;对照组:男性 48 例,女性 42 例,年龄 35~80 岁,平均年龄 56.72 ± 4.28 岁,疾病类型:冠心病 43 例、高血压心脏病 33 例、风湿性心脏病 8 例、扩张性心脏病 6 例, NYHA 分级:Ⅱ级 38 例、Ⅲ级 52 例。两组基本资料间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法:两组均给予常规的药物治疗,包括血管紧张素转换酶抑制剂、硝酸酯、 β -受体阻断

剂、洋地黄、醛固酮受体拮抗剂等药物治疗,主要依据为《慢性心力衰竭诊疗指南》^[5]。观察组在常规药物治疗基础上给予不同剂量呋塞米注射液(上海复星朝晖药业有限公司,国药准字 H31021075, 2002-09-13, 药品特性:化学药品, 2ml: 20 mg)治疗,将观察组再次按照随机数字分为基础剂量组、中剂量组及高剂量组,每组 30 例。基础剂量组:按照 40~80 mg 滴注;中剂量组:按照 80~120 mg 滴注;高剂量组:给予呋塞米静脉滴注 160 mg, 三组均配于 0.09% 氯化钠 50 ml, 按照 3 ml/h 速度滴注, 1 次/天, 连续治疗 1 周。患者治疗期间严格监测电解质, 当血钠低于 130 mmol/L 时, 口服或静脉补充高渗氯化钠。

1.2.2 NT-proBNP 检测:两组患者均在治疗前、治疗 3 天、治疗 7 天抽取患者清晨空腹静脉血 4 ml 于 EDTA 抗凝管中, 放置 30 min, 观察血清析出良好后, 3 000 r/min 离心 10 min, 收集血清, 保存至 -20℃ 冰箱备用。NT-proBNP 检测采用免疫荧光法, 使用仪器为 KJJD-1100 荧光免疫定量分析仪, 均购自南京建成生物工程研究所, 整个过程严格按照测试盒要求和注意事项进行。

1.3 研究指标 比较不同时间两组患者 NT-proBNP 水平; 分析不同剂量呋塞米与 NT-proBNP 变化的相关性。

1.4 统计学分析 采用 SPSS13.0 统计软件进行, 计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 符合正态方差齐性采用两组独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析 (F 检验), 多次重复测量采用重复测量方差分析 (F 检验), 不符合条件的采用秩和检验。不同剂量与 NT-proBNP 相关性采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时间两组患者 NT-proBNP 水平比较 见表 1。两组患者均随着治疗时间延长 NT-proBNP 水平逐渐降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗前 NT-proBNP 水平组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组在治疗 3 天、7 天 NT-proBNP 水平均低于对照组同期水平, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组亚组 NT-proBNP 水平在治疗 3 天、7 天组间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中中剂量组和高剂量组 NT-proBNP 水平均低于基础剂量组, 高剂量组低于中剂量组, 差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表1 两组不同时间 NT-proBNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	n	治疗前	治疗3天	治疗7天	F	P
对照组	90	1 123.67±45.89	1 045.35±37.28	789.23±23.15	12.341	0.000
观察组	90	1 143.52±56.19	923.92±52.10	234.78±13.46	34.218	0.000
基础剂量组	30	1 153.82±43.24	987.55±36.23	489.52±47.12	16.894	0.000
中剂量组	30	1 143.62±28.73	856.93±16.69	334.77±34.15	21.342	0.000
高剂量组	30	1 156.26±35.43	743.26±21.23	210.45±91.22	30.673	0.000
$t_{总}$	-	0.563	5.783	6.874	-	-
$P_{总}$	-	0.786	0.013	0.001	-	-
$F_{亚组}$	-	0.786	8.897	9.453	-	-
$P_{亚组}$	-	0.231	0.000	0.000	-	-

注:经过检验 NT-proBNP 水平符合正态、方差齐性要求。

2.2 观察组呋塞米与 NT-proBNP 水平变化相关性 见表2。不同剂量呋塞米与 NT-proBNP 水平变化相关性经过 Spearman 秩相关分析后呈现正相关关系($r_s=0.673$, $P<0.05$),说明随着呋塞米升高 NT-proBNP 水平降低越明显($F=6.435$, $P=0.012$)。

表2 三亚组与 NT-proBNP 水平变化比较 ($n=30$, $\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	治疗前	治疗后	前后差值
基础剂量组	1 153.82±43.24	489.52±47.12	665.36±13.45
中剂量组	1 143.62±28.73	334.77±34.15	878.85±16.69
高剂量组	1 156.26±35.43	210.45±91.22	925.81±18.25

注:经过检验 NT-proBNP 水平符合正态、方差齐性要求。

3 讨论 BNP 是由 32 个氨基酸组成的多肽,主要由心室合成和分泌,产生的主要条件是心室负荷和室壁张力加强或者减弱^[6]。大量研究发现患者发生心力衰竭后,BNP 水平明显升高,并且与其严重程度呈现明显正相关^[7-8]。目前 BNP 已经作为临床上诊断心力衰竭的重要指标,用于评价患者病情严重程度和预后。NT-proBNP 是 BNP 的前体肽链结构 N 末端产物,与 BNP 质量分数相同,但是比其更加稳定,半衰期长,更加有利于临床研究。有研究证实 NT-proBNP 在心功能衰竭的诊断方面优于 BNP,认为 NT-proBNP 是 CHF 所有死亡率最好的预测因子^[9-10]。

CHF 是心血管系统最为常见的疾病,临床治疗药物较多,其中利尿药就是其中一种,呋塞米是临床应用较多的药物^[11],治疗心功能衰竭主要原理是对血流动力学的影响,呋塞米能抑制前列腺素分解酶的活性,使前列腺素 E2 含量升高^[12],从而扩张肾血管,降低肾血管阻力,使肾血流量尤其是肾皮质深部血流量增加,在呋塞米的利尿作用中具有重要意义^[13],也是其用于预防急性肾功能衰竭的理论基础,呋塞米能扩张肺部容量静脉,降低肺

毛细血管通透性,加上其利尿作用,使回心血量减少,右心室舒张末期压力降低,有助于急性右心衰竭的治疗,可降低肺毛细血管通透性,为其治疗成人呼吸窘迫综合征提供了理论依据,临床效果较为明显^[14]。

本文对比分析 180 例 CHF 患者不同时间 NT-proBNP 水平及分析不同剂量呋塞米与 NT-proBNP 变化的相关性,结果显示患者经呋塞米治疗 3 天、7 天 NT-proBNP 水平均低于常规治疗同期水平,说明呋塞米治疗效果优于常规治疗。对观察组患者分为不同剂量亚组,结果显示中剂量组和高剂量组 NT-proBNP 水平均低于基础剂量组,高剂量组低于中剂量组,差异均具有统计学意义。经过对临床实际意义评估同样具有意义,说明呋塞米浓度越高,对 NT-proBNP 的影响越大,治疗 CHF 的临床效果越好。此外本文相关分析显示不同剂量呋塞米与 NT-proBNP 水平变化间呈现正相关关系($r_s=0.673$),说明随着呋塞米升高 NT-proBNP 水平降低越明显,与文献研究结果一致^[15],本研究呋塞米的最高剂量为 160 mg/d,是临床实践和文献中提出的最高剂量,更高剂量呋塞米治疗效果如何,最佳治疗剂量是多少,目前未见相关报道,有待进一步研究,为每种类型或者不同程度的 CHF 患者临床用药提供参考。

综上所述,呋塞米可以有效地降低 CHF 患者血清 NT-proBNP 水平,并且剂量越大,效果越明显,临床可以根据 NT-proBNP 浓度变化确定呋塞米药物使用量。

参考文献:

[1] 崔志远,曹慧,庞晓.慢性心力衰竭患者血清肿瘤坏死因子 α 水平变化及其与心肾功能的关系[J].山东医药,2016,56(17):66-68.

CUI Zhiyuan, CAO Hui, PANG Xiao. The changes in serum tumor necrosis factor and the relationship with

- cardiac function in patients with chronic heart failure [J]. Shandong Medical Journal, 2016, 56(17): 66-68.
- [2] JUNIOR W N, CLAGGETT B L, MCMURRAY J, et al. Impact of body mass index on the accuracy of NT-proBNP and BNP for predicting outcomes in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: insights from the PARADIGM-HF study [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2016, 67(13): 1326.
- [3] 陈薇, 胡汉宁, 黎安玲, 等. 慢性心力衰竭患者血浆 NGAL 水平变化及与 NT-proBNP 相关性的研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 23(8): 864-867.
CHEN Wei, HU Hanning, LI Anling, et al. Relationship of neutrophil gelatinase associated lipocalin and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in [J]. Journal of Clinical Cardiology, 2015, 23(8): 864-867.
- [4] YANG Shuangshuang, LI Linbin, CAO Ju, et al. The differential diagnostic value of serum NT-proBNP in hospitalized patients of heart failure with pneumonia [J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2015, 29(1): 37-42.
- [5] HENG Qixia, GW26-e2439; Based on clinical studies of plasma NT-proBNP for the diagnosis of diastolic heart failure optimal cutoff value observed [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2015, 66(16): C210-C211.
- [6] 邹宁, 庞晓, 曹慧. 慢性心力衰竭合并肾损害患者血清白细胞介素 1、白细胞介素 6 水平的变化及临床意义 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(7): 710-714.
ZOU Ning, PANG Xiao, CAO Hui. Serum levels of interleukin-1 and interleukin-6 in patients with chronic heart failure accompanied with renal damage and its clinical significance [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2017, 25(7): 710-714.
- [7] AI-MAJED N S, ARMSTRONG P W, BAKAL J A, et al. Correlation between peak expiratory flow rate and NT-proBNP in patients with acute heart failure. An analysis from ASCEND-HF trial [J]. International Journal of Cardiology, 2015, 182(182C): 184-186.
- [8] 唐洁, 周孟君, 刘运双, 等. 基于血清胱抑素 C 估算的肾小球滤过率在慢性心力衰竭患者中的检测意义 [J]. 重庆医学, 2015, 44(23): 3262-3264.
TANG Jie, ZHOU Mengjun, LIU Yunshuang, et al. The detection significance of glomerular filtration rate in patients with chronic heart failure was determined based on serum cystatin C [J]. Chongqing Medicine, 2015, 44(23): 3262-3264.
- [9] TER MAATEN J M, DUNNING A M, VALENTE M A, et al. Diuretic response in acute heart failure—an analysis from ASCEND-HF [J]. American Heart Journal, 2015, 170(2): 313-321.
- [10] 祝炜, 张云鹏, 戴旭辉, 等. 调脂治疗对慢性心力衰竭患者左室舒张功能及运动耐量的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(23): 2132-2135, 2161.
ZHU Wei, ZHANG Yunli, DAI Xuhui, et al. Effects of lipid adjustment on left ventricular diastolic function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2015, 35(23): 2132-2135, 2161.
- [11] 郝艳敏, 滑俊峰, 王宇彤, 等. rhBNP 对慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP 及 IL-6 水平的影响 [J]. 热带医学杂志, 2016, 16(7): 888-890, 897.
HAO Yanmin, HUA Junfeng, WANG Yutong, et al. Influence of rhBNP on levels of NT-proBNP and IL-6 in patients with chronic heart failure [J]. Journal of Tropical Medicine, 2016, 16(7): 888-890, 897.
- [12] HASENFUß G, HAYWARD C, BURKHOF D, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial [J]. Lancet, 2016, 387(10025): 1298-1304.
- [13] 郑志君, 王晓蕊, 邱涛, 等. 参附注射液对老年慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP, H-FABP 及 CRP 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(16): 3134-3137.
ZHENG Zhijun, WANG Xiaorui, QIU Tao, et al. Effect of shenfu injection on the serum NT-PROBNP, H-FABP and CRP levels in elderly patients with chronic heart failure [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(16): 3134-3137.
- [14] RIBEIRO A, LOURENCO P, SILVA S, et al. Predictors of natriuretic peptide non-response in patients hospitalized with acute heart failure [J]. American Journal of Cardiology, 2015, 115(1): 69-74.
- [15] FINSTERER J, BASTOVANSKY A. Multiorgan disorder syndrome (MODS) in an octogenarian suggests mitochondrial disorder [J]. Revista Medica Chile, 2015, 143(9): 1210-1214.