

• 临床研究 •

血浆脑钠素水平在心血管病患者中的预后意义

张春红 罗北捷 黄党生 沈东 张许文 张丽伟 白静

【摘要】 目的 探讨血浆脑钠素(BNP)水平对心血管病人全因死亡率的影响,及BNP对患者的预后意义。方法 解放军总医院第一附属医院2003年9月至2005年6月期间的住院患者,均有心脏病史,共275例,随访2年,失访2例。根据BNP水平分为3组:BNP<100ng/L,101~1000ng/L,>1000ng/L,比较各组间死亡率的差别,绘制生存曲线。结果 随访期间,共死亡42例患者,心源性死亡25例,非心源性死亡17例。3组比较,各组间死亡率比较有统计学意义($P<0.001$),随BNP浓度的增加,死亡率逐渐升高。在多因素比较中,年龄和BNP有统计学意义,相对于BNP>1000ng/L,各组BNP对死亡影响的危险比值均<1,说明BNP是影响患者预后的独立危险因素。结论 BNP水平是死亡危险增加的一个生化指标,是影响患者预后的一个独立危险因素。

【关键词】 利钠肽,脑;心力衰竭;死亡率

Prognostic significance of plasma brain natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases

ZHANG Chunhong, LUO Beijie, HUANG Dangsheng, et al

First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100037, China.

【Abstract】 Objective To explore the influence of brain natriuretic peptide (BNP) level on mortality in patients with cardiovascular diseases. Methods A total of 275 patients with cardiovascular diseases were enrolled, and followed up for 24 months. They were divided into three groups according to the level of plasma BNP: group 1, BNP<100ng/L; group 2, BNP 101–1000ng/L; group 3, BNP>1000ng/L. All causes of mortality were examined in relation to BNP levels during follow up. Results Forty-two (15.3%) patients died during follow up. Twenty five of them died of cardiac causes and 17 non-cardiac causes. The mortality among the 3 groups was different significantly ($P<0.001$). Cox regression analysis showed that BNP was the most significant predictor of all causes of mortality. Conclusion The plasma BNP concentration appears to be a biochemical marker of increased risk for all-cause mortality in patients with cardiovascular diseases.

【Key words】 natriuretic peptide, brain; heart failure; mortality

脑钠素(brain natriuretic peptide, BNP)是心室容积扩张或压力负荷增加时,由心室释放的一种心脏的神经激素,目前已作为诊断左心室收缩功能不全的一个重要诊断指标。已有临床研究证实,血浆高浓度BNP是影响老年人死亡率和预后的独立危险因素^[1],本研究探讨血浆BNP水平对心血管患者的预后意义,以及其对全因死亡率的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究入选275例2003年9月至2005年6月在解放军总医院第一附属医院的住院患者,均有心脏病基础,NYHA分级I~IV级,住院后行BNP检测。临床疾病主要为冠心病142例(52%)、高血压病184例(68.1%)、瓣膜病19例(7.0%)、心肌梗死12例(4%)、心律失常6例(2.2%),心脏肿瘤1例,心包疾病2例,房间隔缺损1例,合并糖尿病70例(25.6%)、肾功能不全38例(13.9%)、脑梗死病史17例(6.2%)等疾病,多数为非单一疾病。除外急性心肌梗死、肺源性呼吸困难或其他无心脏病史的患者。

收稿日期:2006-06-12

作者单位:100037 北京市,解放军总医院第一附属医院心内科

作者简介:张春红,女,1971年3月生,河南省孟州人,医学硕士,主治医师。E-mail: zhang_c_h700@sohu.com

1.2 研究方法 患者入院后均行超声心动图检查,患者均于清晨或入院当时抽取静脉血,标本立即送检,不置置。

1.3 BNP 检测及分组 应用 BIOSITE 干氏快速心力衰竭/心肌梗死诊断仪进行 BNP 检测,采用免疫荧光测定法,于 0.5h 内完成,其检测范围为 5~5000ng/L。根据 BNP 结果,将患者分为 3 组:分别为 BNP<100ng/L, $n=123$;BNP 101~1000ng/L, $n=104$;BNP>1000ng/L, $n=46$ 。

1.4 随访 对所有患者进行生存随访,随访 12~24 个月,平均随访 16 个月,分析 BNP 对全因死亡率的影响,对生存率进行分析。

1.5 统计学处理 用 Kaplan-Meier 分析法分析生存率,绘制生存曲线,各组之间死亡率比较采用 Log-Rank 检验,各变量与死亡率之间的关系用 COX 回归分析法进行多因素分析,所有分析方法均采用 SAS8.2 软件。

2 结果

2.1 随访结果 在 275 例入选患者中,有 2 例失访,因此最后入选 273 例患者(男 138 例,女 135 例),各组之间性别、年龄无明显差异。在随访 2 年期间,共死亡 42 例患者,心源性死亡 25 例,非心源性死亡 17 例。第一组死亡 6 例(4.9%),第二组死亡 16 例(15.4%),第三组死亡 20 例(43.5%)(表 1)。心源性死亡原因主要是心力衰竭、心肌梗死、心律失常;非心源性死亡原因主要是感染、消化道出血、肾功能衰竭等。

2.2 平均生存时间及生存率 随着 BNP 的增高,患者的生存时间越短,24 个月的生存率越低(表 1),死亡率逐渐增高(图 1),三组比较 $\chi^2=43.73$, $P=0.0001$,各组死亡率有显著统计学意义。

表 1 平均生存时间及生存率

BNP 组别 (ng/L)	死亡例数	平均生存时间 (月)	24 个月生存率
0~100	6	23.20	0.951
101~1000	16	21.16	0.846
>1000	20	15.63	0.565

2.3 年龄、BNP、左心室射血分数(LVEF)对生存影响的多因素分析 LVEF 值对生存的影响无明显统计学意义,年龄和 BNP 有统计学意义。在有年龄和 LVEF 值的影响时,相对于 BNP>1000ng/L,BNP 不同水平有意义,各组 BNP 对生存的危险比值均<1。相对于 BNP>1000ng/L 组,其他 BNP

水平对患者的生存时间是保护性因素。BNP 值越小,生存时间越长,死亡的危险性越低。通过 COX 回归分析说明,BNP 是影响患者预后的独立危险因素。

笔者还观察到一组 BNP>5000ng/L 的患者,因只有 12 例,没有单独统计,但这组患者的死亡率却很高,3 个月的死亡率为 50%,半年的死亡率为 58.3%,2 年的死亡率为 66.7%,随时间增长,患者生存率明显降低(图 1)。从疾病构成看,除严重的心血管疾病外,合并肾功能不全占 58.3%,贫血 58.3%,脑梗死 41.7%,肺病感染 50%,显著高于前述所有患者合并症的比例。因此,在 BNP 极高值患者多伴有感染、贫血、肾功能不全等多器官疾患。

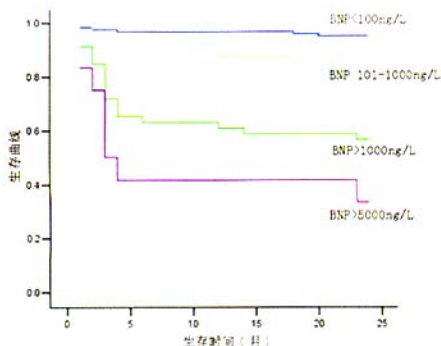


图 1 由各组 BNP 水平绘制的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

BNP 是由于心室壁的压力负荷增加和容量负荷增加时由心室心肌释放的一种神经激素^[2,3]。BNP 已被证实对心衰患者有诊断价值及预后意义,并与心衰的严重性及与 NYHA 分级有关^[4]。BNP 具有对抗钠水潴留、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统以及交感神经系统活性的作用^[4]。

已有研究表明,BNP 可以预测心脏病患者住院期间的死亡率及预后,在老年人,BNP 浓度是总死亡率增加的一个独立危险因素,是心脏病病死率及发病率增加的一个生化指标^[6,7]。在老年患者若还有白细胞升高、肌酐升高、呼吸频率增加、低血压、贫血,有其中 3 个危险因素,则院内的死亡率可达到 39%^[5,6]。在高龄老年患者,血浆中高浓度 BNP 预示着心脏病人的病死率将明显升高^[1]。

在美国心脏病学会第 52 届年会上 Gary 报告,若 BNP>5000ng/L,患者近期的预后很差,在 Weber

(下转第 417 页)

- [7] Kumor M, Rubinsztajn R, Byskiniewicz K, et al. Serum concentration of homocysteine and the risk of atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumonol Alergol Pol*, 2006, 74:117-121.
- [8] 张文莉, 王士雯, 徐斌, 等. 中国小型猪阻塞型睡眠呼吸暂停模型的建立. *中国比较医学杂志*, 2004, 14: 286-289.
- [9] Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest*, 1996, 98:5-7.
- [10] Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ, et al. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem*, 1997, 272:17012-17017.
- [11] Ip MSM, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162:2166-2171.
- [12] Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure—possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J*, 2005, 69:221-226.
- [13] Itzhaki S, Lavie L, Pillar G, et al. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia. *Sleep*, 2005, 28:594-600.
- [14] Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep*, 1993, 16: S15-S22.
- [15] Schultz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162: 566-570.

(上接第 410 页)

的研究中;BNP>5000ng/L,则在出院后的 3 个月中死亡风险>60%。

在笔者的研究中,发现随着 BNP 水平的增加,死亡率明显增加,并且在 BNP>5000ng/L 后,在半年及 2 年的死亡率明显增加,2 年时死亡率>60%,结果同时证明,BNP 是影响生存率的一个独立危险因素,不受年龄和 LVEF 值的影响,其水平与死亡率明确相关,同 Ueda 和 Wallon 等^[5,7]的研究相似。

在本研究中,另有一显著的特点是 BNP>5000ng/L 的患者在近期及远期较其他住院患者死亡率显著升高,考虑其原因:(1)高龄;(2)病情重;(3)病情复杂;大多有多器官功能衰竭,多种疾病并存;(4)终末期患者。

本研究提示,血浆 BNP 浓度是死亡危险性增加的一个生化指标,BNP 是影响患者预后的一个独立危险因素。

参考文献

- [1] Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 1587-1593.
- [2] Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy: evidence for BNP as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest*, 1995, 96:1280-1287.
- [3] Maeda K, Takayoshi T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*, 1998, 135:825-832.
- [4] Abraham WT, Lows BD, Ferguson DA, et al. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail*, 1998, 4:37-44.
- [5] Kellett J. Prediction of in-hospital mortality by brain natriuretic peptide levels and other independent variables in acutely ill patients with suspected heart disease. *Can J Cardiol*, 2004, 20:686-690.
- [6] Ueda R, Yokouchi M, Suzuki T, et al. Prognostic value of high plasma brain natriuretic peptide concentrations in very elderly persons. *Am J Med*, 2003, 114:266-270.
- [7] Wallen T, Landahl S, Hedner T, et al. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart*, 1997, 77:264-267.