

DOI:10.20283/j.cnki.1006-5687.2025.01.28

注射用重组人脑利钠肽不良反应的文献计量学分析

王建博, 赵振宇

(天津医科大学朱宪彝纪念医院药剂科, 天津市内分泌研究所, 国家卫健委激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300314)

摘要: **目的** 分析注射用重组人脑利钠肽药物不良反应(ARD)的发生、分布、严重程度及有效防治措施,为促进临床合理使用注射用重组人脑利钠肽提供可行性用药参考。**方法** 检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普、PubMed、Web of Science 数据库关于注射用重组人脑利钠肽 ADR 的文献,截止到 2024 年 6 月 30 日。使用 Excel 软件对发文量以及注射用重组人脑利钠肽 ARD 的病例数量、ADR 类型和防治措施进行计量学分析。**结果** 本文共纳入统计文献 125 篇,病例 6046 例,其中明确发生与注射用重组人脑利钠肽使用相关的 ADR 628 例,总 ADR 发生率为 10.39% (628/6046)。ADR 类型包括低血压、低钠血症、头晕头疼等。**结论** 注射用重组人脑利钠肽在常规剂量下临床使用疗效好,ADR 发生率较低,安全性高,但对于可能发生的 ADR 仍需给予足够的重视。注射用重组人脑利钠肽采用维持量连续给药方式或降低维持给药剂量,疗效与常规剂量相当,还可降低 ADR 发生率,值得临床医生借鉴。

关键词: 注射用重组人脑利钠肽; 不良反应; 文献计量学分析

中图分类号:R969.3

Bibliometric analysis of adverse reactions to recombinant human brain natriuretic peptide for injection

WANG Jianbo, ZHAO Zhenyu

(Department of Pharmacy, Chu Hsien-I Memorial Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Endocrinology, NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin 300314, China)

ABSTRACT: Objective To analyse the occurrence, distribution, severity and effective prevention and control measures of adverse reactions (ARD) in clinical application of recombinant human brain natriuretic peptide for injection, in order to promote the rational use of recombinant human brain natriuretic peptide for injection in the clinic to provide feasible medication reference. **Methods** Literature on ADR to recombinant human brain natriuretic peptide for injection was searched on China Knowledge (CNKI), China Biomedical Literature Service (SinoMed), Weipu, PubMed, Web of Science databases up to 30 June 2024. Excel software were used to perform econometric analyses of the number of publications as well as the number of cases, types of ADR, and preventive and curative measures for ADR of recombinant human brain natriuretic peptide for injection. **Results** A total of 125 statistical papers with 6046 cases were included in this paper, of which 628 cases of ADR related to the use of recombinant human brain natriuretic peptide for injection clearly occurred, with an overall ADR incidence of 10.39% (628/6046). The types of ADR included hypotension, hyponatraemia, dizziness and headache, and so on. **Conclusion** The clinical efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide for injection is good at conventional doses, with a low incidence of ADRs and a high degree of safety, but the possibility of ADR still needs to be given sufficient attention. The efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide for injection is comparable to that of conventional dosage, and the incidence of ADR can be reduced if recombinant human brain natriuretic peptide for injection is administered in a continuous maintenance dosage, or at a lower maintenance dosage, which is worthwhile for clinicians to learn from.

Key words: Recombinant human brain natriuretic peptide for injection; Adverse reactions; Bibliometric analysis

人脑利钠肽是 B 型利钠肽,为心室分泌的一种内源

性多肽,在疾病因素诱导下发生心力衰竭后人体应激大量产生,与血管平滑肌细胞上的鸟苷酸环化酶耦联受体作用,引起细胞内环单磷酸鸟苷(cGMP)浓度升高和平滑肌细胞舒张。第二信使 cGMP 扩张动脉和静脉,迅速降

基金项目:北京慢性病防治与健康教育研究会(MBZX202404-0013)

作者简介:王建博, E-mail: 2572035169@qq.com

通信作者:赵振宇, E-mail: zhaozhenyu0858@163.com

低全身动脉压、右房压和肺毛细血管楔压,从而降低心脏的前后负荷,减轻心衰患者的呼吸困难程度和全身症状。同时人脑利钠肽也是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的天然拮抗剂,可以拮抗心肌细胞、心纤维原细胞和血管平滑肌细胞内的内皮素、去甲肾上腺素和醛固酮,通过提高肾小球滤过率,增强钠的排泄,减少肾素和醛固酮的分泌,同时也抵制后叶加压素及交感神经的保钠保水、升高血压作用^[1]。

重组人脑利钠肽(rhBNP)是由人工重组技术合成的一种B型利钠肽,与内源性脑利钠肽有相同的氨基酸序列,临床上常用的药物——注射用rhBNP是用大肠杆菌生产的一种无菌冻干制剂,起效时间一般为2~15 min,药效可以持续30 min,药理学作用主要有以下几点:(1)可以改善血流动力学,扩张体肺循环,从而降低心脏前后负荷,迅速改善呼吸困难与乏力等症状;(2)利钠利尿,降低血容量,增加尿量而不影响血肌酐;(3)可以多环节拮抗神经内分泌系统的过度激活而导致的心脏毒性;(4)延缓心脏重塑,避免心肌增生肥厚,间质纤维化,降低远期死亡率,无正性肌力和正性肌力作用,不会引起心肌耗氧量增加,也不会引起心律失常。用于急性充血性心力衰竭、急性冠状动脉综合征、心胸外科手术、肺心病等^[2]。

近年来,注射用rhBNP在心内科已经广泛应用,并且取得良好的效果,但不良反应(ADR)时有发生,仍需关注注射用rhBNP使用中ADR的发生情况,本文通过文献计量学分析,对注射用rhBNP临床使用中出现的ADR进行了总结分析,以期为注射用rhBNP的临床使用提供参考,减少ADR的发生,促进注射用rhBNP的合理安全使用。

1 资料与方法

1.1 资料来源 检索日期为2024年7月1日,检索时限截止到2024年6月30日,以中国知网(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普为数据源,以“关键词=注射用重组人脑利钠肽,新活素,不良反应”为检索式进行检索。以“Recombinant human brain na-

triuretic peptide”“Adverse reaction”为主题词对PubMed、Web of science数据库进行搜索。由于本研究数据来源于公共数据库,无需伦理批准或知情同意。

1.2 文献的纳入与排除标准 文献纳入标准:选择ADR个案报道或者注射用rhBNP相关的随机对照试验研究(RCT),其中明确用药目的及用药剂量、ADR的发生与注射用rhBNP使用有因果关系的病例。文献排除标准:排除ADR的发生与注射用rhBNP使用关系不明确、注射用rhBNP使用情况不明的病例、研究信息不完整的文章,书籍章节,会议论文,早期访问,检索的出版物和重复的病例或文献。

1.3 分析内容 用Endnote软件分类整理,去除重复的文献,并严格按照纳入及排除标准处理文献。逐篇阅读相关文献全文,记录文献名称、统计的病例总数、注射用rhBNP的用法用量、ADR类型及临床表现、处理措施及预后。

1.4 统计学方法 使用Excel对纳入病例总数、患者注射用rhBNP使用方法与剂量、药物ADR种类及数量进行统计分析。

2 结果

2.1 文献检索基本信息 按照上文所提及检索方法(图1),经人工筛选共纳入文献125篇,其中中文文献119篇,英文文献6篇。

2.2 注射用rhBNP用法用量 在全部纳入分析的6046例病例中,共有91.07%(5506例)使用注射用rhBNP用于各种类型的心力衰竭的治疗,另有6.57%(397例)注射用rhBNP应用于治疗急性心肌梗死的病例。注射用rhBNP为静脉注射制剂,在本次所纳入统计的病例中,有93.05%(5626例)的给药方式为先给予1.5~2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量90~120 s内静脉推注,随后以0.0075~0.0150 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的速度持续静脉泵入,根据病情情况变化一般持续3~5 d。另有6.95%(420例)则选择了直接以0.0075~0.0100 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的速度持续静脉泵入注射用rhBNP,持续给药3~5 d。

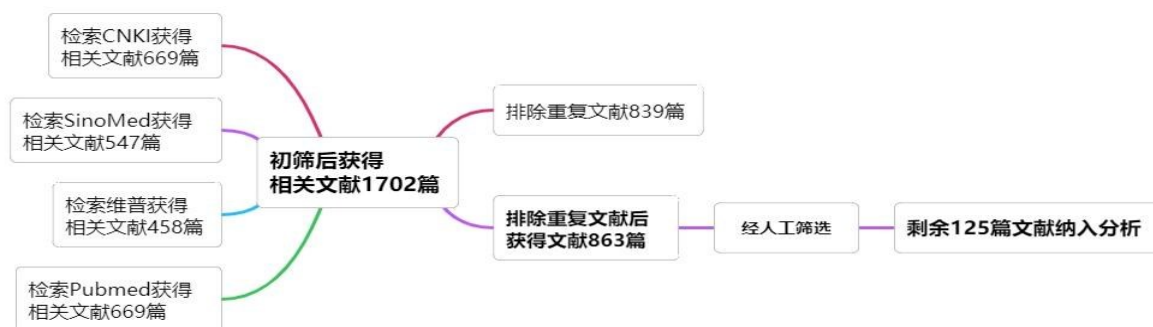


图1 研究方法流程图

2.3 ADR 发生情况 本次文献计量中共涉及发生于注射用 rhBNP 使用相关的 ADR 病例 628 例,总 ADR 发生率为 10.39%。根据发生的器官和系统进行分类,主要包括血压、神经系统、心脏、消化系统、血液系统、皮肤、肝脏和肾脏,如图 2 所示。

涉及到的 ADR 症状包括低血压反应,发生率为 5.38% (325 例);头晕头痛嗜睡,发生率为 1.37% (83 例);心脏系统,发生率为 1.42% (86 例)具体包括心动过速 36 例、心动过缓 30 例、心律失常 11 例、心绞痛 3 例、心悸 2 例、心肌梗死 1 例、冠脉综合张 1 例、室性早搏 1 例、心衰 1 例;消化系统,发生率为 1.26% (76 例)具体包括恶心呕吐 52 例,胃肠道不适 11 例、腹痛腹泻 9 例、纳差 4 例。

皮疹和瘙痒,发生率为 0.17% (10 例)。另有 22 例低钠血症的报道,发生率为 0.36%;有 4 例肝肾功能异常的报道,发生率为 0.07%,还有 11 例注射用 rhBNP 导致心肌酶升高的 ADR 报道,发生率为 0.18%;此外注射用 rhBNP 致烦躁、乏力、血液系统异常血小板明显减少分别有 1、3、4 例报道,发生率分别为 0.02%、0.05%、0.07%。在 ADR 中的占比如图 3 所示。

从本次统计的结果发现,不给予患者负荷剂量,直接以恒定速度静脉泵入注射用 rhBNP ADR 的发生率(4.35%, 16/368)较先短时间给予负荷剂量冲击再恒速泵入注射用 rhBNP 的 ADR 发生率(10.78%, 612/5678)更低。

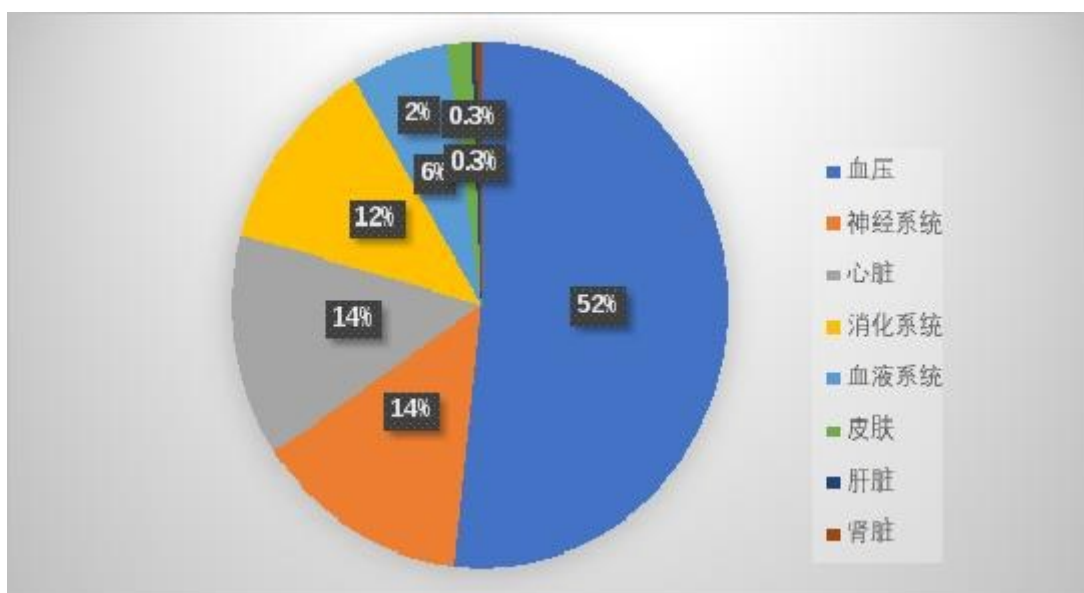


图 2 注射用 rhBNP 不良反应发生部位及占比

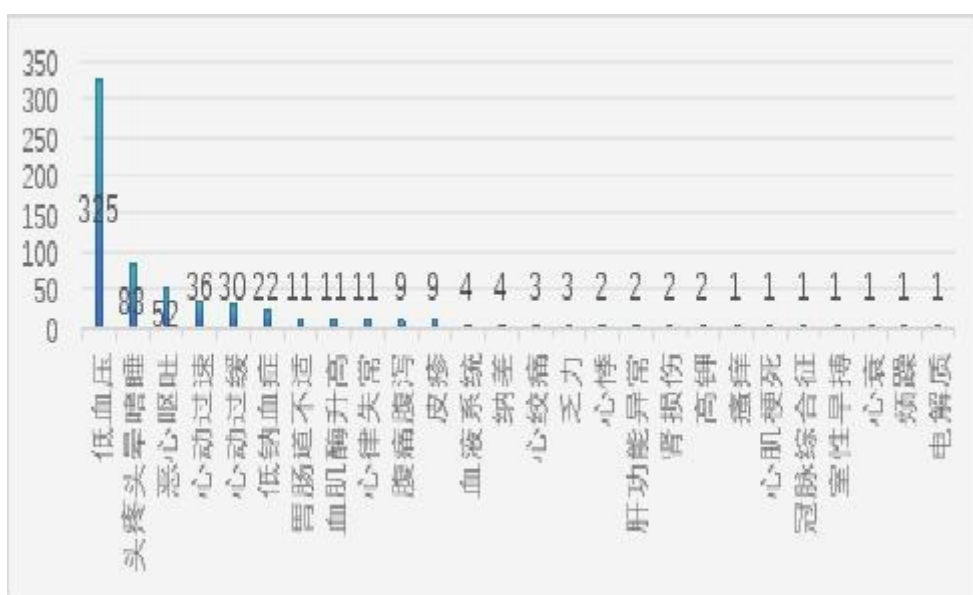


图 3 注射用 rhBNP 不良反应类别及数量

2.4 ADR 防治及处理 低血压是注射用 rhBNP 在临床使用中最容易出现的 ADR,在本次统计出现的 325 例低血压反应中,有 58.15% (189 例)在调整注射用 rhBNP 给药速度或停药后血压恢复正常^[3-4]。4.92% (16 例)在调整注射用 rhBNP 的用量后亦不影响注射用 rhBNP 的继续使用^[5-6]。此外,有 5.23% (17 例)采用了多巴胺注射对症处理^[7-9],另有 3 例使用了参附注射液处理^[10],使血压恢复至正常水平。治疗期间出现的低钠血症只需对症补钠处理即可^[11-13]。而对于其他相对较为常见的因注射用 rhBNP 使用发生的 ADR 如头晕头疼、恶心呕吐、血肌酶升高等,一般无需做特殊处理或根据情况给予适当的对症处理即可^[14-16]。

3 讨论

注射用 rhBNP 是一种利用基因工程技术人工合成的冻干 rhBNP,属于内源性激素。研究表明,其对血管具有扩张作用,同时可利尿,对提升抗心力衰竭效果显著^[17],可以调整体内的神经内分泌水平,增加局部心肌重组人脑利钠肽浓度,目前已广泛应用于心力衰竭患者的临床治疗^[18],并被 2019 年中国药师协会心力衰竭合理用药指南列为急性心力衰竭扩张血管推荐用药之一^[19],为心衰治疗提供了新的药物治疗方案。尽管注射用 rhBNP 较大多数传统治疗心衰药物有更高的安全性,但仍需对其可能带来的 ADR 给予密切关注。低血压是注射用 rhBNP 最常见的 ADR,因此给予患者注射用 rhBNP 治疗时应密切监视患者血压变化,并根据情况对于出现低血压反应的患者给予适时的处理。同时当患者有低血压倾向时应慎重使用注射用 rhBNP,当患者收缩压<90 mmHg 时应禁用注射用 rhBNP。国内文献指出具体用量可以依据患者血压变化进行调整,其中收缩压<120 mmHg 时,给予 0.01 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 进行静脉滴注 3~5 d;若收缩压 ≥ 120 mmHg,首先给予 1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 进行静脉滴注,之后维持 0.01 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 继续静脉滴注 3~5 d,仅 1 例发生低血压 ADR^[20-21],为临床医生提供用药参考。国外研究^[22]指出当研究对象为血压 90 mmHg 以上或经多巴胺升压将血压提升至 100 mmHg 以上顽固性心力衰竭患者时,为避免低血压发生,直接给予小剂量注射用 rhBNP 静脉泵入,根据血压逐渐加量到 0.0075 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,持续 72 h。低血压的发生与剂量呈正相关,在减量后可很快恢复正常^[23]。注射用 rhBNP 药品说明书中明确指出其禁用有心源性休克患者,伍小霞^[24]在心源

性休克应用注射用 rhBNP 联合主动脉球囊反搏术不良心血管事件总发生率低于对照组,且随访 6 个月的死亡率联合组更低,且二者联用具有协同效果,功效更佳,与董玉任等^[25]的实验数据相近,为临床探索提供经验。此外,有研究表明注射用 rhBNP 的使用可能会对患者肾功能有一定的影响^[26-27],因此肾功能不全的患者在使用注射用 rhBNP 时应动态监测肾功能的变化,尤其是血清肌酐酶的变化。

4 小结

本文通过对注射用 rhBNP 使用文献进行查阅筛选,对新活素可能发生的 ADR 进行了统计与分析。但由于本次分析纳入文献及病例数有限,且纳入中文文献数远高于英文文献数,因此本次研究得到的结果也存在一定的局限性。作为经典的心衰治疗药物,注射用 rhBNP 的安全性还需要格外注意,临床药师应定期对所发生的 ADR 进行分析、总结及反馈,为临床合理用药提供有力参考,以期提高医院药事管理服务质量^[28]。

参考文献

- 1 周元锋. 难治性心力衰竭采用新活素注射液联合速尿治疗的效果及对其心功能、NT-proBNP 水平的影响[J]. 航空航天医学杂志,2024,35(6):719-721.
- 2 谢才有. 冠心病合并急性心力衰竭患者应用新活素的临床价值[J]. 中国实用医药,2024,19(11):111-113.
- 3 朴虎林,郝燕丽,刘可妍,等. 新活素防治心血管外科围术期伴急性失代偿性心力衰竭的效果和安全性[J]. 吉林医学,2022,43(9):2419-2423.
- 4 姜海涛,张健,王强. 冻干重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭疗效及安全性的探讨[J]. 山西医药杂志(下半月刊),2013,42(5):499-501.
- 5 张宝琴,白志生,屈建辉. 新活素治疗顽固性心力衰竭临床疗效观察[J]. 中国循证心血管医学杂志,2016,8(3):325-328.
- 6 洗倩,黄瑞娜,吴铿,等. 不同剂量新活素治疗充血性心衰疗效和安全性观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2013,34(24):3650-3652.
- 7 Xu H, Wang BS, Meng QM, et al. Effectiveness and safety of recombinant human brain natriuretic peptide in the treatment of acute myocardial infarction in elderly in combination with cardiac failure[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(3):540-544.
- 8 江朔晨,杨肖平,卓闽彬. 新活素治疗难治性心力衰竭患者的短期疗效观察[J]. 中国医药指南,2017,15(17):47-48.
- 9 张帆,张建军. 新活素治疗慢性难治性心力衰竭的自身对照观察[J]. 泸州医学院学报,2016,39(3):270-272.

(下转 124 页)

- 2 魏冬冬,邱娜娜,杨艳,等.阿立哌唑联合利培酮对精神分裂症患者认知功能和血清学指标的影响[J].天津药学,2024,36(3):41-44.
- 3 刘冬,魏春敏,王骏.阿立哌唑片生物等效性试验研究现状及其审评要求[J].药物评价研究,2024,47(1):10-16.
- 4 FDA. ABILIFY® Label[EB/OL]. (2020)[2024-12-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021436s044s045,021713s035s036,021729s027s028,021866s029s030lbl.pdf.
- 5 NICHD, FDA. Intra-Agency Agreement Between the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) and the U. S. Food and Drug Administration (FDA) Oral Formulations Platform Report1[EB/OL]. (2011)[2024-12-10]. https://zy.yaozh.com/orangebook/NICHD_BCS.pdf.
- 6 李能进,冯亚茹,王若宁,等.儿童中药制剂常用剂型及共性技术应用研究现状及思考[J].南京中医药大学学报,2022,38(9):780-789.
- 7 国家药品监督管理局.普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则[EB/OL]. (2016-03-18)[2024-12-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtg-gtg/20160318210001725.html>.
- 8 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:662-663.
- 9 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:747.
- 10 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:745-746.
- 11 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:457-460.
- 12 姜喜凤,张新房,龚青,等.化学仿制药口服溶液剂的药学研究关注点[J].药物评价研究,2023,46(11):2295-2300.
- 13 杨凯歌,张梦婷,吴雪英,等.普瑞巴林口服溶液处方研究[J].中国药业,2024,33(15):42-48.
- 14 吴一凡,刘福利,王亚敏.儿童用口服溶液剂研发及审评中的药学关注问题[J].中国医药工业杂志,2022,53(11):1579-1582.
- 15 杨柳,何艳章,俊麟蛋,等.白琥珀酸铁口服溶液仿制药药学研究相关问题的考虑[J].中国新药杂志,2024,33(5):436-440.
- 16 颜若曦.从注册核查视角对药品研制质量管理要点的探讨[J].中国新药杂志,2024,33(1):28-35.

(上接 119 页)

- 10 曹优文,张安容.重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭 32 例临床观察[J].重庆医学,2008(13):1469-1470.
- 11 王鲁奇,许浩军,翟旭鹏,等.不同剂量新活素治疗难治性心力衰竭的疗效对比观察[J].临床合理用药杂志,2015,8(31):27-28.
- 12 苏晓东.新活素治疗难治性心力衰竭的临床疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(76):155,159.
- 13 师东武,弓清梅,栗保平.新活素治疗难治性心力衰竭临床疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(3):277-278.
- 14 贺静,王瑶,白蓉,等.重组人脑利钠肽对急性心肌梗死后心力衰竭患者的疗效及不良反应观察[J].贵州医药,2022,46(9):1385-1386.
- 15 王新亮.冻干重组人脑利钠肽治疗年龄大于 60 岁 HFrEF 患者的临床研究[J].淮海医药,2022,40(2):141-144.
- 16 张玉霞.新活素治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的临床效果分析[J].中国现代药物应用,2022,16(4):1-3.
- 17 Wang B, Xu H, Li C, *et al.* Analysis of the effect of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide on endothelial function in patients with acute myocardial infarction[J]. Pak Med Sci, 2021, 37(1):99-103.
- 18 雷芾华,牛敏瑞,陈金荣.新活素序贯诺欣妥治疗心力衰竭有效性及安全性 meta 分析[J].新疆医科大学学报,2023,46(1):108-116.
- 19 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.心力衰竭合理用药指南(第 2 版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(7):1-78.
- 20 付宝.新活素治疗急性心肌梗死伴心力衰竭患者临床疗效观察[J].实用中西医结合临床,2019,19(6):67-69.
- 21 周志超,陈杰,陈丹,等.新活素治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的效果研究[J].中国实用医药,2016,11(31):106-107.
- 22 Aukrust P, Yndestad A, Damas JK, *et al.* Inflammation and chronic heart failure—potential therapeutic role of intravenous immunoglobulin[J]. Autoimmun Rev, 2004, 3(3):221-227.
- 23 洗倩,黄瑞娜,吴铿,等.不同剂量新活素治疗充血性心力衰竭和安全性观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(24):3650-3652.
- 24 伍小霞.心源性休克应用注射用重组人脑利钠肽联合主动脉球囊反搏术的治疗效果观察[J].心血管病防治知识,2021,11(14):24-26.
- 25 董玉任,段宝民,王卫民,等.主动脉内球囊反搏在急性心肌梗死并发心源性休克抢救中对心功能、不良事件的影响[J].实用中西医结合临床,2019,19(3):9-10.
- 26 Zhang S, Wang Z. Effect of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) versus nitroglycerin in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(44):e4757.
- 27 江朔晨,杨肖平,卓闽彬.新活素治疗难治性心力衰竭患者的短期疗效观察[J].中国医药指南,2017,15(17):47-48.
- 28 刘蕊.我院老年慢病患者药品不良反应报告分析[J].天津药学,2024,36(3):16-20.