

循证医学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000769

奈西立肽对心力衰竭患者肾功能影响的系统评价

胡乾配, 谢 波, 李一梅, 江 莲, 罗天勇, 李 琼, 李雨露

(重庆医科大学附属永川医院全科医学科, 重庆 402160)

【摘要】目的:系统评价奈西立肽对心力衰竭患者肾功能的影响。**方法:**计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、OVID、万方、CNKI、VIP、CBM 等数据库,检索时限为建库至 2014 年 6 月,手工检索会议文献及杂志。采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 推荐的方法进行文献筛选、纳入研究质量评价、数据提取及 meta 分析。**结果:**共检出 642 篇文献,最终纳入 28 篇随机对照试验文献。Meta 分析结果显示,奈西立肽与对照组(治疗剂量的硝酸甘油、硝普钠、多巴酚丁胺、利尿剂或空白对照)相比,对血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐清除率(creatinine clearance rate, Clcr 或 Ccr)、胱抑素 C(cystatin C)的影响无统计学差异;SCr: $WMD=1.97, 95\%CI=-1.41\sim 5.34, P=0.250$;BUN: $WMD=-0.21, 95\%CI=-1.01\sim 0.60, P=0.610$;Clcr: $WMD=4.22, 95\%CI=-2.67\sim 11.11, P=0.230$;Cystatin C: $WMD=0.06, 95\%CI=-0.24\sim 0.36, P=0.690$;但在改善肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)方面奈西立肽组优于对照组: $WMD=12.40, 95\%CI=8.87\sim 15.93, P=0.000$ 。**结论:**与其他心衰治疗的常用药物相比,奈西立肽不会影响心衰患者的肾功能,反而可改善肾小球滤过率,在心衰的治疗中是较安全的药物之一。

【关键词】奈西立肽;心力衰竭;肾功能损害;系统评价**【中图分类号】**R541.6**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-08-10Effect of nesiritide on renal function of patients with heart failure:
a systematic review

Hu Qianpei, Xie Bo, Li Yimei, Jiang Lian, Luo Tianyong, Li Qiong, Li Yulu

(Department of General Practice, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To assess the impact of nesiritide on renal function of patients with heart failure. **Methods:** All the relevant literatures were searched from PubMed, Embase, Cochrane Library, OVID, Wangfang, CNKI, VIP, CBM, etc. Papers of related journals and conferences were also manually searched. Then the quality of included studies and extracted data were assessed and Meta-analysis was conducted with the evaluation method recommended by the guide of Cochrane Systematic Review 5.1.0. **Results:** A total of 642 articles were retrieved, but only 28 randomized controlled trials were finally included. The Meta-analysis showed that there was no significant difference in rising serum creatinine(SCr), blood urea nitrogen(BUN), creatinine clearance rate(Clcr), Cystatin C between the nesiritide group and the contrast(the therapeutic dose of nitroglycerin, sodium nitrate, dobutamine, diuretics and blank)(SCr: $WMD=1.97, 95\%CI=-1.41$ to $5.34, P=0.250$; BUN: $WMD=-0.21, 95\%CI=-1.01$ to $0.60, P=0.610$; Clcr: $WMD=4.22, 95\%CI=-2.67$ to $11.11, P=0.230$; Cystatin C: $WMD=0.06, 95\%CI=-0.24$ to $0.36, P=0.690$). Meanwhile nesiritide was better in improving glomerular filtration rate(GFR) than the contrast($WMD=12.40, 95\%CI=8.87$ to $15.93, P=0.000$). **Conclusion:** Compared with the other commonly used drugs of heart failure treatment, nesiritide doesn't significantly affect the renal function of patients with heart failure, instead of improving GFR. So it is one of the safe drugs in the treatment of heart failure.

【Key words】nesiritide; heart failure; renal function; systematic review

奈西立肽(Nesiritide)是利用 DNA 技术合成的重组人脑利钠肽,具有扩血管、利尿、利钠等作用,

作者介绍:胡乾配, Email: 467394425@qq.com,

研究方向:社区常见疾病的诊治。

通信作者:谢 波, Email: 744408027@qq.com。

基金项目:重庆医科大学附属永川医院科研基金一般资助项目(编号:201008)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150910.1835.024.html>
(2015-09-10)

能明显缓解心力衰竭(简称心衰)患者的临床症状,降低住院率及死亡率。目前,奈西立肽应用于心衰的疗效已得到临床的广泛认可^[1-2],但奈西立肽对肾脏损害的影响仍存在争议。有研究认为^[3],奈西立肽能诱发肾功能损害或使肾功能损害恶化。然而, FUSION I、II 研究^[4-5]则表明奈西立肽对肾功能无明显影响,甚至有一定的肾脏保护作用。本研究拟通过系统评价,进一步明确奈西立肽对心衰患者肾

功能是否有不良影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 公开发表或未发表的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 ①纳入标准:患者符合心衰的诊断,心功能 NYHA 分级 II~IV 级,左心室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$ 。②排除标准:伴有心源性休克、严重室性心律失常、肥厚型心肌病、限制型心肌病、缩窄性心包炎、严重瓣膜狭窄、收缩压 < 100 mmHg、血容量不足或严重肝、肾功能不全等。③年龄、性别及种族不限。

1.1.3 干预措施 所有患者在抗心衰常规治疗的基础上,试验组先予以 rhBNP 负荷剂量 $1.5\sim 2.0$ $\mu\text{g}/\text{kg}$,再以 $0.0075\sim 0.0100$ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉维持;对照组予以疗效好且较安全的心衰治疗药物如硝酸甘油、硝普钠、多巴酚丁胺、利尿剂或空白对照。

1.1.4 结局指标 治疗结束时(1~14 d)检测:血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、肌酐清除率(creatinine clearance rate, Clcr 或 Ccr)、胱抑素 C(cystatin C)。

1.2 检索策略

计算机检索知网、维普、万方、CBM、PubMed、EMbase、Cochrane Library、OVID 等文献数据库(从建库至 2014 年 6 月),手工检索杂志及会议文献等。检索词:中文主要有“奈西立肽”、“重组人脑利钠肽”、“新活素”、“心力衰竭”等;英文检索词为“Nesiritide”、“B-type natriuretic peptide”、“rhBNP”、“Heart failure”等。

1.3 纳入研究的筛选及资料提取

由 2 名研究人员独立进行筛选,对纳入研究进行质量评价,提取相关数据,如实验组与对照组的年龄、心功能分级、病例数、干预措施、随访时间等。在数据提取过程中,当同一结局指标计量单位不统一时,根据相关公式进行单位转换。

1.4 质量评价

采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 推荐的文献质量评价标准,对所有纳入研究按以下 6 条标准进行质量评价:①是否采用随机分配方法;②分配方法是否隐藏;③是否采用盲法;④是否完整报告结果数据;⑤有无选择性报告研究结果;⑦有无其他偏倚来源。每条标准按研究的实际情况划分为“是”、“否”、“不清楚”。

1.5 统计分析

应用 Cochrane 协作网提供的软件 Revman 5.3 进行统计学分析。计数资料采用加权均数差(WMD)及 95%CI 作为效应量。异质性检验采用卡方检验及 P ,当 $P>0.1$, $I^2\leq 50\%$ 时,表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta

分析;当 $P\leq 0.1$, $I^2>50\%$ 时,表明各研究间有统计学异质性,采用亚组或敏感性分析进行异质性分析和处理。如仍有统计学异质性而无临床异质性,则采用随机效应模型进行合并分析。如 $P<0.1$ 且无法判断异质性的来源,则不进行 Meta 分析,采用描述性分析。以各研究结果的效应量为横坐标,以效应量的标准误为纵坐标绘制漏斗图进行发表偏倚评估。

2 结果

2.1 纳入研究的情况

根据检索策略,检索出文献 1 778 篇,中文 996 篇,英文 782 篇,剔除重复文献后共 642 篇。通过阅读题目、摘要和全文,最终纳入 28 篇 RCT 文献,包括中文 20 篇,英文 8 篇。文献筛选流程见图 1。纳入研究的基本信息见表 1,纳入研究的方法学质量评价结果见表 2。

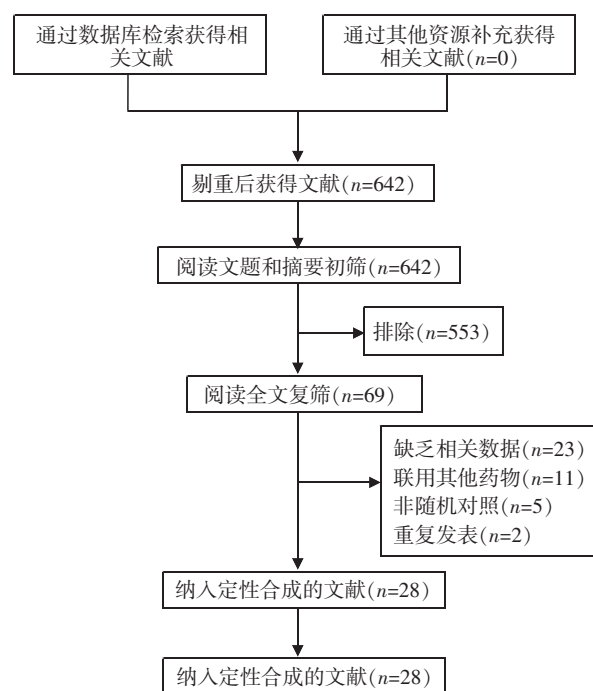


图 1 文献筛选

Fig.1 Literature search procedure

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 SCr 23 个研究^[1,6-8,10-17,19-25,27-28,30-31]报道了应用奈西立肽治疗后 SCr 的变化,按对照组用药不同分为常规治疗组、硝酸甘油组、硝普钠组、利尿剂组、多巴酚丁胺组及左孟西坦组,并进行亚组分析,各研究结果间有异质性($P<0.000$, $I^2=61\%$),但所有研究具有临床同质性(各研究的基线情况在 2 组间基本一致),因而采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,在对心衰患者 SCr 的影响方面,奈西立肽组与对照组间差异无统计学意义($WMD=1.97$,95%CI=-1.41~5.34, $P=0.250$) (见图 2)。

表 1 纳入研究的基本信息
Tab.1 Characteristics of the included studies

研究	年龄(实验组/ 对照组)	心功能 分级	例数 (N ₁ /N ₂)	干预措施		疗程	结局 指标
				实验组	对照组		
王芳芳 2008 ^[6]	62.1±8.3	Ⅲ~Ⅳ	38/43	rhBNP:90 s 匀速 iv 1.5 μg/kg,再 0.007 5 μg/(kg·min) 维持静脉泵入 48 h	常规治疗	2 d	①
贾 志 2009 ^[7]	66.5±13.2	Ⅱ~Ⅲ	44/49	rhBNP:先 1.5 μg/kg iv,再 0.007 5 μg/(kg·min) 维持静脉泵入 72 h	常规治疗	3 d	①②
肖 勇 2010 ^[8]	55~85	Ⅳ	74/74	rhBNP:首次 2.0 μg/kg iv 后,再给予 0.01 μg/(kg·min) 持续静脉给药 72 h	NIP:起始 2.0 μg/(kg·min) ivgtt 3 d	3 d	①
付士辉 2011 ^[9]	≥75	Ⅱ~Ⅳ	40/40	rhBNP:总量 0.5~1.0 mg/d,每日用药 10~15 h,以 0.007 5~0.015 μg/(kg·min)持续静脉泵入 13 d	常规治疗	14 d	③
关信民 2011 ^[10]	66±4	Ⅱ~Ⅲ	19/18	rhBNP:以 0.007 5 μg/(kg·min)维持静脉泵入 24 h	NTG:起始 10~20 μg/min,每 3~5 min 按 5~10 μg/min 递增至达临床效应	1 d	①
吴小滢 2011 ^[11]	63.1±6.7/ 62.8±4.9	Ⅲ~Ⅳ	50/52	rhBNP:先 1.5 μg/kg iv,再 0.007 5 μg/(kg·min) ivgtt 24 h	NIP:起始 0.5 μg/(kg·min) ivgtt 24 h,并根据血压及临床症状调整用量	1 d	1d
袁 方 2011 ^[12]	55±3/56±8	Ⅲ~Ⅳ	20/20	rhBNP:0.01 μg/(kg·min)ivgtt 24 h	利尿剂:呋塞米或拉塞米 60~80 mg iv	7 d	①③
王天巨 2011 ^[13]	63.1±9.1	Ⅲ~Ⅳ	30/30	rhBNP:先 1.5 μg/kg 静脉推注,再 0.007 5/(kg·min) 维持静脉泵入 48 h	NIP:起始 5~10 μg/min,维持 SBP≥85 mmHg,最大量 150 μg/min,连用 48 h	2 d	①
容文明 2011 ^[14]	70.3±9.56	Ⅲ~Ⅳ	30/30	rhBNP:先 1.5μg/kg iv,再 0.0075/(kg·min) ivgtt 24h	常规治疗	1 d	①
刘 玮 2012 ^[15]	69.21±9.83	Ⅲ~Ⅳ	138/135	rhBNP:先 1.5 μg/kg iv,再 0.0075 μg/(kg·min)维持静脉泵入 72 h	常规治疗	3 d	①②
张德春 2012 ^[16]	61.6±9.0/ 61.2±8.1	Ⅲ~Ⅳ	43/43	rhBNP:先 1.5~2.0 μg/kg iv,再 0.007 5~0.01 μg/(kg·min)维持静脉泵入 72 h	NTG:初始 5μg/min,每 3~5 min 按 5~10 μg/min 递增至 20 μg/min,连用 3 d	7 d	①
麻新国 2012 ^[17]	58~75	Ⅳ	32/28	rhBNP:先 1.5 μg/kg iv,再 0.01/(kg·min)维持静脉泵入 2 d	NIP:起始 12.5~25 μg/min,维持血压在 100 mmHg,连用 2 d	3 d	①
尹 微 2012 ^[18]	73.55±8.64/ 69.68±15.52	Ⅲ~Ⅳ	20/20	rhBNP:0.03~0.06 μg/h 持续泵入 72 h	NIP:以 1~3 mg/h 持续泵入 72 h	3 d	④
顾菲菲 2012 ^[19]	≥65	Ⅲ~Ⅳ	28/28	rhBNP:先 1.5 μg/kg iv,再 0.0075~0.01 μg/(kg·min) ivgtt 48 h	常规治疗	2 d	①
王艳霞 2013 ^[20]	63.92±3.98/ 65.52±15.97	Ⅲ~Ⅳ	78/69	rhBNP:先 1.5 μg/kg iv,再 0.007 5 μg/(kg·min) 维持静脉泵入 72 h	NIP:起始 10 μg/min,每次增加 5 μg,平均用量 20 μg/min,连用 3 d	14 d	①
孙丽秀 2013 ^[21]	69.4±11.1/ 70±8.57	Ⅲ~Ⅳ	30/27	rhBNP:先 1.5 μg/kg iv,再 0.01μg/(kg·min)维持静脉泵入 72 h	NIP:起始 0.5 μg/(kg·min),逐渐递增至收缩压下降 10~20 mmHg,连用 72 h	7 d	① ② ⑤
袁 方 2013 ^[22]	59±8	Ⅲ~Ⅳ	25/25	rhBNP:0.01 μg/(kg·min)ivgtt 24~36 h	Levo:0.01 μg/(kg·min)ivgtt 24~36 h	d	①③
冯巧爱 2014 ^[23]	59.3±6.4/ 60.4±5.6	Ⅲ~Ⅳ	44/45	rhBNP:先 1.5 μg/kg iv,再 0.007 5 μg/(kg·min) ivgtt 72 h	NTG:初始 5 μg/min,逐渐递增至临床症状缓解,连用 48~72 h	3 d	①
付 龙 2014 ^[24]	67.9±17.8/ 67.7±13.0	Ⅲ~Ⅳ	16/15	rhBNP:先 1.5 μg/kg iv,再 0.01 μg/(kg·min)ivgtt 24 h	NTG:10 μg/min 持续泵入 24 h,按 5~10 μg/min 递增,最大量<200 μg/min	1 d	①
苏素缺 2014 ^[25]	66±6/ 67±6	Ⅲ~Ⅳ	50/50	rhBNP:先 1.5 μg/kg iv,再 0.01 μg/(kg·min) 持续泵入 72 h	常规治疗	3 d	3d
Wang 2004 ^[26]	64.6±15	Ⅱ~Ⅳ	15/15	rhBNP:先 2 μg/kg iv,再 0.01 μg/(kg·min) ivgtt 24 h	常规治疗	1 d	③
Redfield2005 ^[27]	75±8/72±11	—	34/31	rhBNP:先 2 μg/kg iv,再 0.01 μg/(kg·min) ivgtt 48 h	常规治疗	2 d	①②
Owan 2008 ^[28]	74.5±9.5	Ⅲ~Ⅳ	37/35	rhBNP:先 2 μg/kg iv,再 0.01 μg/(kg·min) ivgtt 48 h	常规治疗	3 d	① ② ⑤
Hillock2008 ^[29]	67.9±3.4/ 62.4±2.3	—	14/13	rhBNP:0.01 μg/(kg·min) ivgtt 60 h	常规治疗	5 d	③
Zhao 2010 ^[30]	67±8	Ⅱ~Ⅲ	27/28	rhBNP:90 s 匀速 iv 冲击量 0.5 μg/kg,0.007 5 μg/(kg·min)维持静脉泵入 72 h	NIP:起始 10 μg/min,逐渐递增,并维持血压>90/60 mmHg	3 d	①
Chow12011 ^[31]	72.3±14.7/ 71.3±13.9	Ⅱ~Ⅳ	45/44	rhBNP:先 2 μg/kg iv,再 0.01 μg/(kg·min) ivgtt 48 h	NTG:起始 10 μg/min,5 min/次递增,至症状缓解,最大量<200 μg/min,持续 48h	2 d	① ④ ⑤
Chow2 2011 ^[32]	68.6±14.1/ 66.8±17.2	Ⅱ~Ⅳ	45/44	rhBNP:先 2 μg/kg iv,再 0.01 μg/(kg·min) ivgtt 48 h	NTG:起始 10 μg/min,5~10 min/次递增,至症状缓解,最大量<200 μg/min,持续 48 h	2 d	②
Pan12014 ^[1]	65±13/ 63±13	Ⅲ~Ⅳ	28/30	rhBNP:先 1.5 μg/kg iv,再 0.0075~0.01 μg/(kg·min) 维持静脉泵入 24~72 h	多巴酚丁胺:起始 2.5 μg/(kg·min),可加量至 10 μg/(kg·min),静脉维持 24~72 h	5 d	①
Pan22014 ^[1]	67±12/ 68±14	Ⅲ~Ⅳ	23/23	rhBNP:先 1.5 μg/kg iv,再 0.007 5~0.01 μg/(kg·min) 维持静脉泵入 24~72 h	多巴酚丁胺:起始 2.5 μg/(kg·min),可加量至 10 μg/(kg·min),静脉维持 24~72 h	5 d	①

注:心功能分级按 NYHA 分级;N1 为实验组例数,N2 为对照组例数;NTG:硝酸甘油,NIP:硝普钠,Levo:左孟西坦;①SCr,②BUN,③GRF,④CrCl 或 Ccr,⑤Cystatin C

表 2 纳入研究的方法学质量评价结果
Tab.2 Methodology of the included studies

研究	随机方法	分配 隐藏	盲法	不完整 结果 数据	选择性 报告 结果	其他 偏倚 来源
王芳芳 2008	Y	U	U	N	N	U
贾志 2009	Y	U	U	N	N	U
肖勇 2009	Y	U	U	N	N	U
付士辉 2011	Y	U	U	N	N	U
关信民 2011	Y	U	U	N	N	U
吴小滢 2011	Y	U	U	N	N	U
袁方 2011	Y	U	U	N	N	U
王天巨 2011	Y	U	U	N	N	U
容文明 2011	Y	U	U	N	N	U
刘玮 2012	Y	U	U	N	N	U
张德春 2012	Y	U	单盲	N	N	U
麻新国 2012	Y	U	U	N	N	U
尹微 2012	Y	U	U	N	N	U
顾菲菲 2012	Y	U	U	N	N	U
王艳霞 2013	Y	U	U	N	N	U
孙秀丽 2013	Y	U	U	N	N	U
袁方 2013	Y	U	U	N	N	U
冯巧爱 2014	Y	U	U	N	N	U
付龙 2014	Y(交替分配)	U	U	N	N	U
苏素缺 2014	Y	U	N	N	N	U
Wang 2004	Y(交替分配)	U	双盲	N	N	U
Redfield2005	Y	U	双盲	N	N	U
Owan 2008	Y(分层随机)	U	U	N	N	U
Hillock 2008	Y(计算机随机)	U	双盲	N	N	U
Zhao 2010	Y(抽签)	U	U	N	N	U
Chow1 2011	Y	U	U	N	N	U
Chow2 2011	Y	U	U	N	N	U
Pan1 2014	Y	U	N	N	N	U
Pan2 2014	Y	U	N	N	N	U

注:Y:是;U:不清楚;N:否

2.2.2 BUN 6 个研究^[7,15,21,27-28,32]报道了应用奈西立肽治疗后 BUN 的变化,各研究结果间无统计学异质性($P=0.240$, $I^2=26\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,在对心衰患者 BUN 的影响方面,奈西立肽组与对照组(常规治疗、硝酸甘油、硝酸普钠)间差异无统计学意义($WMD=-0.21$, $95\%CI=-1.01\sim0.60$, $P=0.610$)(见图 3)。

2.2.3 GFR 5 个研究^[9,12,22,36,29]报道了应用奈西立肽治疗后 GFR 的变化,各研究结果间有异质性($P=0.000$, $I^2=81\%$)。异质性的产生可能与 GFR 基线值有关,去除基线最低^[22]的研究后,各研究结果间异质性无统计学意义($P=0.490$, $I^2=0\%$),因而采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,在对心衰患者 GFR 的影响方面,奈西立肽组与对照组(常规治疗、左孟西坦)($WMD=12.40$, $95\%CI=8.87\sim15.93$, $P=0.000$)(见图 4)。

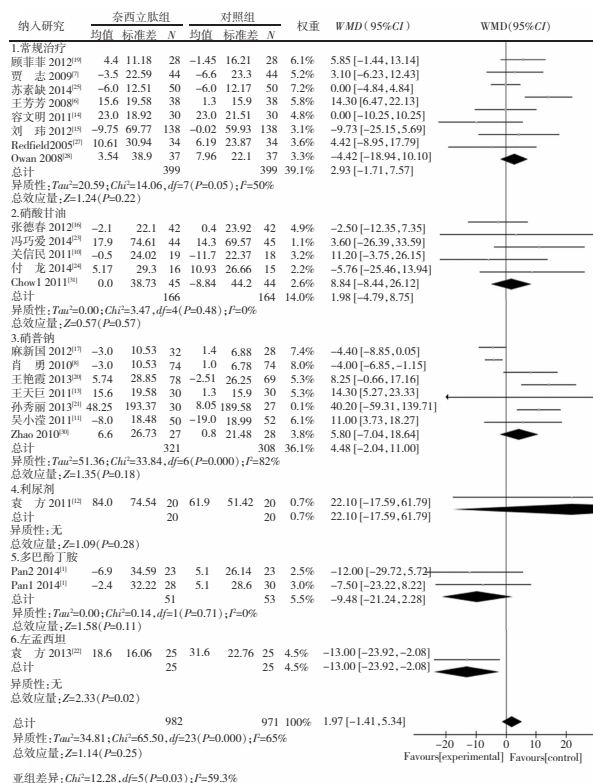


图 2 奈西立肽与对照组对 SCr 影响的 Meta 分析

Fig.2 Meta-analysis about the impact of nesiritide and controls on the SCr

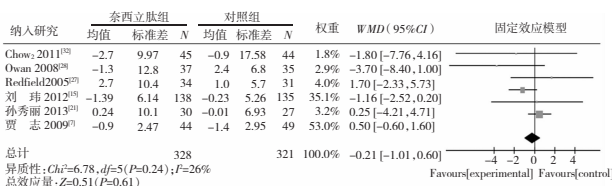


图 3 奈西立肽与对照组对 BUN 影响的 Meta 分析

Fig.3 Meta-analysis about the impact of nesiritide and controls on the BUN

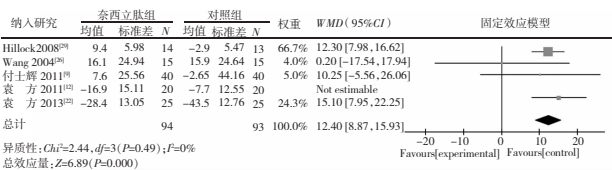


图 4 奈西立肽与对照组对 GRF 影响的 Meta 分析

Fig.4 Meta-analysis about the impact of nesiritide and controls on the GRF

2.2.4 C_{ler} 2 个研究^[18,31]报道了应用奈西立肽治疗后 C_{ler} 的变化,各研究结果间有异质性($P=0.130$, $I^2=56\%$),但所有研究具有临床同质性(各研究的基线情况在两组间基本一致),因而采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,在对心衰患者 C_{ler} 的影响方面,奈西立肽组与对照组(硝酸甘油、硝酸普钠)间差异无统计学意义($WMD=4.22$, $95\%CI=-2.67\sim11.11$, $P=0.230$)(见图 5)。

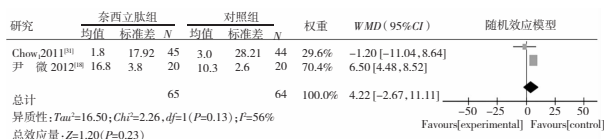


图 5 奈西立肽与对照组对 Clcr 影响的 Meta 分析

Fig.5 Meta-analysis about the impact of nesiritide and controls on the Clcr

2.2.5 Cystatin C 3 个研究^[21,28,31]报道了应用奈西立肽治疗后 Cystatin C 的变化,各研究结果间无异质性($P=0.320$, $I^2=12\%$),因而采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,在对心衰患者 Cystatin C 的影响方面,奈西立肽组与对照组(硝酸甘油、硝普钠)间差异无统计学意义($WMD=0.06$, $95\%CI=-0.24\sim 0.36$, $P=0.690$)(见图 6)。

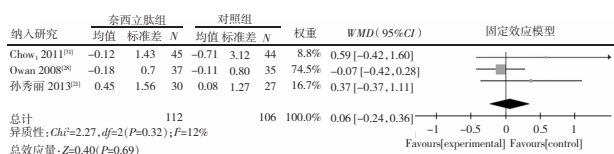


图 6 奈西立肽与对照组对 Cystatin C 影响的 Meta 分析

Fig.6 Meta-analysis about the impact of nesiritide and controls on the Cystatin C

2.3 发表偏倚分析

以纳入的奈西立肽对 SCr 影响的研究进行偏倚分析(见图 7),漏斗图基本对称,表明本研究结果受发表偏倚影响较小。

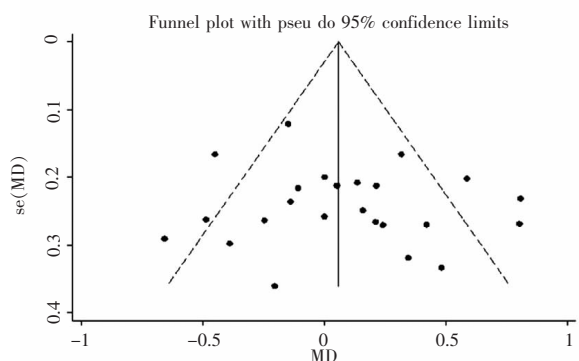


图 7 奈西立肽与对照组对 SCr 影响的漏斗图

Fig.7 Funnel graph about the impact of nesiritide and controls on SCr

3 讨论

脑利钠肽是人体分泌的一种内源性多肽,主要来源于心室,是人体在应激中产生的一种代偿性心脏保护因子。奈西利肽是一种合成型的脑利钠肽,

能抑制心肌收缩力,降低心率,舒张平滑肌细胞,并扩张动静脉,可迅速降低右心房压力、动脉压和肺毛细血管楔压,降低心脏的前后负荷;可抑制交感神经及 RAAS 系统,拮抗心衰患者过度激活的神经内分泌系统;还可增强钠的排泄,提高肾小球滤过率,减少醛固酮和肾素的分泌;因此,奈西立肽可迅速改善心衰患者的临床症状。自 2001 年经 FDA 批准在美国上市以来,奈西立肽在临床上被广泛应用,并在 2005 年被欧洲心脏病学会列入慢性心衰的治疗指南。奈西立肽常见的不良反应有低血压、肾功能损害、头痛、胃肠道反应等,但目前有关奈西立肽是否导致心衰患者肾功能损害的研究结论并不一致。

肾功能标志物 SCr、BUN、GFR、Cystatin C 等是心衰患者住院率及死亡率的重要预测因子。在奈西立肽应用于临床初期,由于其能迅速改善患者症状而被广泛应用,但 2005 年 Sackner-Bernstein 等^[3]对奈西立肽治疗心衰的 5 个大型前瞻性随机研究进行了荟萃分析,结果表明,奈西立肽可使 SCr 升高,导致肾功能恶化。该研究结果公布后,奈西立肽在临床上的使用率显著降低。但是,该荟萃分析存在明显不足^[33]:(1)短暂 SCr 水平升高在心衰患者中比较常见,将短暂 SCr 水平升高认为是利钠肽对肾脏的损害可能不合理;(2)许多对心衰有益的药物如 ACEI、硝酸甘油、硝普钠等,都可使 SCr 水平短暂升高,在未排除这些因素的情况下,根据 SCr 升高来推断利钠肽对肾功能的影响显然是不恰当的;(3)所纳入研究中奈西立肽起始剂量均较高,不能排除剂量过大对肾脏的损害。因此, Sackner-Bernstein 等的研究结论可信度较低。基于最终纳入的 28 个研究,本系统评价结果表明,奈西立肽与对照组相比,在治疗前后,肾功能损害指标(SCr、BUN、Clcr、Cystatin C)的变化并无显著性差异;反而在改善 GFR 方面奈西立肽组优于对照组。这与 FUSION I、研究结果一致^[4]:用推荐剂量的奈西立肽不会产生任何严重的不良反应,包括对肾功能的损害。Arora 等^[34]研究也表明,奈西利肽与常规治疗组相比,并不会加重心衰患者的肾脏损害。

本研究结果还表明,目前对奈西立肽肾脏不良影响的临床研究虽然较多,但质量尚不高,主要表现为:部分研究样本量小、质量偏低,所有研究中无

多中心、大样本 RCT; 观察随访时间短, 缺乏长期随访的结局指标。因而应当开展更多高质量的临床研究以进一步提高本研究结论的可采信度。

参 考 文 献

- [1] Pan H, Zhu J, Gu Y, et al. Comparative effects of recombinant human brain natriuretic peptide and dobutamine on acute decompensated heart failure patients with different blood BNP levels[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2014, 14(1): 31–38.
- [2] Gassanov N, Biesenbach E, Caglayan E, et al. Natriuretic peptides in therapy for decompensated heart failure[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(3): 223–230.
- [3] Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure[J]. Circulation, 2005, 111(12): 1487–1491.
- [4] Yancy CW, Singh A. Potential applications of outpatient nesiritide infusions in patients with advanced heart failure and concomitant renal insufficiency (from the Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide [FUSION I] trial)[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(2): 226–229.
- [5] Yancy C, Krum H, Massie B, et al. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: results of the Second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial[J]. Circ Heart Fail, 2008, 1(1): 9–16.
- [6] 王芳芳, 丁志坚, 邹瑞秀, 等. 重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死伴心力衰竭的疗效评价[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008, 28(3): 372–375.
- [7] 贾志. 基因重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的临床观察[D]. 天津: 天津医科大学, 2009.
- [8] 肖勇, 徐晰宇. 重组人脑利钠肽与硝普钠治疗充血性心力衰竭的临床观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(16): 37–38.
- [9] 付士辉, 伊双艳, 朱兵, 等. 奈西立肽对高龄急性失代偿性心力衰竭患者心、肾相关指标的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(5): 347–350.
- [10] 关信民, 赵强, 李彪, 等. 低剂量重组人脑利钠肽治疗心肌梗死后心力衰竭的临床研究[J]. 中国医药指南, 2011, 9(20): 179–181.
- [11] 吴小滢, 周玉杰, 赵迎新, 等. 重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭患者的临床观察[J]. 心肺血管病杂志, 2011, 30(1): 31–34.
- [12] 袁方, 刘华, 张敏, 等. 重组人 B 型利钠肽静脉注射对急性失代偿性心力衰竭合并急性肾损伤患者心、肾功能的影响[J]. 上海医学, 2011, 34(12): 938–941.
- [13] 王天巨, 任玮. 重组人脑利钠肽治疗难治性心力衰竭的临床研究[J]. 中国心血管杂志, 2011, 16(1): 19–22.
- [14] 容文明, 吴杰贤, 朱景威. 重组人脑利钠肽在急性失代偿性心力衰竭中的应用研究[J]. 国际医药卫生导报, 2011, 17(12): 1417–1420.
- [15] 刘玮. 重组人脑利钠肽治疗冠心病合并急性心衰的临床观察[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [16] 张德春. 重组人脑利钠肽治疗顽固性心力衰竭临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2012, 41(27): 2804–2806.
- [17] 麻新国. 重组人脑利钠肽治疗充血性心力衰竭的临床观察[J]. 航空航天医学杂志, 2012, 23(7): 868–869.
- [18] 尹微, 欧柏青. 重组人脑利钠肽单用或联合硝普钠对急性心力衰竭疗效及肾功能的影响[J]. 医学临床研究, 2012, 29(3): 502–505.
- [19] 顾菲菲, 潘国忠, 范煜东, 等. 重组人脑利钠肽在老年急性失代偿性心力衰竭患者中的应用[J]. 中国心血管病研究, 2012, 10(6): 425–428.
- [20] 王艳霞, 韩雅玲, 马颖艳, 等. 重组人脑利钠肽治疗慢性充血性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(16): 3088–3090.
- [21] 孙丽秀, 支继新, 高宇因, 等. rhBNP 对心力衰竭合并肾功能不全的临床疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(25): 4877–4880.
- [22] 袁方, 刘华, 张敏, 等. 左西孟旦或重组人脑利钠肽对急性失代偿性心力衰竭患者心肾功能影响的对比研究[J]. 上海医学, 2013, 36(11): 915–919.
- [23] 冯巧爱, 郭文玲, 袁庆芳. 重组人脑利钠肽治疗急性失代偿性心力衰竭的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(4): 36–37.
- [24] 付龙. 重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的血流动力学改变及临床疗效分析[J]. 中国全科医学, 2014, 17(16): 1–6.
- [25] 苏素缺, 王鹏, 范东娜, 等. 重组人脑利钠肽治疗难治性心力衰竭的临床研究[J]. 河北医药, 2014, 36(4): 568–569.
- [26] Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, et al. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine[J]. Circulation, 2004, 110(12): 1620–1625.
- [27] Redfield MM, Chen HH, Miller WL, et al. Standard Dose Nesiritide Does Not Enhance Diuresis nor Alter Renal Function in Decompensated Heart Failure[J]. Journal of Cardiac Failure, 2005, 11(6): 149.
- [28] Owan TE, Chen HH, Frantz RP, et al. The effects of nesiritide on renal function and diuretic responsiveness in acutely decompensated heart failure patients with renal dysfunction[J]. J Card Fail, 2008, 14(4): 267–275.
- [29] Hillock RJ, Frampton CM, Yandle TG, et al. B-type natriuretic peptide infusions in acute myocardial infarction[J]. Heart, 2008, 94(5): 617–622.
- [30] Zhao Q, Wu TG, Lin Y, et al. Low-dose nesiritide improves renal function in heart failure patients following acute myocardial infarction[J]. Heart Vessels, 2010, 25(2): 97–103.
- [31] Chow SL, O'Barr SA, Peng J, et al. Modulation of novel cardiorenal and inflammatory biomarkers by intravenous nitroglycerin and nesiritide in acute decompensated heart failure: an exploratory study[J]. Circ Heart Fail, 2011, 4(4): 450–455.
- [32] Chow SL, O'Barr SA, Peng J, et al. Renal function and neurohormonal changes following intravenous infusions of nitroglycerin versus nesiritide in patients with acute decompensated heart failure[J]. J Card Fail, 2011, 17(3): 181–187.
- [33] 林毅, 吴同果. 奈西立肽治疗急性心力衰竭的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2007, 12(5): 394–396.
- [34] Arora S, Clarke K, Srinivasan V, et al. Effect of nesiritide on renal function in patients admitted for decompensated heart failure[J]. Q J Med, 2007, 100(11): 699–706.

(责任编辑: 冉明会)