

CysC 与 NT-proBNP 水平在慢性心力衰竭中的变化及意义

付元元,王锴佳(湖南省岳阳市第二人民医院检验科 414000)

【摘要】 目的 观察慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者血清胱抑素 C(Cystatin C, CysC)以及 N 端脑钠肽前体(N-Terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平的变化,并探讨其临床意义。**方法** 将 57 例 CHF 患者按照美国纽约心脏病学会心功能分级标准(New York Heart Association, NYHA)进行分级,分为 II、III、IV 级。选取健康对照组 51 例。分别测定血清 CysC、血浆 NT-proBNP 水平以及左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),并进行相关性分析。**结果** CHF 组血清 CysC 以及血浆 NT-proBNP 水平高于健康对照组($P < 0.01$),并且 CHF 组内随着 CHF 程度的加重, CysC 以及 NT-proBNP 的水平也升高。相关性分析发现, CHF 组血清 CysC 与 LVEF 呈中等负相关($r = -0.793, P < 0.01$), CHF 组血浆 NT-proBNP 与 LVEF 呈中等负相关($r = -0.618, P < 0.01$), CHF 组血清 CysC 与血浆 NT-proBNP 呈中等正相关($r = 0.742, P < 0.01$)。**结论** 血清 CysC 以及血浆 NT-proBNP 与心力衰竭密切相关,可以反映 CHF 的心功能,有利于临床上对心力衰竭的早期诊断和治疗。

【关键词】 胱抑素 C; N 端脑钠肽前体; 慢性心力衰竭; 心功能

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.02.008 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)02-0146-03

Changes of CysC and NT-proBNP in patients with chronic heart failure and their clinical significance FU Yuan-yuan, WANG Kai-jia (Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Yueyang, Hunan 414000, China)

【Abstract】 Objective To observe changes of concentrations of cystatin C and NT-proBNP levels in patients with heart failure and evaluate the clinical significance of cystatin C and NT-proBNP levels. **Methods** Serum cystatin C levels, plasma NT-proBNP levels and LVEF were measured in 57 patients with heart failure in New York Heart Association(NYHA) class II to IV, these were compared with 51 control subjects without heart failure. **Results** cystatin C and NT-proBNP levels were higher in patients with heart failure than control subjects ($P < 0.01$), and increased follow heart failure progress. Cystatin C and NT-proBNP levels were negatively related to LVEF. Serum levels of cystatin C were positively related to plasma levels of NT-proBNP. **Conclusion** cystatin C and NT-proBNP levels can reflect the state of cardiac function, and could become useful tools in facilitating early diagnosis and adequate treatment.

【Key words】 CysC; NT-proBNP; CHF; heart function

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是大多数心血管疾病的最终归宿。近年来, CHF 患病率逐年升高并且预后差,早期进行合适的治疗可以改善预后。现阶段尚缺乏简单实用的实验室检测手段。理想的诊断和判断 CHF 严重程度的实验室标志物对于 CHF 患者的早期诊断与治疗非常重要。

血清胱抑素 C(Cystatin C, CysC)是半胱氨酸蛋白酶竞争性抑制剂家族成员之一。研究发现 CysC 及其 mRNA 几乎在所有被研究的有核细胞中都有表达,其表达水平非常恒定^[1]。血清 CysC 与肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的相关性优于血清肌酐,现在一般认为它是评估 GFR 的较为理想的指标。近年来一些研究发现, CysC 与心血管疾病的发生发展密切相关^[2-3]。2008 年的欧洲指南着重强调了钠尿肽在心力衰竭诊断中的潜在性作用,曾被认为是 CHF 患者死亡的一个独立性预测因子。心室肌细胞合成的前脑钠肽(BNP)前体(preproBNP)切除一个信号肽后形成氨基酸激素原 proBNP,之后被蛋白酶水解为 32 个氨基酸的有生物活性的 BNP 以及 76 个氨基酸无生物活性的 N 端片段,即 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)^[4]。

本研究中,作者通过观察 CHF 患者血清 CysC、血浆 NT-

proBNP 水平的变化以及左室射血分数(LVEF)值,了解 CHF 患者 CysC、NT-proBNP 水平的变化与心功能的关系,探讨其临床意义,为 CHF 的判断、预后评估提供了有效的检测标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 3 月至 2011 年 3 月本院住院的 CHF 患者 57 例,其中男 36 例,女 21 例,年龄 40~87 岁,平均(67.60±12.93)岁。CHF 诊断参照美国 Framingham 标准。采用美国纽约心脏病学会心功能分级标准(NYHA)进行分级,其中 II 级 20 例, III 级 20 例, IV 级 17 例。健康对照组为健康体检者 51 例,其中男 31 例,女 20 例,年龄 42~84 岁,平均(63.08±11.86)岁。各组年龄、性别比较差异无统计学意义($P < 0.05$),并且排除恶性肿瘤、糖尿病、严重肝肾疾病、血液系统疾病和免疫系统疾病。

1.2 方法 受试者清晨抽取空腹静脉血 3 mL 分别置于普通静脉采血管以及乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝的真空采血管中, 4℃ 1 000 r/min 离心 10 min。分别分离血清与血浆,并于 -70℃ 保存。CysC 浓度的测定采用胶体金颗粒免疫比浊法,检测试剂盒由浙江夸克生物科技有限公司提供,检测波长

546 nm。胶体金法检测仪器为 ReLIA™ SSSJ-2 型多功能免疫检测仪,检测试剂盒田瑞莱生物工程(深圳)有限公司提供。血清 CysC 浓度的检测采用日本 TOSHIBA TBA-120FR 生化分析仪测定。NT-proBNP 浓度的测定采用。左室射血分数由美国惠普彩色超声诊断仪按常规方法测取,所测数据根据自动显示进行定量分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理。符合正态分布的数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验;不符合正态分布的数据资料用中位数(*M*)及其范围表示,组间比较采用 Kruskal-

Wallis 秩和检验,两两比较采用 Nemeny 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同心功能组间血清 CysC、NT-proBNP 水平以及 LVEF 值的比较 心功能 II、III、IV 组与健康对照组比较,CysC、NT-proBNP 浓度明显升高($P < 0.01$),并且随着心功能级数递增,CysC、NT-proBNP 浓度也呈上升趋势;与健康对照组相比,LVEF 值明显降低($P < 0.01$),随着心功能级数的增高,LVEF 值逐渐下降。结果见表 1。

表 1 不同心功能组间血清 CysC、NT-proBNP 水平以及 LVEF 值的比较

组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)	NT-proBNP(ng/L)	LVEF(%)
健康对照组	51	0.855 ± 0.181	67.40(17.7~266.24)	60.070 ± 5.551
心功能 II 级	20	1.101 ± 0.263 ^a	454.40(52.43~3 200.50) ^a	48.835 ± 4.775 ^a
心功能 III 级	20	1.714 ± 0.487 ^{a,b}	1 621.20(173.90~9 846.50) ^{a,b}	38.482 ± 3.725 ^{a,b}
心功能 IV 级	17	2.042 ± 0.386 ^{a,b,c}	4 173.90(630.20~17 255.50) ^{a,b,c}	33.967 ± 3.880 ^{a,b,c}

注:和对照组相比,^a $P < 0.01$;和心功能 II 级组相比,^b $P < 0.01$;和心功能 III 级组相比,^c $P < 0.01$ 。

2.2 CHF 组血清 CysC、血浆 NT-proBNP 水平与 LVEF 的相关性分析 经 Pearson 直线回归分析,CHF 组血清 CysC 与 LVEF 呈中等负相关($r = -0.793, P < 0.01$),CHF 组血浆 NT-proBNP 与 LVEF 呈中等负相关($r = -0.618, P < 0.01$)。CHF 组血清 CysC 与血浆 NT-proBNP 呈中等正相关($r = 0.742, P < 0.01$)。

3 讨 论

CHF 是由于心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和射血功能受损引起的一种临床综合征,是多种心血管疾病的最终归宿,其发病率呈逐年上升趋势。各种类型心血管疾病一旦发生心力衰竭,其入院率、再入院率和病死率均很高^[5]。而患者在早期进行治疗可以明显改善预后,理想的诊断和判断 CHF 严重程度的实验室标志物对于 CHF 患者的早期诊断与治疗非常重要。

CysC 是相对分子质量为 13.3×10^3 的非糖化蛋白质,编码 CysC 的基因属于管家基因^[1]。几乎所有的有核细胞都能够以恒定的速率产生 CysC,并且能够自由滤过肾小球完全重吸收,在近端小管处分解代谢,其水平不受年龄、性别、种族、肌量的影响,被认为是较理想的评估肾小球滤过率的标志物。临床上,CysC 比肌酐、 β_2 -微球蛋白、视黄醇结合蛋白这些指标更具有诊断价值^[1]。而近年来,许多数据也都显示 CysC 在预测老年人以及冠心病患者心血管疾病的发生上优于血清肌酐,是心血管疾病的独立危险因素,并且可预测心力衰竭的发展。高水平的 CysC 与心力衰竭高病死率独立相关^[3,6-8]。这是因为心脏与肾脏之间存在着双向复杂的相互关系,肾功能常间接地被用作心血管疾病的检测标志物^[3,9]。有研究发现,高水平的 CysC 与左心室肥厚以及舒张功能不全密切相关,血清 CysC 是发现无症状的心脏结构异常的有用指标^[8,10]。

本研究发现,CHF 患者的 CysC 水平较健康对照组明显升高,并且随着心功能级别的增高而升高,并且与 LVEF 呈中度负相关($r = -0.793, P < 0.01$),这说明 CysC 的水平与心力衰竭的严重程度有一定的相关性。肾功能与心血管疾病之间复杂相关性机制可能是肾功能受损是心力衰竭进展的一个作用

因素^[2],此外肾功能受损还可直接促进动脉粥样硬化,同时通过影响血压、脂类、脂蛋白、高半胱氨酸血症以及 C 反应蛋白使得血管受损。而慢性心力衰竭的常见危险因素如高血压、糖尿病、血脂紊乱以及动脉粥样硬化也是发生肾功能不全的危险因素,慢性心力衰竭引起的血液流变学异常、神经体液功能紊乱均可导致不同程度的肾功能损害^[9]。

BNP 是一种由心肌细胞分泌的激素。当心室壁受到机械性的牵拉,容量扩张与压力超负荷时心肌细胞合成 134 个氨基酸的 preproBNP,当它切除一个信号肽后即形成了 108 个氨基酸激素原 proBNP,然后被蛋白酶水解为 32 个氨基酸的有生物活性的 BNP 以及 76 个氨基酸无生物活性的 N 端片段(NT-proBNP)^[4]。分泌的 NP 可拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统,舒张血管,利钠排尿。BNP 与 NT-proBNP 在肥大、受损的心室中大量分泌^[11]。现一般认为 NT-proBNP 比 BNP 更加稳定,半衰期更长^[4,12-13],更能反映心功能受损情况,NT-proBNP 水平的升高比 BNP 水平的升高更加具有临床意义。

NT-proBNP 作为心肾功能标志物在急性心肌梗死后左心室功能障碍时明显升高,并且与 LVEF 呈负相关,可用来检测或者排除明显的心室功能障碍^[11,14]。在心力衰竭患者血浆中 NT-proBNP 水平也明显增高,并且与心功能分级、疾病的严重程度呈正相关^[4]。临床上,虽然 NYHA 心功能分级可反映心力衰竭的严重程度,但是其干扰因素多且易受主观判断的影响,因此 NT-proBNP 成为心力衰竭检测中的一项重要的高度敏感的指标,常常用于检测或者排除心力衰竭,并且可用于心力衰竭患者的预后评估和危险分层。本研究中,NT-proBNP 水平在心力衰竭早期就有一定的升高,随着心力衰竭程度的加重,NT-proBNP 含量也有上升的趋势。相关性分析发现,NT-proBNP 同 CysC 一样,其水平与患者 LVEF 呈中度负相关($r = -0.618, P < 0.01$)。

除此之外,NT-proBNP 还可以预测心力衰竭患者的再住院率以及病死率,是有效的随访心力衰竭患者病死率以及发病率的独立预测因子,并可用于疗效的监测,从而帮助临床医生制定治疗计划^[15-16]。但是是否可以通过降低血浆 NT-proBNP

的水平来指导心力衰竭患者的治疗还需进一步研究。

本研究显示 CHF 患者的血浆 NT-proBNP 水平与血清 CysC 水平呈正相关($r=0.742, P<0.01$), 这与 Tang 等^[17]观察到的现象相符, 可能是由于 NT-proBNP 水平、CysC 水平都与心功能分级以及病情的严重程度密切相关。而许多 CHF 患者都可出现肾功能受损, 甚至并发慢性肾脏病^[14]。可以说血浆 NT-proBNP 水平是一个反映心、肾功能的标志物, 是可以受到肾功能的影响的。肾功能受损患者其血浆 NT-proBNP 水平升高, 还可能是由于心脏 NT-proBNP 分泌量的增加而不仅仅是肾脏清除 NT-proBNP 的减少^[12, 18]。有研究发现血浆 NT-proBNP 水平与血清 CysC 水平二者均升高的急性心力衰竭患者其预后情况要差于仅单项升高的患者^[19]。血浆 NT-proBNP 并不是一个特异性的诊断工具, 还需要多方面指标联合检测而达到早诊断、早治疗的目的。

心力衰竭患者血清中 CysC 以及血浆 NT-proBNP 水平的改变与病情的严重程度密切相关。近年来, CHF 患病率逐渐升高。早期能够进行合适的治疗可以大大改善预后。而不同的实验室指标其特异性、灵敏度等方面存在着一定的差异, 因此这就需要联合检测一些较理想的诊断、判断 CHF 严重程度的指标, 互补不足。血清 CysC 以及血浆 NT-proBNP 水平与心力衰竭的发生发展有一定的联系, 可以反映 CHF 的严重程度, 联合检测这两个指标在临床上对 CHF 的早期诊断和治疗有一定的价值。

参考文献

- [1] Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR-history, indication, and future research [J]. Clin Bio Chem, 2005, 38(1): 1-8.
- [2] Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure [J]. J Card Fail, 2005, 11(8): 595-601.
- [3] Lassus J, Harjola M. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk [J]. Heart Fail Rev, 2012, 17(2): 251-261.
- [4] Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, et al. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure [J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 6(3): 411-418.
- [5] 周红, 孙跃民, 万征. 影响慢性心力衰竭患者预后指标的研究进展 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2010, 18(1): 99-101.
- [6] Lee M, Saver JL, Huang WH, et al. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk population: a meta-analysis [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010, 3(6): 675-683.
- [7] Shlipak MG, Samak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons [J]. N Engl J Med, 2005, 352(20): 2049-2060.
- [8] Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, et al. Cystatin, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction: data from the heart and soul study [J]. J Card Fail, 2006, 12(8): 601-607.
- [9] Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure [J]. N Engl J Med, 1999, 34(1): 577-585.
- [10] Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas heart study [J]. Circ Heart Fail, 2009, 2(2): 98-104.
- [11] Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction a marker of cardio-renal function [J]. Hypertension, 2002, 39(1): 99-104.
- [12] Fabbian F, De Giorgi A, Portaluppi F, et al. Relationship between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide plasma levels and renal function evaluated with different formulae in older adult subjects admitted because of dyspnea [J]. Gerontology, 2012, 58(1): 50-55.
- [13] Kirk V, Bay M, Parner J, et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF) [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(3): 335-341.
- [14] Miller A, Mujumdar V, Palmer L, et al. Reversal of endothelial dysfunction by folic acid in homocysteinemic hypertensive rats [J]. Am J Hypertens, 2002, 15(2): 157-163.
- [15] Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients [J]. Circulation, 2004, 110(15): 2168-2174.
- [16] Richards M, Troughton RW. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(3): 351-354.
- [17] Tang WH, Van Lente F, Shrestha K, et al. Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure [J]. J Card Fail, 2008, 14(5): 394-399.
- [18] Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Boronat-García M, et al. Impact of kidney dysfunction on plasma and urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure [J]. Congest Heart Fail, 2010, 16(5): 214-220.
- [19] Lassus J, Harjola VP, Sund R, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP [J]. Eur Heart J, 2007, 28(15): 1841-1847.