

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.08.013

· 临床研究 ·

慢性心力衰竭患者 N 端脑钠肽前体、脑钠肽与患者心脏超声参数
及炎症因子的关系 *蔡珠虹¹ 赵 静² 刘天佳¹ 王凌霄¹ 蒋 栋¹

(1 海军军医大学附属长海医院超声科 上海 200433; 2 海军军医大学附属长海医院病理科 上海 200433)

摘要 目的:探讨慢性心力衰竭(CHF)患者 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)、脑钠肽(BNP)与患者心脏超声参数及炎症因子的关系。**方法:**选取 2015 年 3 月~2018 年 2 月期间我院收治的 CHF 患者 135 例为研究组。根据纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级将研究组分为 I 级组 26 例, II 级组 34 例, III 级组 42 例, IV 级组 33 例。另选取同期于我院体检的健康志愿者 30 例为对照组。检测并比较对照组与研究组、不同 NYHA 心功能分级的血清标志物、炎症因子、心功能超声参数, 采用 Pearson 相关性分析 NT-proBNP、BNP 与炎症因子、心功能超声参数的相关性。**结果:**研究组血清 BNP、NT-proBNP、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平及左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)均显著高于对照组, 左心室射血分数(LVEF)则低于对照组($P<0.05$)。BNP、NT-proBNP、IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平及 LVEDD、LVESD 随心功能分级的升高而升高, LVEF 随心功能分级的升高而降低($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析显示, CHF 患者 BNP、NT-proBNP 与 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、LVEDD、LVESD 呈正相关, 而与 LVEF 呈负相关($P<0.05$)。**结论:**血清 NT-proBNP、BNP 与 CHF 患者的心脏超声参数及炎症因子密切相关, 可考虑将其作为临床诊断 CHF 的生物学指标。

关键词:慢性心力衰竭; N 端脑钠肽前体; 脑钠肽; 心脏超声参数

中图分类号: R541.61 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2019)08-1459-04

Relationship between N Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, Brain
Natriuretic Peptide, Cardiac Ultrasound Parameters
and Inflammatory Factors in Patients with Chronic Heart Failure*CAI Zhu-hong¹, ZHAO Jing², LIU Tian-jia¹, WANG Ling-xiao¹, JIANG Dong¹

(1 Department of Ultrasound, Changhai Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai, 200433, China;

2 Department of Pathology, Changhai Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) and cardiac ultrasound parameters and inflammatory factors in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods:** 135 cases of CHF who were treated in our hospital from March 2015 to February 2018 were selected as the study group. According to the cardiac function classification of New York cardiology Association (NYHA), the study group was divided into I group with 26 cases, II class with 34 cases, III class with 42 cases, IV class with 33 cases. Another 30 healthy volunteers who received physical examination in the same period were selected as control group. The serum markers, inflammatory factors and cardiac function parameters of the control group and the study group, the NYHA group were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between NT-proBNP and BNP and inflammatory factors and echocardiography parameters. **Results:** The serum BNP, NT-proBNP, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), hypersensitive C reactive protein (hs-CRP), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end systolic diameter (LVESD) were significantly higher than those in the control group, the left ventricular ejection fraction (LVEF) was lower than that of the control group ($P<0.05$). The level of BNP, NT-proBNP, IL-6, TNF- α , hs-CRP and LVEDD and LVESD increased with the increase of cardiac function classification, and LVEF decreased with the increase of following function classification ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that BNP and NT-proBNP in CHF patients were positively correlated with IL-6, TNF- α , hs-CRP, LVEDD and LVESD, but negatively correlated with LVEF ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum NT-proBNP and BNP are closely related to CHF echocardiographic parameters and inflammatory factors. It may be considered as a biological marker for clinical diagnosis of CHF.

* 基金项目: 上海市科学技术委员会基金项目(13411426300)

作者简介: 蔡珠虹(1979-), 女, 本科, 主治医师, 从事心血管超声诊断方面的研究, E-mail: cqgnde@163.com

(收稿日期: 2018-07-04 接受日期: 2018-07-27)

Key words: Chronic heart failure; N pro brain natriuretic peptide; Brain natriuretic peptide; Cardiac function parameters

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)08-1459-04

前言

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是指存在连续的心力衰竭状态,是各种心血管疾病严重阶段所呈现的一种临床综合征,临床主要表现为呼吸困难、乏力以及体液潴留等症状^[1-3]。既往研究表明^[4],虽然近年来药物治疗 CHF 取得了较大进展,但 CHF 5 年病死率仍高达 50%。因此,寻找更多的关于 CHF 心功能诊断、预后评估手段具有重要的临床意义。目前临床常用于评估 CHF 心功能的方式有心脏超声^[5]、血清学标志物检测^[6]、纽约心脏病学会(New York cardiology Association, NYHA)心功能分级^[7]等。有研究发现一种可快速检验出 CHF 的新的心脏标志物脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP),BNP 主要由心室肌纤维分泌,当心功能不全时,其水平升高,故可作为评估 CHF 的血清标志物^[8]。其中 N 端脑钠肽前体(n-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)是 BNP 前单体裂解后的 N 末端前体片段,在 CHF 中的诊治价值较高^[9]。本研究通过探讨 CHF 患者 NT-proBNP、BNP 与患者心脏超声参数及炎症因子的关系,以期对 CHF 患者的临床诊断、防治提供依据。现整理数据如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月 ~2018 年 2 月期间我院收治的 CHF 患者 135 例为研究组。纳入标准:(1)所有患者均符合《慢性心力衰竭诊断指南》中有关 CHF 的相关诊断标准^[10];(2)所有患者具有 CHF 的咳嗽、咳痰、呼吸困难、咯血等临床表现;(3)预计生存期不少于 6 个月;(4)患者及其家属知情本研究并签署同意书。排除标准:(1)急性心力衰竭或单纯舒张性心力衰竭者;(2)合并严重肝肾功能不全者;(3)合并自身免疫性疾病者;(4)合并血管栓塞性疾病、心源性休克、主动脉狭窄、肥厚性心肌病者;(5)近 6 个月内发生心肌炎、急性心肌梗死者。根据不同 NYHA 心功能分级将研究组分为 I 级组 26 例,II 级组 34 例,I-II 级组 42 例,IV 级组 33 例。其中 I 级组男 14 例,女 12 例,年龄 44-69 岁,平均(53.39 ± 2.05)岁。II 级组男 19 例,女 15 例,年龄 43-67 岁,平均(54.27 ± 3.21)岁。III 级组男 27 例,女 15 例,年龄 45-70 岁,平均(54.03 ± 3.19)岁。IV 级组男 16 例,女 17 例,年龄 46-72 岁,平均(52.90 ± 2.59)岁。另选取同期于我院

体检的健康志愿者 30 例为对照组,其中男 15 例,女 15 例,年龄 46-65 岁,平均(54.17± 3.49)岁。各组研究对象一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),本研究经我院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 血清标志物检测 研究组患者在入院 3d 内、对照组则在体检当日采集清晨空腹静脉血 6 mL,3000 r/min 离心 10min,取上清液置于 -30℃ 冰箱中待测。采用电化学发光免疫分析法检测 BNP 水平,采用酶联免疫吸附试验检测 NT-pro-BNP、白介素 -6 (interleukin -6,IL-6)、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C reactive protein,hs-CRP)水平,试剂盒购自深圳晶美生物科技有限公司。

1.2.2 心功能检测 研究组患者在入院 3d 内、对照组则在体检当日接受彩色超声多普勒检查。采用美国惠普 SONO 5500 型心脏彩色超声多普勒检测仪,探头频率 2.5~3.5MHz。患者取平卧位,将探头置于心尖处,显示心尖标准四腔切面,并采用心电图确定心室收缩期、舒张期,测量左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)。

1.3 统计学方法

所有数据使用 SPSS24.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 多组比较应用单因素方差分析, 两组比较实施 t 检验, 计数资料以%表示, 实施卡方检验。应用 Pearson 相关性分析 NT-proBNP、BNP 与炎症因子、心功能超声参数的相关性, 检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 对照组与研究组血清标志物、炎症因子、心功能超声参数比较

研究组血清 BNP、NT-proBNP、IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平及 LVEDD、LVESD 均显著高于对照组, LVEF 则低于对照组 ($P<0.05$); 详见表 1。

2.2 研究组不同 NYHA 心功能分级的血清标志物、炎症因子、心功能超声参数比较

研究组不同 NYHA 心功能分级的血清标志物、炎症因子、

表1 对照组与研究组血清标志物、炎症因子、心功能超声参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum markers, inflammatory factors and cardiac function parameters between the control group and the study group ($\bar{x} \pm s$)

[illegible]

心功能超声参数整体比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 随心功能分级的升高而升高,LVEF 随心功能分级的升高而降低,BNP、NT-proBNP、IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平及 LVEDD、LVESD 低,差异均有统计学意义($P<0.05$);详见表 2。

表 2 研究组不同 NYHA 心功能分级的血清标志物、炎症因子、心功能超声参数比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum markers, inflammatory factors and cardiac function parameters of different NYHA cardiac function in the study group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	BNP($\mu\text{g/L}$)	NT-proBNP(ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP(mg/L)	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)
I group	26	212.54 $\pm$ 31.75	931.22 $\pm$ 61.02	172.12 $\pm$ 35.16	36.13 $\pm$ 7.23	6.23 $\pm$ 1.71	34.34 $\pm$ 3.98	39.36 $\pm$ 3.67	37.97 $\pm$ 9.22
II group	34	398.52 $\pm$ 48.34	1128.56 $\pm$ 48.92	193.06 $\pm$ 30.21	45.35 $\pm$ 7.32	9.32 $\pm$ 1.92	29.35 $\pm$ 3.89	47.38 $\pm$ 5.47	44.88 $\pm$ 8.42
III group	42	489.34 $\pm$ 43.52	1160.43 $\pm$ 47.25	215.36 $\pm$ 42.22	58.35 $\pm$ 8.08	11.93 $\pm$ 1.88	26.75 $\pm$ 4.24	54.35 $\pm$ 3.89	47.14 $\pm$ 9.37
IV group	33	635.11 $\pm$ 52.45	1271.33 $\pm$ 40.13	256.26 $\pm$ 39.21	64.54 $\pm$ 9.44	12.95 $\pm$ 1.93	17.54 $\pm$ 3.54	58.34 $\pm$ 4.98	50.51 $\pm$ 8.46
F		48.356	79.554	28.258	45.735	47.567	51.157	62.872	10.232
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001

2.3 CHF 患者血清标志物与炎症因子、心功能超声参数的相关性分析 与 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、LVEDD、LVESD 呈正相关,而与 LVEF 呈负相关($P<0.05$);详见表 3。

经 Pearson 相关性分析显示,CHF 患者 BNP、NT-proBNP

表 3 CHF 患者血清标志物与炎症因子、心功能超声参数的相关性分析

Table 3 Correlation Analysis of serum markers in CHF patients with inflammatory factors and echocardiography parameters

Indexes	BNP		NT-proBNP	
	r	P	r	P
IL-6	0.328	0.000	0.319	0.000
TNF- α	0.471	0.027	0.302	0.000
hs-CRP	0.331	0.000	0.486	0.017
LVEF	-0.462	0.011	-0.306	0.000
LVEDD	0.497	0.000	0.451	0.023
LVESD	0.324	0.006	0.483	0.015

3 讨论

CHF 在人群中的患病率约为 1.5%~2%, 随着我国人口老龄化以及人们生活习惯的改变,CHF 患病率逐年上升^[11]。目前,关于 CHF 的发病机制尚不完全明确,最新研究表明,CHF 的发生、发展的基础是心肌重构^[12]。一直以来临床上主要通过采取彩色超声多普勒检查对 CHF 患者心肌重构、心功能进行评估,虽然诊断结果较为准确,但心脏超声参数易受到人为因素的影响,且心肌重构的发生不仅与心脏血流动力学有关,还与神经内分泌机制息息相关^[13,14]。因此,彩色超声多普勒并不能全面的反映诊断结果。随着现代医学技术的发展,使得血清学标志物检测以评价心肌重构和心功能成为可能。

BNP 是一种含 32 个氨基酸的多肽类神经激素,主要由心室肌细胞分泌,常用于反映 CHF 患者的心脏收缩和舒张功能^[15,16]。CHF 患者由于心脏容量负荷或压力负荷增大,心肌受到牵引,导致循环血液中 BNP 水平增高^[17]。盖延红等人研究表明^[18],血液中 BNP 水平的升高程度与左心室损伤程度关系密切。本次研究结果中 CHF 患者体内 BNP 水平明显高于健康人群,且随着 NYHA 心功能分级的升高而升高。提示 CHF 患者 BNP 水平存在异常升高,可能参与 CHF 的发生、发展。尽管 BNP 在 CHF 的诊断中存在较高的价值,然而既往研究显示 BNP 水平

易受年龄、性别、肥胖等因素的影响,同时肝衰竭、败血症、甲亢等多种疾病亦会影响机体血液 BNP 水平^[19,20]。NT-proBNP 是 BNP 生成过程中的无活性片段,其半衰期是 BNP 的 15 倍,可及时反映新合成的 BNP 水平^[21,22]。本次研究中研究组患者 NT-proBNP 高于对照组,且随着 NYHA 心功能分级的升高而升高。说明检测 NT-proBNP 水平对于 CHF 患者的诊断具有一定临床价值。相关研究表明^[23,24],随着 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 等炎症因子水平的升高,CHF 患者心肌细胞功能遭到破坏,心肌细胞坏死或凋亡,从而加重患者病情。IL-6 是一种重要的炎性细胞因子,通过促进炎症因子分泌加重机体损伤从而对心肌重构产生影响^[25,26]。TNF- α 具有广泛的生物学活性,可通过降低心肌收缩力或者平均主动脉压进而影响患者心功能,同时可通过激活一氧化氮合成酶合成大量的一氧化氮,从而抑制心肌收缩力^[27,28]。hs-CRP 是急性时相反应蛋白中最为灵敏的一种炎症因子,主要由肝细胞合成,在创伤、炎症及组织损伤中,其水平急剧上升^[29,30]。本次研究中研究组血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平均显著高于对照组,且与 NYHA 心功能分级相关。表明炎症因子在 CHF 的发生、发展中发挥着一定作用。本研究中研究组 LVEDD、LVESD 均显著高于对照组,而 LVEF 则低于对照组,且 LVEDD、LVESD 随心功能分级的升高而升高,LVEF 随心功能分级的升高而降低。表明心脏超声参数也可较为准确的反

映局部心力衰竭状况,具有一定的临床诊断价值。另经 Pearson 相关性分析显示,CHF 患者 BNP、NT-proBNP 与 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、LVEDD、LVESD 呈正相关,而与 LVEF 呈负相关。提示临床检测中可通过对上述指标进行联合检测,以获得更全面的诊断信息。

综上所述,CHF 患者中 BNP、NT-proBNP 水平均升高,其水平与心脏超声参数及炎症因子水平均存在相关性,临床可通过对上述指标进行联合检测,以期对 CHF 患者的诊断、病情评估以及预后提供参考。

参考文献(References)

- [1] Liu WH, Luo Q, Liu ZH, et al. Differences in exercise capacity in patients with chronic left heart failure and chronic right heart failure [J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(11): 1036-1040
- [2] Wiedmann F, Schulte JS, Gomes B, et al. Atrial fibrillation and heart failure-associated remodeling of two-pore-domain potassium (K2P) channels in murine disease models: focus on TASK-1 [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4): 27
- [3] 金德奎, 於四军, 王文启, 等. 静息心率与慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP 的相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(18): 3519-3522
- [4] 邹彤, 杨杰孚. 慢性心力衰竭的植入性器械治疗进展 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(12): 692-695
- [5] Ghio S, Alessandrino G, Albertini R, et al. Prognostic stratification of patients with chronic systolic heart failure using biomarkers and Doppler echocardiography [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014, 15(6): 470-475
- [6] de Couto G, Ouzounian M, Liu PP. Early detection of myocardial dysfunction and heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(6): 334-344
- [7] Trofimov ES, Poskrebsheva AS. Study on activity of inflammatory factors in patients with chronic heart failure depending on the stage of the disease and NYHA class [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2015, 158(5): 61461-61466
- [8] Akita K, Tsuruta H, Yuasa S, et al. Prognostic significance of repeated brain natriuretic peptide measurements after percutaneous transluminal septal myocardial ablation in patients with drug-refractory hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *Open Heart*, 2018, 5(1): e000786
- [9] Hasin T, Kushwaha SS, Lesnick TG, et al. Early trends in N-terminal pro-brain natriuretic peptide values after left ventricular assist device implantation for chronic heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(8): 1257-1263
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12): 1076-1095
- [11] 田朝伟, 陈晓辉. 急性心力衰竭的诊治进展: 2016 ESC 急性心力衰竭诊断和治疗指南 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(7): 854-857
- [12] Naqvi SY, Salama IG, Yoruk A, et al. Ambulatory Intra Aortic Balloon Pump in Advanced Heart Failure [J]. *Card Fail Rev*, 2018, 4(1): 43-45
- [13] Vitale C, Ilaria S, Rosano GM. Pharmacological Interventions Effective in Improving Exercise Capacity in Heart Failure [J]. *Card Fail Rev*, 2018, 4(1): 25-27
- [14] Nadar SK, Tariq O. What is Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction? A New Subgroup of Patients with Heart Failure [J]. *Card Fail Rev*, 2018, 4(1): 6-8
- [15] Vodovar N, Logeart D. Similar BNP and Mortality Association in Patients With and Without Heart Failure: Any Increase Matters [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19): 2089-2091
- [16] York MK, Gupta DK, Reynolds CF, et al. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19): 2079-2088
- [17] Goto I, Okamoto R, Hashizume R, et al. Renal papillary tip extract stimulates BNP production and excretion from cardiomyocytes [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197078
- [18] 盖延红, 陈伟, 徐丹, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清脑钠肽水平及其与左心室功能的关系 [J]. *中国医药*, 2013, 8(9): 1206-1208
- [19] Dopp H, Maagh P, Meissner A. Heart Failure Despite Low BNP-Level: Paradoxon or Pathfinder?--A Case of Pericarditis constrictiva [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2018, 143(10): 731-734
- [20] Dzudie A, Dzekem BS, Kengne AP. NT-pro BNP and plasma-soluble ST2 as promising biomarkers for hypertension, hypertensive heart disease and heart failure in sub-Saharan Africa [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2017, 28(6): 406-407
- [21] Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(4): 471-505
- [22] Bakos Z, Chatterjee NC, Reitan C, et al. Prediction of clinical outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy - the role of NT-ProBNP and a combined response score [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 70
- [23] Bouras G, Giannopoulos G, Hatzis G, et al. Inflammation and chronic heart failure: from biomarkers to novel anti-inflammatory therapeutic strategies [J]. *Med Chem*, 2014, 10(7): 682-699
- [24] Swiatkiewicz I, Taub PR. The usefulness of C-reactive protein for the prediction of post-infarct left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Kardiol Pol*, 2018, 76(5): 821-829
- [25] Askevold ET, Gullestad L, Dahl CP, et al. Interleukin-6 signaling, soluble glycoprotein 130, and inflammation in heart failure [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(2): 146-155
- [26] Hedayat M, Mahmoudi MJ, Taghvaei M, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 Gene Polymorphisms in Iranian Patients with Ischemic Heart Failure [J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2018, 10(2): 105-109
- [27] Sinagra E, Perricone G, Romano C, et al. Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases [J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(5): 385-392
- [28] Calegari L, Nunes RB, Mozzaquattro BB, et al. Exercise training improves the IL-10/TNF- α cytokine balance in the gastrocnemius of rats with heart failure [J]. *Braz J Phys Ther*, 2018, 22(2): 154-160
- [29] Pavlović M, Apostolović S, Stokanović D, et al. The Association between Galectin-3 and hs-CRP and the Clinical Outcome after Non-ST-Elevation Myocardial Infarction with Preexisting Atrial Fibrillation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15106
- [30] Kruzliak P, Berezin A, Kremzer A, et al. Global Longitudinal Strain and Strain Rate in Type Two Diabetes Patients with Chronic Heart Failure: Relevance to Osteoprotegerin [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2016, 58(3): 164-173