

慢性缺血性心力衰竭患者 血清 N 端脑钠肽前体相关性因素分析

王 勇 刘 明 胡芳芳

(安阳市人民医院,河南 安阳 455000)

摘 要 **目的** 探讨慢性缺血性心力衰竭患者血清 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)的相关性因素。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2014 年 12 月安阳市人民医院心内科符合慢性缺血性心力衰竭、纽约心脏协会心功能 I~III 级住院患者 97 名。检测血清 NT-proBNP 浓度,单变量相关分析确定单变量相关因素;采用逐步多元线性回归分析以确定其独立相关因素。**结果** 1)年龄、甘油三酯、肌酐、C-反应蛋白、舒张内径指数、收缩内径指数、射血分数、地高辛、心功能分级与 NT-proBNP 单变量相关。2)甘油三酯、射血分数与 NT-proBNP 独立负相关($\beta = -0.328, -0.093, P < 0.05$),肌酐与 NT-proBNP 独立正相关($\beta = 0.012, P < 0.01$)。**结论** 甘油三酯、射血分数、肌酐是 NT-proBNP 独立相关因素。

关键词 N 端脑钠肽前体;心力衰竭

中图分类号:R541.6 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2015)08-251-04

Relevant analysis of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide of the patients with chronic ischemic heart failure

WANG Yong, LIU Ming, HU Fangfang

(The Anyang People's Hospital, Anyang 455000, China)

Abstract: Objective To determine the relevant factor of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide of the patients with chronic ischemic heart failure(CIHF). **Methods** We screened out 97 patients with CIHF of New York Heart Association Class I~III. N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP)was detected, and the data was analyzed by univariate regression, and stepwise multiple linear regression analysis was used to confirm the independent relevant factor of NT-proBNP. **Results** 1) Age, triglyceride, creatinine, C reactive protein, end-diastolic dimension index, end-systolic dimension index, ejection fraction, New York Heart Association Class, digoxin were correlated with NT-proBNP. 2) Stepwise multiple linear regression analysis showed that triglyceride and ejection fraction independently inversely related with NT-proBNP($\beta = -0.328, -0.093, P < 0.05$), creatinine independently positively related with NT-proBNP($\beta = 0.012, P < 0.01$). **Conclusion** Triglyceride, ejection fraction and creatinine were the independent correlation factor of NT-proBNP.

Keywords: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Heart failure

心力衰竭(HF)是各种器质性心脏病的终末阶段,临床极为常见。在美国, HF 是 65 岁以上老年人首位的住院原因^[1];在我国, 30%~35%的住院患者伴有慢性心力衰竭^[2]。冠心病是慢性心力衰竭的首要病因^[3]。脑钠肽(BNP)是公认的心力衰竭的重要血浆标志物,对心力衰竭诊断、状态评估、指导治疗和判断预后具有重要价值^[4-5]。BNP 先由 mRNA 翻译出 BNP 前体原,再水解成为 BNP 原(proBNP),后在蛋白酶的作用下裂解为 NT-proB-

NP 和有生理活性的 BNP^[6]。BNP 的半衰期约为 20min, N 端脑钠肽(NT-proBNP)的半衰期为 60~120min。NT-proBNP 半衰期长、浓度高、敏感性高,体外稳定,有利于送检和实验室测定^[7]。本文旨在通过对血清 NT-proBNP 相关性因素的初步探讨,为心力衰竭治疗提供靶点,为改善心力衰竭患者预后提供思路。

1 对象与方法

1.1 对象

连续选取 2014 年 1 月至 2014 年 12 月安阳市人民医院心内科符合慢性缺血性心力衰竭住院患者为观察对象。入选标准:1)具有典型心绞痛症状或冠状动脉造影确诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病;2)纽约心脏协会心功能 I ~ III 级;3)自愿参加本实验,并签署知情同意书。排除标准:1)最近 3 个月内急性冠脉综合征发作;2)近 3 个月内行冠脉介入治疗、冠状动脉搭桥等血管重建手术;3)以高血压、风湿性瓣膜病、先天性心脏病等为主要病因的慢性心力衰竭;4)合并急性中毒、肾功能严重受损等非心力衰竭致 NT-proBNP 升高的疾病;5)临床资料缺失。本组共有 97 名慢性缺血性心力衰竭患者入选,其中男性 82 名,女性 15 名,年龄(64.08 ± 10.40)岁。本研究符合安阳市人民医院伦理委员会规定并得到批准。

1.2 方法

资料收集:临床资料包括一般临床资料、生化指标、入院前 4 周治疗情况。一般临床资料包括年龄、性别、吸烟、心梗史、血管重建史、高血压史、糖尿病史、高胆固醇血症史、高甘油三酯血症史、心功能分级、心率、收缩压、舒张压、脉压差、平均动脉压、舒张内径指数、收缩内径指数、射血分数。生化指标包括血红蛋白、空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、肌酐、尿酸、C-反应蛋白、脑钠肽。入院前 4 周治疗情况包括钙离子拮抗剂、β受体阻滞剂、ACEI/ARB、他汀、硝酸酯类、地高辛、利尿剂。患者病情稳定时,禁食 10h 以上于清

晨采取静脉血,采血至指标测定时间 < 30min。全自动电化学发光免疫分析仪测定 NT-proBNP 浓度,试剂为罗氏公司试剂。

1.3 统计学方法

正态性分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态性分布计量资料采用 Q2(Q1 ~ Q3)表示。NT-proBNP 呈偏态分布,对其进行自然对数转换后,分布近似正态分布。采用 *t* 检验、方差分析、直线相关分析(服从双变量正态分布采用 Pearson 相关分析,不服从双变量正态分布采用 Spearman 秩和相关分析)、多元线性回归分析进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。全部结果采用 SPSS 软件 16.0 版本进行统计学分析。

2 结果

2.1 分类变量与 NT-proBNP 单变量相关性分析

97 名慢性缺血性心力衰竭患者 NT-proBNP 浓度为 75.3 ~ 15306 ng/L,呈偏态分布,中位数为 1890 ng/L(590, 4972 ng/L)。

2.1.1 二分类变量与 NT-proBNP 单变量相关性分析 院前未口服地高辛患者(83 名)NT-proBNP 自然对数为(7.27 ± 1.38) pg/ml、院前口服地高辛患者(14 名)为(8.12 ± 0.85) pg/ml, $t = 2.233$, $P = 0.028$,差异有统计学意义;院前无高甘油三酯史(73 名)NT-proBNP 自然对数为(7.59 ± 1.34) pg/ml,院前有高甘油三酯史(21 名)NT-proBNP 自然对数为(6.68 ± 1.18), $t = -2.384$, $P = 0.006$,差异有统计学意义;余二分类变量间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 二分类变量间 NT-proBNP 自然对数比较

二分类变量	NT-proBNP 自然对数/pg · ml ⁻¹	<i>t</i>	<i>P</i>
性别 (男/女) (82/15)	7.33 ± 1.38/7.72 ± 1.12	1.032	0.305
吸烟 (吸/无) (49/48)	7.56 ± 1.48/7.42 ± 1.28	0.355	0.723
心梗史 (有/无) (57/40)	7.51 ± 1.25/7.22 ± 1.46	1.055	0.178
血管重建史 (有/无) (31/65)	7.47 ± 1.28/7.34 ± 1.39	0.0411	0.682
高血压史 (有/无) (50/47)	7.36 ± 1.47/7.42 ± 1.22	-0.214	0.831
糖尿病史 (有/无) (35/62)	7.27 ± 1.13/7.46 ± 1.46	-0.672	0.503
高甘油三酯史 (有/无) (21/73)	6.68 ± 1.18/7.59 ± 1.34	-2.384	0.006 *
高胆固醇史 (有/无) (14/81)	7.27 ± 0.83/7.42 ± 1.43	-0.385	0.701
钙离子拮抗剂 (用/未) (18/79)	7.24 ± 1.53/7.42 ± 1.31	-0.530	0.597
β受体阻滞剂 (用/未) (54/43)	7.30 ± 1.33/7.51 ± 1.37	-0.758	0.450
ACEI/ARB (用/未) (55/42)	7.23 ± 1.34/7.59 ± 1.34	-1.308	0.194
他汀 (用/未) (55/42)	7.22 ± 1.24/7.61 ± 1.46	-1.448	0.151
硝酸酯 (用/未) (26/71)	7.75 ± 1.29/7.26 ± 1.35	1.604	0.112
地高辛 (用/未) (14/83)	8.12 ± 0.85/7.27 ± 1.38	2.233	0.028 *
利尿剂 (用/未) (24/73)	7.90 ± 1.25/7.26 ± 1.36	1.698	0.093

注: * $P < 0.05$

2.1.2 多分类变量 NT-proBNP 单因素相关性分析 心功能Ⅰ级患者 13 名,NT-proBNP 自然对数(6.62 ± 1.49)pg/ml;心功能Ⅱ级患者 47 名,NT-proBNP 自然对数(7.26 ± 1.24)pg/ml;心功能Ⅲ级患者 37 名,NT-proBNP 自然对数(8.12 ± 0.85)pg/ml;F 值=4.462, $P=0.012$,差异有统计学意义。

义。

2.2 连续变量与 NT-proBNP 单变量相关性分析

NT-proBNP 与连续变量单变量相关分析,发现 NT-proBNP 自然对数与年龄、甘油三酯、肌酐、C-反应蛋白、舒张内径指数、收缩内径指数、射血分数存在相关关系。见表 2。

表 2 连续变量与 NT-proBNP 自然对数相关性分析

	年龄 /岁	甘油三酯 /mmol·L ⁻¹	肌酐 /μmol·L ⁻¹	尿酸 /μmol·L ⁻¹	C-反应蛋白 /mg·L ⁻¹	舒张内径指数	收缩内径指数	射血分数 /%
<i>r</i>	0.232	-0.222	0.337	0.262	0.466	0.375	0.341	-0.456
<i>P</i>	0.022	0.032	0.001	0.020	0.000	0.000	0.001	0.000

2.3 NT-proBNP 独立相关因素分析

为确定 NT-proBNP 独立相关因素,将 NT-proBNP 自然对数作为应变量,地高辛(未用=0,用=1)、纽约心功能分级(心功能Ⅰ级=1,心功能Ⅱ级=2,心功能Ⅲ级=3)、年龄、甘油三酯、肌酐、C-反应蛋白、舒张内径指数、收缩内径指数、射血分数作为协变量,采用逐步引入一剔除法进行多元线性回归法。甘油三酯、肌酐、射血分数与 NT-proBNP 存在独立相关关系。标准化残差直方图近似正态分布,资料适合多元线性回归分析。见表 3。

表 3 尿钠肽独立相关因素分析

变量	回归 系数	标准误	标准回 归系数	95%CI	<i>t</i>	<i>P</i>
常数	9.694	0.878		7.93~11.132	11.041	0.000
甘油三酯	-0.328	0.145	-0.238	-0.618~-0.037	-2.261	0.000
肌酐	0.012	0.003	0.403	0.005~-0.018	3.809	0.000
射血分数	-0.093	0.023	-0.438	-0.138~-0.048	-4.126	0.028

3 讨论

本文为关于慢性缺血性心力衰竭患者 NT-proBNP 相关性因素的回顾性横断面研究。我们发现:年龄、甘油三酯、肌酐、C-反应蛋白、舒张内径指数、收缩内径指数、EF、纽约心功能分级、地高辛与 NT-proBNP 单变量相关;肌酐与 NT-proBNP 独立正相关,甘油三酯、射血分数与 NT-proBNP 独立负相关。

BNP 主要通过脑钠肽受体 C 结合,经过受体介导的吞噬作用,在细胞溶酶体内被溶解失活;其次可经循环中肽键内切酶切断 BNP 的环形结构,使其降解、失活;还有部分未降解的 BNP 经肾脏排泄。NT-proBNP 主要通过肾脏被降解、排泄^[8]。肌酐与 NT-proBNP 独立正相关,表明随着

肌酐升高,肾小球滤过率下降,NT-proBNP 清除减少,浓度升高。肾小球滤过率每下降 10ml/min,NT-proBNP 升高 37.7%^[9]。肌酐升高,容量负荷增加,刺激 NT-proBNP 分泌,也可能是原因之一。对肾功能中、重度异常的患者,应用 NT-proBNP 评价心脏功能会受到肾脏功能状态的影响^[10]。

血脂代谢与 NT-proBNP 浓度密切相关。本文发现甘油三酯与 NT-proBNP 独立负相关,这与既往研究相符,Chang 等^[11]曾报道血浆 NT-proBNP 与甘油三酯呈负相关。这可能是因为随着甘油三酯升高脂肪组织含量增加,脑钠肽清除受体(NPR-C)在脂肪组织中大量表达,从而导致 BNP、NT-proBNP 清除增快^[12]。NT-proBNP 较 BNP 下降程度低,可能与二者清除机制不完全相同有关^[13],肾脏是 NT-proBNP 主要代谢途径。也有文献报道,较低的脑钠肽浓度可加重血脂代谢紊乱,导致甘油三酯浓度升高^[14]。

NT-proBNP 与射血分数负相关,这与既往大量研究一致^[4-5]。BNP 主要由心室肌细胞合成、释放,少量由心房肌细胞生成,心腔压力是 BNP 的最主要刺激因素^[4-5]。随着射血分数降低,心腔容量增加、压力升高,诱导 BNP 基因表达,从而血浆 NT-proBNP 浓度升高。Romano 等发现 NT-proBNP 可用于筛选左心收缩功能障碍,以 114ng/L 为界值,其灵敏度为 83%,特异度为 80%,阴性预测值为 98%^[15]。

参考文献:

- [1] Blecker S,Paul M,Taksler G,et al. Heart failure-associated hospitalizations in the United States[J]. J Am Coll Cardiol, 2013,61(12),1259-1267.

(下转第 257 页)

参考文献:

- [1] Partinen, Telakivi. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep, 1992, 15(6 Suppl): S1-S4.
- [2] Bounhoure J P, Galinier M, Didier A, et al. Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease[J]. Bull Acad Natl Med, 2005, 189(3): 445-449.
- [3] Peiser J, Lavie P, Ovnat A, et al. Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery[J]. Ann Surg, 1984, 199(1): 112-115.
- [4] Cuccia A M, Campisi G, Cannavale R, et al. Obesity and craniofacial variables in subjects with obstructive sleep apnea syndrome: comparisons of cephalometric values[J]. Head Face Med, 2007, 3(1): 41-49.
- [5] Banno K, Kryger M H. Sleep apnea: clinical investigations in humans. [J] Sleep Med, 2007, 8 (4): 400-426.
- [6] Hoffstein V, Mateika S. Difference in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnea[J]. Eur Respir J, 1992, 5(4): 377-381.
- [7] Mortimore I L, Marshall I, Wraith P K, et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese Patients with sleep apnea compared with that in control subjects[J]. Am J

Respir Crit Care Med, 1998, 57(1): 280-283.

- [8] Ono T, Lowe A A, Ferguson K A, et al. Associations among upper airway structure, body position, and obesity in skeletal class I male patients with obstructive sleep apnea[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1996, 109(6): 625-634
- [9] Young T, Palat M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults[J]. N Engl J Med, 1993, 328(17): 1230-1235.
- [10] Phillips B G, Kato M, Narkiewicz K, et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 279 (1): H234-H237.
- [11] Ozturk L, Unal M, Tamer L, et al. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129 (5): 538-540.
- [12] Eun Y G, Kim M G, Kwon K H, et al. Short-term effect of multilevel surgery on adipokines and pro-inflammatory cytokine in patients with obstructive sleep apnea[J]. Acta Otolaryngol, 2010, 130(12): 1394-1398.

(收稿日期 2015-03-11)

(上接第 253 页)

- [2] 金雪娟, 周金敏, 葛均波. 心力衰竭流行病学研究进展[J]. 中国临床医学, 2013, 20(6): 852-855.
- [3] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [4] Eurlings L W, Van Pol P E, Kok W E, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can Pro-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure improve heart failure morbidity and mortality?) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(25): 2090-2100.
- [5] Daniels L B, Maisel A S. Natriuretic peptides[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 25(50): 2356-2368.
- [6] Nishikimi T, Minamino N, Matsushita I, et al. Diversity of molecular forms of plasma brain natriuretic peptide in heart failure - different proBNP-108 to BNP-32 ratios in atrial and ventricular overload[J]. Heart, 2010, 96(6): 432-439.
- [7] Januzzi J, Camargo C A, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study[J]. Am J Cardiol, 2005, 95 (8): 948-954.
- [8] Dhar S, Pressman G S, Subramanian S, et al. Natriuretic peptides and heart failure in the patient with chronic kidney disease: a review of current evidence[J]. Postgrad Med J, 2009, 85(1004): 299-302.

- [9] 毛永辉, 赵班, 陈欢, 等. 腹膜透析患者血清 N 末端前体脑钠肽水平的变化及影响因素探讨[J]. 中国血液净化, 2014, 13 (10): 717-721.
- [10] 张广惠, 张玲, 张力, 等. 肾功能不全对应用 NT-pro 脑钠肽评估心功能的影响[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(8): 1225-1227.
- [11] Chang H R, Hsieh J C, Hsu B G, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is inversely associated with metabolic syndrome in hypertensive patients[J]. Am J Med Sci, 2014, 348 (3): 210-214.
- [12] Rivera M, Cortes R, Salvador A, et al. Obese subjects with heart failure have lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels irrespective of aetiology[J]. Eur J Heart Fail, 2005, 7(7): 1168-1170.
- [13] Roueff S, Martin E, Chautler M L, et al. Brain natriuretic peptide variations are linked to volume status in hemodialysis patients[J]. Clin Nephrol, 2008, 70(6): 508-513.
- [14] 冯胜强, 叶平, 骆雷鸣, 等. 血清 N 末端 B 型利钠肽原与代谢综合征关系的横断面研究[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41 (2): 1225-1227.
- [15] Romano S, Necozone S, Guarracini L, et al. Accuracy of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the identification of left ventricular dysfunction in high-risk asymptomatic patients[J]. J Cardiovasc Med, 2009, 10(3): 238-244.

(收稿日期 2015-05-15)