慢性充血性心力衰竭血浆血管活性水平及临床意义

谢 军[1] 倪晓霞[1] 口 玲[1] 曾德明[2,3△]

(1 江苏省盱眙县人民医院 江苏 淮安 211700；2 湖南武冈市人民医院 湖南 武冈 422400；
3 中南大学湘雅二医院心血管内科 湖南 长沙 410011)

摘要 目的：探讨慢性心力衰竭患者血浆 B 型利钠肽（BNP）、心钠素（ANF）、胱抑素 C（Cys C）的水平及临床意义。方法：选择 70 例 CHF 患者，按 NYHA 分级；20 例健康者作为对照。采用放射免疫法检查 BNP 和 ANF 水平；采用免疫比浊法检查 Cys C。比较不同心衰等级以及不同 BNP 水平的上述指标的变化。结果：CHF 患者血浆 BNP、ANF、Cys C 水平与对照比较显著升高（P < 0.05），并随 NYHA 等级增高而升高（P < 0.05）。与 BNP<400pg/ml 组比较，400pg/ml≤ BNP<800 pg/ml 组和 BNP≥ 800pg/ml 组心力衰竭患者 Cr、BUN 水平显著增高（P < 0.05）；相反地，HDL 水平显著降低。结论：血浆 B 型利钠肽（BNP）、心钠素（ANF）及胱抑素 C 参与了 CHF 的发生发展过程，联合测定其含量的变化，对 CHF 患者的诊断、评估及危险分层具有一定的临床意义。

关键词：心力衰竭；B 型利钠肽；胱抑素 C

中图分类号：R541.6 文献标识码：A 文章编号：1673-6273（2011）21-4138-03

Changes of plasma vasoactive peptides in chronic heart failure patients and its significance

XIE Jun[1], NI Xiao-xia[1], KOU Ling[1], ZENG De-ming[2,3△]

(1 Xuyi people's hospital, Huai'an 211700; 2 Department of Cardiology of the People's Hospital of Wugang city, 411000, China; 3 Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital Affiliated with Central South Uniersity, 410011, Changsha, China)

ABSTRACT Objective: To study the changes of levels of B-type natriuretic peptide(BNP), atrial natriuretic factor(ANF), and Cystatin C in patients with chronic heart failure and its clinical signical sgnificance. Methods: 70 patients with CHF were classified according to NYHAS heart function class criterion, and 20 cases of health people were served as control. The levels of plama BNP and ANF were measured by radioimmunoassay. The level of plama Cystatin C was detected by immunoturbidi- metric Test. Compare the changes of the above indexes. Results: The levels of plasma BNP, ANF and Cys C in CHF group were significantly higher than those in the control group (P < 0.05), and they elevated with the increase of the New York Heart Association Class(P < 0.05). Compared with BNP<400pg/ml group, the levels of blood BUN, Cr were significantly increased in the 400pg/ml ≤ BNP<800 pg/ml group and the BNP ≥ 800pg/ml group; however, the level of HDL was significantly decreased. Conclusion: Plasma BNP, ANF, Cys C may involved in the whole development of chronic heart failure and the detection of them may bring more instructive information in diagnosis, disease severity assessment and risk stratification of CHF.

Key words: Heart failure; B-type natriuretic peptide; Cystatin C

Chinese Library Classification: R541.6 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2011)21-4138-03

前言

慢性心力衰竭(chronic heart failure，CHF)是一种以心功能不全、神经内分泌激活及血流分布异常为特征的综合征。研究表明，血管活性物质的紊乱是导致 CHF 发生发展的一个重要原因。B 型利钠肽（B-type natriuretic peptide，BNP）和心钠素（atrial natriuretic factor，ANF）是近年来相继发现的血管活性物质。BNP 是由心室肌细胞分泌的 32 个氨基酸组成的多肽，具有拮抗肾素一血管紧张素一醛固酮和交感神经系统等多项生理功能，其水平在心力衰竭、心肌肥厚等病理状态下显著升高[1-3]。胱抑素 C 是评价肾功能损伤的一项敏感指标，胱抑素 C 与冠心病、高血压、心力衰竭等的发生、发展有密切关系[4,5]。本研究通过对 BNP、ANF，胱抑素 C 等指标进行联合检测，探讨其在 CHF 中的作用和临床意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2010 年 8 月 1 日 -2010 年 12 月 30 日在我院诊断为 CHF 患者，以及健康受试者。CHF 组 70 例：年龄 46~72 岁；健康受试者 20 例，年龄 45~68 岁。按照纽约心脏协会（New York Heart Association, NYHA）分级标准：心功能代偿期（NYHA Ⅰ级）10 例，轻度心衰（NYHA Ⅱ级）8 例，中度心衰（NYHA Ⅲ级）30 例和重度心衰（NYHA Ⅳ级）22 例。健康受试者心功能正常，并排除高血压和糖尿病的患者。受试者依从性好，自愿受

作者简介：谢军，男，主要研究方向：临床检验。
E-mail：xjj1949@126.com
△通讯作者：曾德明，男，主治医师，主要从事心血管内科相关疾病的诊断、治疗与基础研究，
E-mail：lpz1688@163.com
(收稿日期：2011-06-14 接受日期：2011-07-10)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

试，并签署书面知情同意书。

1.2 实验方法

采次日清晨空腹静脉血 4ml，采用全自动生化仪测定 TC、TG、HDL、LDL-c、血 Cr、尿素氮（BUN）。采用放射免疫法（RIA）检测血清 BNP，ANF 水平（相关试剂盒由北方生物技术研究所提供）。采用免疫比浊法检测胱抑素 C 水平。按心功能等级分为 3 组：NYHA Ⅰ-Ⅱ，NYHA Ⅲ，NYHA Ⅳ；按 BNP 水平分为 3 组：A 组（BNP<400 pg/ml），B 组（BNP400-800 pg/ml），C 组（BNP>800 pg/ml）。

1.3 统计学处理

计量资料用均数± 标准差（Mean± SD）表示，应用 SPSS13.0 统计软件处理，多组间比较采用方差分析，相关分析采用 Bivariate 相关分析。P<0.05 为差异显著，有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者基本资料的比较

如表 1 所示，与正常组比较，CHF 组 BNP、ANF、Cys C 水平显著升高（P < 0.05）。CHF 患者 Cr 和 BUN 水平明显正常组（P < 0.05）。两组 TC、LDL-c、空腹血糖（FBG）无显著性差异（P > 0.05）。

Table 1 Clinical and biochemical characteristics of the study participants

	CHF group	Control group
TG (mmol/L)	1.2± 0.4*	1.8± 0.3
TC (mmol/L)	4.7± 1.4	4.9± 1.1
LDL-c (mmol/L)	2.2± 0.8	2.1± 0.7
Cr (μmol/L)	102.5± 19.1*	79.2± 16.6
BUN (mmol/L)	8.4± 4.7*	4.3± 1.9
FBG (mmol/L)	5.6± 1.4	5.9± 1.7
BNP (pg/ml)	1168.1± 534.7*	77.5± 21.8
ANF (pg/ml)	936.4± 417.2*	117.3± 64.5
Cys C (mmol/L)	1.7± 0.5*	0.9± 0.2

Note: *: P < 0.05, compared with control group

2.2 NYHA 分级与 BNP、ANF 及胱抑素的关系

不同分级 NYHA 分级的 CHF 患者血浆 BNP、ANF 水平存在显著差异（P < 0.05）；与 NYHA Ⅰ-Ⅱ组比较，NYHA Ⅲ 组 Cys C 水平无显著差异，NYHA Ⅳ 组 Cys C 水平显著升高（P < 0.05）。

BNP 与 ANF 成正相关（P < 0.05）（表 2）。

Table 2 The levels of BNP, ANF, Cys C in NYHA functional classes

Group	BNP (pg/ml)	ANF (pg/ml)	Cys C (mmol/L)
NYHA Ⅰ-Ⅱ	531.2± 104.3#	439.2± 246.4#	1.2± 0.3#
NYHA Ⅲ	1415.4± 184.3*#	916.4± 432.8*#	1.4± 0.9#
NYHA Ⅳ	1995.5± 572.5*	1274.2± 685.1*	2.3± 1.1*

Note: *: P < 0.05, compared with NYHA Ⅰ-Ⅱ; #: P < 0.05, compared with NYHA Ⅳ.

2.3 不同血浆 BNP 水平患者临床资料的比较

如表 3 所示，Cr、BUN 水平随着 BNP 等级的升高而升高（P < 0.05）；C 组（BNP>800 pg/ml）Cr、BUN 水平最高。HDL 水平随着 BNP 等级的升高而降低（P < 0.05）；在不同 BNP 等级，TC、LDL-c 水平无显著差异。

Table 3 The levels of Cr, BUN, blood lipid in different BNP classes

	BNP<400 pg/ml A (n=18)	BNP400-800 pg/ml B (n=19)	BNP>800 pg/ml C (n=33)
BNP (pg/ml)	207.2± 46.2#	623.9± 184.3*#	1999.6± 572.5*
Cr (μmol/L)	82.5± 38.1#	96.3± 36.4*#	118.1± 63.2*
BUN (mmol/L)	6.6± 3.7#	7.8± 3.1*#	9.1± 3.2*
TC (mmol/L)	4.5± 0.9	4.9± 1.1	4.6± 0.8
HDL (mmol/L)	1.9± 0.6#	1.1± 0.5*	1.2± 0.3*
LDL-c (mmol/L)	2.1± 0.7	2.2± 0.9	2.3± 0.7

Note: *: P < 0.05, compared with A; #: P < 0.05, compared with C.

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨论

慢性充血性心力衰竭(CHF)是一种严重危害人类健康的疾病,发病率逐年增高,其总发病率为0.5%~2%,老年人发病率高达10%。CHF发生发展过程极其复杂,当心脏排血量不足或心脏压力负荷升高时,机体全面启动神经-内分泌系统,导致心肌细胞和组织重塑[6]。因此,评估CHF患者的心功能,对临床诊断、治疗及预后有重要临床意义。目前,临床上多采用NYHA分级,评价CHF患者的心功能,但对无临床症状的患者,很难评估CHF患者心功能严重程度,影响其病情的判断和治疗。因此,寻求一种更准确的指标,反映CHF及其严重程度,有重要的临床价值。

ANF和BNP是机体内重要的肽类细胞因子,ANF主要由心房细胞合成、贮存和分泌,当心房压力增高时,房壁受牵引,ANP分泌增多;BNP为32个氨基酸组成的多肽,主要由心室细胞分泌,与心室压力超负荷程度呈正比。研究表明,心功能障碍的一个重要病理生理特征就是ANF和BNP浓度的升高,其升高程度与其严重程度呈正相关。ANF和BNP可通过抑制钠的重吸收而引起排钠利尿作用;降低血管反应性;抑制心肌细胞纤维化;通过交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统增强迷走神经张力,降低交感神经的活性,减少肾素及醛固酮的合成等多种途径导致血管扩张、血压及心室的前负荷降低[7-9]。这表明ANF和BNP对CHF发生发展起重要作用,对其在诊断、治疗及预后方面具有重要的临床意义。本研究结果表明,慢性心力衰竭患者ANF、BNP、Cys C水平显著升高,与以往研究类似。ANF、BNP水平随着NYHA分级增高而增高,且ANF与BNP浓度呈正相关。这提示,联合检查血浆ANF和BNP浓度对判定CHF程度及危险分层有一定的临床意义。

NYHA分级只能反映有症状心力衰竭的严重程度,为了更准确的反应有症状心力衰竭严重程度,有学者提出BNP值作为判断CHF程度的指标,由于目前缺乏大样本量的调查,至今尚存在争议[10-12]。研究表明,血浆BNP浓度是无症状的患者心室功能障碍的敏感指标,降低BNP水平的治疗,可延长CHF患者的生存时间。本研究表明,400 pg/ml ≤ BNP < 800 pg/ml组和BNP≥ 800 pg/ml组患者的尿素氮、肌酐明显高于BNP<400 pg/ml组;高密度脂蛋白明显低于BNP<400 pg/ml组;且Cr,BUN水平随着BNP水平的升高而升高。这表明慢性心力衰竭与肾功能损害关系密切。因此,检测早期肾功能对CHF危险分层有一定的参考价值。有研究表明,随着BNP水平升高,LVEDD明显增高,LVEF明显降低,这表明BNP水平与CHF严重程度密切相关。因此,BNP检测结合ANF、肾功能以及其他临床检查(如心电图、X线胸片、超声心动图和放射性核素显影等),能提高以NYHA标准判定心功能分级的准确性。

胱抑素C(Cystatin C, Cys C)是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族中的成员之一,表达于所有的有核细胞,参与细胞内外蛋白水解的调控,保护细胞免受不适当的内源性或外源性蛋白酶水解。早期研究表明,Cys C是评价肾脏功能的敏感指标,有学者研究年龄≥ 65岁的无心衰受试者(4384例),检测受试者血清Cys C,8年后随访发现有763例患者发生心力衰竭,经多重危险因子校正后,发现心力衰竭发生率随着血清Cys C水平升高而升高[5,13]。这提示高浓度的Cys C可作为老年人心衰的一项独立的危险因子。本研究表明,Cys C水平随着NYHA分级升高而升高,提示Cys C水平对心力衰竭的诊断、分层具有一定参考价值。

综上所述,血浆血浆B型利钠肽(BNP)、心钠素(ANF)、胱抑素C水平随着NYHA分级增高而增高,联合测定其含量的变化对CHF患者的危险分层具有一定的临床意义,可作为评估CHF严重程度的指标。

参 考 文 献(References)

[1] Zhuang Zhan-qiang, Wu Yue-tao. Application of brain natriuretic peptide in diagnosis and treatment of elderly heart failure [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(23).4588-4590

[2] Zhu Xue-ming, Shen Hai-ying, Feng Ping, et al. The value and evaluation of plasma BNP and ANP in diagnosis of heart failure [J].Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2006,10: 923-925

[3] Lv Xian-guang, Liu Chao-zhong. The role of B-type Natriuretic Peptide in the Diagnosis, Treatment and Prognostic Evaluation of Chronic Congestive Heart Failure Caused by Coronary Atherosclerosis Heart Disease[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2007, 7(6):930-933

[4] Shu Ying, Tang Jia-rong. Association between Cystatin C and cardiovascular diseases [J]. Adv Cardiovasc Dis. 2010, 31(5): 673-676

[5] Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk [J]. Ann Biol Clin , 2010,68(5):517-29

[6] Metra M, Zacà V, Parati G, et al.Cardiovascular and noncardiovascular comorbidities in patients with chronic heart failure [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2011,12(2):76-84

[7] Anderson KM. Clinical uses of brain natriuretic peptide in diagnosing and manging heart failure [J]. J Am Acad Nurse Pract, 2008, 20(6): 305-310

[8] Liu He-ling, Zhou Zhao-lun, Lin Ai-zhen. Changes of plasma vasoactive peptides in coronary heart patients and its significance [J]. China Journal of Modern Medicine, 2010, 21(4):461-466

[9] Yu Xiao-lin, Li Guo-qing. Advance in Acute myocardial infarction of B-type natriutetic peptides and myocardial performance index [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9(17): 3381-3383

[10] Li dexin, Jia Huimin, Wang Qingtao. Progress in assay and clinical application of B-type natriuretic peptide [J].Progress in Modern Biomedicine, 2006, 6(10):139-141

[11] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic petide in the emergency diagnosis of hear failure [J].New Engl Med, 2002, 347:161-167

[12] Li Xiao-tao, Xia Yue, Guo Xi-chao, et al. The relationship between plasma Copeptin, B type Natriuretic Peptide levels and chronic heart failure [J].J Clin Cardiol (China), 2011, 27(4):268-270

[13] Iwanaga Y, Miyazaki S.Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers--an integrated viewpoint [J].Circ J, 2010, 74 (7): 1274-1282

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net