

· 临床研究 ·

血浆脑钠肽及去甲肾上腺素对老年急性心力衰竭患者的预后评估

范新丽¹, 秦 俭^{1*}, 吴燕川², 邢绣荣¹(首都医科大学宣武医院:¹急诊科,²中心实验室, 北京 100053)

【摘要】目的 探讨老年急性心力衰竭患者血浆脑钠肽(BNP)和去甲肾上腺素(NE)的动态变化,研究二者对预后的判断价值。**方法** 对117例老年急性心力衰竭患者分别于入院时、入院第3天、出院时抽血测定血浆BNP和NE浓度,分析患者血浆BNP和NE浓度的变化,出院后随访3个月心脏病意外事件的发生情况。使用ROC曲线分析出院前血浆BNP及NE水平对事件发生的预测能力。**结果** 老年急性心力衰竭患者血浆BNP和NE水平在心力衰竭治疗后第3日均明显下降[BNP: (781±580) vs (1368±939) ng/L; NE: 163 (109, 281) vs 295 (174, 509) ng/L; $P < 0.05$],但之后BNP变化不明显,NE持续下降($P < 0.05$);出院前血浆BNP和NE浓度与患者预后相关,事件组出院前BNP和NE浓度均高于非事件组($P < 0.05$)。BNP的ROC曲线下面积为0.721,NE为0.739,二者对事件发生的预测准确性中等,NE略优于BNP。慢性心力衰竭急性失代偿组事件发生率及死亡率均显著高于急性心力衰竭组($P=0.008$, $P=0.035$)。**结论** 出院前血浆BNP和NE水平对老年急性心力衰竭患者的预后具有预测作用,NE略优于BNP;慢性心力衰竭急性失代偿患者血浆BNP及NE水平均显著高于急性心力衰竭患者,且具有更高的事件发生率和死亡率。

【关键词】 急性心力衰竭; 脑钠肽; 去甲肾上腺素; 预后**【中图分类号】** R 541.6**【文献标识码】** A**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00050

Plasma brain natriuretic peptide and norepinephrine levels for predicting the prognosis of acute heart failure in elderly patients

FAN Xinli¹, QIN Jian^{1*}, WU Yanchuan², XING Xiurong¹(¹Department of Emergency, ²Central Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Objective To observe the changes of plasma brain natriuretic peptide(BNP) and norepinephrine(NE) levels in elderly patients with acute heart failure(AHF), and evaluate their roles to predict the prognosis. **Methods** Totally 117 elderly patients with AHF were enrolled. The plasma levels of BNP and NE were determined at admission, the third day and discharge respectively. All patients were followed up for three months to evaluate the cardiac events after discharge. Receiver operation characteristic(ROC) curves were used to analyze the abilities of plasma BNP and NE levels to predict the prognosis of the patients. **Results** Plasma BNP and NE levels markedly decreased on the third day in all patients [BNP: (781±580) vs (1368±939)ng/L; NE: 163(109,281) vs 295(174,509)ng/L; $P < 0.05$]. Plasma NE level decreased subsequently ($P < 0.05$). Before discharge, plasma levels of BNP and NE were correlated to patients' prognosis. Plasma levels of BNP and NE were significantly higher in event group than in non-event group($P < 0.05$). Area under ROC curves was 0.721 for BNP and 0.739 for NE respectively. Plasma BNP and NE levels had moderate accuracy to predict cardiac events after discharge. Plasma NE level had better accuracy than plasma BNP level. The incidence of cardiac events and mortality were higher in decompensated congestive heart failure(CHF) patients than in AHF patients($P=0.008$, $P=0.035$). **Conclusion** The plasma levels of BNP and NE before discharge are predictive of prognosis of elderly patients with AHF. NE has better accuracy than BNP. Decompensated CHF patients have higher plasma levels of BNP and NE, and higher incidence of cardiac events than AHF patients.

【Key words】 acute heart failure; brain natriuretic peptide; norepinephrine; prognosis

心力衰竭是当前社会导致住院和死亡的最重要的疾病之一。在欧洲,症状性心力衰竭每年的发病率达到0.4%~2.0%,并且随着年龄的增长其患病率也迅速增长^[1]。在我国,成年人心力衰竭的患

病率是0.9%,其中65~74岁的老人心力衰竭患病率达到1.3%,可见,随着年龄增高,心力衰竭的患病率显著上升^[2]。在急性心力衰竭中,血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和去甲肾上腺素

(norepinephrine, NE) 的变化是体液因子中敏感指标, 已被广泛研究和讨论。本研究主要针对急诊科重症监护室(emergency intensive care unit, EICU)患急性心力衰竭的老年人, 这部分人群往往合并感染、糖尿病、高血压、肾功能衰竭等多种疾病, 通过监测血浆 BNP 和 NE 水平的动态变化及其对预后的影响, 了解这部分患者的神经内分泌特点, 为临床治疗及评价预后提供初步依据。

1 对象与方法

1.1 对象

宣武医院 2010 年 3 月至 2010 年 10 月间收住急诊科病房及 ICU 的急性心力衰竭患者 117 例, 其中男 61 例, 女 56 例, 年龄 61~91 (76.9±6.9) 岁。引起心力衰竭的原发病包括缺血性心脏病 87 例、扩张型心肌病 8 例、肥厚型心肌病 6 例、风湿性心脏病 16 例。合并高血压 40 例、糖尿病 29 例、肺部感染 33 例、肾功能不全 19 例。全部患者均除外恶性肿瘤、创伤、肺栓塞、急性心包填塞等疾病。所有患者均进行正常体格检查, 做心电图、胸部平片、心脏彩色超声多普勒检查。由至少两位副主任医师根据患者病史、症状和体征、胸片、心脏彩色超声多普勒及治疗情况做出急性心力衰竭的诊断。

1.2 血浆 BNP 和 NE 的测定

全部患者均于入院即刻、入院第 3 天和出院前抽取静脉血, 测定血浆 BNP 和 NE 浓度。用美国 Biosite 公司干式快速定量 Triage BNP 心力衰竭诊断仪, 采用荧光免疫快速测定法测定血浆 BNP 浓度。采用高压液相色谱-电化学法测定血浆 NE 浓度: 将 3ml 全血置于抗凝管中, 3000 r/min 离心 10 min 分离血浆, 离心后取 1ml 上清液, 加入 10μl 5%Na₂S₂O₃ 溶液, 混匀, 放入-20℃冰箱中冰冻保存, 批量测定。测定时, 将标本在室温中融化, 经 Tris·HCl, HClO₄, Al₂O₃ 等试剂萃取后, 使用美国安捷伦公司高压液相色谱仪测定。

1.3 资料收集

采集并记录患者临床资料, 3 个月后进行随访,

详细询问病情及其发展过程, 全面记录是否发生心脏意外事件, 包括因心血管事件再住院及死亡。

1.4 统计学处理

使用 SPSS11.5 软件包进行统计学分析。计量资料符合正态分布用均数±标准差表示, 多组资料比较使用方差分析(ANOVA), 两组资料比较用 *t* 检验; 不符合正态分布用 M(P25, P75) 表示, 组间比较使用秩和检验。用诊断性试验的分析方法评价血浆 BNP 和 NE 浓度对急性心力衰竭患者预后的预测值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BNP 及 NE 水平动态变化

117 例患者平均住院日 13.17d。在入院 3d 后经抗心力衰竭治疗, BNP 水平有明显下降(*P*=0.000), 但随后未再有明显变化, 出院前 BNP 水平与第 3 天比较差异无统计学意义(*P*=0.923); 经治疗后, NE 水平明显下降, 入院即刻与第 3d、第 3d 与出院前比较差异均有统计学意义(*P*=0.005, *P*=0.024; 表 1)。54 例患者出院前血浆 BNP 水平较第 3d 时升高, 其事件发生率为 76.2%, 63 例患者出院前血浆 BNP 水平较第 3d 降低, 其事件发生率为 46.7%, 前者事件发生率明显高于后者(*P*=0.035)。

表 1 117 例患者不同时期 BNP 与 NE 水平
Table 1 BNP and NE levels of 117 patients at different time points
(*n*=117, ng/L)

时间点	BNP ($\bar{x} \pm s$)	NE[M(P25, P75)]
入院即刻	1368 ± 939	295(174, 509)
入院第 3d	781 ± 580**	163(109, 281)**
出院前	792 ± 533**	104(43, 201.3)***

注: BNP: 脑钠肽; NE: 去甲肾上腺素。与入院即刻比较, ***P* < 0.01; 与入院第 3d 比较, **P* < 0.05

2.2 血浆 BNP 和 NE 浓度与心脏意外事件的关系

117 例患者随访 3 个月, 其中死亡 45 例, 因心血管事件再次住院 31 例, 未发生意外事件 41 例。事件组与非事件组比较, 入院时及第 3d 两组间血浆 BNP 与 NE 水平无明显差异(*P* > 0.05), 而在出院前出现显著性差异(*P* < 0.05; 表 2, 表 3)。

表 2 非事件组与事件组血浆 BNP 水平比较
Table 2 Comparison of BNP level between non-event group and event group
($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	入院即刻	入院第 3d	出院前
非事件组	41	1218 ± 896	626 ± 496	559 ± 512
事件组	76	1440 ± 878	937 ± 727	986 ± 879*

注: 与非事件组比较, **P* < 0.05

2.3 血浆 BNP 和 NE 对急性心力衰竭患者预后的预测价值

由结果 2.2 可见, 仅出院前血浆 BNP 与 NE 水平与患者预后相关。使用 ROC 曲线分析出院前血浆 BNP 及 NE 水平对事件发生的预测能力, BNP 的曲线下面积为 0.721, NE 为 0.739, 二者对事件发生的预测准确性中等, NE 略优于 BNP。

2.4 慢性心力衰竭急性失代偿与急性心力衰竭的比较

在 117 例患者中, 慢性心力衰竭急性失代偿 76

例, 急性心力衰竭 41 例, 两组间年龄、性别无统计学差异。在慢性心力衰竭急性失代偿患者中, 发生事件 58 例 (76.3%), 急性心力衰竭患者中, 发生事件 18 例 (43.9%), 二者间差异有统计学意义 ($P=0.008$); 慢性心力衰竭急性失代偿患者中, 死亡 35 例 (46.1%), 急性心力衰竭患者中, 死亡 10 例 (24.4%), 二者间差异有统计学意义 ($P=0.035$)。两组间 3 次 BNP 水平有显著性差异, 出院前 NE 水平有显著性差异 (表 4, 表 5)。

表 3 非事件组与事件组血浆 NE 水平比较
Table 3 Comparison of NE level between non-event group and event group

组别	<i>n</i>	入院即刻	入院第 3 天	出院前
非事件组	41	228(125,522)	144(80,246)	50(37,146)
事件组	76	295(235,452)	199(142,312)	182(85,420)*

注: 与非事件组比较, * $P<0.05$

表 4 慢性心力衰竭急性失代偿组与急性心力衰竭组血浆 BNP 水平比较
Table 4 Comparison of BNP levels between acute decompensated CHF group and AHF group

组别	<i>n</i>	入院即刻	入院第 3 天	出院前
慢性心力衰竭急性失代偿组	76	1615 ± 919	1013 ± 668	1122 ± 1014
急性心力衰竭组	41	919 ± 662**	546 ± 468*	304 ± 241**

注: 与慢性心力衰竭急性失代偿组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表 5 慢性心力衰竭急性失代偿组与急性心力衰竭组血浆 NE 水平比较
Table 5 Comparison of NE levels between acute decompensated CHF group and AHF group

组别	<i>n</i>	入院即刻	入院第 3 天	出院前
慢性心力衰竭急性失代偿组	76	296(208, 532)	220(150, 470)	179(44, 426)
急性心力衰竭组	41	242(174, 313)	142(79, 203)	92(41, 148)*

注: 与慢性心力衰竭急性失代偿组比较, * $P<0.05$

3 讨论

在急性心力衰竭时, 心房及心室压力和紧张性增加促使心肌细胞释放 BNP, 其他神经内分泌因素, 如内皮素-1 等通过旁分泌和自分泌的方式也能调节 BNP 生成。学者们发现, 当 BNP 截点为 100ng/L 时, 诊断心力衰竭的阳性预测值 (特异性) 为 80%, 而 BNP < 80ng/L 时, 诊断心力衰竭的阴性预测值 (敏感性) 可达 98%^[3]。血浆 BNP 水平的升高与患者 6 个月内的死亡、再住院率有关^[4], 提示 BNP 对患者的预后具有预测作用。Kazanegra 等^[5]研究证实, BNP 水平是终点事件及 30d 内再住院较好的单变量预测因子, 而住院期间 BNP 的改变程度对终点事件的预测更为显著, 最后一次 BNP 的测定为准确预测终点事件的单变量。Cheng 等^[6]研究也认为, 患者住院期间 BNP 的改变可以很好地预测预后, 最后的 BNP 水平与终点事件密切相关。人们发现, 急性心力衰竭时, 交感神经系统兴奋, 过多的儿茶酚胺直接作用于

心肌, 可造成心肌受损, 并诱导心室重塑。近年来在心力衰竭治疗中格外受到重视的 β -受体阻滞剂的重要作用之一就是抑制交感神经兴奋, 从而抑制心室重塑。大量研究已经证实, 在心力衰竭时, 血浆去甲肾上腺素浓度明显升高, 并且与患者预后相关^[7]。缬沙坦心力衰竭试验 (Valsartan Heart Failure Trial, Val-HeFT) 研究中也肯定了这两种神经内分泌因子对判断心力衰竭患者预后的作用, 并且 BNP 显示出对再发病和死亡的预测较 NE 更为敏感^[7]。

在本研究中, 入院时和第 3d 血浆 BNP 和 NE 水平在事件组与非事件组之间并无显著性差异, 而在出院时所测得的血浆 BNP 和 NE 水平事件组明显高于非事件组, 并且在研究过程中, 血浆 BNP 水平持续下降的患者 3 个月内事件发生率明显减低, 说明最后一次血浆 BNP 和 NE 水平对预后具有预测价值, 并且住院期间血浆 BNP 水平的变化对于预后的预测也很重要, 这与文献报道相符^[5,6]。可能是因为相对于 BNP 和 NE 水平升高的患者, BNP 和 NE 水平

的下降提示心力衰竭患者体内神经内分泌调整的改善, 从而对近期和远期的预后产生影响^[5]。然而在本研究中, 二者对事件发生及死亡预测具有相似的准确性, 与文献报道不同^[7]。我们考虑, 由于老年患者往往合并有多器官疾病, 而 BNP 相对于 NE 对心脏疾病的特异性较高, 故对于老年患者, NE 更能够全面的反应其整体状况, 故此时可将二者结合来评价患者的状态及预后, 可能会取得更好的效果。

在本研究中, 患者 3 个月死亡率及事件率极高 (死亡率 38.5%, 事件率 65%), 考虑与患者高龄、病情危重 (来院时 BNP 及 NE 显著升高) 有关, 且与该研究中慢性心力衰竭急性失代偿与急性心力衰竭的构成比例有关。临床上急性心力衰竭包括新出现的急性心力衰竭 (既往无慢性心功能不全病史) 和慢性心力衰竭急性失代偿, 二者在急性发作时的治疗原则基本一致。芬兰急性心力衰竭研究 (Finnish Acute Heart Failure Study, FINN-AKVA)^[8]首次对新发急性心力衰竭与慢性心力衰竭急性失代偿进行比较, 发现新发急性心力衰竭患者 1 年病死率 21.1%, 慢性心力衰竭急性失代偿患者 1 年病死率 35.5%, 两者间有显著的统计学差异 ($P=0.0005$)。在本研究中, 慢性心力衰竭急性失代偿患者 3 个月死亡率及事件率亦明显高于新发急性心力衰竭患者, 考虑其可能的原因包括: (1) 慢性心力衰竭患者在急性失代偿发病前, 体内已存在交感神经激活、肾素-血管紧张素系统激活及各种内分泌因子的释放, 已存在心肌细胞凋亡和心室重构; (2) 慢性心力衰竭急性失代偿患者较新发急性心力衰竭患者存在更多的基础疾病。故对于老年急性心力衰竭患者, 评价其是否为慢性心力衰竭急性失代偿或为新发急性心力衰竭, 对其预后的评估亦有重要的作用。

【参考文献】

- [1] Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, *et al.* EuroHeart failure survey (EHFS): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(22): 2725-2736.
- [2] 顾东风, 黄广勇, 何江, 等. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(1): 3-6.
- [3] Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, *et al.* Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent care setting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(2): 379-385.
- [4] 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[J]. *Ann Emer Med*, 2002, 39(2): 131-138.
- [5] Kazanegra R, Van Cheng BS, Garcia A, *et al.* A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study[J]. *J Cardiac Fail*, 2001, 7(1): 21-29.
- [6] Cheng VL, Krishnaswamy P, Kazanegra R, *et al.* A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted with decompensated heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(8): 392-397.
- [7] Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, *et al.* Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-HeFT)[J]. *Circulation*, 2003, 107(9):1278-1283.
- [8] Waris KS, Lassus J, Melin J, *et al.* Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(11): 3011-3017.

(编辑: 王雪萍)