

· 综 述 ·

## 氨基端B型利钠肽前体在心房颤动中临床应用的研究进展

靳宗泽, 滕宗艳\*

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年综合内科, 哈尔滨 150086)

**【摘 要】**氨基端B型利钠肽前体(NT-proBNP)是一种有效的心脏生物标志物,广泛地应用于各心血管疾病的研究中,NT-proBNP与心房颤动的关系逐渐引起人们关注,现就通过对近年来NT-proBNP与心房颤动关系的研究作一综述,以了解NT-proBNP在预测房颤发生、指导治疗及判断预后中的作用。

**【关键词】**生物标志物;氨基端B型利钠肽前体;心房颤动

**【中图分类号】** R541.7<sup>+</sup>5

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2014.00056

## Clinical application of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in atrial fibrillation: a review on the research progress

JIN Zong-Ze, TENG Zong-Yan\*

(Department of Geriatric Internal Medicine, the Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

**【Abstract】** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is an effective cardiac biomarker which has been widely applied in the research of cardiovascular diseases. Researchers have paid more and more attention to the relationship between the protein and atrial fibrillation. In this paper, we reviewed recent research progress on their relationship in order to elucidate the role of NT-proBNP in the prediction of incidence, guiding of treatment and evaluation of prognosis in atrial fibrillation.

**【Key words】** biomarkers; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; atrial fibrillation

Corresponding author: TENG Zong-Yan, E-mail: tengzongyan@163.com

心房颤动(简称:房颤)是临床上最常见的心律失常之一,房颤总的发病率为0.4%,>75岁人群可达10%,房颤时心房激动的频率达300~600次/min,心房失去有效的收缩功能,血液在心房内淤滞从而形成血栓,血栓脱落后可随血液流至全身各处,不仅影响患者生活质量,也大大提高了患者的脑卒中发生率和死亡率。而现有临床工作中缺乏关于房颤诊断、治疗及血栓危险度分层的有效生物标志物。近年来,氨基端B型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)在心力衰竭、急性冠脉综合征、急性心肌梗死、高血压病和房颤等疾病的诊断、治疗及预后等方面的作用越来越引起人们的关注。同B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)一样,NT-proBNP被认为是迄今最有影响的心脏标志物之一。本文就NT-proBNP在房颤中的临床应用研究进展作一综述。

### 1 NT-proBNP的生物学特性

1988年,日本学者Tetsuji等首次从猪脑内分离得到脑钠肽。1995年,Christchurch心脏内分泌研究小组首次报道了人类血浆中存在循环NT-proBNP。NT-proBNP是合成BNP过程中分解下来的无生物活性的氨基酸片段,BNP主要由心室肌细胞合成和分泌,心室负荷和室壁张力的改变是刺激BNP分泌的主要条件。BNP mRNA表达产物为含134个氨基酸的无活性BNP前体原(pre-pro-BNP),储存在心房或心室的心肌颗粒中。pre-pro-BNP在切去N端26个氨基酸的信号肽后,形成含108个氨基酸的BNP前体(proBNP),但并不储存于分泌颗粒,主要从心室分泌,在其分泌过程中或进入血液后被弗林(furin)蛋白酶切割为含N端76个氨基酸的N端片段(NT-proBNP)和含C端32个氨基酸的具有生物活性的BNP<sup>[1]</sup>。

虽然二者的生物学来源相同,但生物学效应和临床意义不完全相同,NT-proBNP的相对分子质量明显大于BNP,清除慢,半衰期长(NT-proBNP为120min, BNP为22min),其血浆浓度比BNP高2~10倍,表明NT-proBNP的清除率低于BNP。正常人NT-proBNP/BNP的比值为1.9~3.0:1,在心功能受损时,NT-proBNP比BNP升高更明显,两者的比值增大3.0~9.2:1,这表明NT-proBNP的辨别能力强于BNP,且NT-proBNP体外稳定性更强。因此,NT-proBNP作为心脏标志物,更能反映心功能受损的情况。

## 2 NT-proBNP的影响因素

### 2.1 年龄和性别

相关研究表明,随着年龄增长NT-proBNP的水平逐渐增高,健康女性的NT-proBNP水平要明显地高于健康男性<sup>[2,3]</sup>。NT-proBNP可以在女性生殖器官产生是一方面原因,另一方面可能是由于女性激素对基因表达的直接影响而致。

### 2.2 体质量指数

NT-proBNP水平与体质量有关,研究结果显示,NT-proBNP与体质量指数水平成反比,肥胖使NT-proBNP水平下降,肥胖者NT-proBNP水平较非肥胖者降低63%。

### 2.3 肾功能

因为NT-proBNP主要通过肾脏代谢,所以NT-proBNP水平的升高与肌酐水平升高和肾功能衰竭有关。研究表明,NT-proBNP与肾小球滤过率呈负相关,如果肾小球滤过率<60ml/min, NT-proBNP分界值(cut-off)为1200ng/L,诊断心力衰竭合并严重肾功能不全具有92%的敏感性和70%的特异性<sup>[4]</sup>。

除上述因素,血浆NT-proBNP水平还与某些药物有关,另外NT-proBNP水平与血压分级呈正相关。

## 3 NT-proBNP在房颤中的应用

### 3.1 NT-proBNP预测房颤的发生

现有研究已经证明房颤可引起NT-proBNP水平的增高<sup>[5,6]</sup>, Shelton等<sup>[7]</sup>的研究中276例持续性房颤患者的NT-proBNP浓度要高于1045例窦性心律患者,其平均浓度在800~1100ng/L。随后有研究发现持续性房颤患者中心房水平的BNP基因表达增强。其可能的机制是高频率的心房肌细胞收缩和心房本身的炎症反应。Inoue等<sup>[8]</sup>证实心房是房颤患者BNP及NT-proBNP产生的主要场所。Goetze等<sup>[9]</sup>认为,

BNP及NT-proBNP在房颤患者中来源于心房,并且NT-proBNP水平可以反映心房的功能。随着人们对NT-proBNP认识的逐渐深入,其在预测房颤发生方面的作用也逐渐引起人们的关注。

Asselbergs等<sup>[10]</sup>研究了6494例无房颤受试者,并测定其基础状态下NT-proBNP含量,在随后随访的4年里有41例受试者发生房颤,房颤患者的基础BNP水平比未发生房颤者明显升高,房颤组和非房颤组的NT-proBNP的中位值分别为62.2和35.7ng/L。两组差异具有统计学意义( $P=0.001$ ),而超过中位值80%的患者(女性97ng/L,男性60ng/L)将有2.65%的概率会发展为房颤,表明NT-proBNP可用于预测房颤,并独立于其他心血管危险因素。Wang等<sup>[11]</sup>通过对3346名无心力衰竭的患者随访5.2年的研究也得出类似结论,研究结果显示每增加NT-proBNP的对数的一个标准差,房颤发生的风险随之增加66%。Iskesen等<sup>[12]</sup>进行的一项前瞻性研究发现,通过对117例行冠状动脉搭桥术患者术前检测NT-proBNP,发现高NT-proBNP水平和术后房颤的发生呈正相关。Patton等<sup>[13]</sup>通过对以社区为基础的老年人群的研究发现升高的NT-proBNP水平预示发生房颤的危险性增高,并且NT-proBNP水平独立于其他包括超声心动图在内的危险因素。Wachter等<sup>[14]</sup>也证实NT-proBNP水平可预测急性脑梗死患者阵发性房颤的发生,但并非是独立的预测因素。研究结果显示,NT-proBNP水平大于中位数(239ng/L)的患者中有17.9%发生阵发性房颤,而NT-proBNP水平小于中位数的患者有7.4%发生阵发性房颤。

### 3.2 NT-proBNP与房颤的治疗

3.2.1 NT-proBNP与药物复律 杨曙光等<sup>[15]</sup>及詹美恩<sup>[16]</sup>的研究得出基线水平NT-proBNP对预测房颤复律后复发有一定临床价值,高水平的NT-proBNP患者复律后房颤更易复发。Magioncalda等<sup>[17]</sup>对突发房颤急诊患者检测血浆NT-proBNP,结果显示NT-proBNP<1500ng/L的患者仅给予药物即可恢复窦性心律,但NT-proBNP>4500ng/L者则使用药物很难复律。

3.2.2 NT-proBNP与电复律 NT-proBNP水平在预测房颤电复律成功与否及复律后窦性心律的维持上是存在争议的。Mollmann等<sup>[18]</sup>通过对受试者(孤立性房颤患者)持续4周的心电监测显示,当NT-proBNP>900ng/L时可显著预测持续性房颤电复律4周后窦性心律的维持状况,且认为NT-proBNP水平是房颤患者电复律成功与否的独

立预测因子。Sanna等<sup>[19]</sup>也认为NT-proBNP能够作为一个独立预测因子来预测房颤患者电复律后是否复发, 研究结果得出当NT-proBNP > 1707 ng/L时具有92%的特异性和35%的敏感性来预测6个月后房颤是否复发。然而Tveit等<sup>[20]</sup>得出相反结论表明, NT-proBNP浓度高低不能在房颤电复律前预测电复律成功与否以及电复律后窦性心律的维持。尽管如此, Patton等肯定了NT-proBNP水平预测房颤电复律后窦性心律维持的价值。近年来RE-LY研究小组关于心脏生物标志物的研究结果支持肯定了NT-proBNP对房颤的预测作用。

**3.2.3 NT-proBNP与射频消融** Hwang等<sup>[21]</sup>研究了73例行射频消融的房颤患者。通过对NT-proBNP水平的测定发现, 术后复发组NT-proBNP水平较窦性心律维持组高(602.2 vs 122.6 ng/L,  $P < 0.001$ ), 3个月后房颤复发的患者多为持续性房颤, 持续性房颤组的NT-proBNP浓度也较阵发性房颤组要高(494.3 vs 111.7 ng/L,  $P = 0.001$ )。研究还得出结论, 当NT-proBNP浓度 > 220 ng/L时可以作为独立的危险因素来预测射频消融术后房颤的复发。Solheim等<sup>[22]</sup>通过对38例行射频消融的房颤患者长期随访[平均(22 ± 5)个月]研究得出结论, 手术成功患者术后NT-proBNP水平明显下降(7.0 vs 17.5 pmol/L)。并认为NT-proBNP水平较基线水平下降 > 25%可作为射频消融成功的有效指标(特异性89%, 敏感性60%)。

**3.2.4 NT-proBNP与房颤患者血栓栓塞事件及血栓危险度分层** 除了在心力衰竭患者中NT-proBNP可作为反映心室功能障碍的指标外, 也有研究争论在房颤患者中由于房颤时心房肌细胞应力的原因NT-proBNP起源于心房, 因而NT-proBNP可以反应心房功能不全<sup>[8,9]</sup>。这非常有意义, 因为心房功能障碍是已知的房颤患者血栓形成的危险因素, 因而这可以代表一种可能的NT-proBNP与房颤患者血栓栓塞事件关系的病理生理机制。而在房颤临床危险度分层中联合应用NT-proBNP在提高风险预测方面的作用也是显而易见的。Hijazi等<sup>[23]</sup>通过对RE-LY实验小组的研究得出, NT-proBNP水平与房颤患者血栓栓塞事件相关, 并证实高水平的NT-proBNP患者有高风险的血管死亡率。虽然对已知的危险因素进行了调整, 但NT-proBNP水平位于最高四分位数的房颤患者其发生中风或全身性栓塞的危险是NT-proBNP水平正常患者的2倍, 而心血管死亡率是正常者的5倍。他们还发现NT-proBNP与CHADS2评分和CHA2-DS2-VASc评分联合在区分房颤患者血栓危险度方面都获

得了重大提高。ARISTOTLE生物标志物研究的几个小组结果也验证和扩展了上述发现, 并得出NT-proBNP水平与局部缺血性卒中及出血性卒中都有关联, 尤其是高水平NT-proBNP的房颤患者其发生缺血性卒中的危险度也随之增高。

## 4 不足及展望

BNP及NT-proBNP与心力衰竭关系的研究获得重大成果, 它将心力衰竭患者的神经内分泌激素和血流动力学两者结合起来, 为临床提供了有关心力衰竭患者诊断、治疗的重要信息, 这为NT-proBNP在房颤中的研究提供了很好的借鉴作用, 近年来随着研究的不断深入, NT-proBNP在预测房颤发生, 指导治疗, 危险分层及判断预后方面都显现出相应的价值。虽然NT-proBNP在临床应用及研究方面仍存在不足, 包括: (1) 检测方法不统一, 检测结果的正常范围及诊断范围不统一, 检测的精确度不高; (2) NT-proBNP水平受年龄、性别、体质量指数、肾功能及药物等多方面因素的影响。虽然NT-proBNP水平变化与房颤发生、发展之间的确切机制尚未明确。但NT-proBNP为未来房颤及其他心血管疾病生物学标志物的研究工作指出了方向。相信NT-proBNP在房颤机制研究及临床诊治方面将会得到越来越广泛的应用。

### 【参考文献】

- [1] Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burner JC, *et al.* Biology of the natriuretic peptides[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(3A): 3-8.
- [2] Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(5): 976-982.
- [3] Panel of China Expert Consensus of Clinical Application of NT-proBNP. China expert consensus of clinical application of NT-proBNP[J]. *Chin J Cardiovasc Res*, 2011, 9(6): 401-408. [NT-proBNP临床应用中国专家共识小组. NT-proBNP临床应用中国专家共识[J]. *中国心血管病研究*, 2011, 9(6): 401-408.]
- [4] Anwaruddin S, Llotd-Jones DM, Baggish A, *et al.* Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(1): 91-97.
- [5] Mollmaon H, Weber M, Elsasser A, *et al.* NT-proBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2008, 72(6): 921-925.
- [6] Dneicek V, Theodorovieh N, Bar-Chalm S, *et al.* Sinus

- rhythm restoration after atrial fibrillation: the clinical value of N-terminal pro-BNP measurements[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008, 31(8): 955–960.
- [7] Shelton RJ, Clark AL, Goode K, *et al.* The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(19): 2353–2361.
- [8] Inoue S, Murakami Y, Sano K, *et al.* Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation[J]. *J Card Fail*, 2000, 6(2): 92–96.
- [9] Goetze JP, Friis-Hansen L, Rehfeld JF, *et al.* Atrial secretion of B-type natriuretic peptide[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(14): 1648–1650.
- [10] Asselbergs FW, van den Berg MP, Bakker SJ, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort[J]. *Neth Heart J*, 2008, 16(3): 73–78.
- [11] Wang TJ, Larson MG, Levy D, *et al.* Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(7): 655–663.
- [12] Iskesen I, Eserdag M, Kurdal AT, *et al.* Preoperative NT-proBNP levels: a reliable parameter to estimate postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass patients[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 59(4): 213–216.
- [13] Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study[J]. *Circulation*, 2009, 120(18): 1768–1774.
- [14] Wachter R, Lahno R, Haase B, *et al.* Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia—the Find-AF Study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34351.
- [15] Yang SG, Qu KX, Sun XY, *et al.* The value of plasma NT-proBNP levels in predicting the effect of drug conversion for paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Prac J Med Pharm*, 2009, 26(12): 3–4. [杨曙光, 屈克学, 孙晓云, 等. 血浆N末端脑钠肽前体预测阵发性心房颤动药物复律效果的价值[J]. *实用医药杂志*, 2009, 26(12): 3–4.]
- [16] Zhan ME. Clinical investigation of NT-proBNP predicting recurrence after cardioversion of lone atrial fibrillation[J]. *J Pract Med Tech*, 2009, 16(2): 87–89. [詹美恩. N-端脑钠素前体预测孤立行心房颤动复律后复发的临床研究[J]. *实用医技杂志*, 2009, 16(2): 87–89.]
- [17] Magioncalda A, Sartini M, Costaguta C, *et al.* The utility of assaying the N-terminal of brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) to predict the clinical outcome in patients with supraventricular tachyarrhythmias observed and treated in the emergency room[J]. *Recent Prog Med*, 2008, 99(3): 141–145.
- [18] Mollmann H, Weber M, Elsasser A, *et al.* NT-proBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2008, 72(6): 921–925.
- [19] Sanna T, Sonaglioni A, Pieroni M, *et al.* Baseline NT-pro-BNP levels and arrhythmia recurrence in outpatients undergoing elective cardioversion of persistent atrial fibrillation: a survival analysis[J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2009, 9(1): 15–24.
- [20] Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, *et al.* Candesartan, NT-proBNP and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 131(2): 234–239.
- [21] Hwang HJ, Son JW, Nam BH, *et al.* Incremental predictive value of pre-procedural N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for short-term recurrence atrial fibrillation ablation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2009, 98(4): 213–218.
- [22] Solheim E, Off MK, Hoff PI, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: a marker of reverse atrial remodelling and successful ablation[J]. *Interv Card Electrophysiol*, 2012, 34(2): 129–136.
- [23] Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, *et al.* Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy[J]. *Circulation*, 2012, 125(13): 1605–1616.
- [24] Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial(Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects with Atrial Fibrillation)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(22): 2274–2284.

(编辑: 周宇红)