·临床研究·

80岁以上高血压患者氮末端B型脑利钠肽前体水平与心肌重构的相关性研究

李 可[1],田进文[1]*,付文科[1],张玉霄[1],刘国树[2]
([1]解放军总医院海南分院心血管内科,三亚 572013;[2]解放军总医院南楼心血管内科,北京 100853)

【摘 要】 目的 探讨>80岁高血压患者氮末端B型脑利钠肽前体(NT-proBNP)水平与心肌重构各项指标的关系。**方法** 连续入选2012年2月至2016年4月期间在解放军总医院海南分院心血管内科住院治疗的>80岁的患者113例。依据患者是否有原发性高血压病分为两组:高血压组($n=71$)和血压正常(对照)组($n=42$)。将高血压组患者按照血压分级又分为3个亚组:高血压1级组[收缩压(SBP)140~159 mmHg,舒张压(DBP)90~99 mmHg,$n=5$],高血压2级组(SBP 160~179 mmHg,DBP 100~109 mmHg,$n=17$)和高血压3级组(SBP≥180 mmHg,DBP≥110 mmHg,$n=49$)。比较各组患者NT-proBNP水平的变化,分析NT-proBNP与心肌重构各项指标的关系。**结果** 随着血压分级的升高,NT-proBNP水平也逐渐升高,除高血压1级组和对照组之间无显著性差异外,其余各组之间的差异均具有统计学意义($P<0.05$)。NT-proBNP与高血压病程($r=0.508$)、DBP_{24h}($r=0.312$)、左心室质量指数($r=0.301$)、室间隔厚度($r=0.285$)呈显著正相关(均$P<0.01$),与E/A呈显著负相关($r=-0.376$,$P<0.01$)。**结论** >80岁高血压患者血浆NT-proBNP水平与心肌重构具有较好的相关性。

【关键词】 高血压;心肌重构;氮末端B型脑利钠肽前体;超声心动描记术
【中图分类号】 R544.1 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.11.199

Correlation of plasma N-terminal B-type pro-brain natriuretic peptide level with myocardial remodeling in hypertensive patients aged over 80 years

LI Ke[1], TIAN Jin-Wen[1]*, FU Wen-Ke[1], ZHANG Yu-Xiao[1], LIU Guo-Shu[2]
([1]Department of Cardiology, Hainan Branch of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572013, China; [2]Department of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between plasma level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and myocardial remodeling in hypertensive patients over 80 years old. **Methods** A total of 113 patients (>80 years old) admitted in our hospital from Feb. 2012 to Apr. 2016 were enrolled in this study. They were divided into hypertension group ($n=71$) and normal blood pressure (control) group ($n=42$), and the former group was further assigned into 3 subgroups according to their systolic blood pvessure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), that is, level 1 subgroup (SBP 140-159 mmHg, DBP 90-99 mmHg, $n=5$), level 2 subgroup (SBP 160-179 mmHg, DBP 10-109 mmHg, $n=17$) and level 3 subgroup (SBP ≥ 180 mmHg, DBP ≥110 mmHg, $n=49$). The plasma NT-proBNP level was determined and compared among the groups and subgroups, and its correlation with myocardial remodeling indicators was analyzed. **Results** With the increase of blood pressure levels, the plasma NT-proBNP level was gradually elevated. Except the level 1 subgroup and control group, significant differences were found in the plasma level among other groups ($P<0.05$). The NT-proBNP level was positively correlated to hypertension duration ($r=0.508$), 24-hour DBP ($r=0.312$), left ventricular mass index ($r=0.301$), interventricular septum thickness ($r=0.285$), and negatively to E/A ratio ($r=-0.376$, all $P<0.01$). **Conclusion** A good correlation is observed between NT-proBNP level and myocardial remodeling in hypertensive patients aged over 80 years.

【Key words】 hypertension; myocardial remodeling; N terminal B-type pro-brain natriuretic peptide; echocardiography
This work was supported by the Research Fund of Janssen Research Council China (JRCC 2015 Cardiology 02).
Corresponding author: TIAN Jin-Wen, E-mail: tjwsqr.2000@163.com

收稿日期: 2016-05-18; **修回日期:** 2016-07-14
基金项目: 杨森科学研究委员会中国分会研究基金(JRCC2015心血管02)
通信作者: 田进文, E-mail: tjwsqr.2000@163.com

21世纪的中国将是一个不可逆转的老龄化社会。预计2020年老年人口将达到2.48亿，其中年龄≥80岁的老年人口将达到3067万，占老年总人口的12.4%。据统计，我国>60岁老年人高血压的患病率为40%～60%，而≥80岁老年人高血压的患病率可达67.17%[1]。目前国内外大多数指南对>80岁人群降压治疗的控制目标为<150/90 mmHg，说明由于心脏结构功能改变、血管硬化以及神经内分泌激素等的影响，>80岁老年高血压患者的心肌结构具有不同于普通人群的特征。一直以来，氮末端B型脑利钠肽前体（N terminal B-type pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP）被认为是可影响高血压患者预后的重要指标，但对于>80岁的高血压患者，NT-proBNP的影响因素以及其是否与左心室重构相关均尚未明确。本研究拟探讨>80岁高血压患者血浆NT-proBNP在不同高血压分级中的特点，通过直线回归分析，进一步探索血压水平、高血压时程、心肌重构等因素对患者NT-proBNP的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续入选2012年2月至2016年4月期间在解放军总医院海南分院心血管内科住院治疗的>80岁的患者113例。依据患者是否有原发性高血压病分为两组：高血压组（$n=71$）和血压正常（对照）组（$n=42$）。入选患者均签署知情同意书。高血压的诊断依据《中国高血压防治指南2010版》推荐的测量要求和高血压诊断标准[2]。将高血压组患者按照血压分级又分为3个亚组：高血压1级组[收缩压（systolic blood pressure，SBP）140～159 mmHg，舒张压（diastolic blood pressure，DBP）90～99 mmHg，$n=5$），高血压2级组（SBP 160～179 mmHg，DBP 100～109 mmHg，$n=17$）和高血压3级组（SBP≥180 mmHg，DBP≥110 mmHg，$n=49$）。排除标准：（1）继发性高血压；（2）风心病、冠心病、先心病、肺心病、慢性阻塞性肺疾病、心力衰竭或肺动脉高压；（3）肝肾功能不全；（4）恶性肿瘤；（5）1个月内应用利尿剂、β受体阻滞剂或肾素－血管紧张素－醛固酮系统抑制剂；（6）白大衣高血压及假性高血压。

1.2 检测指标

1.2.1 动态血压监测 受试者于右上臂佩带无创携带式动态血压检测仪，6:00～22:00之间，测量1次/15 min；22:00～次晨6:00之间，测量1次/30 min。24 h获得血压读数80次，有效血压测定次数需大于获得血压次数的80%。允许受试者行一般日常活动，避免剧烈运动。观察全天平均收缩压（SBP_{24h}）和全天平均舒张压（DBP_{24h}）。

1.2.2 血浆NT-proBNP 受试者均空腹采血3 ml，3000转/min，离心5 min，取血清，4℃下分离血清，－20℃冰箱保存待检。测定时常温平衡30 min。采用放射免疫法，以γ放射免疫计数器（GC-911）计数。

1.2.3 超声心动图 按照美国超声心动图学会推荐的方法测定以下指标：左心房内径（left atrial diameter，LAD）、左心室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD）、左心室舒张末期容积、室间隔厚度（interventricular septal thickness，IVST）和左室后壁厚度（left ventricular posterior wall thickness，LVPWT）。计算左心室质量（left ventricular mass，LVM）：$LVM = 0.8 \times \{1.04 \times [(LVEDD + LVPWT + IVST)^3 - LVEDD^3]\} + 0.6$。LVM指数（left ventricular mass index，LVMI）= LVM/体表面积。左心室肥厚的标准[3]：男性LVMI≥125 g/m^2；女性LVMI≥110 g/m^2。反映左心室舒张功能的指标为二尖瓣舒张早期血流峰值（E）和二尖瓣舒张晚期血流峰值（A），并计算E/A值。反映左心室收缩功能的指标为左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）。

1.3 统计学处理

采用SPSS16.0软件进行数据处理。计数资料以百分率表示，两组间比较采用χ^2检验。计量资料以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用t检验和单因素分差分析。多重比较方差不齐时选择Games-Howell检验结果，方差齐时选用Tukey HSD检验结果。NT-proBNP水平与心肌重构的相关性检验采用多重线性回归分析。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料

两组患者基线资料间差异无统计学意义（$P>0.05$；表1）。高血压组3个亚组患者的病程随着高血压级别的升高而延长[（7.0±10.3）*vs*（10.7±12.5）*vs*（16.0±17.2）年]，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。

2.2 不同分级高血压组NT-proBNP水平、心脏结构和功能的比较

各组间SBP_{24h}的差异主要体现在对照组和高血压3级组之间（F=28.72，$P=0.00$），各组间DBP_{24h}虽然存在一定差异，但均在正常范围之内。随着血

压分级的升高，NT-proBNP水平和LVEDD也逐渐升高，除高血压1级组和对照组之间无显著性差异外，其余各组之间的差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。就LAD和LVEF而言，高血压1级组和对照组的值相近、高血压2级组和高血压3级组的值相近，且与高血压1级组和对照组相比，高血压2级组和高血压3级组的LAD值显著增高、LVEF值显著降低，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。高血压3级组的IVST和LVPWT均显著高于其余各组（$P<0.05$）。随血压分级的升高，各组间的LVMI值显著增高，而E/A值则显著降低，差异均具有统计学意义（$P<0.05$；表2）。

表1 基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Hypertension group ($n=71$)	Control group ($n=42$)
Male[n(%)]	42(59.3)	22(52.1)
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	83.3±4.0	83.4±4.1
Heart rate(beats/min, $\bar{x}\pm s$)	70.3±9.0	68.7±9.0
Glu(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.6±2.1	5.6±1.3
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.4±1.3	4.3±1.1
SCr(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	87.8±30.0	78.5±23.9

Glu: glucose; TC: total cholesterol; SCr: serum creatinine

2.3 NT-proBNP的影响因素分析

对高血压各亚组的NT-proBNP进行多元线性回归，结果显示NT-proBNP与高血压病程（$r=0.508$）、DBP_{24h}（$r=0.312$）、IVMI（$r=0.301$）、IVST（$r=0.285$）呈显著正相关（均$P<0.01$），与E/A呈显著负相关（$r=-0.376$，$P<0.01$）。

3 讨 论

高血压病是老年人最常见的慢性病，也是冠心病、脑卒中、心力衰竭等疾病的重要危险因素，严重危害着老年人的健康[4,5]。高血压病伴随着神经内分泌系统调节，可引起心肌结构和功能的改变。既往研究表明，血浆NT-proBNP水平能作为原发性高血压患者早期血压变化的标志，可作为原发性高血压患者判断病情、观察疗效及评估预后的指标，也可较好地反映原发性高血压患者左心室功能的变化情况[6,7]。本研究显示，在>80岁高血压患者中，2、3级高血压患者的NT-proBNP水平均显著高于血压正常的对照组，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。与以往<80岁高血压人群研究[8,9]不同的是，本研究中1级高血压患者的NT-proBNP水平与对照组差异不大。也有学者发现，高血压前期和1级高血压患者的NT-proBNP水平显著低于对照组，归因于脑利钠肽是一种心肌代偿分泌的现象，此种降低是脑利钠肽代偿分泌不足的表现[10]。

对于>80岁的高血压患者，本研究依然显示出NT-proBNP与心肌重构密切相关：NT-proBNP与高血压病程、DBP_{24h}、LVMI和IVST呈显著正相关。其原因在于：（1）心肌肥厚的心室负荷及室壁张力增加，刺激了心室肌细胞，致NT-proBNP分泌增多；（2）肥厚心肌相对缺氧，可刺激心肌合成和分泌NT-proBNP。高血压病程越长，心肌重构越明显，DBP的长期升高导致压力负荷过重引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统的变化，也诱导NT-proBNP表达。既往研究表明，心肌肥厚是高血压患者心血

表2 各组患者NT-proBNP、心脏结构和功能的比较

Table 2 Comparison of NT-proBNP, cardiac structure and function among groups ($\bar{x}\pm s$)

Item	Control group($n=42$)	Hypertension group		
		Level 1 group($n=5$)	Level 2 group($n=17$)	Level 3 group($n=49$)
SBP_{24h}(mmHg)	127.8±12.0	131.0±13.9	137.1±12.5	144.8±14.2*
DBP_{24h}(mmHg)	70.7±7.9△	65.4±3.9*△	72.0±10.0*#	74.7±12.1*#△
NT-proBNP(pg/ml)	80.4±40.7△	86.7±42.8△	237.6±166.4*#	337.0±178.5*#△
LAD(mm)	33.8±8.9△	33.7±3.3△	35.3±5.8*#	34.7±4.2*#
LVEDD(mm)	41.5±6.1△	41.5±2.3△	42.4±4.7*#	43.0±4.4*#△
IVST(mm)	10.1±2.4	11.0±1.5	10.5±2.0	12.1±1.8*#△
LVPWT(mm)	9.5±3.1	9.9±1.7	10.1±3.7	11.1±1.7*#△
LVMI(g/m^2)	87.3±12.3△	89.8±27.3*△	133.4±24.0*#	150.1±17.5*#△
LVEF(%)	61.3±5.0△	61.8±3.2△	59.5±2.5*#	59.8±4.0*#
E/A	1.4±0.4△	1.1±0.3*△	0.91±0.1*#	0.79±0.2*#△

SBP_{24h}: systolic blood pressure in 24 hours; DBP_{24h}: diastolic blood pressure in 24 hours; NT-proBNP: N-terminal B-type pro-brain natriuretic peptide; LAD: left atrial diameter; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; IVST: interventricular septal end-diastolic thickness; LVPWT: left ventricular posterior wall thickness; LVMI: left ventricular mass index; LVEF: left ventricular ejection fraction; E/A: E wave/A wave. Compared with control group, *$P<0.05$; compared with level 1 subgroup, #$P<0.05$; compared with level 2 subgroup, △$P<0.05$

管事件发生和死亡的一项很强的预测因子，心肌肥厚的心血管病发病率、死亡率及全因死亡率较心肌心室质量正常的患者高2～4倍[11]，因此>80岁高血压患者的NT-proBNP水平也可以作为预测疾病转归及预后的重要因素[12]。

本研究表明，NT-proBNP水平与高龄高血压患者左室舒张功能呈负相关，而与反映左室收缩功能的射血分数无明显相关性。既往也有研究表明，老年高血压患者左室收缩功能和心脏结构正常时亦可出现左室舒张功能的异常，长期的后负荷增加会导致左室肥厚，继而出现进行性的舒张功能损害，而血浆NT-proBNP水平与左室舒张功能的关系密切[13]。对于>80岁的高血压患者，病程较低龄患者相对长，发生心肌肥厚更加明显，因而对舒张功能影响更大。随着左室松弛性和舒张功能的下降，NT-proBNP水平逐渐增加，因此推定NT-proBNP水平可以预测高血压患者左室舒张功能的受损程度。

综上所述，对于>80岁的高血压患者，血浆NT-proBNP水平与左心室重构具有良好的相关性，能较好地反映高血压患者左室肥厚及左室舒张功能不全的程度，且检测方法简易、快捷，可作为评估高龄高血压患者病情、左室结构与功能的一种生物学标志物。

【参考文献】

[1] Li YF, Hu YX, Zhou YJ, *et al*. Investigation of hypertension and its present situation of treatment in 1002 cases ≥80 years old in retired cadres home for army leading cadres in Beijing[J]. Chin J Geriatr, 2005, 24(8): 627-630. [李艳芳, 胡亦新, 周玉杰, 等. 北京市军队干休所80岁以上老年人1002例高血压及治疗现状调查[J]. 中华老年医学杂志, 2005, 24(8): 627-630.]

[2] Revision Committee of Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension[J]. Chin J Cardiol, 2011, 39(7): 579-616. [中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.]

[3] Grewal J, McKelvie R, Lonn E, *et al*. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction[J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(3): 252-259.

[4] Vincent GK, Velkoff VA. The next four decades — the older population in the United States: 2010 to 2050 [EB/OL]. [2010-05-15]. http://www.census.gov/prod/2010pubs/p25-1138.pdf.

[5] Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, *et al*. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Hypertens, 2010, 28(7): 1366-1372.

[6] Barutcuoglu B, Parildar Z, Basol G, *et al*. The detection of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients: performance of N-terminal pro-brain natriuretic peptide[J]. Blood Press, 2010, 19(4): 212-217.

[7] Luchner A, Behrens G, Stritzke J, *et al*. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natrituretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(8): 859-867.

[8] Chen Y, Sato H, Watanabe N, *et al*. Factors influencing left atrial volume in treated hypertension[J]. J Cardiol, 2012, 60(2): 133-138.

[9] Cao LP, Wang ZX. Relationship of the level of brain natriuretic peptide (BNP) with the severity of essential hypertension and left ventricular structure and function[J]. Pract Geriatr, 2014, 28(12): 1023-1026. [曹良平, 王志翔. 脑钠肽水平与高血压严重度及左室结构与功能关系的研究[J]. 实用老年医学, 2014, 28(12): 1023-1026.]

[10] Macheret F, Heublein D, Costello-Boerrigter LC. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiac hormones ANP and BNP[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(16): 1558-1565.

[11] Suzuki M, Hamadal M, Yamamoto K, *et al*. Brain natriuretic peptide as a risk marker for incident hypertensive cardiovascular events[J]. Hypertens Res, 2002, 25(5): 669-676.

[12] Fabbian F, De Giorgi A, Pala M, *et al*. Elevated NT-proBNP levels should be interpreted in elderly patients presenting with dyspnea[J]. Eur J Intern Med, 2011, 22(1): 108-111.

[13] Irzmanski R, Pawlicki L, Charlusz M, *et al*. Concentration of natriuretic peptides in patients suffering from idiopathic arterial hypertension and left ventricular diastolic dysfunction confirmed by echocardiography[J]. Clin Exp Hypertens, 2012, 34(7): 530-540.

（编辑：吕青远）