doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.020

冠心病患者的血浆大内皮素与N末端脑钠肽水平及其与心功能的关系*

肖四海[1] 李 莉[1] 宋巧凤[1] 张瑞荣[1] 江文艳[1] 郑 翼[2]

(1 唐山市人民医院心内科 河北 唐山 063000;2 四川大学华西医院心内科 四川 成都 610000)

摘要 目的:探讨冠心病(CHD)患者血浆大内皮素(Bigendothelin-1,BigET-1)与N末端脑钠肽(NT-proBNP)的水平及其与心功能的关系。**方法:**选择本院2014年1月-2014年5月收治的60例CHD患者为观察组,及同期接受体检的60例健康志愿者作为对照组,测定并比较两组的血浆大内皮素与N末端脑钠肽水平以及不同心功能分级CHD患者的血浆大内皮素与N末端脑钠肽水平的差异,分析血浆大内皮素与N末端脑钠肽水平与CHD患者心功能的关系。**结果:**观察组患者血浆Big ET-1和NT-proBNP的水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05)。随着CHD患者的心功能分级的增加,其血浆Big ET-1和NT-proBNP的水平逐渐升高,且各组之间比较差异均具有统计学意义(P<0.05)。血浆Big ET-1、NT-proBNP水平与CHD患者的心功能之间存在明显的正相关性(P<0.05)。**结论:**CHD患者的血浆Big ET-1与NT-proBNP水平均异常升高,且与患者的心功能呈正相关,监测其水平对判断CHD的病情及心功能可能具有重要的临床参考价值。

关键词:冠心病;血浆大内皮素;N末端脑钠肽;心功能

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)36-7076-03

Relationships between Plasma Big endothelin, N Terminal Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Function of Patients with Coronary Heart Disease*

XIAO Si-hai[1], LI Li[1], SONG Qiao-feng[1], ZHANG Rui-rong[1], JIANG Wen-yan[1], ZHENG Yi[2]

(1 Department of Cardiology, the People's Hospital of Tangshan, Tangshan, Hebei, 063000, China;

2 Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationships between plasma big endothelin, n terminal brain natriuretic peptide levels and cardiac function of patients with coronary heart disease (CHD). **Methods:** 60 cases of patients with CHD who were treated in our hospital from January to May 2014 were selected as the observation group, while another 60 healthy volunteers were selected as the control group. The plasma big endothelin and N terminal brain natriuretic peptide levels were determined and compared between the two groups and between the CHD patients with different grades of heart function. The relationship between plasma big endothelin and N terminal brain natriuretic peptide levels and the heart function of CHD patients were analyzed. **Results:** The plasma levels of BigET-1 and NT-proBNP of observation group were significantly higher than those of the control group (P<0.05). The plasma levels of Big ET-1 and NT-proBNP level increased gradually with the increasing of cardiac function grading of CHD patients (P<0.05). There were positive correlations of the plasma levels of Big ET-1, NT-proBNP with cardiac function of CHD patients(P<0.05). **Conclusion:** The plasma levels of BigET-1 and NT-proBNP of CHD patients were both upregulated, which were positively correlated with the cardiac function, monitoring the plasma levels of BigET-1 and NT-proBNP could have important clinical reference value for determining the condition of CHD and cardiac funciton.

Key words: Coronary heart disease; Big endothelin; N terminal brain natriuretic peptide; Cardiac function

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)36-7076-03

前言

冠心病(coronary heart disease,CHD)为冠状动脉狭窄所引起的一系列心肌缺血、缺氧、坏死病变,为多因素参与的复杂病理过程[1,2]。随着老年人高血压、高血糖、高血脂发生率的增高,高龄冠心病患者越来越多。目前,CHD已成为威胁我国老年人群健康的常见疾病之一,且发病年龄趋于年轻化[3,4]。CHD患者的心功能下降,常发生心绞痛、心律失常,甚至猝死,严重影响患者的生命安全及生存质量[5,6]。因此,评估CHD患者的心力衰竭以及心功能具有重要的临床意义。相关研究表明,血浆大内皮素(Big ET-1)水平为CHD患者预后的独立影响因素,而N末端脑钠肽(NT-proBNP)是诊断心力衰竭及心功能下降的标志物[7-9],CHD患者Big ET-1、NT-proBNP水平与正常值存在差异[10]。本研究旨在探讨CHD患者Big ET-1、NT-proBNP的水平变

* 基金项目:唐山市科学技术研究与发展计划(12150220B-5);国家自然科学基金项目(30900626)

作者简介:肖四海(1973-),男,本科,副主任医师,研究方向:心血管疾病

(收稿日期:2014-07-11 接受日期:2014-08-08)

化及其对心功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择本院收治的 CHD 患者 60 例作为观察组，健康人员 60 例作为对照组，均经研究对象及家属知情同意，且符合伦理委员会基本要求。60 例 CHD 患者均经冠脉造影检查且符合 CHD 诊断标准，根据 NYHA 心功能分级标准：I 级 13 例：患有心脏病，日常活动不受限制，可耐受一般体力活动，无过度疲劳、头晕等临床表现。II 级 16 例：患有心脏病，体力活动轻度受限，休息时无症状，一般体力活动即可出现心绞痛等症状。III 级 15 例：心脏病患者体力活动明显受限，休息时无症状，稍微活动即出现心悸、气喘等。IV 级 16 例：心脏病患者不可耐受体力活动，休息状态下即出现心衰症状。所有研究对象均未合并先天性心脏病、颅内损伤及严重肝肾功能不全。两组的一般临床资料比较无明显统计学差异(P>0.05)，具有可比性，见表 1。

表 1 两组患者的一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical information of patients between the two groups

Group	Case	Gender(M/F)	Mean Age	BMI(Kg/m^2)	Blood glucose(mmol/L)
Observation group	60	33:27	53.5± 9.6	21.5± 3.2	5.43± 1.21
Control group	60	31:29	51.4± 9.9	21.9± 3.1	5.62± 1.22
t/X^2		0.13	1.66	0.70	0.86
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 检测方法

CHD 患者入院后均完善相关检查，临床医生记录患者的一般情况、临床表现以及是否合并原发性高血压、糖尿病、心律失常等；并严格根据 NYHA 心功能分级标准进行心功能分级。血浆 Big ET-1、NT-proBNP 测定：于清晨抽取两组研究对象空腹静脉血 2 mL，并置于含 ENTA-Na2 抗凝剂，于 2 h 内离心，设置 3000 r/min，时间 10 min，使用 ELISA 试剂盒以及美国 BIO-Tek，ELx800 型全自动酶标仪检测血浆 Big ET-1、NT-proBNP 水平。

1.3 观察指标

比较两组 Big ET-1、NT-proBNP 水平的差异，并分析不同心功能分级 CHD 患者 Big ET-1、NT-proBNP 水平的差异。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析，计数资料采用 X^2 检验，计量资料采用 t 检测，血浆大内皮素与 N 末端脑钠肽水平及其与心功能的关系采取多元相关分析，以 P<0.05 为差具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血浆 Big ET-1 和 NT-proBNP 的水平的比较

观察组血浆 Big ET-1、NT-proBNP 水平分别为 (2.97± 0.34)fmol/ml 和(654.7± 45.3)fmol/ml，均显著高于对照组，差异均具有统计学意义(P<0.05)，见表 2。

表 2 两组血浆 Big ET-1、NT-proBNP 水平的比较

Table 2 Comparison of the serum levels of Big ET-1 and NT-proBNP of patients between two groups

Group	Case	Big ET-1(fmol/ml)	NT-proBNP(fmol/ml)
Observation group	60	2.97± 0.34	654.7± 45.3
Control group	60	2.01± 0.23	379.5± 46.7
t		18.11	32.76
P		<0.05	<0.05

2.2 不同心功能分级 CHD 患者血浆 Big ET-1 和 NT-proBNP 水平的比较

心功能分级 I 级、II 级、III 级、IV 级 CHD 患者的血浆 Big ET-1 水平分别为 (2.71± 0.22)fmol/ml、(2.86± 0.27)fmol/ml、(3.09± 0.33)fmol/ml 及(3.54± 0.36)fmol/ml，均显著高于对照组(均 P<0.05)，且不同心功能分级 CHD 患者之间比较具有统计学差异。心功能分级 I 级、II 级、III 级、IV 级 CHD 患者的血浆 NT-proBNP 水平均显著高于对照组，且不同心功能分级 CHD 患者之间比较具有统计学差异(P<0.05)。见表 3。

2.3 血浆 Big ET-1、NT-proBNP 水平与 CHD 患者心功能的关系

经多元相关分析，CHD 患者血浆 Big ET-1，NT-proBNP 水平与其心功能之间存在明显的正相关性(rNT-proBNP=0.343，P<0.05；rBig ET-1=0.349，P<0.05)。

3 讨论

CHD 患者的心功能下降，部分严重者难以耐受体力活动，甚至休息时即出现心力衰竭，严重威胁机体健康，并给生活质

表 3 不同心功能分级 CHD 患者血浆 Big ET-1 和 NT-proBNP 水平的比较

Table 3 Comparison of the serum levels of Big ET-1 and NT-proBNP between CHD patients with different grades of heart function

Grade	Case	Big ET-1(fmol/ml)	NT-proBNP(fmol/ml)
Control group	60	2.01± 0.23	379.5± 46.7
I	13	2.71± 0.22	472.5± 41.3
II	16	2.86± 0.27	532.5± 45.9
III	15	3.09± 0.33	679.5± 54.6
IV	16	3.54± 0.36	879.5± 61.3
F		15.67	22.56
t		tI=10.02;tII=12.65	tI=6.63;tII=11.68
		tIII=14.83;tIV=20.78	tIII=21.51;tIV=34.75
P		P<0.05	P<0.05

量带来极大影响。内皮素(ET)为血管内皮合成、释放的血管活性肽,ET-1、ET-2 为重要收缩血管因子[11,12]。目前,已有较多研究证实冠状动脉对 ET-1 的血管收缩作用尤为敏感。动物实验表明,直接注射 ET-Q 于动物模型冠脉循环,可减少冠脉血流,进而导致心肌梗死发生,并发生心脏功能下降以及心律失常,提示 ET-1 可能于 CHD 患者中表达升高,与冠脉狭窄具有相关性。已有文献[13]表明,动脉粥样硬化、糖尿病以及肺动脉高压患者中 ET-1 水平表达呈升高状态。因此,测定 ET-1 水平对判断冠心病病情以及心功能具有重要意义。临床研究发现,循环 ET-1 浓度较低,且血浆半衰期较短,测定血浆 ET-1 水平较为困难[15]。随着研究深入,人们发现 ET-1 前体,即 Big ET-1 为稳定肽,半衰期长于 ET-1,且具有较高的敏感性。有研究表明,ET-1 的升高主要由 Big ET-1 升高决定,因而测定 Big ET-1 既方便、准确,且对判断病情及预后具有重要价值[14]。本研究测定了 CHD 患者及健康人群的血浆 Big ET-1 水平,发现 CHD 患者的血浆 Big ET-1 水平明显更高,可能与其冠脉狭窄发生发展具有重要关系,此结果与前述较为一致。进一步分析不同心功能分级 CHD 患者的血浆 Big ET-1 水平,发现 CHD 患者的心功能越差,Big ET-1 水平越高,血浆 Big ET-1 水平与 CHD 患者的心功能呈显著正相关性,可能作为判断 CHD 患者心功能的重要参考指标。

NT-proBNP 为脑钠肽(BNP)激素原分裂后的 N 端片段,在机体内的浓度较高,且半衰期长,可用于评价心功能[16]。研究表明,心功能损害患者 NT-proBNP 的表达升高,可作为评价心功能的敏感指标[17]。本研究测定了 CHD 患者血浆 NT-proBNP 水平,结果显示其显著高于健康人群,且随着 CHD 患者的心功能分级增高而逐渐升高,二者呈显著正相关。因此,血浆 NT-proBNP 水平测定对判断 CHD 患者的心功能也可能具有重要的参考价值。此外,有学者报道血浆 Big ET-1 与 NT-proBNP 水平表达具有一定关系[18]。有研究报道,ET 为 BNP 释放的诱导因子,而 Big ET-1 与 NT-proBNP 水平呈正相关关系可能与此相关[19,20]。本研究进行回归分析发现,两者呈正相关关系。相关研究表明,冠心病患者血浆 NT-proBNP 水平升高,其可能为 CHD 患者一种有益代偿反应,可减轻前后符合、改善心功能,NT-proBNP 水平生该可能为 Big ET-1 水平升高的负反馈作用。

综上所述,CHD 患者的血浆 Big ET-1 与 NT-proBNP 水平均异常升高,且与患者的心功能呈称相关,监测其水平对判断 CHD 的病情及心功能可能具有重要的临床参考价值。

参 考 文 献(References)

[1] 浦湧, 黄道田. N 末端脑钠肽在心力衰竭病情及预后评估中的临床价值研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(4): 260-263
Pu Yong, Huang Dao-tian. Amino-terminal pro-N-type natriuretic peptide is associated with arterial stiffness, endothelial function and early atherosclerosis [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2014, 13(4): 260-263

[2] Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease:results of the study assessing goals in the elderly (SAGE)[J]. Circulation, 2007, 115(6): 700-707

[3] Cushman M, Judd SE, Howard VJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and stroke risk: the reasons for geographic and racial differences in stroke cohort[J]. Stroke, 2014, 45(6): 1646-1650

[4] Revittser A, Pivovarova O, Rudovich N, et al. P584PPARg and natriuretic peptides (NP) pathways are altered in adipose tissue from heart failure patients/ mesenchymal stromal cells (MMSC) as a tool to study cardiovascular metabolic disorders in vitro [J]. Cardiovasc Res, 2014, 103(Suppl 1):S105

[5] Khush KK, Waters DD, Bittner V, et al. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure. Subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) Study [J]. Circulation, 2007, 115 (5): 576-583

[6] Gao P, Huang L. New insights into the role of natriuretic peptides in the regulation of apoptosis in cardiovascular system[J]. Saudi Medical Journal, 2009, 30(5): 595-604

[7] De Vito P. Atrial natriuretic peptide: An old hormone or a new cytokine?[J]. Peptides, 2014, 58C: 108-116

[8] Mishra RK, Beatty AL, Jaganath R, et al. B-type Natriuretic Peptides for the Prediction of Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: The Heart and Soul Study [J]. J Am Heart Assoc, 2014, 22, 3(4). pii: e000907

(下转第 7117 页)

[11] 温玉婷,刘伟,杨爱军,等.IL-17 和 STAT3 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J].第三军医大学学报, 2011, 33(17): 1812-1815
Wen Yu-ting, Liu Wei, Yang Ai-jun, et al. Expression of IL-17 and STAT3 in colorectal cancer tissue and its clinical significance[J].Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2011, 33(17): 1812-1815

[12] 席银雪,黄丽清,许乙威.STAT3 和 CD34 在胃癌早期诊断中的价值[J].中国医师杂志, 2013, 15(5): 586-589
Xi Yin-xue, Huang Li-qing, Xu Yi-wei, et al. Study on the significance of STAT3 and CD34 in the early diagnosis of gastric cancer[J]. Journal of Chinese Physician, 2013, 15(5): 586-589

[13] Volcik KA, Campbell S, Chambless LE, et al. MMP-2 genetic variation is associated with measures of fibrous cap thickness: The Atherosclerosis Risk in Communities Carotid MRI Study [J]. Atherosclerosis, 2010, 210(1): 188-193

[14] Shan Y, Zhang L, Bao Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition, a novel target of sulforaphane via COX-2/MMP-2, 9/Snail, ZEB1 and miR-200c/ZEB1 pathways in human bladder cancer cells [J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(6): 1062-1069

[15] Ferenc P, Solá r P, Kleban J, et al. Down-regulation of Bcl-2 and Akt induced by combination of photoactivated hypericin and genistein in human breast cancer cells [J]. J Photochem Photobiol B, 2010, 98(1): 25-34

[16] 杨永光,李明意,林满洲,等.脱氧核酶抑制 Bcl-2 基因表达诱导人肝癌细胞凋亡的研究[J].中国基层医药, 2013, 20(21): 3226-3228
Yang Yong-guang, Li Ming-yi, Lin Man-zhou, et al. Research on 10-23 DNAzymes inhibit the expression of Bcl-2 and induce apoptosis of human hepatoma cells [J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2013, 20(21): 3226-3228

[17] Zapico JM, Serra P, Garcí a-Sanmartí n J,et al.Potent "clicked" MMP-2 inhibitors: synthesis, molecular modeling and biological exploration[J]. Org Biomol Chem, 2011, 9(12): 4587-4599

[18] Lirdprapamongkol K, Sakurai H, Abdelhamed S, et al. Chrysin overcomes TRAIL resistance of cancer cells through Mcl-1 downregulation by inhibiting STAT3 phosphorylation[J]. Int J Oncol, 2013, 43(1): 329-337

[19] 叶立群,张谢夫,赵春临,等.结直肠癌组织 STAT3 和 MMP-9 表达及其与血管生成相关性的研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18 (12): 949-952
Ye Li-qun, Zhang Xie-fu, Zhao Chun-lin, et al. Expressions of STAT3 and MMP-9 in colorectal carcinoma and its correlation with angiogenesis[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2011, 18(12): 949-952

[20] Zhuang Q, Hong F, Shen A, et al. Pien Tze Huang inhibits tumor cell proliferation and promotes apoptosis via suppressing the STAT3 pathway in a colorectal cancer mouse model[J]. Int J Oncol, 2012, 40 (5): 1569-1574

（上接第 7078 页）

[9] Mordi I, Jhund PS, Gardner RS, et al. LGE and NT-proBNP identify low risk of death or arrhythmic events in patients with primary prevention ICDs[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2014, 7(6): 561-569

[10] Farré N, Gó mez M, Molina L, et al. Prognostic value of NT-proBNP and an adapted monin score in patients with asymptomatic aortic stenosis[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2014, 67(1): 52-57

[11] Richards AM, Januzzi JL, Troughton RW. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [J]. Heart Fail Clin, 2014, 10(3): 453-470

[12] Berin R, Zafrir B, Salman N, et al. Single measurement of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide: the best predictor of long-term mortality in patients with chronic systolic heart failure[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(5): 458-462

[13] Berntsson J, Zia E, Borné Y, et al. Plasma Natriuretic Peptides and Incidence of Subtypes of Ischemic Stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 23, 37(6): 444-450

[14] Cabiati M, Belcastro E, Caselli C, et al. Endothelin system mRNA variation in the heart of Zucker rats: Evaluation of a possible balance with natriuretic peptides [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 27 [Epub ahead of print]

[15] Lanfear DE, Chow S, Padhukasahasram B, et al. Genetic and Non-Genetic Factors Influencing Pharmacokinetics of B-type Natriuretic Peptide[J]. J Card Fail, 2014, 28[Epub ahead of print]

[16] Almeida SA, Cardoso CC, Orellano LA, et al. Natriuretic peptide clearance receptor ligand (C-ANP(4-23) attenuates angiogenesis in a murine sponge implant model[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014, 6[Epub ahead of print]

[17] Narin N, Hekimoglu B, Baykan A, et al. The role of N-terminal proBNP in the clinic scoring of heart failure due to dilated cardiomyopathy in children[J]. Clin Lab, 2014, 60(4): 563-570

[18] Medina L, Del Rey JM, Escobar C, et al. Importance of Bnp changes during the follow-up in elderly outpatients with heart failure [J]. Clin Biochem, 2014, 18[Epub ahead of print]

[19] Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, et al. The potential role of NT-proBNP in screening for and predicting prognosis in heart failure: a survival analysis[J]. BMJ pen, 2014, 4(4): e004675

[20] Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, et al. The effects of super-flux (high performance) dialyzer on plasma glycosylated pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) and glycosylated N-Terminal proBNP in end-stage renal disease patients on dialysis [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92314