

44.8%,说明 HBeAg 虽然转阴,但是病毒并没有停止复制。乙型肝炎不同血清学模式下 HBV DNA 的阳性率在文献[13-14]报道中存在一定的差异,这可能与检测假阴性、病毒基因变异、HBV DNA 消失较 HBeAg 早,以及病例数量、研究对象差异等因素相关。

综上所述,用 HBV DNA 描述 HBsAg 阳性患者体内病毒的复制情况比较灵敏。HBV DNA 感染人体后很难清除,会发展成多种疾病,所以临床上积极治疗乙型肝炎患者是刻不容缓的,对患者应该定期做 HBV DNA 水平和乙型肝炎两对半的检测,评估肝损伤的程度,尽早采取治疗手段,达到治疗效果。

参考文献

[1] 欧阳林,刘小华,刘先林. 荧光定量 PCR 检测 HBV DNA 与乙肝两对半检测结果的相关性探讨[J]. 中外医学研究,2010,8(18):7-8.
 [2] 尹华发,卢建溪,高建良. 不同血清标志乙型肝炎病毒感染患者病毒水平分析[J]. 中华传染病杂志,2000,17(18):264-265.
 [3] 梅小平,李健,曾悦,等. 乙型肝炎病毒 DNA 水平与临床分析[J]. 中华肝脏病杂志,2004,11(12):313.
 [4] Hsu HC, Su IJ, Lai MY, et al. Biologic and prognostic significance of hepatocyte hepatitis B core antigen expression in the nature course of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,1987,2(1):45-50.
 [5] Zavaglia C, Mondazzi L, Maggi C, et al. Are alanine aminotransferase, hepatitis B virus DNA or IgM antibody to hepatitis B core antigen serum levels the predictors of histological grading in chronic hepatitis B[J]. Liver,1997,17(1):83-87.
 [6] Hakoo SI, Soni PN, Brown D, et al. A clinical evaluation of a new method for HBV DNA quantitation in patients

with chronic hepatitis B[J]. J Med Virol,1996,50(1):112-116.
 [7] Jardi R, Buti M, Cot RM, et al. Quantitative determination of HBV-DNA in chronic hepatitis B: comparison of three methods[J]. Gastroenterol Hepatol,1998,21(7):327-328.
 [8] 李文兴,李山,秦雪,等. 乙型肝炎患者 HBeAg 载量与肝功能及乙型肝炎病毒表面抗原定量的关系[J]. 内科,2008,3(2):164-166.
 [9] Marcellin P, Lada O, Asselah T. Treatment of chronic hepatitis B with the combination of pegylated interferon with lamivudine[J]. Hepatol Res,2007,37(S1):S55-61.
 [10] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, et al. Prediction of sustained response to peg-interferon alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline[J]. Hepatology,2010,52(4):1251-1257.
 [11] 武建国. HBsAg 与 HBV-DNA 定量的临床信息互补[J]. 临床检验杂志,2013,31(11):80-84.
 [12] 吴健林,曾志励,李国坚,等. 乙型肝炎抗原阴性,阳性慢性乙型肝炎患者细胞免疫状态与乙型肝炎病毒 DNA 水平相关性分析[J]. 临床荟萃,2008,23(3):166-168.
 [13] 蒲泽宴,丁波,李文楷,等. ALT,两对半与荧光定量检测 HBV-DNA 的相关性研究[J]. 西部医学,2007,19(4):682-683.
 [14] 施志农,陈继梅. 1 546 例乙型肝炎患者血清 HBV-M、HBV DNA、肝功能检测结果分析[J]. 中华全科医学,2011,9(6):966-968.

(收稿日期:2016-07-15 修回日期:2016-11-02)

• 临床探讨 •

和肽素水平与 HFNEF 的关系研究

杨瑞芳¹, 阴彦龙^{2△}

(1. 潍坊医学院研究生院,山东潍坊 261021;2. 中国人民解放军第八九医院,山东潍坊 261021)

摘要:目的 探究血浆和肽素水平与左心室射血分数正常的心力衰竭(HFNEF)之间的关系。方法 选取中国人民解放军第八九医院 HFNEF 患者 97 例作为 HFNEF 组,并按纽约心脏病协会(NYHA)分级,将 97 例患者分为 I~II 级组(34 例)、III 级组(32 例)、IV 级组(31 例)3 个亚组,选取同期 30 例健康体检者和 30 例射血分数减低的心力衰竭患者作为对照。所有入选者均经心脏超声心动图检查,并测定血浆和肽素、氨基末端脑钠肽前体(NT-ProBNP)等项目水平。结果 (1)HFNEF 各亚组血浆和肽素与健康对照组对比,明显升高($P < 0.05$),且随心力衰竭程度加重而升高($P < 0.05$)。 (2)HFNEF 各亚组血浆 NT-ProBNP 水平与健康对照组对比,明显升高($P < 0.05$),且随心力衰竭程度加重而升高($P < 0.05$)。 (3)随心力衰竭程度加重, HFNEF 各亚组间超声心动图 E/A 值逐渐减小, HFNEF 各亚组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。 (4)血浆和肽素水平与超声心动图 E/A 值呈负相关($r = -0.475, P < 0.05$),与血浆 NT-ProBNP 水平呈正相关($r = 0.583, P < 0.05$)。结论 血浆和肽素水平在 HFNEF 中明显升高,可作为 HFNEF 诊断及判断严重程度的客观指标。

关键词:和肽素; 左室射血分数正常的心力衰竭; 氨基末端脑钠肽前体

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.039 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)05-0699-03

心力衰竭是各种心血管疾病发展的最终阶段,也是患者主要死亡原因。左心室射血分数正常的心力衰竭(HFNEF)占慢

性心力衰竭的三分之一^[1],对 HFNEF 早期诊治可降低心力衰竭患者病死率。但因 HFNEF 早期临床表现缺乏特异性,以往

△ 通信作者, E-mail:15054578962@126.com.

的鉴别手段,如超声心动图等均有一定的局限性。目前,欧洲心脏病协会已将氨基末端脑钠肽前体(NT-ProBNP)作为诊断心力衰竭的生物标志物^[2],可用于 HFNEF 的诊断。近年来一系列研究发现,由 39 个氨基酸组成的糖肽——和肽素,其水平与心力衰竭患者病情严重程度相关,有望应用于心力衰竭检测,进一步提高心力衰竭诊断的准确率。本研究通过测定 HFNEF 患者血浆和肽素水平与超声心动图 E/A 值,以及 NT-ProBNP 水平,探究其与 HFNEF 的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取中国人民解放军第八九医院 2013 年 9 月至 2015 年 12 月住院的 HFNEF 患者 97 例(HFNEF 组),男 51 例,女 46 例,年龄 58~81 岁,平均(70.3±8.2)岁,基础心脏病均为冠心病和高血压性心脏病。心力衰竭诊断主要标准:夜间阵发性呼吸困难或端坐呼吸,急性肺水肿,颈静脉怒张,心脏扩大,第三心音奔马律,肝颈静脉反流征阳性;次要标准:夜间咳嗽,脚踝水肿,劳力性呼吸困难,心动过速,胸腔积液,肝脏肿大。同时具备 2 个主要标准或 1 个主要标准及 2 个次要标准,即可确诊。超声心动图测得左心室射血分数(LVEF)≥50%,定义为射血分数(EF)正常,<50%定义为 EF 减低。心功能按纽约心脏病协会(NYHA)分级,分为 I~II 级组(34 例)、III 级组(32 例)、IV 级组(31 例)3 个亚组。选取同期经心脏超声心动图证实心功能正常的 30 例健康体检者(健康对照组),男 16 例,女 14 例,年龄 59~80 岁,平均(69.7±9.8)岁;选择同期 30 例 EF 减低的心力衰竭患者(EF 减低组),男 17 例,女 13 例,年龄 60~79 岁,平均(71.5±6.7)岁。所有研究对象均排除支气管哮喘、肺癌、3 个月内心绞痛、心肌梗死、感染、肝功能明显异常、肾功能不全等患者。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测 所有研究对象均采集晨空腹外周血 10 mL,后分别置于 4 个枸橼酸钠抗凝的试管中,送检验科测定三

酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白细胞计数(WBC)、空腹血糖(GLU)、NT-ProBNP、和肽素水平。NT-ProBNP 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测;和肽素采用放射免疫测定法测定。

1.2.2 超声心动图检查 采用德国西门子 PH300DE 型彩色多普勒超声诊断仪进行检测,探头频率设定为 3.5 MHz,取左侧卧位,静息数分钟后,测得 LVEF、舒张早期流速峰值(E 峰)、舒张晚期流速峰值(A 峰),并计算 E/A 值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析与分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;变量间相关性分析采用 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料及相关检查项目结果比较 各组的性别、年龄、吸烟史、体质量指数(BMI)、TG、TC、ALT、WBC、GLU 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 各组血浆和肽素、NT-ProBNP、E/A 值、LVEF 水平比较 EF 减低组的和肽素和 NT-ProBNP 水平均明显高于健康对照组和 NYHA 分级 I~II 级组,和 III 级组水平相当。在 HFNEF 各亚组中,随着心力衰竭程度的加重,血浆和肽素水平逐渐增高,HFNEF 各亚组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);HFNEF 各亚组与健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血浆 NT-ProBNP 水平逐渐增高,HFNEF 各亚组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);HFNEF 各亚组与健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。E/A 值逐渐减小,HFNEF 各亚组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);HFNEF 各亚组与健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组 LVEF 正常或略降低,HFNEF 各亚组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);HFNEF 各亚组与健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 各组一般资料及相关检查项目结果比较

项目	健康对照组(n=30)	EF 减低组(n=30)	HFNEF 组		
			I~II 级组(n=34)	III 级组(n=32)	IV 级组(n=31)
男/女(n/n)	16/14	17/13	18/16	17/15	16/15
吸烟史(n/n,有/无)	14/16	18/12	18/16	19/13	20/11
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	69.70±9.80	71.50±6.70	68.80±6.70	70.50±7.70	71.60±6.90
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	25.80±1.80	25.90±1.80	25.70±1.50	25.50±1.30	25.70±1.60
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.65±0.46	1.70±0.92	1.70±0.53	1.68±0.61	1.66±0.72
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.40±1.60	4.70±2.20	4.50±1.40	4.50±1.80	4.60±1.40
ALT($\bar{x} \pm s$,U/L)	32.20±9.70	32.80±9.90	31.10±10.20	32.10±9.20	32.10±11.20
WBC($\bar{x} \pm s$,×10 ⁹ /L)	6.00±1.90	6.10±2.20	5.80±1.70	5.80±2.10	5.90±1.40
Glu($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.90±0.80	6.20±1.20	6.10±1.00	6.00±1.20	6.00±1.40

表 2 各组血浆和肽素、NT-ProBNP、E/A 值、LVEF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	和肽素(ng/L)	NT-ProBNP(ng/L)	E/A	LVEF(%)
健康对照组	30	47.83±20.43	82.32±13.5	1.20±0.19	58.02±4.57
EF 减低组	30	193.29±45.32*△	1 443.00±582.09*△	1.10±0.12	37.22±4.03

续表 2 各组血浆和肽素、NT-ProBNP、E/A 值、LVEF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	和肽素 (ng/L)	NT-ProBNP (ng/L)	E/A	LVEF (%)
HFNEF 组	97				
I ~ II 级组	34	104.35 ± 32.48*	734.52 ± 81.94*	0.98 ± 0.13*	58.15 ± 3.84
III 级组	32	188.82 ± 37.75*△	1 436.00 ± 213.03*△	0.82 ± 0.11*△	57.26 ± 4.93
IV 级组	31	256.19 ± 41.20*△★	3 539.00 ± 564.07*△★	0.70 ± 0.12*△★	58.01 ± 3.82

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$;与 I ~ II 级组比较,△ $P < 0.05$;与 III 级组比较,★ $P < 0.05$ 。

2.3 血浆和肽素水平与其他因素间的相关性分析 血浆和肽素水平与 E/A 值呈负相关($r = -0.475, P < 0.05$);血浆和肽素水平与血浆 NT-ProBNP 呈正相关($r = 0.583, P < 0.05$)。

3 讨论

HFNEF 是指心室肌顺应性减退及充盈障碍,心脏 EF 正常的一种临床综合征,主要见于心室肥厚、心室充盈压明显增高,当左心室舒张末压过高时,肺循环出现高压和淤血,即舒张性心功能不全,此时,心肌的收缩功能尚可以保持。单纯性 HFNEF 占心力衰竭患者的 20%~60%^[1],引起 HFNEF 的疾病有高血压病、肥厚性心肌病、冠状动脉疾病、瓣膜性疾病、糖尿病性心脏病、缩窄性心包炎及限制型心肌病。以往诊断 HFNEF 的实验室指标中,以超声心动图最有价值,而在诸多指标中尤以 E/A 值最为准确,即用 M 型超声心动图检测二尖瓣前叶曲线的 E 峰,A 峰峰值可用于判断左心室舒张功能,E/A 值小于 1 提示左心室舒张功能减退。近年来,NT-ProBNP 对心力衰竭的诊断价值已得到欧洲心脏病协会认可,用作确诊心力衰竭的生物标志物^[2]。多项临床研究证明超声心动图 E/A 值和血浆 NT-ProBNP 测定值二者联合能提高 HFNEF 诊断的准确率^[3-4]。由于人体心血管系统受神经和体液多因素调节,因此近年来发现精氨酸加压素 (AVP) 在其中扮演着很重要的角色。AVP 具有广泛的心血管效应,在心血管系统功能稳态的维持和心血管疾病发病中具有重要的作用,它在体内的微小变化不仅可以作为疾病发病的预警因子,还是部分心血管疾病的发病基础^[5-6]。一系列研究证明,心力衰竭患者血液中 AVP 水平升高,且其水平与心力衰竭严重程度及预后明显相关^[7]。但由于 AVP 有稳定性差、半衰期短,仅为 10~30 min,其血浆测定较为困难,不宜推广,难以作为心力衰竭的生物标志物进入临床应用。

近年来研究发现,AVP 在酶的作用下分解出的 C 末端部分肽段和肽素,与 AVP 按比例释放。和肽素在血中长期保持稳定,它无酶切位点和受体,除经肾脏排泄外,在体内几乎不降解,而且不需要特殊的血浆处理就可快速、可靠地测定其水平。因此,和肽素已成为循环中 AVP 水平测定的代替物^[8-10]。因此,和肽素以其稳定性、易检测性等特点逐渐进入心力衰竭研究的进程。

本研究通过对比血浆和肽素与 HFNEF 患者 NYHA 分级、血浆 NT-ProBNP、E/A 值的关系,证实和肽素与 NT-ProBNP 同样在 HFNEF 的诊断中有重要价值。HFNEF 各亚组血浆和肽素、NT-ProBNP 水平与健康对照组比较,明显升高

($P < 0.05$),且随心力衰竭程度加重而升高($P < 0.05$)。随心力衰竭程度加重,HFNEF 各亚组间超声心动图 E/A 值逐渐减小,HFNEF 各亚组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血浆和肽素水平与超声心动图 E/A 值呈负相关($P < 0.05$),与血浆 NT-ProBNP 水平呈正相关($P < 0.05$)。

综上所述,血浆和肽素水平在 HFNEF 中明显升高,可作为 HFNEF 诊断及判断心力衰竭严重程度的客观指标。

参考文献

- [1] 刘刚,刘坤中,籍振国.舒张性心力衰竭诊治的进展[J].医学综述,2006,14(12):849-851.
- [2] 李建珍,刘春江,府伟灵.脑钠肽在慢性心力衰竭中的应用[J].国际检验医学杂志,2014,35(11):1458-1460.
- [3] Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction [J]. Intern Med, 2002,251(3):228-234.
- [4] 杨喜山,董平栓,李志娟,等.心力衰竭患者血浆 N-末端脑钠肽与心功能关系的研究[J].陕西医学杂志,2008,37(8):1004-1006.
- [5] 王全珍,陈焕芹.精氨酸加压素、和肽素与心力衰竭关系的研究进展[J].中国老年学杂志,2012,32(4):855-858.
- [6] Nakao K. Hyponatremia and arginine vasopressin in early stage of ST-elevation acute myocardial infarction. -Surrogate markers or therapeutic targets[J]. Circ J, 2011, 75(8):1823-1824.
- [7] 毛治尉,朱春霞.精氨酸血管加压素与心力衰竭研究的进展[J].心血管病学进展,2009,29(1):95-99.
- [8] 黄素素,张云云,丁新生.和肽素:一种新的独立的缺血性卒中的预后标记[J].中华神经科杂志,2011,44(11):782-784.
- [9] Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, et al. Copeptin: clinical use of a new biomarker [J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19(2): 43-49.
- [10] Lin QH, Fu FM, Chen HQ, et al. Copeptin in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema [J]. Respir Med, 2012, 106(9): 1268-1277.