

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.017

高海拔地区心力衰竭患者心率变异性与脑钠肽相关性分析

才让卓玛, 刘建菊

(青海省人民医院心血管内科, 西宁 810002)

摘要:目的 探讨高海拔地区充血性心力衰竭(CHF)患者心率变异性(HRV)与脑钠肽(BNP)的相关性。方法 选取 2015 年 3 月至 2017 年 2 月该院收治的 109 例高原地区 CHF 患者及同期来院体检的 49 例健康者作为研究对象, 109 例 CHF 患者为观察组, 并根据心功能分级情况分为观察 I、II、III、IV 组, 49 例健康者为对照组, 对所有研究对象 BNP 水平及 HRV 指标[全部窦性心搏 RR 间期(SDNN)、RR 间期平均值标准差(SDANN)、相邻 RR 间期差值的均方根(RMSSD)、相邻 NN 之差 >50 ms 的个数占总窦性心搏个数的百分比(PNN50)]变化情况进行测定并分析比较。结果 观察 I、II、III、IV 组患者 BNP 水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 其中观察 I、II 组患者 BNP 水平低于观察 III、IV 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组 I、II、III、IV 组患者 SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 均异于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 随着心功能的下降而降低, 其中 RMSSD、PNN50 两项下降幅度较大, 观察 I、II 与观察 III、IV 组相比差异有统计学意义($P<0.05$); 多元回归分析发现 HRV 指标(SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50)与 BNP 水平存在一定相关性, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 CHF 患者的 BNP 水平与健康人群存在明显差异, 可以作为 CHF 患者诊断、治疗及预后的评价量化指标, HRV 指标降低的幅度可以清晰地反映 CHF 患者心功能情况, 降低的幅度越大, 心功能越差; 且 HRV 指标(SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50)与 BNP 水平存在一定相关性。

关键词:充血性心力衰竭; 心率变异性; 脑钠肽; 心功能

中图法分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)01-0058-04

Correlation between heart rate variability and BNP in patients with CHF at high altitude

CAI RANG Zhuoma, LIU Jianju

(Department of Cardiology, Qinghai people's hospital, Xining, Qinghai 810002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between heart rate variability(HRV) and brain natriuretic peptide(BNP) in patients with congestive heart failure(CHF) at high altitude. **Methods** 109 cases of heart failure patients in plateau area from March 2015 to February 2017 in the hospital and 49 healthy subjects in the same period were chosen as the research objects. The 109 cases of heart failure patients were chosen as the observation group, and they were divided into I, II, III and IV group according to the classification of cardiac function. The 49 cases of healthy individuals were selected as the control group. The BNP level and HRV changes of all the research objects were measured and analyzed. **Results** By contrast, the BNP of the observation group were higher than those in control group, and there was difference between the two groups($P<0.05$), and the BNP level in group I and II were lower than those in group III and IV ($P<0.05$). Four HRV indicators, such as SDNN, SDANN, RMSSD and PNN50 in group I, group II, group III and group IV of the observation group were different from the control group, and the differences were statistically significant($P<0.05$), and they decreased with the decline of heart function. Among them, the RMSSD and PNN50 decreased significantly, and there was difference between group I, II and group III, IV ($P<0.05$). Multiple regression analysis showed that HRV index such as SDNN, SDANN, RMSSD and PNN50 had a certain correlation with BNP level, there was difference between them($P<0.05$). **Conclusion** There has significant difference of BNP levels in CHF patients and healthy people, which can be used as indexes to evaluate the diagnosis, treatment and prognosis of patients with CHF. The amplitude of HRV index can clearly reflect the cardiac function in patients with CHF, and the greater the extent of his reduction, the worse the cardiac function. HRV index such as SDNN, SDANN, RMSSD and PNN50 has a certain correlation with BNP level.

Key words: congestive heart failure; heart rate variability; brain natriuretic peptide; cardiac function

长期生活在高海拔地区,高原缺氧会对心脏造成影响,最终引起心血管疾病的高发。充血性心力衰竭(CHF)是较为常见的心血管疾病,其病情相对严重,在临床上具有较高的致残与致死率^[1]。心率变异性(HRV)是指逐次心动周期的时间变化及其规律,反映了心率连续的瞬时波动,这种波动受体内神经、体液的调控,为适应不同的生理状况或某些病理生理状态而做出的反应^[2]。研究发现,CHF 患者存在不同程度的 HRV 指标异常,而且 HRV 指标与脑钠肽(BNP)有一定的关系^[3]。为进一步探讨高海拔地区 CHF 患者 HRV 与 BNP 的相关性,特选取入住本院的 109 例高原地区 CHF 患者及同期来本院体检的 49 例健康者作为研究对象,对所有研究对象的 BNP 水平及 HRV 指标变化情况进行测定,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2017 年 2 月入住本院的 109 例高原地区 CHF 患者及同期来本院体检的 49 例健康者作为研究对象。109 例高原地区 CHF 患者作为观察组,其中男 58 例,女 51 例;年龄 39~73 岁,平均 (62.60 ± 8.77) 岁;合并症:冠心病 53 例,高血压性心脏病 27 例,心肌病 16 例,心脏瓣膜病 13 例;采用美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级:I 级 22 例,II 级 30 例,III 级 31 例,IV 级 26 例。将 109 例 CHF 患者根据心功能分级情况分为观察 I、II、III、IV 组。49 例健康者为对照组,其中男 28 例,女 21 例;年龄 34~72 岁,平均 (61.10 ± 8.08) 岁。本研究经过本院医学伦理委员会的批准后正式实施,所有患者及其家属均对本次研究目的、检查方法知情同意,主动签署了知情同意书。两组研究对象的年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)符合各类心血管临床症状,心电图,心肌酶学检查和胸痛病史确诊为 CHF 的患者;(2)生命体征稳定、神志清楚、表达流畅的患者;(3)签订知情同意书,主动配合研究。**排除标准:**(1)肝肾功能严重损害、合并其他严重并发症的患者;(2)主动脉瓣关闭不全,主动脉窦瘤破裂,脑出血患者;(3)不可逆脑损伤,慢性心脏病,有转移危险肿瘤患者;(4)意识模糊且精神异常的患者。

1.2 方法 所有研究对象入组后进行采血准备,入院后第 2 天清晨空腹采集肘静脉血 2 mL。采用美国 Nano-Ditech 公司的 Nano-Checker 710 免疫层析检测仪检测外周血 BNP 水平。对所有研究对象进行心电图检测,所应用的心电图机为日本光电工业株式会社 ECG-1350P 型号心电图仪,首先按规定接好导联

线,先将受检者的双侧腕部及两侧内踝上部暴露,并用乙醇纱布擦洗脱脂,使皮肤发红。然后涂上导电液体,保持皮肤与电极良好接触。正确连接肢体导联位置与胸导联监测电极位置,校正心电图机的走纸速度、画笔的位置和温度,并打击标准电压,校正后使其 $10 \text{ mm} = 1 \text{ mV}$,记录纸速度一般为 25 mm/s 。最后按导联旋钮开关顺序,逐个拨动开关,按次序记录 I、II、III、aVR、aVL、aVF、V1、V2、V3、V4、V5、V6 共 12 个导联的心电图。

在进行各类指标水平测定的同时,实时监测患者血压、呼吸、血氧饱和度、心率、电解质、血气分析等生命指征,同时护理人员密切观察患者神智、精神、皮肤颜色、基础体温、出汗、排尿等情况,对于出现异常的患者做到及时、有效的抢救治疗。

1.3 评价指标 对所有研究对象 BNP 水平及 HRV 指标变化情况进行测定。HRV 指标具体包括全部窦性心搏 RR 间期(SDNN)、RR 间期平均值标准差(SDANN)、相邻 RR 间期差值的均方根(RMSSD)、相邻 NN 之差 $> 50 \text{ ms}$ 的个数占总窦性心搏个数的百分比(PNN50)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多元逐步回归分析 BNP 水平与 HRV 指标之间的相关性;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象 BNP 水平比较 观察 I 组患者 BNP 水平为 $(384.23 \pm 79.01) \text{ pg/mL}$,观察 II 组为 $(392.23 \pm 95.27) \text{ pg/mL}$,观察 III 组为 $(401.77 \pm 109.45) \text{ pg/mL}$,观察 IV 组为 $(412.38 \pm 112.59) \text{ pg/mL}$,对照组为 $(279.88 \pm 74.01) \text{ pg/mL}$,观察 I、II、III、IV 组 BNP 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察 I、II 组患者 BNP 水平低于观察 III、IV 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 各组研究对象 HRV 指标的变化情况 观察组 I、II、III、IV 组患者 SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 均有异于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 四项 HRV 指标情况随着心功能的下降而降低,其中 SDNN、SDANN 下降幅度较小,观察 I、II 与观察 III、IV 组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);RMSSD、PNN50 下降幅度较大,观察 I、II 与观察 III、IV 组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 观察组 HRV 指标与 BNP 水平的多元回归分

析 多元回归分析发现 HRV 指标(SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50)与 BNP 水平存在一定相关性,且均属于心功能损伤程度的危险因素,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 各组研究对象 HRV 指标变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SDNN(ms)	SDANN(ms)	RMSSD(ms)	PNN50(%)
对照组	49	141.81±39.02	130.92±28.38	39.04±11.50	20.48±11.58
观察Ⅰ组	22	108.12±24.33*	112.87±27.31*	48.25±12.36*△	15.06±2.36*△
观察Ⅱ组	30	106.47±22.89*	111.36±27.08*	47.02±12.35*▲	12.36±2.09*▲
观察Ⅲ组	31	104.51±22.61*	106.38±25.13*	42.11±9.09*	9.31±2.12*
观察Ⅳ组	26	101.29±21.79*	102.68±24.36*	40.24±5.02*	6.08±1.98*

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与观察Ⅲ组比较,△ $P<0.05$;与观察Ⅳ组比较,▲ $P<0.05$

表 2 观察组 HRV 指标与 BNP 水平的多元逐步回归分析

自变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
SDNN	0.251	0.113	6.744	4.104	0.000
SDANN	0.690	0.219	8.413	5.280	0.000
RMSSD	0.418	0.165	7.142	4.357	0.000
PNN50	-0.751	0.312	8.925	-6.831	0.000

3 讨 论

高原有着特殊的自然环境,其特点是低压、低氧、气候干燥寒冷、风速大、太阳辐射和紫外线照射量明显增大^[4]。研究表明,在高原环境下,随着海拔的升高,空气中的氧分压不断降低,人如果长期处在这种缺氧环境中,对人的心血管功能及神经组织都会造成影响^[5]。据统计,高海拔地区人群心血管疾病的发病率较平原地区居住人群要高出约 20%^[6]。近年来,随着人类饮食与生活习惯的改变,高海拔地区 CHF 患者的人数逐年攀升^[7]。目前临床上对 CHF 的诊断方法包括各类心血管临床症状、心电图、心肌酶学检查和胸痛病史等,这些属于对 CHF 的定性分析,无法对 CHF 的病情进行定量评估^[8]。有研究显示,CHF 患者的 BNP 水平及 HRV 指标与心功能的损伤程度存在一定的关联^[9]。这主要是由于 CHF 患者心脏结构发生改变,导致心功能水平不断降低,随着病情不断加重,CHF 患者的 BNP 水平与 HRV 指标(SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50)也不断发生改变。

本研究显示,观察Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ组患者 BNP 水平均高于对照组,其中观察Ⅰ、Ⅱ组患者 BNP 水平要低于观察Ⅲ、Ⅳ组,差异有统计学意义($P<0.05$);可见 CHF 患者的 BNP 水平与健康人群存在明显差异,且 BNP 水平随着心功能水平的降低而下降。临床上对 CHF 患者进行 BNP 水平评估,可以初步评估心肌损伤情况,同时确保下一步治疗的顺利开展。BNP 是一个含有 32 个氨基酸的多肽,主要来源于心室,它的水平与心室的压力、呼吸困难的程度激素调节系统的状况相关^[10]。心室的体积和压力增高可导致血浆内 BNP 水平的升高,升高的程度与心室扩张和压力超负

荷呈正比,可特异性地反映心室功能的变化^[11]。近年来美国等国家推荐使用的 BNP 是目前最好的用于评价心力衰竭的实验室检测指标^[12]。

本研究结果还显示,观察组Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ组患者 SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 均异于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),HRV 指标情况随着心功能的下降而降低,以 RMSSD、PNN50 下降幅度最明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。表明 HRV 是检测心功能紊乱的重要参数,用来指示身体自主调控的能力,对身体功能活力的评估较为准确^[13]。通过对 CHF 患者进行心电图检测,从心电图里可以分析出相邻心跳时间间隔,除了获取心脏相关信息外,HRV 有效提供自主神经系统调控的状态,通过 SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 进一步清晰说明了 HRV 指标降低的幅度与 CHF 患者心功能水平的情况^[14-15]。另外,本研究经多元回归分析发现 HRV 指标(SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50)与 BNP 水平存在一定相关性,均属于心功能损伤程度的危险因素,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 BNP 水平及 HRV 指标是评估 CHF 的有效指标。因此,在临床诊治 CHF 患者时,若其 BNP 水平升高及 HRV 指标不断降低,应警惕 CHF 严重程度进一步加重,同时及时制订并采取有效的救治方案。本研究纳入 CHF 患者的样本量相对较小,研究结果可能存在一定的偏倚,因此还需要大样本进行深入研究。

总之,CHF 患者 BNP 水平与健康人群存在明显差异,可以作为 CHF 患者诊断、治疗及预后的量化评价指标,HRV 指标降低的幅度可以清晰地反映 CHF 患者心功能情况,降低的幅度越大,心功能损伤程度越高,HRV 指标(SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50)与 BNP 水平存在一定相关性。

参考文献

[1] 沈丽萍,徐春红,熊望琼. 心率震荡与慢性心力衰竭严重程度相关性分析[J]. 陕西医学杂志,2016,45(4):442-444. (下转第 65 页)

对于溴隐亭疗效的判定通常需要 6 个月临床过程,为了提高疗效,需要有准确且方便的指标来预测泌乳素腺瘤对该类药物的敏感性,以便制订更合理的治疗方案。

综上所述,首选溴隐亭联合手术或放疗组的治疗策略对于 IPs 的效果最为显著,可以作为治疗该类肿瘤的首选方案。同时本文发现溴隐亭耐药或联合治疗无效病例与治疗前的血清泌乳素水平呈显著正相关,后续将会进一步研究溴隐亭治疗出现的耐药现象以及引起垂体泌乳素腺瘤侵袭性的基因,从而探讨更加合理的治疗方案和检测指标。

参考文献

- [1] TIROSH A, SHIMON I A. Current approach to treatments for prolactinomas[J]. *Minerva Endocrinol*, 2016, 41(3): 316-323.
- [2] MOISI M, CRUZ A S, BENKERS T, et al. Treatment of aggressive Prolactin-Secreting pituitary adenomas with adjuvant temozolomide chemotherapy: a review[J]. *Cureus*, 2016, 8(6): e658.
- [3] GLEZER A, BRONSTEIN M D. Prolactinoma[J]. *Arg Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(2): 118-123.
- [4] MOLITCH M E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review[J]. *JAMA*, 2017, 317(5): 516-524.
- [5] CAO Y X, WANG F J, LIU Z B, et al. Effects of preoperative bromocriptine treatment on prolactin-secreting pitui-

tary adenoma surgery[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(5): 1977-1982.

- [6] YANO S, HIDE T, SHINOJIMA N. Efficacy and complications of endoscopic skull base surgery for giant pituitary adenomas[J]. *World Neurosurg*, 2017, 99: 533-542.
- [7] 张彪, 夏祥国. 垂体泌乳素腺瘤的治疗进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2014, 16(8): 105-108.
- [8] 王静楠, 王立翔, 连伟, 等. 儿童及青少年垂体泌乳素腺瘤的临床特点及手术疗效[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2017, 22(4): 166-168.
- [9] WU Z R, ZHANG Y, CAI L, et al. Long-Term clinical outcomes of invasive giant prolactinomas after a mean Ten-Year followup[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 8(3): 8580750.
- [10] 苏星, 王安平, 宋志刚, 等. 人白血病相关蛋白 16 在垂体泌乳素腺瘤患者中的表达及其与雌激素受体 α 表达水平的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(7): 603-607.
- [11] NOMIKOS P, BUCHFELDER M, FAHLBUSCH R. Current management of prolactinomas [J]. *J Neurooncol*, 2001, 54(2): 139-150.
- [12] 张湘衡, 牟永告, 赛克, 等. 垂体泌乳素腺瘤患者溴隐亭耐药与血清 PRL 水平的关系[J]. *广东医学*, 2011, 32(3): 306-308.

(收稿日期: 2017-07-29 修回日期: 2017-11-10)

(上接第 60 页)

- [2] VODOVAR N, S6RONDE M F, LARIBI S, et al. Elevated plasma b-type natriuretic peptide concentrations directly inhibit circulating beprilysin activity in heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(8): 629-636.
- [3] 杨黎明. 血浆脑钠肽水平与慢性心力衰竭患者预后的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(9): 1064-1065.
- [4] 王智明. 急性失代偿性心衰患者 NT-pro-BNP/BNP 与 NT-pro-BNP、BNP 对患者预后的预测价值比较[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(2): 16-19.
- [5] 陈秋红, 祁生贵, 唐永平, 等. 高原地区成年房间隔缺损伴肺动脉高压患者血清脑钠肽水平的变化[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2014, 30(9): 554-557.
- [6] PANAGOPOULOU V, DEFTEREOS S, KOSSYVAKIS C, et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(2): 82-94.
- [7] 张雪岩, 刘晓霞. rhBNP 在缺血性心脏病心力衰竭治疗中的临床观察[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2016, 50(5): 443-445.
- [8] 张建丽. 急性心肌梗死后心率变异性和心源性猝死危险性的关系[J/CD]. *转化医学电子杂志*, 2015, 2(4): 51-52.
- [9] 罗萍, 韩建勤, 王习焜, 等. 心衰患者血浆中 NT-proBNP、hsCRP 及 LVEF 的水平探讨[J]. *宁夏医科大学学报*,

2015, 37(6): 711-713.

- [10] MANDALENAKIS Z, ERIKSSON H, WELIN L A, et al. Atrial natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation in a male population study. The Study of Men Born in 1913 and 1923[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(1): 44-48.
- [11] 李铮, 刘蕾蕾, 华玮. 血浆脑钠肽监测对老年慢性心力衰竭患者应用 β 受体阻滞剂的指导效果[J]. *山东医药*, 2016, 56(38): 57-59.
- [12] 蔡蓉, 敬超, 丁允高, 等. 重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的临床疗效观察[J]. *实用心肺脑血管病杂志*, 2015, 23(5): 145.
- [13] 曲晨, 曹喆, 姚诚, 等. 克州地区肺动脉高压致右心衰患者心率变异性与 BNP 的相关性[J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(9): 794.
- [14] EGOM E E, FERIDOONI T, HOTCHKISS A, et al. Mechanisms of renal hyporesponsiveness to BNP in heart failure[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(6): 399-403.
- [15] 吕滨, 郝守艳, 汲宏磊, 等. 重组人脑利钠肽对慢性心力衰竭患者心率变异性的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(3): 610.

(收稿日期: 2017-08-20 修回日期: 2017-10-13)