

重组人脑利钠肽对脓毒症合并心肾综合征患者的治疗作用

刘光发¹ 陈伟雄¹ 胡慧芳¹ 陈鹏¹ 吴湘¹ 何永祥¹

[摘要] 目的:探讨重组人脑利钠肽(rhBNP)对脓毒症合并心肾综合征患者的治疗效果及安全性。方法:以我院 2017-03—2019-05 期间的 86 例脓毒症合并心肾综合征患者为研究对象,随机分为对照组(43 例)和观察组(43 例);对照组给予抗感染、心肾功能不全等治疗,观察组在对照组基础上另给予 rhBNP 治疗;对比 2 组心、肾功能、血浆及预后指标。结果:治疗 4 周后,观察组心脏指数(CI)[(4.23±1.25)L/min·m²]、左室射血分数(LVEF)[(39.18±5.54)%]明显高于对照组[(3.74±0.92)L/min·m²,(35.34±5.67)%],观察组外周血管阻力指数(SVRI)[(1 847.36±172.59)dyn·s/(cm⁵·m²)]明显低于对照组[(2 102.27±183.38)dyn·s/(cm⁵·m²)](均 P<0.05)。治疗 4 周后,观察组血肌酐(Scr)[(103.24±22.18)μmol/L]、BUN[(8.63±1.47)μmol/L]明显低于对照组[(143.66±24.57)μmol/L,(11.58±1.96)μmol/L],观察组肾小球滤过率(GFR)[(44.26±5.71)mL/min]明显高于对照组[(38.84±5.56)mL/min](均 P<0.05)。治疗 4 周后,观察组血浆氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)[(3 516.14±947.23)ng/L]、降钙素原(PCT)[(0.06±0.02)ng/mL]、Lac[(0.92±0.25)mmol/L]明显低于对照组[(3 972.23±916.24)ng/L,(2.32±1.94)ng/mL,(1.45±0.31)mmol/L](均 P<0.05)。观察组 ICU 住院时间[(11.3±1.5)d]明显低于对照组[(14.2±1.6)d](P<0.05);观察组 4 周病死率(39.53%)低于对照组(58.14%),但差异无统计学意义(P>0.05)。结论:rhBNP 能够促进脓毒症合并心肾综合征患者心肾功能指标恢复,并降低患者脓毒症症状,改善患者预后,值得在临床中推广应用。

[关键词] 脓毒症;心肾综合征;重组人脑利钠肽;疗效;安全性

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.06.012

[中图分类号] R631.2 **[文献标志码]** A

Therapeutic effect of recombinant human brain natriuretic peptide on patients with sepsis and cardiorenal syndrome

LIU Guangfa CHEN Weixiong HU Huifang CHEN Peng WU Xiang HE Yongxiang
(Department of Emergency, North Guangdong People's Hospital, Shaoguan, Guangdong, 512026, China)

Corresponding author: LIU Guangfa, E-mail: lgfdnlr1253@163.com

Abstract Objective: To investigate the therapeutic effect and safety of recombinant human brain natriuretic peptide in patients with sepsis and cardiorenal syndrome. **Method:** From March 2017 to May 2019 in our hospital, 86 patients with sepsis and cardiorenal syndrome were randomly divided into the control group(43 cases) and the observation group(43 cases). Treatments for cardiac and renal insufficiency were given in control group, and the observation group was given rhBNP treatment on the basis of the control group; the heart, kidney function, plasma and prognostic indicators of the two groups were compared. **Result:** After 4 weeks of treatment, the CI[(4.23±1.25)L/min·m²] and LVEF[(39.18±5.54)%] in the observation group were significantly higher than those in the control group[(3.74±0.92)L/min·m²,(35.34±5.67)%], and the SVRI in the observation group [(1 847.36±172.59)dyn·s/(cm⁵·m²)] was significantly lower than that in the control group [(2 102.27±183.38)dyn·s/(cm⁵·m²)] (all P<0.05). After 4 weeks of treatment, Scr[(103.24±22.18)μmol/L] and BUN[(8.63±1.47)μmol/L] in the observation group were significantly lower than those in the control group [(143.66±24.57)μmol/L,(11.58±1.96)μmol/L], and GFR in the observation group [(44.26±5.71)mL/min] was significantly higher than that in the control group [(38.84±5.56)mL/min](all P<0.05). After 4 weeks of treatment, NT-proBNP[(3 516.14±947.23)ng/L], PCT[(0.06±0.02)ng/mL], and Lac[(0.92±0.25)mmol/L] were significantly lower in the observation group than those in the control group [(3 972.23±916.24)ng/L,(2.32±1.94)ng/mL,(1.45±0.31)mmol/L](all P<0.05). The number of days of ICU stay in

*基金项目:2020 年度韶关市卫生健康科研项目(No:167)

¹ 粤北人民医院急诊科(广东韶关,512026)

通信作者:刘光发,E-mail:lgfdnlr1253@163.com

the observation group $[(11.3 \pm 1.5)d]$ was significantly lower than that in the control group $[(14.2 \pm 1.6)d]$ ($P < 0.05$); the 4-week mortality rate (39.53%) in the observation group was lower than that in the control group (58.14%), but the difference was not obvious ($P > 0.05$). **Conclusion:** rhBNP can promote the recovery of heart and kidney function indexes in patients with sepsis and cardiorenal syndrome, and reduce the sepsis symptoms and improve the prognosis of patients. It is worthy of popularization and application in clinical.

Key words sepsis; heart and kidney syndrome; recombinant human brain natriuretic peptide; efficacy; safety

脓毒症是指因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,也是烧伤、创伤及自身免疫性疾病的一个常见并发症,患者主要表现为发热、寒战、呼吸急促等,不少患者会发展为多器官功能障碍综合征,病情凶险,死亡率超过 30%,且发病率呈上升趋势,对人类的生活质量造成了严重影响^[1-3]。心脏与肾脏是脓毒症最容易受累的两个脏器,有一个脏器功能不全,则容易引起其他脏器障碍,引起心肾综合征,肾脏多器官功能障碍^[4-5]。重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)在治疗心力衰竭、病毒性心肌炎及急性心肌梗死等疾病中对心脏具有良好的保护作用^[6-7],但其在脓毒症合并心肾综合征患者治疗中的效果尚有待更多报道。本研究对我院脓毒症合并心肾功能不全患者使用 rhBNP 进行了治疗,结果显示,该方法促进了患者心肾功能指标的恢复,并降低患者脓毒症症状,改善患者预后,值得在临床中推广应用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

以我院 2017-03—2019-05 期间收治的 86 例脓毒症合并心肾综合征患者为研究对象,随机分为对

照组(43 例)和观察组(43 例)。纳入标准:患者均符合 2016 国际脓毒症和感染性休克管理指南、脓毒症定义及诊断标准,且满足心肾综合征诊断标准,依据心脏病学会(NYHA)分级标准,患者心脏功能分级范围为 II~IV 级,左心室射血分数不高于 40%,肾功能在 48 h 内出现急剧下降,血肌酐(Scr)数值为 133~442 $\mu\text{mol/L}$;本研究符合医学伦理学标准,并通过粤北人民医院医院伦理委员会审批,所有入选病例均获得患者本人或其家属书面知情同意,再签署知情同意书,依从性好。排除标准:对本研究中所有药物过敏者;合并恶性肿瘤者;既往存在肾功能不全者;既往存在心脏瓣膜疾病,心肌病及心包狭窄等者;治疗 3 d 内死亡者。2 组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 治疗方法

对照组给予抗感染、心肾功能不全等治疗,观察组在对照组基础上另给予 rhBNP 治疗,将 0.5 mg rhBNP 溶入 50 mL 生理盐水中,以 1.5 $\mu\text{g/kg}$ 负荷剂量静脉推注后,以 0.007 5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续泵入。

表 1 2 组一般资料对比

组别	例数	性别		年龄/岁	心功能分级		感染来源			
		男	女		III	IV	肺部感染	腹腔感染	尿路感染	其他
观察组	43	28	15	66.53 \pm 9.72	16	27	25	12	4	2
对照组	43	26	17	65.82 \pm 9.81	17	26	23	13	5	2
χ^2/t		0.199		0.463	0.003		0.234			
P		0.655		0.374	0.956		0.972			

1.3 观察指标

以 2 组心、肾功能、血浆指标及预后为观察指标。心功能指标:心脏指数(cardiac index, CI)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及外周血管阻力指数(systemic vascular resistance index, SVRI),采用我院床旁彩超检测。肾功能指标:血肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿

素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肾小球滤过率(renal glomerular filtration rate, GFR),由我院检验科辅助检测。血浆指标:血浆氨基末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、血降钙素原(procalcitonin, PCT)、血乳酸(blood lactate, Lac),患者入院后均采集静脉血 8 mL,收集于枸橼酸钠抗凝管内,分离血浆;

NT-proBNP 采用酶联免疫吸附方法检测, PCT 采用全自动免疫分析仪检测, Lac 采用全自动分析仪检测。预后: ICU 住院时间、4 周病死率。所有指标均在治疗前和治疗后 4 周进行评估。

1.4 统计学方法

以 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行分析, 计量资料, 如患者年龄、心功能指标等, 使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较使用 t 检验; 计数资料, 如患者性别、病死率等, 以 % 表示, 组间比较使用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组心功能指标对比

治疗前, 观察组 CI、LVEF、SVRI 分别与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 4 周后, 观察组 CI、LVEF 明显高于对照组, SVRI 明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见

表 2。

2.2 2 组肾功能指标对比

治疗前, 观察组 Scr、BUN、GFR 分别与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 4 周后, 观察组 Scr、BUN 明显低于对照组, GFR 明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2 组血浆指标对比

治疗前, 观察组 NT-proBNP、PCT、Lac 与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 4 周后, 观察组 NT-proBNP、PCT、Lac 明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 2 组预后对比

观察组 ICU 住院时间明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组 4 周病死率低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 2 2 组心功能指标对比

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	CI/[L · (min · m ²) ⁻¹]		LVEF/%		SVRI/[dyn · s · (cm ⁵ · m ²) ⁻¹]	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
观察组	43	2.51 ± 0.65	4.23 ± 1.25	31.24 ± 5.82	39.18 ± 5.54	2 768.24 ± 205.13	1 847.36 ± 172.59
对照组	43	2.62 ± 0.73	3.74 ± 0.92	31.31 ± 5.63	35.34 ± 5.67	2 772.32 ± 206.83	2 102.27 ± 183.38
<i>t</i>		0.168	2.976	0.573	5.624	0.158	12.637
<i>P</i>		0.725	0.014	0.314	0.008	0.764	0.000

表 3 2 组肾功能指标对比

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	Scr/(μmol · L ⁻¹)		BUN/(μmol · L ⁻¹)		GFR/(mL · min ⁻¹)	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
观察组	43	292.14 ± 87.15	103.24 ± 22.18	19.02 ± 3.35	8.63 ± 1.47	33.57 ± 4.28	44.26 ± 5.71
对照组	43	292.07 ± 88.65	143.66 ± 24.57	18.96 ± 3.21	11.58 ± 1.96	33.27 ± 4.16	38.84 ± 5.56
<i>t</i>		0.742	8.624	0.843	5.271	0.526	6.738
<i>P</i>		0.318	0.000	0.293	0.008	0.424	0.002

表 4 2 组血浆指标对比

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	NT-proBNP/(ng · L ⁻¹)		PCT/(ng · mL ⁻¹)		Lac/(mmol · L ⁻¹)	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
观察组	43	4 782.64 ± 1 356.21	3 516.14 ± 947.23	13.26 ± 7.21	0.06 ± 0.02	5.17 ± 2.86	0.92 ± 0.25
对照组	43	4 778.26 ± 1 348.52	3 972.23 ± 916.24	13.03 ± 7.16	2.32 ± 1.94	5.12 ± 2.82	1.45 ± 0.31
<i>t</i>		0.835	7.621	0.723	3.657	0.543	2.975
<i>P</i>		0.264	0.013	0.294	0.000	0.406	0.003

表5 2组预后对比

组别	例数	ICU住院天数/d	4周病死率/例(%)
观察组	43	11.3±1.5	17(39.53)
对照组	43	14.2±1.6	25(58.14)
χ^2/t		3.756	2.978
P		0.003	0.084

3 讨论

脓毒症常发生于严重感染、严重烧伤、多发创伤及大手术后患者,其发病机制复杂,与全身炎症反应网络、免疫功能、凝血功能等有关,多种微生物毒素、炎症介质及细胞因子作用于患者重要脏器如心、肾等,会造成患者心脏血流灌注不足,能量代谢障碍;肾脏过滤系统发生障碍,进而引起心肾综合征,甚至是多器官脏器衰竭^[8-11]。目前,临床治疗脓毒症合并心肾综合征的主要方法是控制感染、限制液体入量、控制饮食,使用强心及血管紧张素酶等治疗,能够降低心肾综合征相关并发症的发生,但是对心功能改善效果不佳^[12-13]。rhBNP是采用重组技术制成的灭菌冻干粉针,其氨基酸序列、空间结构及生物活性与心室肌产生的BNP相同,可有效拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),具有扩血管,抗心肌重构及排钠利尿等作用,且并不增加心肌耗氧量^[14-15],有研究表明 rhBNP 还有以下作用^[10,16-17]:①血流动力学效应:rhBNP能直接扩张容量血管和外周阻力血管,从而降低心脏前后负荷;②肾脏:rhBNP有拮抗内皮素、去甲肾上腺素和醛固酮的作用,能扩张肾入球小动脉、抑制近曲小管对钠的重吸收,增加肾小球滤过率,达到利尿的效果,使循环阻力减小,心室前后负荷得以减轻;③神经内分泌系统:抑制交感神经系统兴奋性,增加利尿功能,降低循环血容量,使心室前负荷减低;对抗RAAS系统的作用,抑制缩血管活性物质(内皮素-11、神经垂体加压素)的分泌释放;④调节主要炎症介质的产生:BNP通过调节白三烯B4(LTB4)、前列腺素E2(PGE2)、细胞因子(TNF-, IL-12和IL-10)影响巨噬细胞的功能,对脓毒症导致的肺、肾损伤也起到保护作用。

本研究对我院脓毒症合并心肾综合征患者使用rhBNP进行了治疗,结果显示,观察组心、肾功能指标改善程度明显好于对照组,提示 rhBNP 能够促进患者心、肾功能恢复,原因可能是因为 rhBNP的氨基酸序列、空间结构及生物活性与心室肌产生的BNP相同,具有扩血管,抗心室肌重构、排钠利尿、拮抗RAAS调节炎症介质等作用。观察

组血浆指标明显好于对照组,提示 rhBNP 减轻了患者的脓毒症症状,患者心肾功能的恢复有利于体内炎症及毒素因子降低。观察组ICU住院时间明显短于对照组,观察组4周病死率低于对照组,但差异无统计学意义,提示 rhBNP 缩短了患者ICU住院时间,有效的促进了患者康复,同时降低了患者病死率,可能是由于本研究选取病例较少,2组之间病死率无统计学差异。与其他文献相比^[1,5],研究结果均显示 rhBNP 能够促进患者心脏功能的恢复,但本研究选取脓毒症合并心肾综合征患者作为研究对象,目前报道较少,为我院此类患者的治疗提供了可靠的基础。

综上所述, rhBNP 能够促进脓毒症合并心肾综合征患者心肾功能指标恢复,并减轻患者脓毒症症状,改善患者预后,值得在临床中推广应用。同时,本研究由于病例、研究时间限制等,难免存在一定不足,下一步,研究小组将扩大样本量,从更深层次进行研究,为临床提供更多可靠依据。

参考文献

- [1] 潘灵爱,黄晓波.左西孟旦联合重组人脑利钠肽治疗脓毒症心功能障碍的疗效及其对短期预后的影响[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(1):104-107.
- [2] 蒲虹,黄晓波.重组人脑利钠肽对脓毒症诱导心功能障碍的影响[J].临床麻醉学杂志,2016,32(3):213-216.
- [3] Jonathan AS, Emmet M, Andrew JF, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(2):155-170.
- [4] 丁莉,胡怡倩,卞雯,等.炎症因子对重症肺部感染合并脓毒症患者预后的评估价值[J].中华医院感染学杂志,2019,29(16):2418-2421.
- [5] 及孟,李光智,余洪,等.破格救心汤联合重组人脑利钠肽对急性心力衰竭患者心功能及血清BNP、CK-MB和cTnI水平的影响[J].中国中医急症,2019,12(9):1524-1527.
- [6] 章明,张健,郝淑新,等.重组人脑利钠肽应用于高龄患者心力衰竭的疗效及安全性[J].武警医学,2019,30(9):745-748.
- [7] 杨昆,郭新宁,洪欣,等.重组人脑利钠肽治疗慢性肺心病急性加重期的临床效果及对5-HT浓度的影响[J].河北医科大学学报,2019,40(10):1217-1220.
- [8] Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 Receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial[J]. Crit Care Med, 2016, 44(2):275-281.

- Pharmacol Sci, 2018, 22(13):4238-4242.
- [8] Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis; a randomized trial [J]. Crit Care Med, 2013, 41(10):2336-2343.
- [9] Yoshinaga R, Doi Y, Ayukawa K, et al. High-sensitivity C reactive protein as a predictor of in-hospital mortality in patients with cardiovascular disease at an emergency department: a retrospective cohort study [J]. BMJ Open, 2017, 7(10):e015112.
- [10] Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis [J]. Crit Care, 2014, 18(3):R116.
- [11] Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality [J]. Critical Care Med, 2006, 34(10):2596-2602.
- [12] Wacker, Christina, Prkno, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis; a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Infectious Diseases, 2013, 13(5):426-435.
- [13] Wu Q, Nie J, Wu FX, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity C-Reactive Protein, Procalcitonin and Pancreatic Stone Protein in Pediatric Sepsis [J]. Medical Science Monitor, 2017, 23:1533-1539.
- [14] Ruiz-Rodríguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study [J]. Medicina Intensiva, 2012, 36(7):475-480.
- [15] Azevedo JD, Torres O, Malafaia O. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock [J]. Rev Col Bras Cir, 2013, 39(6):456-461.
- [16] Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, et al. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock [J]. Medicina Intensiva, 2012, 36(3):177-184.
- [17] Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, et al. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients [J]. Critical Care, 2013, 17(3):R115.
- [18] Cui N, Zhang H, Chen Z, et al. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases [J]. J Int Med Res, 2019, 47(4):1573-1579.
- [19] 李娜, 李瑞. C-反应蛋白下降率对判断严重脓毒症患者预后的作用 [J]. 新疆医科大学学报, 2014, 37(08):1005-1007.

(收稿日期:2020-01-15)

(上接第 481 页)

- [9] 苏景丽. 重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死合并心力衰竭效果观察 [J]. 河南医学研究, 2017, 26(20):111-112.
- [10] 郝艳敏, 滑俊峰, 王宇彤, 等. 重组人脑利钠肽对急性心力衰竭患者血浆半乳糖凝集素-3、内皮素-1、胱抑素 C 水平及心功能的影响 [J]. 临床急诊杂志, 2016, 17(6):462-465.
- [11] Virzi GM, de Cal M, Day S, et al. Pro-apoptotic effects of plasma from patients with cardiorenal syndrome on human tubular cells [J]. Am J Nephrol, 2015, 41(6):474-484.
- [12] 王德国, 王星, 王新, 等. 重组人脑利钠肽对中重度心力衰竭患者自主神经功能的影响 [J]. 临床血管病杂志, 2012, 28(4):255-258.
- [13] 李建彬, 吴强, 林宇鹏, 等. 重组人脑利钠肽治疗老年心肾综合征的疗效观察 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2016, 21(1):35-37.
- [14] Carvajal JA, Ferrer FA, Araya FI, et al. Normal amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) values in amniotic fluid [J]. Clin Biochem, 2016, 50(1-2):23-26.
- [15] 陈瑞娟, 付斌, 吴泽, 等. 血清 Cys C 指导下肾替代治疗脓毒症合并多器官功能障碍综合征的疗效研究 [J]. 河北医学, 2018, 264(6):47-51.
- [16] 孙丽君, 薛澄, 孙海棚, 等. 心脏手术术前血清脑钠肽与术后急性肾损伤的相关性分析 [J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(5):560-563.
- [17] 胡星, 潘传亮, 刘剑萍, 新活素静脉泵入对冠状动脉搭桥术后患者急性肾损伤的防治作用观察 [J]. 山东医药, 2017, 57(39):71-73.

(收稿日期:2020-03-20)