

• 临床研究 •

脑钠肽和心肌收缩力储备在评估慢性心力衰竭 长期预后中价值的研究

曹雅雯 Patric Jourdain 王士雯

【摘要】 目的 探讨脑钠肽(BNP)和心肌收缩力储备(MCR)在评估慢性心力衰竭(CHF)长期预后中的价值。方法 将64例合乎研究条件的患者进行血浆BNP浓度、MCR、静息左室射血分数(LVEF)的检测及NYHA心功能评估;根据上述参数的中位数进行分组,每2个月随访患者1次,观察终点为心源性死亡,随访期为54个月。结果 随访期末,数据显示BNP与MCR和心源性死亡的关系紧密(r 分别为0.421和-0.443; P 分别为0.001和0.000);而静息LVEF和NYHA心功能与死亡没有相关性(r 分别为-0.057和0.110; P 分别为0.652和0.384)。高于BNP中位数组的死亡例数比低于BNP中位数组的死亡例数明显多(11/22和8/41, $P=0.020$),两组死亡相对危险比为2.56(95% CI);相反,高于MCR中位数组的死亡例数比低于MCR中位数组的死亡例数明显少(4/30和14/26, $P=0.002$),死亡相对危险比为1.88(95% CI);两者之间BNP的死亡危险比高于MCR。高于静息LVEF中位数组的死亡例数和低于静息LVEF中位数组的死亡例数差别很小(11/38和8/27, $P=1.000$),死亡相对危险比为1.01(95% CI);同样,高于NYHA心功能分级中位数组的死亡例数和低于NYHA心功能分级中位数组的死亡例数差别也很小(3/15和13/45, $P=0.738$),死亡相对危险比为1.13(95% CI)。还可以看到A组($MCR<24, BNP>189$)和B组($MCR>24, BNP<189$)之间死亡相对危险比竟高达12.8(95% CI)。结论 BNP和MCR在评价CHF长期预后中具有重要意义,其中BNP甚至优于MCR;如果联合使用MCR和BNP可以更有利预示CHF的远期死亡;而静息LVEF和NYHA心功能分级与CHF的长期预后无关,不能够用来评估CHF的长期预后。容易获取又完全客观的BNP应该成为CHF患者常规检查;有条件的医院应该把MCR检测作为评估CHF远期预后的重要手段。

【关键词】 利钠肽;脑;心肌收缩力;老年;心力衰竭

Long-term prognostic value of brain natriuretic peptide and myocardial contractile reserve in chronic heart failure

CAO Yamin*, Patric Jourdain, WANG Shiwen

* Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To explore if brain natriuretic peptide (BNP) and myocardial contractile reserve (MCR) play important role in long-term prognosis of patients with chronic heart failure (CHF). Methods Sixty-four enrolled patients underwent measurement of plasma concentration of BNP, MCR and rest left ventricular ejection fraction (rest LVEF) and assessment of New York Heart Association (NYHA) functional class. They were divided into groups according to the median of above parameters. Endpoint was cardiac death and was recorded for each group during average 54 months of follow-up. Results At the end of the follow-up, it was found that BNP and MCR closely related with death ($r=0.421$ and -0.443 ; $P=0.001$ and 0.000 , respectively). Between the two indicators the death risk ratio of BNP is higher than that of MCR (2.56 vs 1.88, 95% CI, respectively). However, the rest LVEF and NYHA functional class had no relation with death ($r=-0.057$ and 0.110 , respectively; $P=0.652$ and 0.384 , respectively), and the death risk ratios of them had no significance. More important is that if BNP and MCR were combined the death risk ratio was increased to 12.8, even higher than either of them. Conclusion BNP and MCR are excellent predictors of long-term prognosis in patients with CHF, between them, BNP is superior to MCR. If the

收稿日期:2006-11-27

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年心血管病研究所(曹雅雯、王士雯),法国巴黎 Pontois 中心医院内科(Patric Jourdain)

作者简介:曹雅雯,女,1964年5月生,吉林省德惠人,医学博士,副主任医师。Tel:010-66936934

two indicators joined together, the prediction would become more powerful. Rest LVEF and NYHA have no significance in long-term prediction of CHF. The simple test for BNP should become routine for patients with CHF, and MCR is an important marker to assess the long-term prognosis of CHF as well.

【Key words】 natriuretic peptide, brain; myocardial contractile; elderly; heart failure

近年来,由于对慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)病理生理有了更深刻的认识,更因为在很大程度上实施了以循证医学为原则的CHF的治疗措施,包括血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)以及 β -受体阻滞剂的广泛应用,使得CHF患者的生存率和生活质量都有了明显的改善^[1, 2],但是如何客观地对CHF患者的预后做出评价,尤其是长期预后的判断在临床仍然是个难题。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)的发现,对CHF研究而言具有里程碑的意义,根据目前的资料,它在CHF的诊断、预后以及治疗中都有重要的意义^[3]。遗憾的是迄今为止关于BNP对CHF预后的研究均局限于短期和中期的观察^[4, 5],尤其是在国内,BNP的临床使用还仅仅是个开始,更没有见到观察达5年的相关研究。心肌收缩力储备(myocardial contractile reserve, MCR)的检测在国内的应用也极少见,笔者利用在国外学习时间,收集了相关病例,对BNP及MCR在CHF长期预后中的作用进行分析研究,虽然由于条件所限,研究样本量较少,但还是希望其能为我国该领域的研究提供一些参考。

1 对象与方法

1.1 病例及其分组 1999-2000年,在法国巴黎Pontois中心医院心内科就诊的64例收缩性心衰患者(男43例,女21例),年龄(61±12)岁,连续进入本研究,所有患者的左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 45% (超声诊断),其中原发性扩张性心肌病25例,缺血性心肌病39例。患者入选后接受血浆BNP检查;由有经验的超声科医生进行静息状态下LVEF检测,并通过多巴胺负荷试验检测MCR;同时进行临床状况的评估。根据患者BNP, MCR, LVEF和NYHA的中位数进行分组;将BNP > 189; MCR < 24患者分为A组, BNP < 189; MCR > 24患者分为B组,允许患者在各组中重复出现。

1.2 BNP的检测 用经EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid)处理后的试管收集患者的清晨空腹静脉血,在1h内于-4℃条件下以4000 rpm离

心10min,然后将血浆储存在-80℃冰箱里待用,采用放射免疫分析方法(CIEs Bio International Kit, France)进行BNP检测,该检测在医院中心实验室进行。

1.3 静息下的LVEF和MCR的检测 静息LVEF:超声仪为Hewlett-Packard 3500型,检测操作完全按照American Society of Echocardiography (ASE)的^[6]要求进行,静息LVEF使用修改后的Simpson法,即通过心尖部4腔和2腔切面获得。

多巴胺负荷试验由一位有经验的超声科医生和一位技术熟练的护士完成,在进行试验的整个过程中进行血压和心率的监护。多巴胺从 $5\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 开始,持续静脉泵入,每4min增加一次剂量,分别为10, $20\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,增加到 $20\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 后4min,停止给药,在每个剂量时记录患者的血压、心率、12导联心电图以及各种超声心动图检测数据,结束试验后患者观察15min。MCR定义为多巴胺负荷试验时LVEF增加的百分比。 $\text{MCR} = (\text{Max LVEF} - \text{rest LVEF}) / \text{rest LVEF}$ ^[7]。MCR观察组之间的变异 < 5%。

患者入选以后均接受理想的药物治疗包括靶剂量的ACEI和靶剂量的卡维地洛(carvedilol),利尿剂以及在必要情况下的地高辛。每2个月对患者进行1次随访,每次随访均记录身体和实验室的检查情况,登记死亡患者;观察终点为心源性死亡(定义为猝死或者死于心衰恶化),随访持续54个月。

1.4 统计学分析 将资料数据输入计算机建立数据库,用SSPS. 11进行统计学分析。BNP, MCR, 静息LVEF和NYHA心功能分级高于中位数和低于中位数组之间死亡率的不同采用 χ^2 检验;BNP, MCR, 静息LVEF和NYHA心功能分级与死亡之间的关系采用相关性分析(Spearman);死亡相对危险比也使用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 被定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各参数与死亡相关性 对入选的患者每2个月随访一次,每次均进行详细的相关临床和实验室检查,根据BNP和MCR值的中位数进行分组,并

记录各组的心脏性死亡事件。首先采用相关性分析对各个参数和死亡之间的相关性进行研究,可以看到MCR与死亡的相关性最紧密,而且是负相关, $r = -0.443, P = 0.000$,也就是说MCR的值越小患者死亡的危险性就越高,MCR值越高的患者其死亡的危险性反而较低。BNP与死亡相关性也很紧密,且为正相关, $r = 0.421, P = 0.001$;但是NYHA心功能分级和死亡相关性很小($r = 0.110, P = 0.384$);静息LVEF与死亡相关性最小($r = -0.057, P = 0.652$)。

2.2 各组之间死亡相对危险比 从表1可以看到高于BNP中位数组的死亡例数比低于BNP中位数组的死亡例数明显多(11/22和8/41, $P = 0.020$),死亡相对危险比为2.56(95%CI);相反,高于MCR中位数组的死亡例数比低于MCR中位数组的死亡例数明显少(4/30和14/26, $P = 0.002$),死亡相对危险比为1.88(95%CI)。从以上结果可以看到BNP死亡的相对危险性高于MCR(2.56/1.88)。然而高于静息LVEF中位数组的死亡例数和低于静息LVEF中位数组的死亡例数差别很小(11/38和8/27, $P = 1.000$),死亡相对危险比为1.01(95%CI);同样,高于NYHA心功能分级中位数组的死亡例数和低于NYHA心功能分级中位数组的死亡例数差别也很小(3/15和13/45, $P = 0.738$),死亡相对危险比为1.13(95%CI);两者各组之间没有统计学差异。

2.3 联合观察BNP和MCR 从表2可以看到A组(MCR<24, BNP>189)和B组(MCR>24, BNP<189)之间死亡相对危险比竟高达12.8(95%CI),此

结果显示联合观察MCR和BNP可以更有力预示CHF的长期死亡。

3 讨论

近年来由于CHF的发病率在全球范围内呈现上升趋势,引起医学领域广泛的重视,使得CHF的研究取得了长足的进步,从治疗上看ACEI和β受体阻滞剂的使用不但提高了CHF患者的生存率、延长了患者的寿命,还明显地改善了他们的生活质量。BNP的发现就更具有划时代的意义,它结束了以前没有一个完全客观的指标用于心衰诊断以及预后判断的历史,而其他方面的研究比如MCR、心肌同位素显像等也使CHF的研究内容更为丰富多彩。笔者从国外收集到比较完备的临床数据,对BNP、MCR以及静息LVEF和NYHA心功能分级进行研究,评价了各个参数在CHF长期预后中的价值。

大量研究已经证明,血浆BNP浓度是CHF患者死亡的独立危险因素,而且和心衰的严重程度以及病因无关;血浆BNP浓度每增加3%,CHF患者心源性死亡的危险性将增加10%^[8-12];有研究^[13]荟萃分析了MEDLINE和EMBASE上1994-2004年所有关于BNP的研究论文,得出的结论为:BNP是CHF各个阶段强有力的预后预示因子。所以本研究的结果也就不足为奇了。首先本研究结果表明血浆BNP浓度和CHF的长期死亡密切相关($r = 0.421, P = 0.001$),其次BNP高于中位数组与低于中位数组之间的死亡相对危险比为2.56(95%CI),这就意味着BNP浓度越高,患者死亡的危险就越

表1 根据BNP, MCR, 静息LVEF和NYHA心功能的中位数进行分组死亡危险比的比较

指标	Median	Above D/T	Below D/T	RR (95% CI)	P 值
BNP	189.0(5.0,1300.0)ng/L	11/22	8/41	2.56(1.21-5.42)	0.020
MCR	23.8(-43,130) %	4/30	14/26	1.88(1.21-2.91)	0.002
Rest LVEF	32.9(11.4,46.2) %	11/37	8/27	1.01(0.74-1.39)	1.000
NYHA	2.3(2.0,4.0)	3/15(Ⅲ)	13/45(Ⅱ)	1.13(0.82-1.54)	0.738

注:BNP:脑钠肽;MCR:心肌收缩力储备;Rest LVEF:静息左室射血分数;NYHA:纽约心脏功能分级;rr:死亡相对危险比

表2 A组和B组之间死亡危险比的比较

组别	N	Death	D/N
A MCR < 24;BNP > 189	10	8	1
B MCR > 24;BNP < 189	16	8/14	1/16
RR (95%CI)			12.8(1.87-87.56)

注:N;组内总例数;Death:死亡数;D/N:死亡数和总数之比

高,即使随访持续4年多的时间,这一情况仍然存在,足以说明BNP在CHF预后中的意义。

关于MCR是CHF颇有价值的预后指标已见报道^[14,15],事实上,有一些患者(尤其是缺血性心脏病患者)左室功能下降是由于心肌细胞的顿抑^[16]和冬眠^[17]引起的,顿抑和冬眠的心肌并没有死亡,如果及时实施有效的治疗,它们的功能是可以恢复的,随着心肌功能的恢复,心脏的收缩功能也将恢复。已经证明DST可以安全地识别出具顿抑和冬眠的心肌,这些患者MCR往往较高^[18]。反过来说,MCR高的患者心脏功能恢复的几率就越大,存活时间就可能越长。这些理论可以用来解释我们的研究结果:低于中位数(23.77%)组与高于中位数组死亡危险比为接近2(95%CI),同时也证明MCR是CHF很好的预后指标。有趣的是在我们的研究中还发现MCR高的患者BNP通常很低,这一现象也出现在最新的一项关于MCR和BNP关系的研究^[19]中,MCR和BNP在CHF预后中的作用可能是彼此协同的,但是具体机制还不清楚。

很多研究支持静息LVEF是CHF重要的预后指标^[20~22],但是也有研究得到相反的结果^[15]。本研究结果显示,静息LVEF高于中位数组与低于中位数组之间的死亡危险比接近1(95%CI, $P=1.000$),差异没有统计学意义。在某种程度上静息LVEF反映的是当前的和暂时的心脏左室功能,如果它和预后有关的话,更可能和短期预后相关;部分原因是因为对于一些由于心肌顿抑和冬眠引起的左室功能暂时的下降,如果实施及时有效的治疗,心脏功能很可能得到恢复,比较低的静息LVEF会得到明显的回升,患者的寿命也会相应延长,在这种情况下,用静息LVEF用来评价CHF的长期预后,其意义就不大了。NYHA心脏功能分级是通过评价患者的症状和体征获得的,即使包含一些客观的检查结果,但是和完全客观的检查例如血浆BNP浓度相比,它预后价值是有限的。虽然有些研究证实它们能够用于评价CHF的预后,但是这些结论通常来自早期的研究^[21,22],随着对各种CHF预后指标的研究进展,NYHA心脏功能分级作为CHF预后指标已经不那么重要了。

还要提及的是如果把MCR和BNP联合起来,可以看到更有力的预示作用,死亡危险毕竟增加到12.8(95%CI),比单独使用BNP(2.56, 95%CI)高4倍,比单独使用MCR(1.88, 95%CI)高6倍还多。据笔者所知,这还是第一次将两者结合起来

对CHF进行评价。这是否可以提示我们,如果要更准确地评估CHF预后,最好将尽可能多的指标,尤其是已经被证明有意义的指标联合起来,综合评价,这样我们就能够得到更多的信息,得到更可靠的结果,尤其是评价CHF长期预后。作为一个简单易行的方法,BNP应该成为CHF的常规检验;考虑MCR对CHF预后的价值,建议有条件的医院对CHF患者也应该开展该项检查。

4 研究的局限性

本研究的病例数相对较少,主要是因为本研究随访持续4年5个月,由于人力和物力的限制很难对更多的患者进行研究,所以期望以后有更大样本量的研究进一步证实本研究结果,以使MCR和BNP作为CHF长期预后指标更为成熟和可靠。

另外MCR和静息LVEF是通过半定量方法获得的,操作者之间以及操作者个人在获得和评价研究数据资料时,偏倚的出现是难免的,还受到操作熟练程度的影响,通过选用熟练的操作者,标准化操作等方法尽量减少这些误差。

5 结论

MCR和BNP与CHF长期死亡密切相关,可以作为评价CHF长期预后指标,所以在有条件的医院可以作为心衰的常规检查。相比之下NYHA心功能分级和静息LVEF与慢性心衰远期死亡没有相关性,不能够用于评估CHF的长期预后。MCR低同时BNP高的患者死亡的危险性比MCR高BNP低的患者高出12.8倍,比单独使用MCR或者BNP对CHF预后的预示更有力。

致谢 作者诚挚感谢法国巴黎Pontois中心医院心内科所有医生以及检验科相关人员,在我收集资料建立数据库过程中给予的无私帮助。

参考文献

- [1] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1651-1658.
- [2] The CONSENSUSS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure; results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUSS). *N Engl J Med*, 1987, 316: 1429-1435.

- [3] Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med*, 2002, 39: 131-138.
- [4] Bettencourt P. Brain natriuretic peptide (nesiritide) in the treatment of heart failure. *Cardiovasc Drug Rev*, 2002, 20: 27-36.
- [5] Anand IS, Fisher LD, Chiang YT. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*, 2003, 107: 1278-1283.
- [6] American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two Dimensional Echocardiograms. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 1989, 2: 358-367.
- [7] Jourdain P, Funck F, Fulla Y, et al. Myocardial contractile reserve under low dose of dobutamine and improvement of left ventricular ejection fraction with treatment by carvedilol. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4: 269-276.
- [8] Yasue H, Yoshimura M, Sumidan H, et al. Localisation and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of ANP in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, 1994, 90: 195-203.
- [9] Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1990, 323: 757-758.
- [10] Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*, 1999, 20: 1799-1807.
- [11] Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in CHF/ prognostic role of BNP concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1997, 96: 509-516.
- [12] Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, et al. NT-pro-BNP: a new gold standard in predicting mortality in patients with advanced HF. *Eur Heart J*, 2003, 24: 1735-1743.
- [13] Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, et al. How well does BNP predict death and cardiac events in patients with HF; systematic review? *Br Med J*, 2005, 330: 625-629.
- [14] Marmor A, Schennweiss A. Prognostic value of non-invasively obtained left ventricular contractile reserve in patients with severe HF. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29: 422-428.
- [15] Calatro K, Farqoo A, Chaudry A. Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients with ischemic cardiomyopathy. *Echocardiography*, 2000, 17: 61-67.
- [16] Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium; prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*, 1982, 66: 1146-1149.
- [17] Rahimtoola S. The hibernating myocardium. *Am Heart J*, 1989, 117: 211-220.
- [18] Mertes H, Sawada G, Ryan T, et al. Symptoms associated with dobutamine stress echocardiography; experience in 1118 patients. *Circulation*, 1993, 88: 15-19.
- [19] Schinkel AF, Vourvouri EC, Bax JJ, et al. Relation between left ventricular contractile reserve during low dose dobutamine echocardiography and plasma concentrations of natriuretic peptides. *Heart*, 2004, 90: 237-238.
- [20] Drozd J, Krzeminska-Pakula M, Krecki R, et al. Prognostic value of the parameters of left ventricular systolic function in patients with heart failure. *Przegl Lek*, 2004, 61: 664-668.
- [21] Scrutinio D, Lagioia R, Clemente M, et al. Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*, 1994, 15: 1089-1095.
- [22] Van den Broek SA, Van Veldhuisen DJ, De Graeff PA, et al. Comparison between NYHA classification and peak consumption in assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate CHF secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1992, 70: 359-363.