·临床研究·

血浆N端B型钠尿肽原对老年慢性心力衰竭病情评估及预后判断价值的研究

杨倩红*,陆有为,陆 洁,孙 珏,许佳毅
(上海市闵行区中心医院,复旦大学附属闵行医院老年科,上海 201100)

【摘 要】 **目的** 探讨血浆N端B型钠尿肽原(NT-proBNP)对老年慢性心力衰竭患者病情评估及预后判断的价值。**方法** 入选2013年1月至2015年6月在复旦大学附属闵行医院老年科住院的慢性心功能不全患者122例,根据美国纽约心脏病联合会(NYHA)分级标准将所有患者分为3组:NYHAⅡ组($n=30$),NYHAⅢ组($n=36$)和NYHAⅣ组($n=56$)。另选正常对照组50例。在NYHAⅣ组进行亚组分析:死亡组($n=14$)和非死亡组($n=42$)。比较各组基线资料,考察左心室射血分数(LVEF)和左心室舒张末期内径(LVEDd)与NT-proBNP的相关性。比较3组患者治疗前、治疗7 d后及治疗14 d后NT-proBNP浓度的变化情况。出院后随访6~12个月,随访期间密切监测NT-proBNP水平。**结果** 随着NYHA分级的递增,年龄、LVEDd及NT-proBNP均呈递增趋势,LVEF呈递减趋势。LVEF与NT-proBNP呈中度负相关($r=-0.79$,$P<0.05$),而LVEDd与NT-proBNP呈高度正相关($r=0.96$,$P<0.05$)。治疗7 d后,各组患者的NT-proBNP水平较治疗前也显著降低($P<0.05$),治疗14 d后较治疗7 d后的NT-proBNP水平也有进一步降低,其中NYHAⅢ组和NYHAⅣ非死亡组治疗14 d后与治疗7 d后的差异具有统计学意义($P<0.05$)。与非死亡组相比,死亡组在治疗前、治疗7 d后以及末次监测时的NT-proBNP水平均显著增高($P<0.05$)。在非死亡组中,随时间推移,NT-proBNP水平有进一步降低趋势($P<0.05$)。在死亡组中,治疗前与治疗7 d后的NT-proBNP水平间无明显差异($P>0.05$),且截至随访末次监测时(死亡前)的NT-proBNP水平显著增高($P<0.05$)。**结论** NT-proBNP水平与心功能密切相关,是诊断心力衰竭、评价治疗效果和预后评估的重要指标。

【关键词】 N端B型钠尿肽原;心力衰竭;危险分层;预后
【中图分类号】 R592; R541 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.09.162

Values of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in severity assessment and prognostic prediction for chronic heart failure in the elderly

YANG Qian-Hong*, LU You-Wei, LU Jie, SUN Jue, XU Jia-Yi
(Department of Geriatrics, Minhang District Central Hospital, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201100, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the values of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in severity assessment and prognostic prediction in the elderly patients with chronic heart failure. **Methods** A total of 122 elderly patients with chronic heart failure admitted in our hospital from January 2013 to June 2015 were enrolled into the study. According to New York Heart Association (NYHA) classification, the patients were divided into 3 group, that is, NYHAⅡ group ($n=30$), NYHAⅢ group ($n=36$), and NYHAⅣ group ($n=56$). Another 50 healthy individuals served as normal controls. The patients of NYHAⅣ group were further assigned into death subgroup ($n=14$) and non-death subgroup ($n=42$). The relationship of serum NT-proBNP level with left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDd) was analyzed. The change of NT-proBNP level was compared among the 3 groups before and in 7 and 14 d after treatment. The serum level of NT-proBNP was monitored during the follow-up of 6 to 12 months. **Results** With the increase of NYHA classification, the age, LVEDd and NT-proBNP level were increased, while LVEF was decreased in the subjects. Serum NT-proBNP level was positively correlated with LVEDd ($r=0.96$, $P<0.05$) and negatively correlated with LVEF ($r=-0.79$, $P<0.05$). The level of NT-proBNP was significantly decreased in the patients from the 3 groups in 7 d after treatment ($P<0.05$), and further reduced after 14 days' treatment, but significant difference was only found in NYHAⅢ group and NYHAⅣ non-death subgroup between the levels of 2 time points ($P<0.05$). Compared with the non-death subgroup, the level was remarkably higher in the death subgroup before, in 7 d after treatment and at the last time of detection ($P<0.05$). In the non-death subgroup, the level was in a trend of reducing ($P<0.05$). But in the death subgroup, there

收稿日期: 2016-04-20; **修回日期**: 2016-06-07
通信作者: 杨倩红, E-mail: yangqh73@163.com

was no statistical difference in the level before and in 7 d after treatment ($P>0.05$), and the level was also higher at the last time of detection ($P<0.05$). **Conclusion** NT-proBNP is closely associated with heart function, and can be regarded as an important indicator in the diagnosis, efficacy evaluation and prognostic prediction for heart failure.

【Key words】 N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; heart failure; risk stratification; prognosis

Corresponding author: *YANG Qian-Hong*, *E-mail*: *yangqh73@163.com*

近年来,B型钠尿肽原来源的B型钠尿肽(B-type natriuretic peptide,BNP)和N端B型钠尿肽原(N-terminal proBNP,NT-proBNP)被广泛应用于充血性心力衰竭的诊断和鉴别诊断。与BNP相比,NT-proBNP具有血半衰期长、浓度高、个体变异小和体外稳定性高等优点,被认为是心力衰竭的理想生化标志物[1]。目前对于老年心力衰竭患者NT-proBNP变化的研究较少,故本研究旨在观察老年心力衰竭患者不同心功能分级及治疗前后的NT-proBNP水平变化的特点,并随访观察心脏事件的再发生情况,探讨NT-proBNP对病情严重度的评估及预后判断的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选2013年1月至2015年6月在复旦大学附属闵行医院老年科住院的慢性心功能不全患者155例,其中男性69例,女性53例,年龄(79.97±9.04)岁。根据美国纽约心脏联合会(New York Heart Association,NYHA)分级标准将122例患者分为3组:NYHAⅡ组($n=30$),NYHA Ⅲ组($n=36$)和NYHA Ⅳ组($n=56$)。除外合并有慢性肾功能不全、肝硬变、脑血管意外、原发性醛固酮增多症、甲状腺功能亢进、肿瘤的患者。另选正常对照组($n=50$),其中男性35例,女性15例,年龄(75.8±12.5)岁。由于NYHA Ⅳ组患者在住院及随访期间存在发生死亡的病例,故将其再分为2个亚组:死亡组($n=14$)和非死亡组($n=42$)进行比较分析。

1.2 方法

入院后立即采集静脉血3 ml,置入肝素抗凝管中摇匀,使用全自动生化免疫分析仪(VITROS5600;美国强生公司)的N端脑利钠肽测定试剂包(化学发光法)检测NT-proBNP水平。根据《中国慢性心力衰竭诊断治疗指南》,进行治疗(包括利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、β受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂等)。分别于治疗7 d和14 d后再次复查NT-proBNP,观察NT-proBNP的动态变化。

采用美国HP5500彩色超声多普勒诊断仪检查超声心动图,探头频率2.5 MHz进行扫描,测定左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter,LVEDd),应用Simpson方法计算左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)。患者(122例)出院后随访6~12个月,随访期间密切监测NT-proBNP水平(≥1次/月),对于再次入院的患者,再次入、出院时均需监测NT-proBNP。

1.3 统计学处理

采用SPSS15.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用χ^2检验;两组数据间的相关性采用直线相关分析。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

122例患者中冠心病52例,高血压性心脏病29例,老年性心脏病11例,肺源性心脏病12例,扩张性心肌病9例,心脏瓣膜病6例,肥厚性心肌病2例,先天性心脏病1例。

随着NYHA分级的递增,年龄及LVEDd均呈递增趋势,且NYHA Ⅳ组与对照组间差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,其余3组患者的LVEF均显著降低($P<0.05$),且随NYHA分级的递增,LVEF呈递减趋势。随着NYHA分级的递增,NT-proBNP水平也随之不断增高,各级之间的差异均具有统计学意义($P<0.05$;表1)。

2.2 LVEF和LVEDd与NT-proBNP的相关性分析

LVEF与NT-proBNP呈中度负相关($r=-0.79$,$P<0.05$),而LVEDd与NT-proBNP呈高度正相关($r=0.96$,$P<0.05$)。

2.3 各组患者治疗前后NT-proBNP水平的变化

治疗7 d后,患者(除外NYHA Ⅳ死亡组)的病情均得到改善(包括胸闷气急、液体潴留等临床症状及体征、心功能分级、LVEF的改善),各组患者的NT-proBNP水平较治疗前也显著降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。随着治疗的巩固,各组患者心功能进一步改善,到治疗14 d后较治疗7 d后

的NT-proBNP水平有进一步降低,其中NYHA Ⅲ组和NYHA Ⅳ非死亡组治疗14 d后NT-proBNP水平与治疗7 d后的差异具有统计学意义($P<0.05$;表2)。

2.4 随访结果

随访期间,NYHA Ⅱ组、NYHA Ⅲ组和NYHA Ⅳ组患者的再入院率分别为0.0%(0/30)、8.3%(3/36)和39.3%(22/56),死亡率分别为0.0%(0/30)、2.8%(1/36)和25.0%(14/56),3组患者再入院率及死亡率间的差异均具有统计学意义($P<0.05$)。患者再入院的原因为心力衰竭再发,死亡原因为心力衰竭恶化。

2.5 NYHA Ⅳ组患者NT-proBNP水平的变化与死亡情况

与非死亡组相比,死亡组在治疗前、治疗7 d后以及末次监测时的NT-proBNP水平均显著增高($P<0.05$)。在非死亡组中,治疗7 d后的NT-proBNP水平与治疗前相比显著降低($P<0.05$),且截至随访末次监测时的NT-proBNP水平进一步降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在死亡组中,治疗前与治疗7 d后的NT-proBNP水平间无明显差异($P>0.05$),且截至随访末次监测时(死亡前)的NT-proBNP水平显著增高($P<0.05$;表3)。

表1 各组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data among the four groups ($\bar{x}\pm s$)

Item	Control group ($n=50$)	NYHA Ⅱ group ($n=30$)	NYHA Ⅲ group ($n=36$)	NYHA Ⅳ group ($n=56$)
Age(years)	75.8±12.5	78.2±7.4	79.5±11.1	81.3±8.2*
LVEDd(mm)	46.81±1.90	48.92±3.42	51.31±4.50*	54.72±7.81*#
LVEF(%)	56.50±2.90#	45.61±7.71*	41.61±7.51*	37.52±7.01*
NT-pro BNP(ng/L)	60.6±22.7#	429.7±441.3*	4344.8±7079.9*#	9874.7±7859.3*#△

NYHA: New York Heart Association; LVEDd: left ventricular end diastolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Compared with control group, *$P<0.05$; compared with NYHA Ⅱ group, #$P<0.05$; compared with NYHA Ⅲ group, △$P<0.05$

表2 各组患者治疗前后NT-proBNP水平的变化

Table 2 Comparison of NT-proBNP before and after treatment among the three NYHA groups (ng/L, $\bar{x}\pm s$)

Time point	NYHA Ⅱ group ($n=30$)	NYHA Ⅲ group ($n=36$)	NYHA Ⅳ non-death group ($n=42$)
Before treatment	429.7±441.3	4344.8±7079.8	7474.3±7225.8
Seven days after treatment	220.9±242.7*	2262.5±3778.1*	4252.3±4441.8*
Fourteen days after treatment	177.0±324.5*	1716.3±2968.1*#	2565.3±2513.5*#

NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA: New York Heart Association. Compared with before treatment, *$P<0.05$; compared with 7 days after treatment, #$P<0.05$

表3 NYHA Ⅳ组死亡与非死亡患者治疗前后NT-proBNP的变化

Table 3 Comparison of NT-proBNP before and after treatment between the death and non-death subgroups in patients of NYHA Ⅳ group (ng/L, $\bar{x}\pm s$)

Time point	Death subgroup ($n=14$)	Non-death subgroup ($n=42$)
Before treatment	12739.0±12563.1	7474.3±7225.8*△
Seven days after treatment	12677.9±11146.3	4252.3±4441.8*#
Last monitoring	24036.0±10038.5#△	2565.3±2513.5*#△

NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Compared with death group, *$P<0.05$; compared with before treatment, #$P<0.05$; compared with seven days after treatment, △$P<0.05$

3 讨 论

NT-proBNP是一个非活性的氨基酸片段,当左心室牵张及室壁张力增高时NT-proBNP的释放增多。正常人NT-proBNP和BNP总是等摩尔分泌,二者血浆浓度基本一致,但是在心力衰竭时血浆NT-proBNP的浓度比BNP高2~10倍,半衰期及体外保存时间也更长,稳定性更好[2],因此目前的临床和实验研究更强调了NT-proBNP的重要性。

临床上心力衰竭的诊断要求快速准确。尤其对于老年慢性心力衰竭患者,因其具有并发症多、病情变化快、猝死率高、症状体征缺乏特异性的特点,有时易与肺部疾病导致的呼吸困难混淆,因此

早期诊断和进行准确的危险分层对于指导治疗及改善预后有重要的意义。近年来的研究表明[3]，NT-proBNP浓度是反映左心室舒张末期压的生化指标，与充血性心力衰竭的严重程度相关。本研究显示，NT-proBNP水平与老年慢性心力衰竭患者心功能分级密切相关，心功能越差，患者 LVEF 值越低，NT-proBNP浓度升高就越明显，NT-proBNP 浓度与患者的 LVEF 呈中度负相关，而随着心力衰竭的不断加重，LVEDd 有不断增大的趋势，且与 NT-proBNP 浓度呈正相关。上述结果说明 NT-proBNP 的释放直接与左心室压力负荷升高和心室容积扩张有关，随着老年心力衰竭患者心室压力负荷升高和心室容积扩张，心肌受到牵张，心室肌细胞合成和分泌的 NT-proBNP 也明显增高，这与国内外相关研究的结果一致[4,5]。在本研究中，正常对照组、NYHA Ⅱ组、NYHA Ⅲ组和 NYHA Ⅳ组的 NT-proBNP 浓度分别为(60.6 ±22.7)、(429.7 ±441.3)、(4344.8 ±7079.9)和(9874.7 ±7859.3) ng/L，可见随着心功能分级的递增，NT-proBNP 浓度成倍增高，这与国内外推荐的以 NT-proBNP < 125 ng/L 不支持慢性心力衰竭诊断相一致[6,7]。提示快速检测 NT-proBNP 有助于判断老年患者有无心力衰竭及心力衰竭的严重程度。但应注意 NT-proBNP 值与年龄、性别和体质量指数等因素有关，高龄、女性、肾功能不全时升高，肥胖者降低[7]。本研究发现，随着心功能分级的递增，年龄有逐渐增高趋势，NYHA Ⅳ组的平均年龄最高，与对照组间的差异具有统计学意义($P < 0.05$)，提示随着年龄的增长，老年人心力衰竭的程度也会随之加重，且年龄越大，NT-proBNP 浓度越高，其原因可能在于[8,9]：(1)随年龄增高，心脏退行性改变，肾功能、心脏收缩舒张功能相应降低；(2)年龄增加，心肌质量增加，会导致房室腔基因表达的特异性改变；(3)年龄增高，利钠肽的肾清除下降，且不能完全通过血肌酐浓度来反映。另外，本组研究中显示NYHA Ⅲ和 NYHA Ⅳ两组的 NT-proBNP 值变异范围大，其可能原因在于：(1)急性冠脉综合征、慢性肺病、高血压、房颤等疾病也会引起 NT-proBNP 测定值的升高；(2)NYHA分级存在主观因素。

与治疗前相比，患者治疗 7 d 后的 NT-proBNP 浓度显著降低，且随着治疗的巩固，病情得到进一步改善：治疗 14 d 后浓度较前有更进一步的降低，提示 NT-proBNP 水平的高低反映了患者病情的转归及近期预后。研究显示[10,11]，NT-proBNP 指导治疗可降低 <75 岁患者的病死率，降低中期心力衰竭住院风险，故可作为评价治疗效果的一种辅助检查方法。本研究发现，NYHA Ⅲ和 NYHA Ⅳ两组患者治疗 14 d后尽管 NT-proBNP 水平较前有大幅降低，但仍远远高于正常值 125 ng/L，他们的再入院率和死亡率也随着 NT-proBNP 的增高而不断增高，提示 NT-proBNP水平可预测心力衰竭患者的预后，也可作为心力衰竭患者住院期间和出院后的长期监测指标。

国内指南指出[5]，NT-proBNP > 5000 ng/L 提示心力衰竭患者短期死亡风险较高，本研究将 NYHA Ⅳ组患者又分为死亡组和非死亡组，进行了亚组分析，结果显示，死亡组患者治疗前 NT-proBNP 约为12 000 ng/L，治疗 7 d 后浓度仍持高不降，死亡前 NT-proBNP 进一步明显增高至 >20 000 ng/L，而非死亡组患者治疗 7 d 后 NT-proBNP 水平明显回落，随访末次监测时也进一步降低，因此心力衰竭患者 NT-proBNP 水平显著升高或居高不降均预示再住院和死亡风险的增加[12]，提示对于此类患者必须进一步加强治疗，及时与患者家属沟通病情，告知预后。

总之，NT-proBNP 值可作为临床医师对心力衰竭患者危险分层及预后评价的客观指标，还可作为评价药物疗效的标志物，具有重要临床价值。

【参考文献】

[1] Yeo KT, Wu AH, Apple FS, *et al*. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay[J]. Clin Chem Acta, 2003, 338(1-2): 107-115.

[2] Seino Y, Ogawa A, Yanmashita T, *et al*. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evalution of heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(3): 295-300.

[3] Zhao L, Wu XS, Han ZH, *et al*. Clinical evaluation of type B natriuretic peptide in heart failure patients[J]. Chin J Cardiol, 2004, 32(1): 51-52.[赵 丽，吴学思，韩智红，等. B型利钠肽检测对心力衰竭患者的临床评估[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(1): 51-52.]

[4] Rothenburger M, Wichter T, Schmid C, *et al*. Aminoterminal pro-type B natriutetic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure[J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(10): 1189-1197.

[5] Groenning BA, Raymod I, Hildebrandt PR, *et al*. Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population[J]. Heart, 2004, 90(3): 297-303.

[6] Gustasson F, Steensgaard-Hansen F, Bdskjer J, *et al*. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care with suspected heart failure[J]. J Card Fail, 2005, 11(5 Suppl):

S15 – S20.

[7] Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure 2014 [J]. Chin J Cardiol, 2014, 42(2): 98 – 122. [中华医学会心血管病学分会,《中华心血管病杂志》编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98 – 122.]

[8] Schulz H, Langvik TA, Lund Sagen E, *et al*. Radioimmunoassay for N-terminal probrain natriuretic peptide in human plasma[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2001, 61(1): 33 – 42.

[9] Ginnessi D, Andreassi MG, Del Ry S, *et al*. Possibility of age regulation of the natriuretic peptide C-receptor in human platelets[J]. J Endocrinol Invest, 2001, 24(1): 8 – 16.

[10] Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, *et al*. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(6): 507 – 514.

[11] Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, *et al*. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: resuits from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment to Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 55(1): 53 – 60.

[12] Silver MA, Maisel A, Yancy CW, *et al*. BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases[J]. Congest Heart Fail, 2004, 10(5 Suppl 3): 1 – 30.

(编辑:吕青远)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址:100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话:010-66936756

网址:www.mode301.cn

E-mail:zhlndqg@mode301.cn