

照组化疗后较化疗前有明显下降,表明消癌平注射液对化疗周期中的血小板有稳定作用。

由于是回顾性调查研究,样本量较少,以上结论仅说明了消癌平注射液有保护化疗周期血小板计数及血小板平均体积的作用,但还存在以下需要解决的问题:①由于血小板及其参数正常值范围大,故需扩大样本量,减少机会误差;②由于非小细胞肺癌有多个不同的化疗方案,不同化疗药对血小板影响的程度不同,采取分层方法可以减少组间误差;③在前瞻性研究中加强质量控制可能使研究结果更加有说服力。

参考文献

- 1 李凯,邹华伟.消癌平联合化疗治疗晚期食管癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2007,14(16):1272-1273
- 2 赵素斌,王如美,李守霞.消癌平治疗原发性肝癌的临床疗效[J].邯郸医学高等专科学校学报,2005,18(5):415-416
- 3 卢秋红,邓力.消癌平肝动脉灌注配合肝动脉栓塞化疗治疗肝癌的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2004,13(20):2690-2691
- 4 山广志,刘文奇.消癌平注射液经肝动脉介入治疗原发性肝癌 20 例[J].临床肿瘤学杂志,2006,11(9):713-714
- 5 黄振倩,谭获,王春燕,等.消癌平注射液联合化疗治疗中晚期肺癌临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2007,12(2):97-99
- 6 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008[J]. CA

- Cancer J Clin, 2008, 58(2):71-96
- 7 Anglim PP, Alonzo TA, Laird - Offringa IA. DNA methylation-based biomarkers for early detection of non - small cell lungcancer: an update[J]. Mol Cancer, 2008, 7(1):81
- 8 储大同,徐兵河,宋三泰,等.重组人白细胞介素-11 化疗所致血小板减少的临床研究[J].中华肿瘤杂志,2003,25:272-274
- 9 Cantor SB, Ethling LS, Hudson DV Jr, et al. Pharmacoeconomic analysis of oprelvekin (recombinant human interleukin 11) for secondary prophylaxis of thrombocytopenia in solid tumor patients receiving chemotherapy[J]. cancer, 2003, 97:3099-3106
- 10 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:264-270, 995-996
- 11 Reisine T, Bell GI. Molecular properties of somatostatin receptors[J]. Neuroscience, 1995, 67 (4): 777 - 790
- 12 Zalutnaia, Pogany V. Apoptosis - induction and phosphorylation state in human pancreatic carcinoma xenografts following octreotide treatment[J]. Anticancer Res, 2001, 21(1A):477-480
- 13 刑旺兴. 中药通光藤活性成分的研究[D]. 上海:第二军医大学, 2004:9
- 14 Fox SB, Gratter KC, Harris AL, et al. Tumor angiogenesis[J]. J Pathol, 1996, 179 (3): 232-237

(收稿日期:2013-10-11)

(修回日期:2013-10-30)

BNP 治疗慢性心力衰竭远期疗效的 Meta 分析

刘娟 夏豪

摘要 **目的** 运用 Meta 分析系统评价 BNP 治疗慢性心力衰竭的远期疗效。**方法** 检索 PubMed 数据库、MedLine 数据库、Embase 数据库、Cochrane 临床对照试验中心注册库和 CNKI 全文数据库、万方全文数据库、维普全文数据库自建库以来至 2013 公开发表的与 BNP 治疗慢性心力衰竭远期疗效相关的文章。同时,限定文献发表类型为临床随机对照试验。对筛选出的文献查找全文。采用 Stata11.0 软件对纳入的试验结果进行统计学分析。**结果** 共纳入 13 篇 RCT,共 2746 名慢性心力衰竭患者,Meta 分析结果表明,BNP 治疗可以改善慢性心力衰竭患者的全因病死率($OR=0.75, 95\% CI:0.61 \sim 0.92, P=0.007$)以及心力衰竭住院率($OR=0.59, 95\% CI:0.48 \sim 0.72, P=0.000$)。**结论** BNP 能改善慢性心力衰竭患者的远期预后。

关键词 心力衰竭 BNP NT-BNP 随机对照试验 Meta 分析

[中图分类号] R541 [文献标识码] A

Long-term Efficacy of BNP or NT-proBNP in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta Analysis. Liu Juan, Xia Hao. Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To evaluate the long-term efficacy of BNP or NT-proBNP in the treatment of chronic heart failure patients. **Methods** PubMed MedLine, Cochrane and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) databases were searched for the literatures on the clinical trials of BNP in treatment of chronic heart failure. A meta-analysis was conducted on the outcomes of the included trials with the assistance of Stata11.0 software. **Results** Totally 13 of the randomized controlled trials (RCT) were discovered including 2746

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科

通讯作者:夏豪,教授,硕士生导师,电子信箱:xiahao1966@163.com

patients with chronic heart failure. BNP can improve all-cause mortality ($OR = 0.75$, 95% CI: $0.61 \sim 0.92$, $P = 0.007$) and heart failure hospitalization ($OR = 0.59$, 95% CI: $0.48 \sim 0.72$, $P = 0.0000$) in patients with chronic heart failure. **Conclusion** BNP can improve long-term prognosis of patients with chronic heart failure.

Key words Chronic heart failure; BNP; NT-proBNP; RCT; Meta analysis

慢性心力衰竭 (chronic heart failure) 是心血管疾病发展的最终结局,也是心血管病的常见死因。临床上以左心力衰竭最为常见,单纯右心力衰竭相对少见,约一半的心力衰竭患者左心室射血分数 (LVEF) 减少^[1]。目前心力衰竭的药物治疗包括血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂、 β -肾上腺素能受体阻滞剂、袢利尿剂以及醛固酮拮抗剂,非药物治疗措施包括实施心脏再同步化治疗 (CRT),对晚期患者实施心脏移植术^[2, 3]。

B 型尿钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP), 是由心肌细胞合成的具有生物学活性的天然激素当左心室功能不全时心室的体积和压力增高,合成 BNP 增加,后者有利钠利尿,抗醛固酮作用,舒张血管,降低血压的作用,有助于调节心脏功能^[4]。BNP 以及其前提 NT-proBNP 是慢性心力衰竭诊断及危险分层的指标之一,但是 BNP 和 NT-proBNP 治疗慢性心力衰竭是否能改善患者的远期预后,不同研究之间结果存在差异^[5]。因此本研究通过荟萃 (Meta) 分析的方法,系统评价 BNP 或 NT-proBNP 治疗慢性心力衰竭的远期疗效,以期为临床治疗提供参考。

资料与方法

1. 文献纳入标准: (1) 研究设计: 以公开发表的随机对照试验,治疗组为 BNP 治疗,对照组为传统治疗;报告观察终点即: 全因病死率以及心力衰竭或其他原因住院率;发表文章为中、英文。排除文献: 实验动物的基础研究;BNP 治疗慢性心力衰竭的病例对照试验;病例报告不完善。 (2) 干预措施: 实

验组采用 BNP 或 NT-proBNP 治疗,对照组采用传统标准药物治疗。 (3) 结局指标: 全因病死率、心力衰竭住院率。

2. 文献检索: 计算机检索 Medline、Embase、Cochrane 图书馆资料库,Google 学术搜索和中文生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库。检索时限均为建库至 2013 年 5 月。英文检索词为: Chronic heart failure、BNP;中文检索词为: 慢性心力衰竭、BNP。由两名研究者独立按照以上纳入排除标准筛选文献,提取文献数据并交叉核对,如有不一致通过讨论决定。

3. 文献质量评价: 由两名研究者独立评价纳入研究的方法质量,对其方法学质量评价从分组方法、盲法、失访、退出、研究基线、诊断标准、混杂因素控制 6 个方面进行评价。所有质量评价标准均满足,其研究发生选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚的可能性低;如果其中任何一条或多条质量评价标准部分满足,则该研究存在偏倚的可能性中等;如果其中一条或多条不满足,则研究存在高度偏倚的可能性。

4. 统计学方法: 采用 STATA 11.0 软件对纳入的试验结果进行统计学分析。采用卡方检验进行异质性分析。若纳入研究具有临床同质性且异质性检验无统计学意义 ($P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$) 采用固定效应模型分析,如有异质性,若各研究之间无明显临床异质性,可采用随机效应模型分析。潜在的发表偏倚采用漏斗图进行分析。

结 果

1. 文献筛选结果: 共检索到文献 2789 篇,通过阅读摘要和全文排除 2776 篇,最终纳入 13 篇,均为英文文献。

2. 文献质量评价: 纳入的 1 篇随机对照试验方法学质量评价结果见表 1。

表 1 纳入文献的质量评价

纳入文献	年份 (年)	随机分组方法	分配隐藏方案	失访与退出	基线可比性	样本估计	ITT 分析	质量等级
Troughton ^[6]	2000	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Beck-da-silva ^[7]	2005	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Jourdain ^[8]	2007	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Pfisterer ^[9]	2009	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Lainchbury ^[10]	2010	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Eurlings ^[11]	2010	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Persson ^[12]	2010	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Berger ^[13]	2010	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Januzzi ^[14]	2011	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Shah ^[15]	2011	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Karlstrom ^[16]	2011	充分	不清楚	清楚	一致	否	是	B
Anguita ^[17]	2010	充分	不清楚	清楚	一致	否	是	B
Esteban ^[18]	2006	充分	不清楚	清楚	一致	否	是	B

3. 纳入文献的基本特征:纳入文献的基本特征见表 2。

表 2 纳入文献的基本特征

纳入文献	样本含量 (n)	平均年 龄(岁)	随访时 间(月)	NYHA 心 功能分级	治疗组 用药
Troughton ^[6]	69	68	9.5	2	NT-BNP
Beck-da-silva ^[7]	41	64.5	3	2.5	BNP
Jourdain ^[8]	220	65	15	2.3	BNP
Pfisterer ^[9]	499	76	18	0	NT-BNP
Lainchbury ^[10]	364	76	36	2.1	NT-BNP
Eurlings ^[11]	345	71.6	24	2.1	NT-BNP
Persson ^[12]	250	78	9	2.4	NT-BNP
Berger ^[13]	278	70	12	0	NT-BNP
Januzzi ^[14]	151	63	10	0	NT-BNP
Shah ^[15]	130	59	4	0	BNP
Karlstrom ^[16]	279	71.6	12	2.8	BNP
Anguita ^[17]	60	65	16	0	BNP
Esteban ^[18]	60	64.5	18	2.4	BNP

4. Meta 分析结果:(1)全因病死率:13 项研究^[6-18]均报道了全因病死率的情况,共 2746 名慢性心力衰竭患者,其中 BNP 治疗组 1275 名,对照组 1471 名。各项研究之间无统计学异质性($P=0.877$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型,Meta 分析结果显示,两组全因病死率有统计学差异($OR=0.75$, 95% CI: 0.61~0.92, $P=0.007$),详见图 1。(2)心力衰竭住院率:8 项研究^[6,8-10,13,14,16,17]均报道了心力衰竭住院率的情况,共 1920 名肥厚性心肌病患者,其中 BNP 治疗组 859 名,对照组 1061 名。各项研究之间无统计学异质性($P=0.002$, $I^2=59\%$),采用固定效应模型,Meta 分析结果显示,两组心力衰竭住院率有统计学差异($OR=0.59$, 95% CI: 0.48~0.72, $P=0.000$),详见图 2。

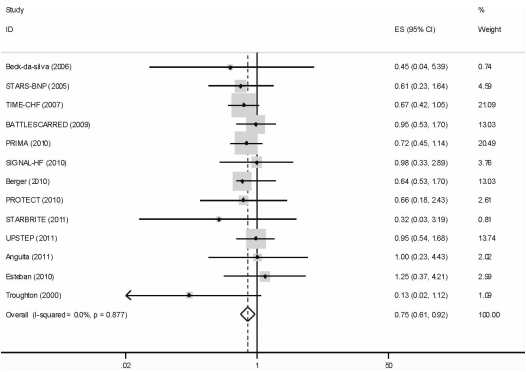


图 1 BNP 治疗与标准药物治疗全因病死率的比较

5. 发表偏倚分析:数量多精度低的小样本研究的

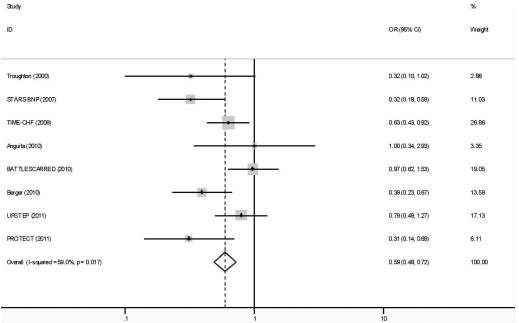


图 2 BNP 治疗与标准药物治疗心力衰竭住院率的比较

效果估计值范围广,分布在图的底部呈左右对称,而数量少精度高的大样本研究的效果估计值分布在偏上位置,分布范围较狭窄且向以合并效应量为中心的位置集中。本研究以全因病死率为指标进行漏斗图分析,可见基本对称,出现发表偏倚的可能小,详见图 3。

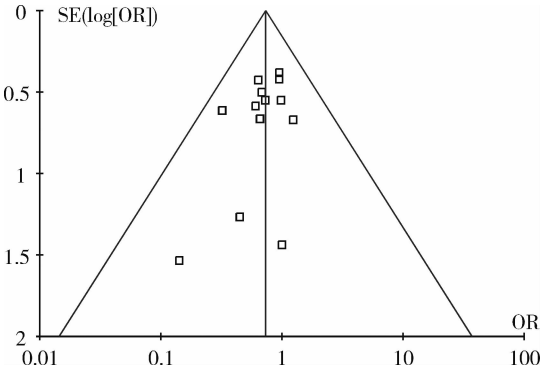


图 3 BNP 治疗与标准药物治疗比较以全因病死率为指标的漏斗图

讨 论

本系统分析对纳入的 13 项随机对照试验进行 Meta 分析,研究结果显示与标准药物治疗相比,BNP 或者 NT-BNP 治疗可以改善慢性心力衰竭患者的全因病死率以及心力衰竭住院率总体而言,BNP 有利钠利尿、抗醛固酮、舒张血管、降低血压、调节心脏功能的作用,能明显缓解慢性心力衰竭患者的症状,改善远期预后。

异质性及局限性分析:Esteban 等^[18]的研究结果与其他 RCT 结果相反,可能前者纳入患者的年龄、心功能分级以及合并其他疾病等状态的差异造成。本系统评价没有仔细分析纳入患者的个体因素如年龄、性别、心功能分级、合并其他疾病状态、随访时间等,可能是异质性存在的主要因素,而且各项研究所采用的 BNP 或者 NT-BNP 的剂量、开始使用的时间、使

用时心功能状态的差异也会造成一定的异质性。

基于目前的分析, BNP 改善慢性心力衰竭患者远期生存率的结论仍需要多中心大样本临床试验, 并且精确患者的年龄分层、性别比例以及其他影响结局的临床指标以明确 BNP 治疗慢性心力衰竭的确切远期疗效。总而言之, 本系统评价表明 BNP 治疗可以改善慢性心力衰竭患者的全因病死率以及心力衰竭住院率。本研究采用 Meta 分析方法为慢性心力衰竭的治疗提供了一定的理论基础。

参考文献

- Fang J, Mensah GA, Croft JB, *et al.* Heart failure - related hospitalization in the U. S. , 1979 to 2004 [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52 (6) : 428 - 434
- Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, *et al.* Extended heart failure clinic follow - up in low - risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar) [J]. Eur Heart J, 2013, 34 (6) : 432 - 442
- Fuller M, von Bodman G, Kopf D, *et al.* Chronic heart failure with reduced ejection fraction: standard treatment and new therapeutic options [J]. MMW Fortschr Med, 2012, 154 (9) : 63 - 68
- Januzzi J, Troughton LR. Are serial BNP measurements useful in heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are useful in heart failure management [J]. Circulation, 2013. 127 (4) : 500 - 507
- Porcel JM. Utilization of B - type natriuretic peptide and NT - proBNP in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure [J]. Curr Opin Pulm Med, 2011, 17 (4) : 215 - 219
- Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, *et al.* Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N - BNP) concentrations [J]. Lancet, 2000, 355 (9210) : 1126 - 1130
- Beck - da - Silva L, Fraser M, Williams K, *et al.* Bnp - guided therapy not better than expert's clinical assess - ment for beta - blocker titration in patients with heart failure [J]. Congest Heart Fail, 2005, 11 : 248 - 253
- Jourdain P, Jondeau G, Funck F, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide - guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS - BNP Multicenter Study [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49 (16) : 1733 - 1739
- Pfisterer M, Buser P, Rickli H, *et al.* BNP - guided vs symptom - guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME - CHF) randomized trial [J]. JAMA, 2009, 301 (4) : 383 - 392
- Lainchbury JG, Strangman TR, Frampton CM, *et al.* N - terminal pro - b - type natriuretic peptide - guided treatment for chronic heart failure: results from the battle scarred (nt - pro bnp - assisted treatment to lessen serial cardiac readmissions and death) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55 : 53 - 60
- Eurlings LW, van Pol PE, Kok WE, *et al.* Management of chronic heart failure guided by individual N - terminal pro - B - type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PPro - brain - natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56 (25) : 2090 - 2100
- Persson H, Erntell H, Eriksson B, *et al.* Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized Study of NT - proBNP guided management of heart failure - SIGNAL - HF (Swedish Intervention study - guidelines and NT - proBNP analysis in Heart Failure) [J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12 (12) : 1300 - 1308
- Berger R, Moertl D, Peter S, *et al.* N - terminal pro - B - type natriuretic peptide - guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3 - arm, prospective, randomized pilot study [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55 (7) : 645 - 653
- Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, *et al.* Use of amino - terminal pro - B - type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58 (18) : 1881 - 1889
- Shah MR, Califf RM, Nohria A, *et al.* The STARBRITE trial: a randomized, pilot study of B - type natriuretic peptide - guided therapy in patients with advanced heart failure [J]. J Card Fail, 2011, 17 (8) : 613 - 621
- Karlstrom P, Boman K, Dahlstrom U. Brain natriuretic peptide - guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome [J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13 : 1096 - 1103
- Anguita M, Esteban F, Castillo JC, *et al.* Usefulness of brain natriuretic peptide levels, as compared with usual clinical control, for the treatment monitoring of patients with heart failure [J]. Med Clin (Bare), 2010. 135 (10) : 435 - 440
- Esteban F, Castillo J, BNP levels guided therapy for heart failure: a comparative study against usual clinical monitoring: ESC 2006 [J]. Eur Heart J, 2006 (suppl) : 1416

(收稿日期 : 2013 - 09 - 16)

(修回日期 : 2013 - 10 - 07)