

# rhBNP联合琥珀酸美托洛尔对慢性心力衰竭患者 心功能及miR-499、miR-208a水平的影响

田紫薇 吕雄胜

**[摘要]** 目的 观察重组人脑利钠肽(rhBNP)联合琥珀酸美托洛尔对慢性心力衰竭患者心功能及血清微小RNA(miR)-499、miR-208a水平的影响。方法 选择120例慢性心力衰竭患者,按照随机数字表法分为rhBNP组和常规组,各60例。常规组给予琥珀酸美托洛尔治疗,rhBNP组给予rhBNP联合琥珀酸美托洛尔治疗。比较两组临床疗效与不良反应,检测两组治疗前后的N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、miR-499、超敏-C反应蛋白(hs-CRP)、miR-208a、脂质运载蛋白-2(LCN-2)、白介素-6(IL-6)、心功能变化,评估两组6 min步行距离、Lee氏心力衰竭计分差异。结果 rhBNP组总有效率为93.33%高于常规组的80.00%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.62, P<0.05$ )。治疗后,rhBNP组miR-499、miR-208a、NT-proBNP、hs-CRP、IL-6、LCN-2水平均低于常规组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=5.18、6.88、4.43、5.29、8.99、5.75,  $P$ 均 $<0.05$ ),LEE评分、左室后壁厚度(LVPW)和左心室舒张末期内经(LVEDD)低于常规组,6 min步行距离和左室射血分数(LVEF)高于常规组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=4.84、5.83、7.51、-2.10、-5.03,  $P$ 均 $<0.05$ )。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.00, P>0.05$ )。结论 rhBNP联合琥珀酸美托洛尔治疗慢性心力衰竭可降低miR-499、miR-208a等相关因子水平,改善心功能,减轻心力衰竭症状,提高疗效。

**[关键词]** 重组人脑利钠肽; 琥珀酸美托洛尔; 慢性心力衰竭; 心功能; 疗效

**Effects of rhBNP combined with metoprolol succinate on cardiac function and levels of miR-499 and miR-208a in patients with chronic heart failure** TIAN Ziwei, LYU Xiongsheng. Department of ECG Room, The Lishui Second People's Hospital, Lishui 323000, China.

**[Abstract]** **Objective** To observe the effects of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) combined with metoprolol succinate on cardiac function and serum microRNA (miR)-499 and miR-208a levels in patients with chronic heart failure. **Methods** One hundred and twenty patients with chronic heart failure were selected and divided into the rhBNP group and the conventional group according to the random number table method, 60 cases in each. The conventional group was treated with metoprolol succinate, and the rhBNP group was treated with rhBNP combined with metoprolol succinate. The clinical efficacy and adverse effects between the two groups were compared, and the changes of N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), miR-499, hyper-sensitivity-C reactive protein (hs-CRP), miR-208a, lipid-cotransporting protein-2 (LCN-2), interleukin-6 (IL-6), and cardiac function before and after treatment in the two groups were detected. The differences in six-minute walking distance and Lee's heart failure scoring system between the two groups were evaluated. **Results** The total effective rate of the rhBNP group was 93.33%, which was higher than that of the conventional group with 80.00%, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=4.62, P<0.05$ ). After treatment, the levels of miR-499, miR-208a, NT-proBNP, hs-CRP, IL-6 and LCN-2 in rhBNP group were lower than those in conventional group, with statistical significance ( $t=5.18, 6.88, 4.43, 5.29, 8.99, 5.75, P<0.05$ ). The Lee score, LVPW, and LVEDD were lower than those of the conventional group, and the 6-minute walking distance and LVFF were higher than those of the conventional group, the differences were statistically significant ( $t=4.84, 5.83, 7.51, -2.10, -5.03, P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $\chi^2=0.00, P>0.05$ ). **Conclusion** rhBNP combined with metoprolol succinate in the treatment of chron-

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.001.007

作者单位: 323000 浙江丽水, 丽水市第二人民医院特检科心电图室(田紫薇), 心血管内科(吕雄胜)

ic heart failure can reduce the levels of miR-499, miR-208a, and other related factors, improve cardiac function, reduce heart failure symptoms, and improve efficacy.

**[Key words]** recombinant human brain natriuretic peptide; metoprolol succinate; chronic heart failure; cardiac function; efficacy

慢性心力衰竭是各种心脏疾病的终末期综合征,也是引起心脏病患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。微小RNA (microRNA, miR)-499、miR-208a 属于微小RNA 分子家族成员,有研究证实其通过多种途径参与心室重构过程,在慢性心力衰竭患者体内高表达,通过 miR-499、miR-208a 可客观反映心力衰竭患者的心功能<sup>[2]</sup>。美托洛尔属于 $\beta$ 受体阻滞剂,是目前临床治疗慢性心力衰竭的常规用药,可降低心肌耗氧量,对心脏产生保护,但其单独应用时效果有限<sup>[3]</sup>。重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)是一种新型的抗心力衰竭药物,与内源性激素脑利钠肽的结构相似,可在一定程度上延缓慢性心力衰竭和心室重构的进程<sup>[4]</sup>。有研究证实, rhBNP 联合美托洛尔治疗冠心病合并慢性心力衰竭的疗效确切,可改善患者心功能<sup>[5]</sup>。但其对 miR-499、miR-208a 水平的影响尚未见报道。本次研究观察 rhBNP 联合琥珀酸美托洛尔对慢性心力衰竭患者的心脏功能及血清 miR-499、miR-208a 的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年1月至2023年12月期间就诊于丽水市第二人民医院心内科的120例慢性心力衰竭患者。纳入标准包括:①均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南》<sup>[6]</sup>标准,经超声心动图证实;②年龄18~75岁;③N-末端脑钠肽前体(N-termina pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) $>125$  ng/L;④美国纽约心脏病协会(New York heart association, NYHA)分级II~IV级;⑤基础疾病病情稳定;⑥患者及其家属充分知情后签署同意书。排除标准包括:①伴有急性心肌梗死、重度感染、肺动脉栓塞、心源性休克等增加死亡率的因素;②由于内分泌或结缔组织疾病引起的心功能不全;③精神异常,无法正常交流;④近4周内出现血栓事件;⑤伴有严重肺部疾病;⑥伴有恶性肿瘤、心脏瓣膜病;⑦处于妊娠期或哺乳期;⑧对研究药物存在过敏史;⑨伴有肾脏、肝脏严重疾病。本次研究通过医院伦理委员会批准。按照随机数字表法分为 rhBNP 组和常规组,各60例。rhBNP 组中男性

31例、女性29例;年龄49~75岁,平均 $(62.17 \pm 8.01)$ 岁;病程1~7年,平均 $(3.15 \pm 0.54)$ 年;原发疾病:肺源性11例、扩张型心肌病20例、高血压性29例;NYHA 分级:II级18例、III级20例、IV级22例。常规组中男性34例、女性26例;年龄46~75岁,平均年龄 $(61.74 \pm 7.45)$ 岁;病程1~7年,平均 $(3.21 \pm 0.47)$ 年;原发疾病:肺源性7例、扩张型心肌病19例、高血压性34例;NYHA 分级:II级15例、III级20例、IV级25例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 方法 两组均接受西医常规一体化治疗,入院后立即连接心电监护仪(由深圳迈瑞医疗电子股份有限公司生产),取半坐位或半卧位吸氧,给予利尿、控制血压、调节血脂、营养心肌、改善微循环等处理。常规组同时口服琥珀酸美托洛尔片(由阿斯利康制药有限公司生产)治疗,口服剂量因个体差异较大,根据心率及心功能调整 $6.25 \sim 47.5$  mg/次,每日2次。最大日剂量不超过100 mg,维持心率60次/分以上。

rhBNP 组患者给予冻干 rhBNP(由成都诺迪康生物制药有限公司生产)联合琥珀酸美托洛尔治疗。rhBNP 首先以 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  静脉推注冲击治疗,再以 $0.0075 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  速度静脉泵注24 h。两组均治疗4周。

## 1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 显效:慢性心力衰竭典型症状(如呼吸困难、咳嗽、咳痰、运动耐量下降等)基本控制, NYHA 分级至少降低2级;有效:典型症状较用药前减轻,同时 NYHA 分级降低1级;无效:典型症状与用药前基本一致, NYHA 分级与用药前同等级;恶化:典型症状加重, NYHA 分级至少增加1级。

1.3.2 血清 miR-499、miR-208a 表达 于治疗前、治疗4周后,空腹时取静脉血5 mL, 3 000 r/min 离心10 min 后取血清备用。采用 Trizol 试剂盒(由北京柏莱斯特科技发展有限公司生产)提取血清总 RNA, 采用 NanoDrop 2 000C 超微量分光光度计(由桂宁实验器材有限公司生产)检测 RNA 浓度和纯度。采用 Takara 逆转录试剂盒(宝日医生物技

术有限公司)合成 cDNA,采用 MiniAmp 型 PCR 仪(由美国赛默飞世尔科技公司生产)进行 qPCR 扩增,qPCR 试剂盒为宝日医生物技术有限公司产品。采用 2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算血清中 miR-208a,miR-499 相对表达量。

1.3.3 NT-proBNP、超敏-C 反应蛋白(hyper sensitive C-reactive protein,hs-CRP)、脂质运载蛋白-2(lipocalin-2,LCN-2)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)于治疗前、治疗 4 周后,空腹时取静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min 后取血清备用。采用酶联免疫法试剂盒(由上海江莱生物科技有限公司生产)检测血清 NT-proBNP、hs-CRP、IL-6、LCN-2 水平。

1.3.4 Lee 氏心力衰竭计分<sup>[7]</sup> Lee 评分包括肝大、浮肿、肺啰音、呼吸困难、胸片、颈静脉 6 个方面,总分 6~18 分,6~10 分为轻度心力衰竭,11~14 分

为中度心力衰竭,15~18 分为重度心力衰竭。

1.3.5 心功能 治疗前、治疗 4 周后,测量 6 min 步行距离,并采用超声心动图检测患者的心功能,包括左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter,LVEDD)、左室后壁厚度(left ventricular posterior wall,LVPW)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)。

1.3.6 不良反应 记录两组头晕、胃肠道反应、头痛、睡眠障碍等不良反应发生例数。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。组间计量资料比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。设  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较见表 1

表 1 两组临床疗效比较/例(%)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	恶化	总有效率
rhBNP 组	60	25(41.67)	31(51.67)	4( 6.67)	0	56(93.33)*
常规组	60	16(26.67)	32(53.33)	9(15.00)	3(5.00)	48(80.00)

注:\*:与常规组比较, $P<0.05$ 。

由表 1 可见,rhBNP 组患者的总有效率高于常规组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.62,P<0.05$ )。

### 2.2 两组治疗前后的 miR-499、miR-208a 比较见表 2

由表 2 可见,两组治疗前 miR-499、miR-208a 比较,差异均无统计学意义(*t* 分别=-0.39、-0.63, $P$  均  $>0.05$ )。治疗后,两组 miR-499、miR-208a 均低于治疗前(*t* 分别=8.20、10.67、8.78、14.08, $P$  均  $<0.05$ ),且 rhBNP 组治疗后 miR-499、miR-208a 均低于常规组,差异均有统计学意义(*t* 分别=5.18、6.88, $P$  均  $<0.05$ )。

表 2 两组治疗前后的 miR-499、miR-208a 比较

组别		miR-499	miR-208a
rhBNP 组	治疗前	1.61±0.16	1.51±0.27
	治疗后	1.35±0.10*#	0.93±0.17*#
常规组	治疗前	1.62±0.12	1.54±0.25
	治疗后	1.44±0.09*	1.17±0.21*

注:\*:与同组治疗前比较, $P<0.05$ ;#:与常规组治疗后比较, $P<0.05$ 。

### 2.3 两组治疗前后的 NT-proBNP、hs-CRP、IL-6、LCN-2 水平比较见表 3

表 3 两组治疗前后的 NT-proBNP、hs-CRP、IL-6、LCN-2 水平比较

组别		NT-proBNP/ng/L	hs-CRP/mg/L	IL-6/ng/L	LCN-2/ng/mL
rhBNP 组	治疗前	3097.63±838.79	8.74±1.96	90.77±14.58	89.96±21.74
	治疗后	1513.47±515.08*#	3.66±0.87*#	44.74± 6.18*#	60.55±10.54*#
常规组	治疗前	3125.68±847.85	8.56±2.14	92.54±12.41	91.47±20.25
	治疗后	1978.85±630.56*	4.57±1.01*	57.46± 9.05*	73.26±13.51*

注:\*:与同组治疗前比较, $P<0.05$ ;#:与常规组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表 3 可见,两组治疗前 NT-proBNP、hs-CRP、IL-6、LCN-2 水平比较,差异均无统计学意义(*t* 分别=-0.18、0.48、-0.72、-0.39, $P$  均  $>0.05$ )。治疗后,两组 NT-proBNP、hs-CRP、IL-6、LCN-2 均低于治疗前(*t* 分别=8.41、12.47、13.06、18.35、17.69、22.52、5.79、

9.43, $P$  均  $<0.05$ ),且 rhBNP 组治疗后 NT-proBNP、hs-CRP、IL-6、LCN-2 均低于常规组,差异均有统计学意义(*t* 分别=4.43、5.29、8.99、5.75, $P$  均  $<0.05$ )。

### 2.4 两组 6 min 步行距离、Lee 评分、心功能比较见表 4

表4 两组治疗前后的6 min步行距离、Lee评分、心功能比较

组别		6 min步行距离/m	Lee评分/分	LVEF/%	LVPW/mm	LVEDD/mm
rhBNP组	治疗前	280.61±72.43	13.01±2.87	41.89±4.41	9.82±0.73	64.17±5.09
	治疗后	381.95±94.75*#	6.53±1.27*#	52.63±4.73*#	8.25±0.41*#	48.07±3.91*#
常规组	治疗前	274.75±76.54	12.89±3.02	42.41±4.56	9.88±0.67	63.85±5.47
	治疗后	347.89±82.47*	7.74±1.46*	48.15±5.02*	8.76±0.54*	54.11±4.85*

注: \*:与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; #:与常规组治疗后比较,  $P < 0.05$ 。

由表4可见,两组治疗前6 min步行距离、Lee评分、心功能指标比较,差异均无统计学意义( $t$ 分别=0.43、0.22、-0.64、-0.47、0.33,  $P$ 均 $>0.05$ )。治疗后,两组Lee评分、LVPW、LVEDD低于治疗前,6 min步行距离、LVEF高于治疗前( $t$ 分别=5.04、6.58、11.88、-15.99、-6.56; 12.86、10.08、14.53、-9.26、-19.43,  $P$ 均 $<0.05$ ),且rhBNP组治疗后Lee评分、LVPW、LVEDD低于常规组,6 min步行距离、LVEF高于常规组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=4.84、5.83、7.51、-2.10、-5.03,  $P$ 均 $<0.05$ )。

2.5 两组不良反应比较 rhBNP组发生胃肠道反应2例,头痛1例,睡眠障碍1例。常规组发生头晕1例,胃肠道反应3例。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.00$ ,  $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

慢性心力衰竭好发于中老年人,其患病率随年龄的增长而升高,目前临床常采用以 $\beta$ 受体阻滞剂为基础的“新四联”规范化药物治疗方案治疗慢性心力衰竭,可改善心力衰竭患者生活质量,降低再入院率和死亡率。琥珀酸美托洛尔是治疗慢性心力衰竭的常规药物,可选择性结合 $\beta$ 肾上腺素能受体,拮抗内源性激素儿茶酚胺导致的 $\beta$ 受体激动效应,减轻心肌缺血,控制心率。但仍有部分患者疗效欠佳,病情未得到有效控制。rhBNP是从大肠埃希菌中提取的内源性激素类似物,可抑制交感神经兴奋性、降低心脏负荷、提高心肌耐受性。李博等<sup>[8]</sup>将rhBNP与美托洛尔联合治疗冠心病合并慢性心力衰竭,发现其具有更好的疗效。本次研究结果显示, rhBNP组患者的总有效率高于常规组,治疗后, rhBNP组Lee评分低于常规组,6 min步行距离长于常规组( $P < 0.05$ ),结果提示rhBNP联合琥珀酸美托洛尔对慢性心力衰竭的治疗效果更好,可改善患者的运动耐力。这一结果与何仲春等<sup>[9]</sup>的研究结论基本一致。

心功能进行性下降是慢性心力衰竭患者主要的病理改变,可引起心排血量减少、肺循环及体循

环瘀血。本次研究结果显示,治疗后, rhBNP组LVPW、LVEDD低于常规组, LVEF高于常规组( $P$ 均 $<0.05$ ),结果提示rhBNP联合琥珀酸美托洛尔可更好地改善慢性心力衰竭患者的心功能。这是由于rhBNP的结构与内源性BNP相似,抑制交感系统活性。与钠尿肽受体后还可发挥扩张血管、降低血压、调节钠的吸收等药理作用,纠正水钠潴留,降低心脏负荷,从而提高心功能和运动耐力。

miR-499、miR-208a是参与心室重构的一类非编码小分子RNA,可促进胶原沉积,引起心室壁增厚、心脏变形能力下降。而心室重构可加速心力衰竭进程, miR-499、miR-208a表达量可在一定程度上反映慢性心力衰竭的病情严重程度。NT-proBNP在心室肌细胞受到机械应力损伤后大量释放入血,其血清水平稳定,与慢性心力衰竭的严重程度相关。IL-6可引起血管内皮细胞损伤,加重动脉粥样硬化,促进慢性心力衰竭病程进展。LCN-2参与免疫应答,并能作为载脂蛋白与NT-proBNP结合,参与血管炎症反应、动脉粥样硬化和心室重构过程。hs-CRP是灵敏的炎症指标,在炎症早期即可升高。本次研究结果显示,治疗后, rhBNP组miR-499、miR-208a、NT-proBNP、hs-CRP、IL-6、LCN-2水平均低于常规组( $P$ 均 $<0.05$ ),结果提示rhBNP联合琥珀酸美托洛尔治疗慢性心力衰竭可降低miR-499、miR-208a等相关因子水平,通过抑制心室重构、减轻炎症反应等机制保护心功能。本次研究中两组患者不良反应发生率相仿,提示rhBNP联合琥珀酸美托洛尔对慢性心力衰竭的治疗安全性良好,未增加不良反应风险。

综上所述, rhBNP联合琥珀酸美托洛尔治疗慢性心力衰竭可降低miR-499、miR-208a等相关因子水平,改善心功能,减轻心力衰竭症状,提高疗效。本次研究因样本量所限可能导致结果偏倚,在今后的临床工作中需要积累大样本进一步探讨rhBNP联合琥珀酸美托洛尔治疗慢性心力衰竭的疗效优势。

参考文献

1 李莹莹,王华.《2022年AHA/ACC/HFSA心力衰竭管理指南》解读:从新指南看治疗进展[J].中国心血管杂志,2022,27(5):417-421.

2 范才清,王彦兮,张宝峰.慢性心力衰竭患者血清miR-208a和miR-302b表达与心室重构及预后的关系[J].中国循证心血管医学杂志,2023,15(4):456-459,465.

3 周志强,于海峰,齐燕,等.美托洛尔联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭的效果及其对血清NT-proBNP和炎症因子的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(9):2070-2073.

4 王林华,李小静,常建航.氟伐他汀联合重组人脑利钠肽对老年慢性心力衰竭患者心功能及PS、UA水平的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(9):2060-2064.

5 张勇.重组人脑利钠肽对心力衰竭患者心功能、炎症指标、血浆N末端脑钠肽原、尿量的影响[J].中国实用医药,

2022,17(2):111-113.

6 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.

7 陈鹏远,谭宁,刘露,等.心力衰竭患者院内治疗评分预测心力衰竭住院患者造影剂肾病发生及远期预后的价值[J].岭南心血管病杂志,2018,24(3):304-310.

8 李博,张于,吴曼,等.重组人脑利钠肽联合美托洛尔治疗冠心病合并慢性心力衰竭患者的疗效[J].中国煤炭工业医学杂志,2023,26(4):390-394.

9 何仲春,肖慧宇,王照飞,等.注射用重组人脑利钠肽联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗HFrEF患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(22):3199-3203.

(收稿日期 2024-08-14)

(本文编辑 高金莲)

(上接第21页)

差,达不到预防尿失禁及控制尿失禁效果,而术前介入训练可以使患者尽早掌握动作要领,从而达到训练目的<sup>[8]</sup>。但是围手术期康复的介入虽然明显改善患者盆底肌力量及尿失禁症状,但由于康复介入时间并不长,或患者盆底功能基础差,因此在改善尿失禁发生率上并没有明显差异。

综上所述,围手术期介入综合康复训练对前列腺电切术后尿失禁有确切的临床疗效,但由于参与研究的样本量较少,康复介入时间较短,因此出院后是否应持续进行康复训练,康复训练持续时间有待考究。期待有进一步大样本、高质量研究来证实。

参考文献

1 赵力,沈文浩,印苏培,等.经尿道前列腺电切术治疗大体积良性前列腺增生安全性及有效性的回顾性对照研究[J].中华泌尿外科杂志,2015,36(4):299-303.

2 张祥华,王行环,王刚,等.良性前列腺增生临床诊治指南[J].中华外科杂志,2007,45(24):1704-1707.

3 邱晓珍,李海燕,叶江斌,等.经尿道前列腺切除术后排尿失禁现象的调查与分析[J].护理与康复,2014,13(4):323-325.

4 Sandhu JS, Breyer B, Comiter C, et al. Incontinence after prostate treatment: AUA/SUFU Guideline[J]. J Urol, 2019, 202(2):369-378.

5 Glazer HI, Rodke G, Swencionis C, et al. Treatment of vulvar vestibulitis syndrome with electromyographic biofeedback of pelvic floor musculature[J]. J Reproduc Med, 1995, 40(4):283-290.

6 易勇,李永启,殷峪.经尿道前列腺等离子双极电切与经尿道前列腺手术治疗良性前列腺增生临床研究[J].山西医药杂志,2020,49(10):1270-1272.

7 吴士良,肖云翔,段继宏,等.索利那新治疗尿急及急迫性尿失禁的有效性和安全性分析[J].中华泌尿外科杂志,2009,30(9):630-634.

8 戴韻,王薇,毛祺琦,等.术前盆底肌训练对根治性前列腺切除术后尿控恢复的影响[J].中华泌尿外科杂志,2014,35(11):879.

(收稿日期 2024-06-12)

(本文编辑 葛芳君)