

· 临床研究 ·

限制性心肌病患者血浆 B 型利尿肽水平影响因素分析

田 庄^{1*}, 方理刚¹, 孙荣亮², 曾 勇¹, 姜秀春¹, 方 全¹(¹中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内科, 北京 100730; ²宁夏回族自治区人民医院内科, 银川 750021)

【摘 要】 目的 探讨在限制性心肌病(RCM)患者中血浆 B 型利尿肽(BNP)的影响因素。方法 入选 20 例经过组织活检确诊为 RCM 的患者。将临床、超声心动图和右心导管指标与血浆 BNP 水平进行相关性分析。结果 RCM 患者血浆 BNP 水平为(792.3 ± 1045.9) ng/L。相关性分析显示 BNP 与年龄、性别、心功能分级和药物治疗无显著相关; 而与超声心动图左心室舒张功能指标, 即二尖瓣血流峰值速度 E/A 比值($r = 0.46$)、二尖瓣 E 峰减速时间($r = -0.59$)、等容舒张时间($r = -0.45$)、组织多普勒成像二尖瓣环舒张早期速度(E')峰值($r = -0.45$)和 E/E'比值($r = 0.86$) 有显著相关性($P < 0.05$)。BNP 与右心导管测定的右心房压力($r = 0.45$)、右心室舒张末压力($r = 0.56$)和肺动脉楔压($r = 0.46$) 显著相关($P < 0.05$)。多因素回归分析显示二尖瓣 E/E'是 BNP 唯一的独立相关因素($\beta = 0.69, P < 0.05$)。结论 RCM 患者血浆 BNP 水平升高, 而且与多普勒超声心动图的左心室舒张功能指标以及右心导管测定的右心室舒张压力显著相关。

【关键词】 超声心动描记术; 利钠肽; 脑; 心肌病, 限制性; 心脏导管插入术

【中图分类号】 R542.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2011)02-0139-04

Factors influencing plasma brain natriuretic peptide in patients with restrictive cardiomyopathy

TIAN Zhuang^{1*}, FANG Ligang¹, SUN Rongliang², CENG Yong¹, JIANG Xiuqing¹, FANG Quan¹(¹Department of Cardiology, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Peking Union Hospital, Beijing 100730, China; ²Department of Cardiology, Ningxia People's Hospital, Yinchuan 750021, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the factors influencing plasma brain natriuretic peptide (BNP) in patients with restrictive cardiomyopathy (RCM). **Methods** Twenty RCM patients diagnosed by biopsy were enrolled. Clinical features, echocardiograph and right heart catheter data were collected in all patients. The plasma BNP levels were determined. The associations between plasma BNP levels and the collected data were analyzed. **Results** Plasma BNP level was elevated to (792.3 ± 1045.9) ng/L in RCM patients. There was no association of BNP with age, gender, NYHA class, and medications in RCM patients. Plasma BNP level was correlated significantly ($P < 0.05$) with echocardiographic parameters, including transmitral E/A ratio ($r = 0.46$), E-wave deceleration time ($r = -0.59$), isovolumic relaxation time ($r = -0.45$), mitral annular lateral early diastolic velocity (E') on tissue Doppler imaging ($r = -0.45$) and E/E' ratio ($r = 0.86$). BNP levels were correlated significantly ($P < 0.05$) with right atrial pressure ($r = 0.45$), right ventricular diastolic pressure ($r = 0.56$) and pulmonary capillary wedge pressure ($r = 0.46$) detected by right heart catheterization ($P < 0.05$). Multivariate regression analysis showed that BNP was correlated independently with mitral E/E' ratio ($\beta = 0.69, P < 0.05$). **Conclusion** In RCM patients, plasma BNP levels are elevated and correlated with left ventricular diastolic function indices determined by Doppler echocardiographic signs and diastolic pressure determined by right heart catheterization.

【Key words】 echocardiography; brain natriuretic peptide; restrictive cardiomyopathy; heart catheterization

限制性心肌病(restrictive cardiomyopathy, RCM)是较少见的一类心肌疾病, 主要表现为心室舒张功能异常^[1]。超声心动图、特别是组织多普勒, 目前已经被广泛应用于评价左心室的舒张功能^[2,3]。B 型利尿肽(B type or brain natriuretic peptide, BNP)是由心室分泌的一种神经内分泌激素, 可以反映心室的收缩功能和舒张功能不全^[4]。本研究评价在 RCM 患者中, 血浆 BNP

水平与临床、多普勒超声心动图以及右心导管测定的血流动力学指标之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

2007 年 5 月至 2009 年 10 月间北京协和医院收治的 20 例诊断为 RCM 的患者。RCM 的诊断依据

WHO 制定的标准。排除标准: (1) 经开胸手术证实为缩窄性心包炎; (2) 未行开胸探查, 但影像学检查显示不能除外缩窄性心包炎; (3) 左心室壁明显增厚(大于 15 mm); (4) 同时存在明显瓣膜病变、长期高血压、糖尿病、甲状腺功能亢进等疾病。

入院后所有患者均进行详细的病史询问、体格检查, 并完成实验室、超声心动图和右心漂浮导管检查。本研究通过我院伦理委员会批准并获得患者知情同意。

1.2 右心漂浮导管检查

患者心功能在 NYHA 级以上时进行此检查。患者仰卧位, 采取右侧颈内静脉路径进行穿刺、放置鞘管, 之后将 Swan-Ganz 漂浮导管(Arrow 公司, 美国)放入鞘管内并依次进入右心房、右心室、肺动脉直至出现正确的肺动脉楔压图形, 记录以上的压力, 采用注射 0℃生理盐水的热稀释法测定心排血量, 经体表面积校正后为心指数。

1.3 超声心动图检查

在进行右心漂浮导管前后 24 h 内进行经胸超声心动图检查, 采用仪器为 Vivid 7(GE 公司, 美国)。M 型测定左心室舒张末期内径、室间隔厚度、左心室后壁厚度和射血分数, 取 3 个连续心动周期的平均值。于心尖四腔切面测量心房的上下径和左右径。多普勒二尖瓣流入道血流频谱于心尖四腔切面进行, 测量舒张早期(E)和晚期(A)峰值速度、E/A 比值, E 峰减速时间以及等容舒张时间。于心尖四腔切面进行组织多普勒成像, 测量左心室侧壁二尖瓣环纵轴的舒张早期(E')峰值速度并计算 E/E'。

1.4 BNP 测定

经静脉采取 2 ml 血液放置于 EDTA 抗凝管中, 4 h 内进行测定。采用免疫夹心 Triage BNP 法测定(Biosite® Diagnostics, San Diego, 美国), 能够测定的范围为 5~5000 ng/L, 正常范围为 0~100 ng/L。BNP 测定距右心漂浮导管检查时间平均为 3 d, 这之间患者的治疗和病情无明显变化。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用线性回归方法进行各指标与 BNP 相关性分析, 单因素分析与 BNP 有显著相关的因素再进行多参数回归分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

20 例患者男性 14 例, 女性 6 例; 年龄 17~62 岁, 平均(48 ± 13)岁; 自出现症状至就诊平均时间为(13.3 ±

15.2)个月。入院时患者心功能(NYHA)分级 级 6 例, 级 10 例, 级 4 例。临床有左心功能不全和(或)右心功能不全的表现, 包括气短(20/20)、下肢水肿(18/20)、端坐呼吸(4/20)以及晕厥(4/20)。入院时血压平均为 104/70 mmHg, 心率 89 次/min。这些患者最终经组织活检(包括心内膜心肌、直肠黏膜和牙龈组织)确诊为系统性淀粉样变 14 例; 嗜酸粒细胞增多症累及心脏 2 例、遗传性红细胞疾病累及心脏 1 例和特发性 RCM 3 例。患者在入院前均接受利尿剂(包括袢利尿剂和噻嗪类利尿药物)治疗, 入院后的治疗有利尿药物(20/20)、β受体阻滞剂(6/20)、血管紧张素转换酶抑制剂(3/20)和地高辛(3/20)。

2.2 超声心动图

双侧心室内径基本正常[左心室舒张末内径(44.2 ± 5.9) mm, 右心室横径 (33.5 ± 3.8) mm], 而双侧心房有扩大[左心房上下径(58.9 ± 6.8) mm, 左右径(41.9 ± 6.2) mm, 右心房上下径(51.9 ± 8.0) mm, 左右径(40.3 ± 7.2) mm]; 室间隔[(11.3 ± 3.1) mm]和左心室后壁[(11.3 ± 3.4) mm]均有轻度增厚, 左心室收缩功能基本正常或轻度减低[射血分数(53.2 ± 12.1)%]; 充盈功能都有受损: 二尖瓣血流频谱 E/A 比值 > 2(2.2 ± 1.3), E 峰减速时间 < 160 ms[(90.7 ± 21.6) ms], 等容舒张时间 < 90 ms [(85.7 ± 20.9) ms], 组织多普勒二尖瓣环 E' 峰值速度 < 6 cm/s[(5.6 ± 1.4) cm/s], 而 E/E' 大于 15[(15.4 ± 4.7)]。

2.3 右心漂浮导管

提示右心房[(16.1 ± 5.9) mmHg]、右心室舒张末压力[(15.3 ± 6.2) mmHg]和肺动脉楔压[(24.8 ± 9.4) mmHg]均明显升高而心排血量[(3.8 ± 0.9) L/min]和心指数[(2.3 ± 0.5) L/(min · m²)]轻度减低。

2.4 血浆 BNP 水平相关因素分析

20 例患者的血浆 BNP 测定结果为(792.3 ± 1045.9) ng/L, 范围为 141~5000 ng/L。20 例患者的血浆 BNP 与临床、超声心动图以及右心导管指标进行线性回归分析, 结果显示与血清肌酐、超声心动图二尖瓣 E 峰减速时间、等容舒张时间、E/A 比值、二尖瓣环 E'和 E/E' 以及右心导管测定的右心房、右心室舒张末压力和肺动脉楔压有显著相关性, 而与年龄、性别、心功能分级、是否为淀粉样变性和治疗药物等无显著相关。多参数线性回归分析显示仅二尖瓣 E/E' 与 BNP 水平独立相关(表 1)。

3 讨论

WHO 将心肌病定义为伴有心脏功能不全的心肌疾病, RCM 是最少见的一类心肌病, 由于心肌僵硬增加, 导致心室内舒张压力升高、心室充盈受损, 容积

和收缩功能通常正常^[1]。因此 RCM 主要表现为心室舒张功能异常。评价心室充盈功能最佳方法是有创测定心室充盈压力和压力-容量关系;也可以采用超声心动图或者测定某些生化指标进行评价^[2-4]。

表 1 血浆 BNP 水平相关性分析

变量	单因素分析 <i>r</i> 值	多因素分析 β 值
年龄	0.01	—
性别	-0.42	—
心功能分级	0.36	—
淀粉样变性	-0.08	—
血清肌酐	0.68*	0.19
β -受体阻滞剂	0.08	—
地高辛	-0.01	—
血管紧张素转换酶抑制剂	0.01	—
左心室舒张末内径	-0.01	—
左心室射血分数	-0.14	—
室间隔厚度	0.73	—
左心室后壁厚度	0.74	—
右心室横径	0.02	—
二尖瓣 E/A	0.46*	0.23
二尖瓣 E 峰减速时间	-0.59*	-0.04
等容舒张时间	-0.45*	-0.01
二尖瓣环 E'	-0.45*	-0.08
二尖瓣 E/E'	0.86*	0.69*
右心房压力	0.45*	-0.18
右心室舒张末压力	0.56**	0.20
右心室收缩压力	0.22	—
肺动脉楔压	0.46*	-0.15
心脏指数	0.35	—

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

BNP 是由 32 个氨基酸残基组成的多肽,它主要由心室的心肌细胞分泌,与心室的容量负荷和压力负荷密切相关。当心室负荷与室壁张力增高时,BNP 分泌就会增加。血浆 BNP 水平升高大致与左心室功能不全的程度相关,无论是临床表现还是血流动力学指标的程度。在正常人群中,多种因素会影响 BNP 的水平,包括年龄、性别、肥胖以及肾脏功能^[4]。有研究显示,心肌肥厚、心肌僵硬度增加或浸润性疾病会导致心室室壁张力增加,临床上会出现舒张性心力衰竭,血浆 BNP 水平会升高,介于收缩性心力衰竭和无心力衰竭之间^[5-8]。在肥厚型心肌病患者中,血浆 BNP 水平轻度升高为 (187 ± 192) ng/L,单因素相关性分析显示与年龄、心室壁厚度、左心室流出道压力阶差以及左心室舒张功能的超声心动图指标(二尖瓣 E/A 和 E/E')相关,多因素相关性分析显示 E/E'和左心室壁最大厚度与 BNP 有独立相关性^[5]。在高血压患者中,出现超声心动图舒张功能指标异常组的血浆 BNP 水平明显高于无异常组,与左心室质量指数、舒张功能指标以及血压、年龄等因素相关^[6,7]。在 RCM 患者,包括心脏淀粉样变性患者中,

血浆 BNP 水平明显升高,显著高于经导管测定、血流动力学指标相似的缩窄性心包炎患者(分别为 825.8 ng/L 和 128 ng/L);研究认为 RCM 中血浆 BNP 水平升高除与舒张功能受损相关外,心腔压力膨胀可能也导致 BNP 分泌增加^[8]。

本研究首次在 RCM 患者中探讨 BNP 与临床、右心导管压力和多普勒超声心动图心室舒张功能指标之间的相关性。本研究中的 RCM 患者均经过组织活检明确病因,并且去除可能与之混淆的疾病。这些患者出现心功能不全的症状和体征,进行超声心动图检查显示符合 RCM 的表现(心室无扩大,收缩功能基本正常,而出现心室充盈功能受损)。超声心动图通过分析二尖瓣流入道血流频谱和二尖瓣环组织多普勒指标可以评价左心室的舒张功能,并且按程度分为舒张异常、假性正常化以及限制性舒张功能减低。本研究显示 RCM 时左心室的舒张功能有不同程度的减低,而血浆 BNP 均有不同程度的升高,单因素回归分析显示 BNP 与年龄、性别、心功能以及药物治疗无明显相关,而与血清肌酐和超声心动图二尖瓣等容舒张时间、E 峰减速时间、E/A 比值、二尖瓣环 E'和 E/E'指标有显著相关性,这与既往的研究结果相似;超声心动图能够比临床心功能分级更好的评价心室舒张功能。在 RCM 患者中,右心导管测定的血流动力学指标也主要表现为心室舒张功能受限,即右心房压力和右心室舒张末压力超过 7 mmHg,肺动脉楔压超过 12 mmHg,心室的排血量可以有轻度的减低^[5]。而在瓣膜病、缺血性心肌病和充血性心肌病患者中进行 BNP 与右心导管测定的血流动力学指标的研究显示 BNP 与右心房压力、肺动脉楔压以及心排量显著相关^[9]。本研究中心室漂浮导管结果符合 RCM 的血流动力学特征,线性回归分析显示与既往研究相似,在 RCM 患者中 BNP 水平与左心室收缩功能无关,而与室壁张力和心室的舒张功能相关。

本研究的不足之处:(1)采用右心室压力指标进行相关性分析,而在 RCM,左心室受累可能会更严重,采用左心室压力指标可能更佳。(2)超声心动图、右心导管和 BNP 测定非同时进行,虽然间隔期间药物治疗和患者病情无明显变化,但是可能一些未知因素会影响这些指标之间相关性的分析。(3)虽然可以进行统计学分析,但样本量偏小。

本研究显示 RCM 患者主要存在舒张功能的减低。患者血浆 BNP 水平有明显升高,而且与超声心动图的舒张功能指标以及右心导管中心室舒张末压力有相关性。超声心动图的二尖瓣 E/E'是 BNP 唯一的独立预测指标。

【参考文献】

- [1] Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy[J]. Curr Opin Cardiol, 2009, 24(3): 214-220.
- [2] Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30(1): 8-18.
- [3] Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, *et al.* Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study [J]. Circulation, 2000, 102(15): 1788-1794.
- [4] Burke MA, Cotts WG. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions[J]. Heart Fail Rev, 2007, 12(1): 23-36.
- [5] Kaski JP, Tomé-Esteban MT, Mead-Regan S, *et al.* B-type natriuretic peptide predicts disease severity in children with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Heart, 2008, 94(10): 1307-1311.
- [6] Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-Type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function[J]. Am J Cardiol, 2003, 92(12): 1434-1438.
- [7] 高枫, 苏伟, 龚少愚, 等. B 型利钠肽和 Tei 指数在高血压早期左心室舒张功能不全诊断中的意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(10), 747-749.
- [8] Leya F, Arab D, Joyal D, *et al.* The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(11): 1900-1902.
- [9] Richards AM, Crozier IG, Yandle TG, *et al.* Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease[J]. Br Heart J, 1993, 69(5): 414-417.

(上接 138 页)

手术,不必过分强调扩大根治术^[3],尤其避免三切口手术,缩短手术时间,减轻手术创伤,减少心肺功能损伤。术中可将胃缝成管状置于食管床中,以利于肺的充分扩张,减少肺功能损害^[4]。心肺功能过差的患者应尽量避免开胸,对不能耐受开胸的超高龄患者可选择胸腔镜及纵隔镜下食管癌或者贲门癌切除术,手术效果良好^[5]。食管下段癌或贲门癌患者如心肺功能太差,也可选择经腹切口行肿瘤切除术。我们对 5 例心肺功能差、不能耐受开胸手术的超高龄患者(2 例食管下段癌和 3 例贲门癌)施行了经腹肿瘤根治术,近期效果良好。

超高龄食管癌、贲门癌患者常伴有营养不良及肺部疾病,术前应加强营养支持,纠正水电解质紊乱,提高对麻醉和手术的耐受性,术前戒烟,治疗原有的肺部疾病,加强呼吸功能锻炼,指导患者掌握有效的咳嗽、咳痰方法。本组 2 例合并慢性阻塞性肺病患者便是在内科准备 2 周后再转外科手术;合并高血压、冠心病者,合理降压,使用心肌营养药物,增加心功能储备,纠正心律失常;合并糖尿病者,控制空腹血糖在 8.0~10.0 mmol/L 以内,以利术后机体恢复。

术中采用双腔气管插管(经腹手术时可插单腔管),单腔通气,出现低氧状态时,改为双侧通气;我们术中常规间隔 20~30 min 双侧通气 1 次,以便充分地保护肺脏,降低术后低氧血症的发生率。麻醉中及时吸痰,保持呼吸道通畅,充分给氧,及时发现和处理心律失常、心肌缺血、明显的血压波动。操作轻柔,应尽量减少对术侧肺及心脏的挤压,避免术后肺水肿,诱发呼吸衰竭及心律失常;避免损伤重要脏器,止血彻底,尽可能减少出血和输血,有利于患者术后恢复;采用机械吻合以缩短手术时间,降低术后吻合口瘘及吻合口狭窄的发生率^[6]。

超高龄食管癌、贲门癌患者术后一旦出现并发症,常常危及生命,故术后并发症的防治尤为重要。手术后应

防止患者发生呼吸道并发症,一旦出现呼吸衰竭征象者,应尽早使用人工呼吸机以加强气体交换。必要时监测中心静脉压,以防输液不当导致心力衰竭及肺水肿。对合并糖尿病患者每日以微量泵调控胰岛素用量,有效地控制血糖在适当的范围内。术后早期加强肠内和肠外营养支持对于提高机体免疫力、纠正负氮平衡、防治感染、促进吻合口及切口愈合均有十分重要的意义。鼓励下肢运动,预防深静脉血栓。通过上述措施可以降低超高龄食管癌、贲门癌患者术后并发症的发生率及死亡率。本组 4 例出现肺部并发症,均治愈,无死亡病例,临床效果良好。

虽然超高龄食管癌、贲门癌患者围手术期处理比较复杂、手术风险大,但只要处理得当,绝大多数患者可耐受手术并成功度过手术期。

【参考文献】

- [1] 吴锦良,吴坚,章镜平,等. 70 岁以上高龄食管贲门癌 96 例临床分析[J]. 临床消化病杂志, 1994, 6(1): 29-30.
- [2] 张汝刚. 当今食管癌的若干问题[J]. 医师进修杂志, 2005, 28(4): 13-14.
- [3] 乌立晖,徐志飞,赵学维,等. 高龄低肺功能食管、贲门癌患者的外科治疗[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2005, 12(4): 293-294.
- [4] 邵令方,王其璋. 新编食管外科学[M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 2002: 629-668.
- [5] 王中林,张雷,陆一民. 电视胸腔镜在早期食管癌手术中的应用[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2007, 23(2): 138-140.
- [6] 孙玉鹗,于长海,戴为民. 机械吻合在食管外科中的应用: 1065 例经验总结[J]. 中华胸心血管外科杂志, 1996, 12(1): 20-21.