

脑钠肽与心功能不全的相关性研究

李学渊, 齐国先, 孙英贤(中国医科大学附属第一医院心内科, 沈阳 110001)

【摘要】 目的 探讨血浆脑钠肽(BNP)水平与心功能不全程度的相关性及对患者预后的影响。**方法** 选取 2008 年 1 月至 2010 年 12 月中国医科大学附属第一医院心功能不全患者 265 例为研究对象,其中重度心功能不全患者 129 例,轻中度心功能不全患者 136 例,对照组为心功能正常患者 135 例,所有患者随访 1 年,监测不良事件的发生情况。**结果** 重度心功能不全组 BNP 为 $(3\,324.89 \pm 765.03)\text{pg/mL}$,轻中度心功能不全组 BNP 为 $(1\,316.64 \pm 256.43)\text{pg/mL}$,对照组 BNP 为 $(88.85 \pm 69.35)\text{pg/mL}$,3 组间比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。心力衰竭组 BNP 水平显著升高($P < 0.001$),且随着心功能的恶化 BNP 水平显著升高($P < 0.001$)。多元线性回归分析显示 BNP 是心功能不全患者的一个独立的主要心脏不良事件发生的危险因素($P < 0.001$)。**结论** BNP 水平在心功能不全患者中显著升高,BNP 水平是独立的心功能不全患者预后的指标。

【关键词】 脑钠肽; 心功能不全; 美国纽约心脏病协会(NYHA)分级; 左心室射血分数
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.20.040 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)20-2890-02

心功能不全是危害人类健康的重大疾病,我国心功能不全患者住院率占同期心血管疾病的 20%,病死率占 40%^[1]。脑钠肽(BNP)是心功能不全的生物标志物,心力衰竭时心室壁张力增加,可刺激心肌分泌 BNP。BNP 由 32 个氨基酸组成,主要来源于心室,可以促进排钠、排尿,对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统,具有较强的舒张血管作用,是人体抵御容量负荷过重及高血压的一个主要内分泌系统。如果将 BNP 基因敲除,那么动物心室会发生多部位的纤维化,表明 BNP 作为一种心肌细胞来源的抗纤维化因子在心室重塑中起着重要作用^[2-3]。其他影响 BNP 分泌的因素还包括高血压、肾功能衰竭、心律失常、慢性阻塞性肺病和糖尿病等^[4-6]。本研究的目的在于分析 BNP 的临床意义及与心功能的直接关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2010 年 12 月本院心内科住院患者 400 例,其中男 289 例,女 111 例,平均年龄 (59 ± 11) 岁。根据患者心功能情况分为 3 组。重度心功能不全组 129 例,其中男 89 例,女 40 例,平均年龄 (59 ± 12) 岁,美国纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅲ~Ⅳ级。轻中度心功能不全组 136 例,其中男 108 例,女 28 例,平均年龄 (61 ± 12) 岁, NYHA 分级Ⅰ~Ⅱ级。心功能正常组 135 例,其中男 92 例,女 43 例,平均年龄 (58 ± 10) 岁。3 组间一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。

1.2 心力衰竭患者纳入与排除标准 纳入标准:(1)临床诊断为心力衰竭, NYHA 分级Ⅰ~Ⅳ级;(2)年龄大于或等于 18 岁;(3)知情同意者。排除标准:(1)存在认知障碍,意识不清者;(2)严重肾功能不全,肾小球滤过率小于 $50\text{ mL/min} \cdot 1.73\text{ m}^2$;(3)伴有其他影响预后的严重疾病者,如癌症等。所

有患者随访 1 年,监测主要不良心血管事件(MACE)的发生。MACE 包括:(1)心力衰竭加重、猝死等心源性死亡;(2)因心源性相关事件,如心力衰竭加重,心律失常,心源性栓塞等原因导致的住院;(3)恶性心律失常。

1.3 方法 患者入院时收集一般资料,心功能按 NYHA 分级标准进行判定,分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级。由两名主治以上医师分别对同一患者进行心功能分级,治疗 1 周后再次采取静脉血检测血浆 BNP 浓度。出院后随访 1 年,监测 MACE 发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多元线性回归来分析患者预后、肾功能、心力衰竭程度与 BNP 的相关性,应用 logistic 回归分析心功能不全患者死亡及 MACE 的危险因素。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BNP 与心功能分级之间的关系 心功能正常组的 BNP 血浆浓度为 $(88.85 \pm 69.35)\text{pg/mL}$,轻中度心功能不全组为 $(1\,316.64 \pm 256.43)\text{pg/mL}$,重度心功能不全组为 $(3\,324.89 \pm 765.03)\text{pg/mL}$,表明 BNP 与心功能不全之间具有正相关关系($P < 0.001$)。

2.2 影响 BNP 因素的多元线性回归分析 BNP 水平与心率、肌酐水平、左室射血分数、MACE、冠心病、房颤、死亡等因素相关($P < 0.05$)。在肌酐升高,左室射血分数下降,合并有房颤、冠心病患者中 BNP 水平明显增高($P < 0.05$)。1 年内发生 MACE 患者 BNP 水平明显高于未发生 MACE 者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 影响 BNP 水平的因素

影响因素	重度心功能不全组	轻中度心功能不全组	心功能正常组	非标准 B 系数	标准 B 系数	$P[CI=95\%]$	相关系数
年龄(岁)	58.72	61.40	58.21	3.496	0.034	0.291	0.005 ^a
心率(次/分)	106.99	105.12	73.81	10.300	0.140	0.001	0.645 ^{a*}
MACE(%)	81.40	72.06	0.00	1 753.986	0.608	< 0.001	0.732 ^{b*}

续表 1 影响 BNP 水平的因素

影响因素	重度心功能不全组	轻中度心功能不全组	心功能正常组	非标准 B 系数	标准 B 系数	<i>P</i> [<i>CI</i> =95%]	相关系数
死亡(%)	19.38	4.41	0.00	1 494.759	0.277	<0.001	0.375 ^{b*}
实验室检查							
肌酐(μmol/L)	111.45	103.91	74.67	2.846	0.073	0.024	0.404 ^{a*}
左室舒末内径(mm)	69.82	68.51	49.67	-0.947	-0.006	0.927	0.751 ^{a*}
左室射血分数(%)	39.77	46.26	60.90	-105.184	-0.705	<0.001	-0.827 ^{a*}
既往史与个人史							
吸烟史(%)	68.99	77.94	51.85	123.684	0.041	0.262	0.177 ^{b*}
糖尿病(%)	20.90	19.85	17.78	-11.521	-0.003	0.928	0.041 ^b
高血压(%)	56.60	70.59	61.48	-33.467	-0.011	0.764	-0.020 ^b
高脂血症(%)	17.83	21.32	31.85	-134.776	-0.040	0.26	-0.138 ^{b*}
冠心病(%)	64.30	79.41	58.52	-287.769	-0.093	0.024	0.121 ^{b*}
房颤(%)	43.41	18.38	14.07	371.346	0.111	0.002	0.249 ^{b*}
心脏瓣膜病(%)	5.42	4.41	0.74	187.141	0.024	0.509	0.079 ^b

注:^a 表示 pearson 相关系数;^b 表示 spearman 相关系数;* 表示具有显著相关性。

2.3 BNP 与心力衰竭患者预后的关系 对心功能不全的独立预后因素进行多因素分析表明,BNP 血浆浓度、冠心病是心功能不全患者死亡的独立预后因素(*OR*=1.001,*P*=0.001;*OR*=12.239,*P*=0.022)。并且 BNP、心率、左室舒末内径和冠心病是心功能不全患者发生 MACE 的独立预后因素(*OR*=1.001,*P*<0.001;*OR*=1.044,*P*=0.034;*OR*=1.214,*P*=0.007;*OR*=5.521,*P*=0.010)。入院后 1 周所测 BNP 值是患者发生 MACE 的独立预后因素(*OR*=1.007,*P*<0.001),亦是发生死亡的独立预后因素(*OR*=1.004,*P*<0.001)。

3 讨 论

B 型脑钠肽在外周血中以 BNP 和 76 个氨基酸组成的无活性的氨基终端 NT-BNP 两种形式存在。BNP 广泛分布于脑、心、肺、脊髓等组织中。研究发现在人类心脏中 BNP 浓度远多于脑组织,BNP 在左右心房浓度最高,其中右心房浓度约为左心房的 3 倍,心室内 BNP 浓度约为心房的 1%~2%,但心房 BNP 分泌的量很少,外周血中 60%的 BNP 是由心室分泌。

本研究结果显示 BNP 与肌酐水平、左室射血分数、MACE 以及死亡有显著相关性(*P*<0.05),这与以往研究结果相同^[7-10]。有研究证明心力衰竭患者房颤转复后 BNP 水平迅速下降^[11],本研究中发现合并有房颤和冠心病的患者 BNP 水平显著升高。房颤时心房功能紊乱,往往合并心房增大和电生理不稳定,可能因此而刺激心房分泌 BNP。BNP 升高可预测房颤转复后复发的风险和心血管手术后新发房颤的风险^[12]。房颤患者中 BNP 升高的机制现在仍不明确,可能与心房功能紊乱,心房增大等因素相关。说明 BNP 水平与心房功能存在相互关联,若可通过 BNP 水平来评价心房功能,那么对房颤患者的心律和心率的控制以及抗栓治疗都会产生巨大的意义,亦有利于房颤易患人群的筛查及防范。有研究证明急性心肌梗死时 BNP 水平与左室功能受损程度及预后相关^[13-14]。心肌缺血时心肌细胞舒张功能受限,严重时可累及左室收缩功能,造成心肌重构,心功能不全。本研究结果中显示,合并冠心病的患者 BNP 水平显著升高,提示 BNP 水平与心肌缺血或即使在未达到心肌缺血坏死程度时亦可能存在显著的相关性。因此,

BNP 亦有可能成为一种评价冠心病心肌缺血、心肌重构以及预后的指标。

本研究结果显示,BNP 与心功能不全程度之间具有显著正相关关系(*P*<0.001),并证明了左室射血分数是 BNP 血浆浓度的一个独立负相关因素。说明 BNP 不仅与患者的心功能状态相关,与心脏的储备功能也相关。若将 BNP 作为一种心功能的筛查和监测指标,那么对于一个左室射血功能已有下降但仍在心功能代偿期而无任何心功能不全表现的患者意义重大。在对于心功能不全的独立预后因素的调查分析中发现,BNP 是心功能不全患者预后的一项独立危险因素。虽然 BNP 水平受到肌酐水平,肺病等其他的影响因素,但对于一个心功能不全的患者来说,它仍然是一个独立的预测预后指标。若 BNP 水平持续升高或维持在一个较高的水平那么提示患者预后不良,发生心脏 MACE 概率很高。

综上所述,本研究分析并阐述了 BNP 与心功能不全的关系,BNP 临床意义以及应用前景。但由于本研究是一项单中心的回顾性研究,BNP 临床意义仍需进行更大范围、多中心的随机对照研究来进一步阐释。

参考文献

[1] 钱俊峰,姜红,葛均波.我国慢性心力衰竭流行病学和治疗现状[J].中国临床医学,2009,16(5):700-703.
[2] 周琰,陶青,潘伯申.B 型利钠肽在心脏疾病中的作用[J].诊断学理论与实践,2004,9(3):376-381.
[3] Gegenhuber A,Mueller T,Firlinger F,et al. Timer course of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP changes in patients with decompensated heart failure [J]. Clin Chem,2004,50(3):454-456.
[4] Limkakeng AT,Drake W,Mani G,et al. Left ventricular dysfunction screening in hypertensive patients with N-term inal pro-B-type natriuretic peptide and electrocardio-gram[J]. Am J Emerg Med,2012,30(1):214-217.
[5] 魏王芬.BNP 在急性心肌梗死诊治中的(下转第 2894 页)

和国内黎宇等^[16]的研究结果一致。

因此,相比单独进行骨密度预测,骨密度(特别 Ward's 区骨密度)结合股骨近端几何参数(髌关节中轴长、颈干角等)能够明显提高预测髌部骨质疏松性骨折风险的准确率,这一方法对临床中髌部骨折的预防有积极意义,可作为髌部骨质疏松性骨折风险的预测指标。

参考文献

[1] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies[J]. Bone, 2002, 30(1): 251-258.

[2] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Assessment of fracture risk[J]. Eur J Radiol, 2009, 71(3): 392-397.

[3] Bonds DE, Lar SJ, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes; the Women's Health Initiative Observational Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(9): 3404-3410.

[4] J AJ, Feskanich D, Willett WC, et al. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture; the Nurses' Health Study[J]. Diabetes Care, 2006, 29(7): 1573-1578.

[5] Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, et al. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes; a population-based study[J]. Diabetes Care, 2007, 30(4): 835-841.

[6] Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture risk in type 2 diabetes; up date of a population based study [J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(8): 1334-1342.

[7] Yamamoto M, Yamaguchi T, Sugimoto T. Increased fracture rate in patients with type 2 diabetes mellitus is Independent of its bone mineral density [J]. Clin Calcium, 2006, 16(8): 1308-1314.

[8] Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Bone mineral density is not sensitive enough to assess the risk of vertebral

fractures in type 2 diabetic women [J]. Calcif Tissue Int, 2007, 80(6): 353-358.

[9] Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults; the health, aging, and body composition study[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(14): 1612-1617.

[10] Duan YB, Beck TJ, Wang XF, et al. Structural and biomechanical basis for femoral neck bone fragility in men and women[J]. Osteoporos Int, 2002, 13(1): S6.

[11] Gómez Alonso C, Díaz Curiel M, Hawkins Carranza F, et al. Femoral bone mineral density, Neck-Shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women [J]. Osteoporos Int, 2000, 11(8): 714-720.

[12] Faulkner K. “高级髌关节分析”软件包[J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2003, 23(2): 117-119.

[13] 张清学, 邝健全, 王文军, 等. 绝经后妇女骨质疏松危险因素的临床分析[J]. 新医学, 2001, 32(1): 23-25.

[14] Pulkkinen P, Partanen J, Jalovaara P, et al. Combination of bone mineral density and upper femur geometry improves the prediction of hip fracture[J]. Osteoporos Int, 2004, 15(4): 274-280.

[15] Faulkner KG, Wacker WK, Barden HS, et al. Femur strength index predicts hip fracture Independent of bone density and hip axis length[J]. Osteoporos Int, 2006, 17(4): 593-599.

[16] 黎宇, 廖瑛, 黄煊怀. 股骨近端几何结构结合骨密度预测髌部骨质疏松性骨折风险的可行性分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2012, 23(6): 410-413.

(收稿日期: 2014-05-23 修回日期: 2014-07-12)

(上接第 2891 页)

应用及研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 7(11): 445-447.

[6] Garcia S, Akbar MS, Ali SS, et al. N. terufinal pro B-type natriuretic peptide predicts mortality in patients with left ventricular hypertrophy[J]. Int J Cardiol, 2010, 143(3): 349-352.

[7] Woriskoon S, Pollar M, Jaroensutasinee M. Predicting DHF incidence in northern Thailand using time series analysis technique[J]. Intern J Biol Med Sci, 2009, 4(3): 1017-1020.

[8] Noisakran S, Pemp GC. Aternate hypothesis on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever (DHF)/dengue shock syndrome(DSS) in dengue virus infection[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2008, 233(4): 1547-1549.

[9] Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, et al. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers; direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP[J]. Hypertension, 2005,

46(1): 118-123.

[10] De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease[J]. Lancet, 2003, 362(9380): 316-322.

[11] Wozakowska-Kaplon B. Changes in plasma natriuretic peptide levels in patients with atrial fibrillation after cardioversion[J]. Int J Cardiol, 2010, 144(3): 436-437.

[12] Tang Y, Yang H, Qiu J. Relationship between brain natriuretic peptide and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion; a meta analysis[J]. J Int Med Res, 2011, 39(5): 1618-1624.

[13] 邓伟航, 梁淑兰. 50 例心肌梗死患者血脂和 NT-proBNP 的变化[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(24): 2755-2756.

[14] Linskey K, Lewandrowski K. The role of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute coronary syndromes[J]. Minerva Cardioangiol, 2012, 60(2): 175-182.

(收稿日期: 2013-12-29 修回日期: 2014-06-25)