

• 老年人肺血管疾病 •

左、右心功能不全患者氨基末端 B 型利钠肽前体水平的比较

张 茜,余再新,欧细平,杨天伦

【摘要】 目的 观察左、右心功能不全患者的血浆氨基末端 B 型利钠肽(脑钠肽)前体(NT-proBNP)水平的差异,探讨 NT-proBNP 在左、右心功能不全诊断中的应用价值。方法 选取 96 例患者分为 4 组:左心收缩功能不全组 31 例,左心舒张功能不全组 31 例,右心功能不全组 14 例及 20 例心功能正常组,用 ANALYTICS E170 光电免疫发光仪测定血浆 NT-proBNP 含量,对左、右心功能不全患者的 NT-proBNP 含量进行比较。结果 4 组间比较,以左室收缩功能不全组中 NT-proBNP 水平(2743±2277) ng/L 最高,其次为左室舒张功能不全组(447±416) ng/L,而右室功能不全组 NT-proBNP 水平(387±333) ng/L 较低,但均高于对照组(98±84) ng/L,各组间差异有统计学意义($P=0.000$)。结论 左心功能不全患者 NT-proBNP 水平明显高于右心功能不全患者,左室收缩功能不全患者 NT-proBNP 水平明显较左室舒张功能不全患者高。

【关键词】 氨基末端 B 型利钠肽前体;心力衰竭;左心功能不全;右心功能不全

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)03-05

Comparison of NT-proBNP levels between patients with left or right ventricular dysfunction

ZHANG Xi, YU Zaixin, OU Xiping, et al

Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

【Abstract】 Objective To compare N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels between patients with left or right ventricular dysfunction and to study the clinical significance of NT-proBNP in left and right ventricular dysfunction. Methods A total of 96 subjects were divided into four groups: the left ventricular systolic dysfunction group ($n=31$), the left ventricular diastolic dysfunction group ($n=31$), the right ventricular dysfunction group ($n=14$), and the normal control group ($n=20$). Plasma NT-proBNP concentration was measured by ANALYTICS E170 Immunity Analyzer and compared between left or right ventricular dysfunction patients. Results In the left ventricular systolic dysfunction group, the left ventricular diastolic dysfunction group and the right ventricular dysfunction group, the concentrations of NT-proBNP were much higher than that in control group [(98±84) ng/L, $P=0.000$]. The concentration of NT-proBNP was the highest in the left ventricular systolic dysfunction group [(2743±2277) ng/L], followed by the left ventricular diastolic dysfunction group [(447±416) ng/L] and the right ventricular dysfunction group [(387±333) ng/L] sequentially. Conclusion The concentration of NT-proBNP is much higher in patients with left ventricular dysfunction than in patients with right ventricular dysfunction, and higher in patients with left ventricular systolic dysfunction than in patients with left ventricular diastolic dysfunction.

【Key words】 N-terminal pro-brain natriuretic peptide; heart failure; left ventricular dysfunction; right ventricular dysfunction

脑钠肽(B型利钠肽, brain natriuretic peptide, BNP)是由日本学者 Sudoh^[1]等于 1988 年首先在猪脑中发现,但其实际主要的产生部位是心室。心室等摩尔分泌 BNP 和氨基末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proB-

NP),二者在心血管系统疾病的诊断、治疗的监测和预后的估计方面有着相似的临床应用。NT-proBNP 具有半衰期长、血浆浓度高、个体变异低、体外稳定性好、不受生理节律影响、不受标本采集条件限制和不受标本类型(血浆或血清)影响等优点^[2]。

作者单位:410008,长沙市,中南大学湘雅医院心内科[张茜(研究生,现在 518020 深圳市第三人民医院),余再新,欧细平,杨天伦]

通讯作者:余再新, Tel:0731-84327492, E-mail: yuzaixin@126.com

因此,检测血浆 NT-proBNP 水平比 BNP 能够更好地反映心脏功能。我国心功能不全的发病率高,现患病人数高达 400 万,严重危害人民身体健康。心功能不全分左、右心功能不全,其中左心功能不全又分为左室收缩功能不全和左室舒张功能不全。目前对于右心功能不全的研究不多,尤其是左、右心同时对比的研究不多。本研究拟通过超声心动图检测患者的心功能,测定不同慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者及心功能正常者血浆 NT-proBNP 浓度,比较左、右心室功能不全患者 NT-proBNP 水平,来探讨 NT-proBNP 在不同心衰的临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象 选取心力衰竭患者共 76 例,均符合美国心脏病学会诊断标准的心力衰竭,男 47 例,女 29 例,年龄为 18~89 岁;以心功能正常者为对照组,共 20 例,其中男 11 例,女 9 例,年龄 22~58 岁。参考欧洲心脏病学会心力衰竭诊治指南^[3],将这些心力衰竭患者分为左室收缩功能不全组、左室舒张功能不全组和右室功能不全组。左室功能不全组又按纽约心脏病学会(NYHA)分级,其中 NYHA II 级的患者 15 例, NYHA III 级 25 例, NYHA IV 级 22 例。

1.1.1 左室收缩功能不全组($n=31$) 冠心病 15 例,冠心病合并高血压 16 例。入选标准:有基础心脏病史;有慢性心力衰竭的症状或体征;左室增大,超声心动图显示左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD) >50 mm 及左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $<45\%$ 。排除标准:合并有右心功能不全。

1.1.2 左室舒张功能不全组($n=31$) 高血压病 12 例,冠心病合并高血压病 12 例,风湿性心脏病 7 例。入选标准:有基础心脏病史;有慢性心力衰竭的症状或体征;测定 LVEDD <50 mm, LVEF $>45\%$,二尖瓣血流频谱 A 峰大于 E 峰, E/A <1 。排除标准:合并有右心功能不全。

1.1.3 右室功能不全组($n=14$) 肺动脉高压 4 例,肺心病 2 例,左向右分流先天性心脏病 8 例。入选标准:右心功能不全表现,超声心动图显示右室舒张末期内径(right ventricular end-diastolic dimension, RVEDD) >25 mm,肺动脉收缩压 >40 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和右室射血分数(right ventricular ejection fraction, RVEF) $<45\%$ 。排除标准:左心功能不全患者。

1.1.4 对照组($n=20$) 心脏神经症 2 例,阵发性室上性心动过速 18 例。均排除心力衰竭、高血压、

糖尿病等合并症,无脑、肺、肝、肾等主要脏器病史,近期无明显感染病史,肝肾功能、血糖、血脂、胸片、心脏彩超等检查均无异常。

1.2 方法

1.2.1 NT-proBNP 的测定 入院或就诊 24 h 内,清晨空腹采集患者右侧肘静脉血 3 ml,加入依地酸(乙二胺四乙)酸二钾(EDTA-K₂)管,充分混匀,室温存放 2 h 内以 3000 r/min 离心 10 min,离心半径为 19 cm,提取血浆, -20℃ 冰冻保存。血浆 NT-proBNP 水平用 ANALYTICS E170 光电免疫发光仪采用电化学发光法测定。

1.2.2 超声心动图检查 患者入院或就诊 24 h 内行超声心动图检查:患者取侧卧位,采用美国 Philips 公司 HP SONOS5500 超声心动图仪,探头频率为 2.5 MHz,测定 LVEDD、LVEF、RVEDD、二尖瓣血流频谱 A 峰和 E 峰等。

1.3 统计学方法 所有数据均以 SPSS16.0 统计软件分析,计量资料的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料各组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验。NT-proBNP 与 LVEF 及 LVEDD 的相关性分析采用 Pearson 相关分析法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 左室收缩功能不全组、左室舒张功能不全组、右室功能不全组与对照组之间在年龄和性别构成的比较 表 1 结果显示,左室收缩功能不全组、左室舒张功能不全组、右室功能不全组与对照组之间在年龄和性别构成上的差别无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 四组间年龄和性别构成比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	年龄 (岁)	性别构成 (男/女)
左室舒张功能不全组	31	61±15	19/12
左室收缩功能不全组	31	54±17	19/12
右室功能不全组	14	52±12	9/5
对照组	20	52±12	11/9

2.2 左室收缩功能不全组、左室舒张功能不全组、右室功能不全组和对照组之间 NT-proBNP 水平的比较 表 2 结果显示,血浆 NT-proBNP 水平在左室收缩功能不全时最高,其次为左室舒张功能不全,而右室功能不全时 NT-proBNP 水平较低,但均高于对照组,各组差异有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较,除了左室舒张功能不全组和右室功能不

表2 四组 NT-proBNP 含量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NT-proBNP (ng/L)	LVEF (%)	LVEDD (mm)
左室舒张功能不全组(n=31)	447±416*#	62±8	47±3
左室收缩功能不全组(n=31)	2743±2277*	39±5	60±6
右室功能不全组(n=14)	387±333*#	67±11	42±7
对照组(n=20)	98±84	63±7	43±4

注:NT-proBNP:氨基末端B型利钠肽前体;LVEF:左室射血分数;LVEDD:左室舒张末期内径。与对照组比较,* $P < 0.05$;与左室收缩功能不全组比较,# $P < 0.05$

全组比较差异无显著性($P > 0.05$)外,其余各组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 不同 NYHA 心功能分级间各指标的比较 由表3可见,血浆 NT-proBNP 水平与 NYHA 心功分级有着密切的关系,NT-proBNP 水平随着 NYHA

心功能分级的增加而升高,NT-proBNP 在各心功能分级间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。LVEF 和 LVEDD 在各心功能分级间的差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 不同 NYHA 心功能分级中各指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NT-proBNP (ng/L)	LVEF (%)	LVEDD (mm)
NYHA 心功能II级(n=15)	189±161*	62±10*	49±6*#
NYHA 心功能III级(n=25)	770±728*	52±12*	52±7*
NYHA 心功能IV级(n=22)	2783±2470	42±11	60±8

注:NT-proBNP,LVEF,LVEDD:同表1注。与 NYHA 心功能 IV 级比较,* $P < 0.05$;与 NYHA 心功能 III 级比较,# $P < 0.05$

2.4 左心室功能不全患者 NT-proBNP 和超声心动图指标的关系 NT-proBNP 与 LVEF 呈负相关($r = -0.430, P = 0.000$;图1),与 LVEDD 呈正相关($r = 0.451, P = 0.000$;图2)

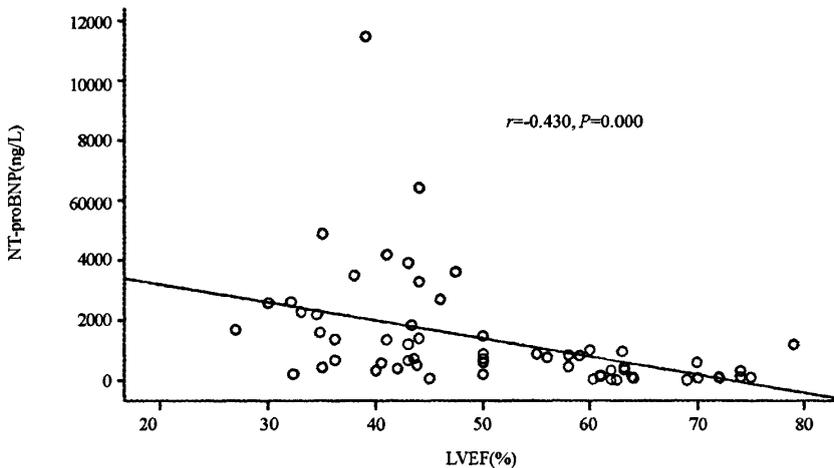


图1 血中 NT-proBNP 含量与左室射血分数的关系

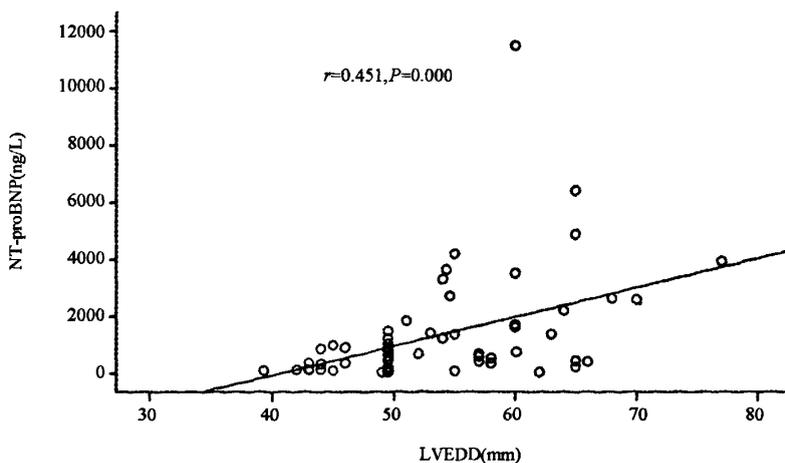


图2 血中 NT-proBNP 含量与左室舒张末期内径的关系

3 讨论

NT-proBNP作为心力衰竭定量标志物反映左室收缩功能障碍、左室舒张功能障碍、瓣膜功能障碍和右室功能障碍情况^[4-6,15]。Maisel指出,在急性呼吸困难患者中有30%~40%存在急诊医师难以确诊而影响预后,以BNP100 ng/L作为临界值的阴性预测率达到90%,可以减少74%的临床不确定性;当BNP超过400 ng/L时,提示患者存在心力衰竭的可能性达95%。BNP在100~400 ng/L时,可能由肺部疾病、右心衰竭、肺栓塞等情况引起。呼吸困难的急诊就诊时的BNP水平以及治疗后的变化也可以反映其出院时风险。对于舒张性心力衰竭,左室功能正常的急性舒张性心力衰竭患者,BNP水平也往往轻度增高(800 ng/L和400 ng/L),但BNP水平不能用来区分急诊的收缩性与舒张性功能障碍。即使在舒张性心力衰竭患者临床情况稳定时,其门诊BNP水平也很少在200~400 ng/L以下,在BNP水平的升高没有超过400 ng/L的情况下,诊断射血分数正常的心力衰竭时应当谨慎^[7]。

本研究结果显示,左室舒张功能不全患者的血浆NT-proBNP水平(447±416) ng/L明显高于对照组血浆NT-proBNP水平(98±84) ng/L,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。Iwanaga等^[8]研究表明在LVEF正常的心力衰竭患者中,血浆BNP水平与左室舒张末室壁压力存在着非常密切的相关性($r=0.887$),这是NT-proBNP能够成为舒张功能恶化的良好指标的原因。在Tschope等^[9]研究中证实,反映左室充盈压的指标左室舒张末压及肺毛细血管楔压与NT-proBNP存在很强的相关性。另外,对于休息时左室充盈压几近正常的有症状患者,测定运动时的肺毛细血管楔压,结果也与NT-proBNP存在很好的相关性^[10],并且与心室容积扩张及压力超负荷所触发的NT-proBNP释放相一致。总的来说,目前对于BNP及NT-proBNP在舒张性心衰中的诊断意义,虽然尚存在争议,但大多数研究认为有较高的价值。心力衰竭时血浆BNP及NT-proBNP水平升高,2008年ECS指南已将两者列为诊断心力衰竭的生化指标。当患者的收缩功能正常,而超声多普勒对是否存在舒张功能障碍判断困难时,血浆BNP及NT-proBNP将有助于帮助快速诊断。相信在将来随着研究的深入,BNP及NT-proBNP可能会成为早期诊断舒张性心力衰竭的可靠的生化指标之一,并可能有明确的分界值,从而使舒张性心力衰竭的诊断变得简便易行、客观可靠。

万方数据

本研究发现,尽管左室功能不全和右室功能不全时NT-proBNP水平都较对照组升高,但升高的程度却并不相同。以左室收缩功能不全组的NT-proBNP水平(2743±2277) ng/L最高,其次为左室舒张功能不全组(447±416) ng/L,而右室功能不全组的NT-proBNP水平(387±333) ng/L较低,各组差异有统计学意义,提示NT-proBNP在左、右心室都能分泌,但并不对称,可能以左心室为主。因此,推测根据NT-proBNP水平差异并结合临床症状体征,临床上可以更好地鉴别由肺部疾患、肺动脉高压等导致的右心功能衰竭和冠心病、高血压等导致的左心功能衰竭,但具体的最佳界值及影响因素有待于扩大样本进一步研究。

本研究发现,在左室功能不全心力衰竭患者中,LVEF明显降低,与血浆NT-proBNP水平呈负相关,这就说明NT-proBNP水平的变化可反映左室负荷情况和心脏功能。NT-proBNP的测定有助于临床医师评价患者的心功能,指导心力衰竭治疗,提高临床疗效。LVEDD与NT-proBNP呈正相关,表明室壁张力升高是刺激NT-proBNP的重要因素。可见,NT-proBNP与超声心动图评价左室功能的方法具有良好的相关性。血浆中NT-proBNP浓度的增高能较好地反映心功能的异常变化,它虽不能代替心脏超声来诊断心力衰竭,但NT-proBNP的浓度检测,对于心脏功能衰竭程度评价是一项具有重要参考价值的实验室指标,可作为超声心动图评价心功能的重要补充。

目前,临床医师常应用NYHA分级将心力衰竭患者按严重程度分为I~IV级,这种分级方案主要依靠患者的主观感受进行分级,往往与客观检查有很大差距。因此,如果有一种血液标志物能对充血性心力衰竭严重程度进行客观的评价,可避免因主观原因而导致的分级错误。在Lee等^[11-14]的研究结果中发现,BNP与NYHA心功分级有着密切的关系,随着NYHA心功分级的逐级增加而升高,各级间BNP水平的比较有统计学差异。本研究结果得出,左心室功能不全时,NT-proBNP水平与NYHA心功能分级也有着密切的关系,随着NYHA心功能分级的逐级增加而升高,NT-proBNP水平在各心功能分级间的比较有统计学差异。心功能不全程度越重,血浆NT-proBNP水平越高,可能的原因是心功能越差,LVEF越低,左心室室壁张力越高,NT-proBNP分泌越多。结果表明NT-proBNP既与患者的主观感受及医师的主观判断有较好的一致性,同时又能预测左心衰竭的严重程度。

目前对右心功能衰竭的分期参照左心功能不全,分为A、B、C、D 4个阶段。阶段A:有导致右心功能衰竭的高危因素如肺动脉高压,二尖瓣病变等,但无右心器质性改变或心力衰竭症状;阶段B:出现右心功能受损或右心器质性改变,但无右心功能衰竭症状;阶段C:右心功能衰竭且有心力衰竭症状;阶段D:难治性右心功能衰竭且需特殊治疗干预措施,如合并接受了最大剂量药物或介入手段或外科手术治疗后,静息状态下仍有显著右心衰竭症状,难治性恶性心律失常。而目前国内对 NT-proBNP水平与右心功能衰竭严重程度关系的研究不多,NT-proBNP能否预测右心衰竭的严重程度和作为评估右心功能衰竭治疗疗效的指标还有待进一步深入探讨。

综上所述,左心功能不全患者 NT-proBNP水平明显高于右心功能不全患者,左室收缩功能不全患者 NT-proBNP水平明显较左室舒张功能不全患者高,他们之间存在差异。

【参考文献】

- [1] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, *et al.* A new natriuretic peptide in porcine brain[J]. *Nature*, 1988, 332(6159):78-81.
- [2] Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, *et al.* Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 341(1-2): 41-48.
- [3] Dickstein K, Cohen Solal A, Filippatos G, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008; the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(19): 2388-2442.
- [4] Baggish AL, van Kimmenade RR, Pinto Y, *et al.* New York Heart Association class *versus* amino-terminal pro-B type natriuretic peptide for acute heart failure prognosis [J]. *Biomarkers*, 2010, 15(4):307-314.
- [5] Mohammed AA, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide guided heart failure management[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2009, 4(2): 87-94.
- [6] Allanore Y, Meune C. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: the new cornerstone of cardiovascular assessment in systemic sclerosis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(3 Suppl 54):59-63.
- [7] 刘梅颜. 2008 BNP 中西方专家共识高峰论坛会议纪要[J]. *中国医药导刊*, 2008, 10(6): 928-930.
- [8] Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, *et al.* B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure; comparison between systolic and diastolic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(4): 742-748.
- [9] Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, *et al.* The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(21): 2277-2284.
- [10] Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, *et al.* Elevated NT-ProBNP levels in patients with increased left ventricular filling pressure during exercise despite preserved systolic function[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5 Suppl): S28-S33.
- [11] Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, *et al.* The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure [J]. *J Card Fail*, 2002, 8(3): 149-154.
- [12] Kuster GM, Tanner H, Printzen G, *et al.* B-type natriuretic peptide for diagnosis and treatment of congestive heart failure[J]. *Swiss Med Wkly*, 2002, 132(43-44): 623-628.
- [13] Tjeerdsma G, de Boer RA, Boomsma F, *et al.* Rapid bedside measurement of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2002, 86(2-3): 143-149.
- [14] Davis M, Espiner E, Richards G, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea [J]. *Lancet*, 1994, 343(8895): 440-444.
- [15] Januzzi JL Jr, Chen Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(3A): 29-38.

(收稿日期:2010-05-04;修回日期:2010-05-21)