

# 重组人脑利钠肽的临床应用进展

刘启俊<sup>1</sup>, 向明钧<sup>1</sup>, 吕青山<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>吉首大学医学院, 湖南 吉首

<sup>2</sup>永州市中心医院心血管内科, 湖南 永州

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

## 摘要

重组人脑利钠肽(Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide, rhBNP)是通过人工重组技术合成的一种外源性肽, 可以发挥与内源性脑钠肽(Brain Natriuretic Peptide, BNP)相似生理作用, 如促进肾脏排水排钠、扩张血管降低血压、减少心脏前后负荷、抑制肾上腺素系统从而延缓心肌重构和维持血流动力学稳定。自从rhBNP被纳入到心力衰竭防治指南以来, 国内外对于其的研究不断加深, 本文将简要介绍rhBNP的最新研究动态, 以期为临床治疗提供借鉴。

## 关键词

重组人脑利钠肽, 心力衰竭, 综述

# Application Progress of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide in Clinical Practice

Qijun Liu<sup>1</sup>, Mingjun Xiang<sup>1</sup>, Qingshan Lyu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Medicine, The Central Hospital of Yongzhou, Yongzhou Hunan

Received: Mar. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) is an exogenous peptide synthesized through recombinant technology that can exert physiological effects similar to endogenous brain natri-

\*通讯作者。

文章引用: 刘启俊, 向明钧, 吕青山. 重组人脑利钠肽的临床应用进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2573-2577.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441330

uretic peptide (BNP). These effects include promoting renal water and sodium excretion, dilating blood vessels to lower blood pressure, reducing cardiac preload and afterload, inhibiting the adrenergic system to delay myocardial remodeling, and maintaining hemodynamic stability. Since the inclusion of rhBNP in the guidelines for the prevention and treatment of heart failure, research on it has deepened both domestically and internationally. This article will briefly introduce the latest research dynamics of rhBNP, aiming to provide a reference for clinical treatment.

## Keywords

Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide, Heart Failure, Summarize

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

人工合成的 rhBNP (由 DNA 重组技术制造)具有与天然 BNP 相似的氨基酸顺序、结构形态及功能特性。它的主要作用机制是通过与体内相应的受体结合,提高环磷酸鸟苷浓度,从而调节血管系统和心脏血流动力学的失衡,提高心脏泵血能力,抑制交感神经兴奋性和心肌重塑。此外,它还能开放心肌细胞上的三磷酸腺苷敏感性钾通道(ATP-Sensitive Potassium Channel, KATP),从而促进线粒体代谢,提高心肌细胞对 ATP 的利用[1] [2]。rhBNP 又称奈西立肽,自 2001 年起已获美国联邦药品管理局(FDA)批准用于治疗急性失代偿充血性心力衰竭,并于 2005 年被欧洲心脏病学会(ESC)在急性失代偿性心力衰竭治疗指南中推荐。在我国, rhBNP 于 2017 年 7 月被纳入《中国国家报销药品目录》,之后在全国范围内的心衰患者中得到广泛应用(用法用量: 负荷剂量 1.5~2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静脉注射,维持剂量 0.0075~0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$  持续静脉滴注 3 天)。近年来也逐渐有研究报道了 rhBNP 在改善心脏手术患者的预后、抑制术后炎症反应、保护心衰患者肾功能等方面的作用[3]。本文主要探讨目前 rhBNP 在心力衰竭治疗中的研究进展,以及 rhBNP 在心脏手术围术期、联合用药中的临床应用。

## 2. rhBNP 在心脏手术围术期中的应用

### 2.1. 降低术后心房颤动发生率

术后心房颤动(Postoperative Atrial Fibrillation, POAF)是一种常见心脏手术患者术后并发症,也是目前最常见的继发性心房颤动,约有三分之一的心脏手术患者术后会出现 POAF [4] [5]。Yangyan Wei [6]等人在一项回顾性分析中纳入了 1153 例行冠状动脉旁路移植术(Coronary Artery Bypass Grafting, CABG)的患者,将患者分为接受 rhBNP 治疗组和未接受 rhBNP 治疗组,结果显示接受 rhBNP 治疗组的 POAF 发生率明显低于未接受 rhBNP 治疗组(18.9% vs.37.2%, OR = 0.393, 95% CI 0.183~0.845, P = 0.017),且 rhBNP 与术后低血压、死亡率或室性心律失常无关。申恂[7]等人的研究也表明 rhBNP 治疗心力衰竭伴房颤效果确切,可促进房颤心律转为窦性心律,不良反应发生率。尽管目前研究存在样本量小、随访时间较短等局限性,但仍为 rhBNP 在临床上的应用提供了新的方向,关于 rhBNP 预防 POAF 发生、转复窦律的确切功能值得进一步研究。

### 2.2. 保护心脏术后患者肾功能

Vandeursen [8]等人曾将 7141 名心衰患者随机分配到接受 rhBNP 治疗组和安慰剂治疗组,记录入院

至出院后 30 天的血肌酐值, 结果显示 rhBNP 组和安慰剂组住院期间肾功能恶化的风险相似(rhBNP 组 14.1%, 对照组 12.8%), 表明标准剂量和小剂量 rhBNP 可能对肾功能没有影响。但随着 rhBNP 近年在临床的广泛应用, 其保护术后肾功能的作用也逐渐被人发现。急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)是 CABG 的常见并发症。胡星[9]等的研究纳入了 123 例接受 CABG 或 OPCABG 手术的患者, 观察组在术后予持续静泵 rhBNP 48 小时。结果显示, 观察组术后 AKI 发生率较对照组显著降低(观察组 48.1%, 对照组 70.4%)。Wang [10]等对 1965 名 CABG 术后患者的研究显示, rhBNP 可促进术后患者肌酐清除, 增加尿量, 从而保护其肾功能。冯俊[11]等人对急性心肌梗死并行直接经皮冠状动脉介入术(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)患者的研究显示, 术前静脉应用 rhBNP 的患者 48、72 小时肾小球滤过率明显高于对照组患者, 证实了 rhBNP 对心脏手术患者具有良好的肾脏保护作用。赵玲[12]等人进一步研究发现, 急诊 PCI 即刻开始使用 rhBNP 的患者术后 48 小时、1 周的尿素氮和血肌酐水平显著低于 PCI 术后 24 小时开始使用 rhBNP 的患者, 说明早期使用重组人脑利钠肽能更加显著改善 PCI 患者的肾功能指标。

### 3. 心力衰竭治疗中的应用

#### 3.1. 急性心力衰竭治疗中的应用

Wang [13]及其团队在研究中纳入了 136 名急性心肌梗死患者, 将他们随机分为两组。对照组患者均接受常规治疗, 包括抗血小板药物、肝素或低分子肝素抗凝、他汀类药物、硝酸酯类药物、 $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和利尿剂。实验组患者在常规治疗基础上, 接受了 rhBNP 治疗, 给药剂量为 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 以匀速静脉注射 90 秒, 然后以 0.0075~0.0150  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  的速度持续静脉滴注 72 小时。研究结果显示, 在治疗前, 两组患者的血管扩张功能(Flow-Mediated Dilatation, FMD)、血清一氧化氮(NO)和内皮素-1 水平没有显著差异; 而在治疗后, 实验组的 FMD 水平和血清 NO 水平均明显高于对照组, 内皮素-1 水平低于对照组, 且具有统计学意义。急性心肌梗死病理机制主要是由冠状动脉粥样硬化斑块破裂导致冠状动脉内血栓形成, 进而诱发心肌急性缺血、缺氧、坏死, 并伴有炎症细胞的浸润[14]。冠状动脉内皮功能受损是急性心肌梗死的最初诱因, 血管内皮功能可维持血管环境的稳定, 降低血小板聚集和血栓形成率。急性心肌梗死患者发生心力衰竭时, 机体的氧化应激反应会增强。NO 是体内氧化还原反应的参与者之一, 它能增强纤溶酶原激活剂的活性, 扩张血管; 内皮素-1 则是一种由血管内皮细胞产生的强效血管收缩肽, 其浓度可用来评估血管壁受损的情况[15]。Wang 等的研究证实了 rhBNP 可通过改善 FMD、增加血液中 NO 的含量、降低内皮素-1 的水平, 从而改善急性心肌梗死患者的血管内皮功能。这一研究发现对临床上急性心梗患者的心衰治疗、预后改善具有重大意义。

#### 3.2. 慢性心力衰竭治疗中的应用

过去的研究表明[16], 短期使用 rhBNP 对急性失代偿性心衰患者有好处, 但无法明显改善预后。但近年对实验性慢性心力衰竭大鼠研究结果表明[17], 皮下注射低剂量或高剂量 rhBNP1 个月后, 大鼠的血流动力学得到改善, 射血分数显著增加, 这提示 rhBNP 对慢性心衰也有一定治疗效果。Li [18]等人的研究将 102 名慢性心力衰竭患者随机分为对照组和观察组, 每组 51 人。对照组患者接受为期 3 天的标准心衰治疗, 包括口服酒石酸美托洛尔片、螺内酯等, 而观察组患者则在相同的时间段内接受 rhBNP 注射, 同时接受标准心衰治疗。结果表明, rhBNP 在心力衰竭的总体临床疗效和生活质量方面均优于标准心衰治疗, 并进一步显著改善了心脏和炎症生物标志物, 如血清超敏 C 反应蛋白、氨基末端脑利钠肽前体和肌钙蛋白 I 水平。此外, 心脏功能也得到了改善, 左心室射血分数和每搏量明显增加。且两组患者的不良反应发生率并无显著差异。尽管此项研究取得了颇具临床意义的结果, 但仍有一些局限性需要强调。首先, rhBNP 仅用于少数 LVEF 降低(即 $\leq 40\%$ )的患者。其次, 用药时间短(即 3 天), 且没有随访, 缺乏 3

天后的安全性和有效性数据。总之，rhBNP 是一种很有前景的慢性心衰治疗方法，仍需要进行大型多中心随机对照试验，研究 rhBNP 对慢性心衰患者的安全性和有效性。

## 4. 药物的联合应用

### 4.1. rhBNP 联合托伐普坦治疗重症心力衰竭

托伐普坦是非肽类血管加压素 V2 受体拮抗剂，作为一种新型的利尿剂，可作用于肾小管远端且不增加利尿过程中的电解质流失。Yang [19]等的研究探讨了 rhBNP 联合托伐普坦对重症心力衰竭患者心、肾功能和血清炎症因子的影响。这项回顾性研究纳入了 90 名重症心力衰竭患者，使用托伐普坦片治疗的患者被分配到对照组，使用 rhBNP 联合托伐普坦治疗的患者被分配到观察组。两组患者治疗后炎症因子水平均有所下降，观察组的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-33 和细胞间粘附因子-1 水平低于对照组。观察组的口干、恶心、多尿、低血压和头痛等不良反应发生率低于对照组，且治疗后肾功能总体上没有恶化，证实了 rhBNP 联合托伐普坦片的安全性。分析表明，rhBNP 联合托伐普坦能迅速改善重症心衰患者的呼吸困难，增加尿液排泄，减轻患者体重，改善高血容量的症状和体征。与单独使用托伐普坦相比，联合用药可取得更好的临床疗效。

### 4.2. rhBNP 联合硝普钠治疗急性心力衰竭

硝普钠作为一种血管扩张剂，可快速释放 NO 并降低血压。Wei [20]等证实了 rhBNP 在急性心力衰竭的短期疗效方面优于硝普钠，并报道 rhBNP 可改善血流动力学和心功能、降低炎症细胞因子水平。此外，Peng Yang [21]等的研究表明，与单用硝普钠或 rhBNP 相比，rhBNP 与硝普钠联合用药可提高患者尿量，从而降低肺动脉压、减轻心脏前后负荷、改善心功能分级、抑制炎症细胞因子的表达、发挥抗炎作用、加速心肌损伤后的愈合、迅速改善呼吸困难，进而缓解临床症状。与此同时，联合疗法的不良反应发生率明显较低。总之，与单用硝普钠相比，rhBNP 联合硝普钠治疗急性心力衰竭更有效，联合疗法有进一步应用于临床的潜力。

### 4.3. rhBNP 联合左西孟旦治疗急性心力衰竭

左西孟旦是一种钙离子增敏剂，可增加心肌收缩力，提高心输出量，从而缓解心力衰竭症状。周波 [22]等采取随机单盲研究共纳入了 100 例急性心衰患者，患者被随机分为对照组、左西孟旦组、rhBNP 组和联合治疗组(每组 25 例)，主要观察各组患者的 NYHA 分级。结果显示，在开始给药后的第 1 天、3 天、5 天和 9 天，联合组的临床有效性显著高于对照组。与单药组相比，虽然联合组的治疗优势在第 3 天达到最大值后开始降低，但 6 月后的随访联合治疗组在再住院率方面仍比对照组及单药组更低。这表明相对于单独应用 rhBNP 或左西孟旦，联合用药能改善急性心力衰竭患者的远期预后。

## 5. 结语

BNP 作为心衰发病机制中的关键神经体液因子，其重要性不容忽视。BNP 能降低心脏的前后负荷、促进排水排钠，拮抗肾素 - 血管紧张素系统和交感神经系统的过度激活，且 BNP 不影响心率及心肌收缩力，因此不会增加心脏做功和心肌耗氧量，这些特点使之在心衰治疗比传统药物更具优势。rhBNP 可弥补心衰失代偿时内源性 BNP 的不足，在心衰治疗中发挥重要作用。随着研究的不断深入，rhBNP 在保护肾功能、预防术后房颤以及联合其他药物增强治疗效果等方面的作用被逐渐发现，有望在临床上获得更广泛应用。

## 参考文献

- [1] Kourek, C., Briasoulis, A., Giamouzis, G., *et al.* (2023) Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide: A



- Promising Therapy in Patients with Chronic Heart Failure. *World Journal of Clinical Cases*, **11**, 8603-8605. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i36.8603>
- [2] Burley, D.S. and Baxter, G.F. (2007) B-Type Natriuretic Peptide at Early Reperfusion Limits Infarct Size in the Rat Isolated Heart. *Basic Research in Cardiology*, **102**, 529-541. <https://doi.org/10.1007/s00395-007-0672-1>
- [3] 许洋. 重组人脑利钠肽对体外循环心脏术后心肾保护作用的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [4] Dobrev, D., Aguilar, M., Heijman, J., *et al.* (2019) Postoperative Atrial Fibrillation: Mechanisms, Manifestations and Management. *Nature Reviews Cardiology*, **16**, 417-436. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0166-5>
- [5] Kalra, R., Parcha, V., Patel, N., *et al.* (2020) Implications of Atrial Fibrillation among Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease Undergoing Noncardiac Surgery. *American Journal of Cardiology*, **125**, 1836-1844. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.028>
- [6] Wei, Y.Y., Zhang, Q., Chi, H.H., *et al.* (2023) Effects of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide on Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **81**, 63-69. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001370>
- [7] 申恂, 崔江漫, 周松, 等. 注射用重组人脑利钠肽对常规治疗无效的心力衰竭伴房颤患者血清 Gal-3、CTGF 水平的影响及其与房颤复发的相关性研究[J]. *药物评价研究*, 2022, 45(1): 124-131.
- [8] Van Deursen Vincent, M., Hernandez, A.F., Stebbins, A., *et al.* (2014) Nesiritide, Renal Function, and Associated Outcomes during Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure: Results from the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF). *Circulation*, **130**, 958-965. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003046>
- [9] 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.
- [10] Wang, Z.Y., Wei, Y.Y., Chen, J.Y., *et al.* (2022) Effect of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide on Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Grafting: A Retrospective Comparative Cohort Study. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 973. <https://doi.org/10.21037/atm-22-3727>
- [11] 冯俊, 余世成, 孙召金, 等. 重组人脑利钠肽对老年急性心肌梗死患者直接介入术后预防造影剂肾病的保护作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(5): 487-490.
- [12] 赵玲, 李凤德, 宋俊迎, 王琼, 张慧晶, 马高峰, 尚艳菲. 重组人脑利钠肽用药时机对急性心肌梗死患者 PCI 术后的疗效及主要心血管不良事件的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(9): 1071-1074+1078.
- [13] Wang, B.S., Xu, H., Li, C.Q., *et al.* (2021) Analysis of the Effect of Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide on Endothelial Function in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **37**, 99-103. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.1.2706>
- [14] Haddad, H., Bergeron, S., Ignaszewski, A., *et al.* (2020) Canadian Real-World Experience of Using Sacubitril/Valsartan in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Insight from the PARASAIL Study. *CJC Open*, **2**, 344-353. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.04.007>
- [15] 冠心病合理用药指南[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(6): 19-108.
- [16] O'Connor, C.M., Starling, R.C., Hernandez, A.F., *et al.* (2011) Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 32-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100171>
- [17] Zhu, X.Q., Hong, H.S., Lin, X.H., *et al.* (2014) Changes in Cardiac Aldosterone and Its Synthase in Rats with Chronic Heart Failure: An Intervention Study of Long-Term Treatment with Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **47**, 646-654. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20143474>
- [18] Li, F., Li, H., Luo, R., *et al.* (2023) Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for Chronic Heart Failure: Effects on Cardiac Function and Inflammation. *World Journal of Clinical Cases*, **11**, 6066-6072. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i26.6066>
- [19] Yang, J., Zhang, L.B., Guo, M., *et al.* (2023) Effects of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide Combined with Tolvaptan on Cardiac and Renal Function and Serum Inflammatory Factors in Patients with Severe Heart Failure. *Medicine (Baltimore)*, **102**, E35900. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035900>
- [20] 魏秀春, 颜廷卿, 代红力, 等. rhBNP 治疗 AHF 的临床疗效及对血流动力学及炎症因子的影响[J]. *重庆医学*, 2017, 46(27): 3798-3800.
- [21] Yang, P. and Han, W. (2020) Role of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide Combined with Sodium Nitroprusside in Improving Quality of Life and Cardiac Function in Patients with Acute Heart Failure. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 261-268. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8667>
- [22] 周波, 于长青, 闫庆凯, 等. 左西孟旦联合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的临床效果研究[J]. *重庆医学*, 2024, 53(5): 700-706.