

慢性心力衰竭患者 NT-ProBNP 与 hs-CRP 检测的临床意义

问亚锋^{1,2}, 祁正军², 陈 健², 顾宗江¹ (1. 苏州大学医学生物技术研究所 215007;

2. 江苏省淮安市楚州医院 223200)

【摘要】 目的 观察心力衰竭患者 B 型脑利钠肽前体(NT-ProBNP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与心功能的相关性。**方法** 测定 70 例慢性心力衰竭(CHF)患者(观察组)和 68 例健康体检者(对照组)血浆 NT-ProBNP 和血清 hs-CRP 水平。心脏彩色多普勒超声测定左室射血分数(LVEF)。比较两组 NT-ProBNP、hs-CRP 浓度变化与临床 NYHA 心功能分级、左室射血分数的情况。**结果** 观察组 hs-CRP 水平和 NT-ProBNP 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 且随着心功能分级的升高而升高, 呈正相关($r = 0.836, P < 0.05$)。随着 LVEF 值下降而升高, 呈明显负相关($r = -0.724, P < 0.05$)。**结论** NT-ProBNP、hs-CRP 与 CHF 患者心功能状态有显著的相关性, 可以作为诊断和病情检测、指导用药的客观指标。

【关键词】 慢性心力衰竭; B 型脑利钠肽前体; 超敏 C 反应蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.10.028 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)10-1210-03

Clinical significance of serum Levels of Nt ProBNP and hs CRP among patients with Acute myocardial infarction and chronic heart failure WEN Ya-feng¹, QI Zheng-jun², CHEN Jian¹, GU Zong-jiang¹ (1. Research Institution of Biotechnology, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215007, China; 2. Chuzhou Hospital, Huai'an, Jiangsu 223200, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of plasma level of pro brain natriuretic peptide(NT ProBNP) and high sensitivity C reactive protein(hs-CRP) with the ardiac function of patients suffered with type chronic heart failure(CHF). **Methods** The plasma level of NT ProBNP and hs CRP of 70 patients with CHF(treatment group) and 68 normal persons(control group) were tested. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was determined in the two groups by ultrasound cardiogram. Then the level changes of NT ProBNP and hs CRP, the classification of cardiac function and LVEF were compared in the two groups. **Results** The plasma NT ProBNP and serum hs CRP levels in treatment group were significantly higher than that in controls($P < 0.01$). There was a posotive correlation between plasma NT ProBNP and serum hs CRP with the degree of cardiac function($r = 0.836, P < 0.05$). Significantly negative relationships were also observed between plasma NT ProBNP and serum hs CRP levels with LVEF values($r = -0.724, P < 0.05$). **Conclusion** The NT ProBNP and hs CRP levels have a good correlation with the cardiac function of patients with CHF, which may be the good objective indicators for the diagnosis of CHF, with guiding significance for medicine application.

【Key words】 chronic heart failure; pro brain natriuretic peptide; high sensitivity C reactive protein

慢性心力衰竭(CHF)是指心脏当时不能搏出同静脉回流及身体组织代谢所需相称的血液供应。往往由各种疾病引起心肌收缩能力减弱,从而使心脏的血液输出量减少,不足以满足机体的需要,并由此产生一系列症状和体征。心瓣膜疾病、冠状动脉硬化、高血压、内分泌疾患、细菌毒素、急性肺栓塞、肺气肿或其他慢性肺脏疾患等均可引起心脏病而产生心力衰竭的表现。妊娠、劳累、静脉内迅速大量补液等均可加重心脏的负担而诱发心力衰竭。

近年来研究表明,神经内分泌系统的异常激活在 CHF 的发生和发展过程中起重要作用。B 型脑利钠肽前体(NT-ProBNP)本质上是一种心脏神经激素,在血容量增加和压力超负荷的情况下反应性地从心室合成和分泌,是反映 CHF 的敏感指标,对其心功能的评价有重要价值;炎症因子超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是 CHF 患者临床终点事件发生的独立预测因子,并能提供心力衰竭危险分层。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 根据纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级 选择 2009 年 5 月至 2010 年 1 月门诊及住院 CHF 患者 70 例,男 37 例,女 33 例,年龄 51~76 岁,平均 62 岁。冠心病 39 例;高血压性心脏病 31 例;心功能 II 级 37 例,心功能 III 级 21 例,心功能 IV 级 12 例。

1.1.2 健康对照组 选取本院健康体检者 68 例作为对照组,平均年龄 35~69 岁。患者组和对照组性别、年龄、受教育年限等人口学指标的差异均无统计学意义。

1.2 试剂与仪器

1.2.1 主要试剂 NT-ProBNP、hs-CRP 检测采用胶体金法,试剂由南京普朗医用设备有限公司提供,按试剂说明书测定。

1.2.2 主要仪器 南京普朗医用设备有限公司 FIA8000 系列免疫定量分析仪检测。

1.2.3 临床治疗药物 药物治疗选择洋地黄类制剂[地高辛、部分患者静脉注射毛花苷 C(西地兰)]、利尿剂(氢氯噻嗪或呋塞米、部分患者静脉注射呋塞米、醛固酮受体拮抗剂(螺内酯)及血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗

剂、受体阻滞剂等。

1.3 方法

1.3.1 病例选择标准 Boston 心力衰竭诊断标准:1985 年 Carlson 等以肺毛细血管楔压大于 12 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)作为心力衰竭的诊断依据,提出了诊断充血性心力衰竭的 Boston 诊断标准。这一标准采用积分的方法综合了病史、体格检查及胸部 X 线片结果,上述 3 大项每一项的最高积分是 4 分。如果总积分达 8 分以上,可以诊断为充血性心力衰竭;总积分为 5~7 分时可疑心力衰竭;少于 4 分无心力衰竭。这一标准将病史体征及胸部 X 线片检查进行综合,以血流动力学检测作为依据,故该标准较为可靠。

1.3.2 患者的治疗 采用 CHF 的常规治疗:包括卧床休息、低盐饮食、限水及心理和精神治疗。药物治疗选择洋地黄类制剂,地高辛 0.125~0.250 mg 口服,每天 1 次;部分患者静脉注射毛花苷 C 类西地兰 0.4 mg 每天 1 次或 2 次,3 d 后改为口服地高辛、利尿剂类氢氯噻嗪 25 mg,每天 1 次或呋塞米 20 mg 口服,每天 1 次;部分患者静脉注射呋塞米 40 mg,每天 1 次或 2 次,醛固酮受体拮抗剂类螺内酯 20 mg 口服,每天 1 次,以及 ACEI 或血管紧张素受体拮抗剂、受体阻滞剂等。

1.3.3 心功能 NYHA 疗效评价及超声心动图检测 治疗前及治疗后 4 周进行心功能 NYHA 疗效评价及超声心动图检测,采用 PHILIPS SD NO S4500 型彩色多普勒超声心动图仪测量,从多个切面上综合判断室壁活动,采用软件自动计算反映左室功能的指标:左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVESd)、左室射血分数(LVEF)、短轴缩短率(FS)。同时记录心电图。

1.3.4 血标本的收集和储存 取血前一天 17:30 后即禁食且停止用药,次日 07:00~08:00 之间采集前臂静脉血 5 mL,置于洁净的塑料试管中,室温下放置 1 h 后,4 ℃ 2 000 r/min 离心 10 min,取血清放置在一 20 ℃ 冰箱中备用。经过 1 个月治疗后,再次收集血标本。

1.3.5 NT-ProBNP、hs-CRP 的测定 NT-ProBNP、hs-CRP 的测定采用胶体金法。操作步骤:(1)在进行检测前请先完整阅读使用说明书,使用前将检测卡和样本恢复至室温(温度建议 20~25 ℃ 为宜)并编号;(2)从原包装试剂袋中取出检测卡,应在 1 h 内尽快使用;(3)将检测卡放置在干净的水平台面上,

水平放置并做好标记;(4)用移液器吸取 120 μL 样本,或用产品自带小吸管吸取 3~4 滴,垂直滴加在加样处;(5)等待 T 线处紫红色条带出现,用目测参考标准比色卡进行半定量判读或将检测卡放置于 FIA8000 系列免疫定量分析仪上进行定量检测,测试结果应在 10~30 min 内读取,以质控线以下本底展白为宜,30 min 后读取的结果不可靠。

1.4 统计学方法 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,两组间比较选用独立样本 *t* 检验,自身对照计量资料采用配对 *t* 检验,对多个变量间两两相关分析用 Spearman 法, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CHF 患者治疗前、后 NT-ProBNP 及 hs-CRP 水平 见表 1。

2.2 两组治疗前后超声心动图检查各项指标比较 见表 2。治疗前超声心动图检查各项指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 24 周后,两组超声心动图各项指标明显改善,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前、后 NT-ProBNP、hs-CRP 变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-ProBNP(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)
对照组	68	146.7±25.8	2.1±1.3
CHF 组	治疗前	1 135.8±576.1	17.2±11.7
	治疗后	868.5±484.3*△	8.6±5.3*△

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与治疗前比较,△ $P < 0.05$ 。

表 2 治疗前、后各实验数据比较($\bar{x} \pm s, n=70$)

组别	LVES (mm)	LVEDd (mm)	LVEF	FS(%)
治疗前	42.2±3.8	58.6±5.7	0.34±0.07	0.153±0.045
治疗后	40.1±3.4*	52.2±5.3*	0.41±0.06*	0.177±0.056*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 观察组不同心功能分级的 LVEF、NT-ProBNP、hs-CRP 水平 见表 3。NT-ProBNP、hs-CRP 随着心功能分级的升高而升高,与心功能分级呈正相关;随着 LVEF 下降而升高,与 LVEF 呈明显的负相关。

表 3 不同心功能分级的 LVEF、NT-ProBNP、hs-CRP 水平

组别	LVEF	NT-ProBNP(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
健康对照组	0.54±0.11	55.4±20.6	2.24±0.39
CHF 组	心功能Ⅱ级	368.9±125.7*	6.22±0.76*
	心功能Ⅲ级	568.8±180.1*△	10.21±1.27*△
	心功能Ⅳ级	926.9±268.6*△#	15.29±3.24*△#

注:与对照组比较,* $P < 0.01$ 。与心功能Ⅱ级比较,△ $P < 0.01$;与心功能Ⅲ级比较,# $P < 0.01$ 。

2.4 多元相关分析 血清 hs-CRP 水平和 NT-ProBNP 水平与心功能分级呈正相关($r=0.836, P < 0.05$);与 LVEF 呈明显负相关($r=-0.724, P < 0.05$)。

3 讨 论

中华心血管病学会最新的调查结果显示,在我国 50% 的心力衰竭是由冠心病引发的,在 CHF 患者当中,50% 以上是

60 岁以上的老年人^[1-2]。心力衰竭的总体预后很差,其长期的心性病死率和总病死率、心血管事件发生率、再入院率均很高,患者的生活质量较差,是危害严重的临床综合征^[3]。心力衰竭的发生和发展过程中包括神经内分泌的过度激活以及失调,过度激活对低下的心室功能起代偿的同时也加重了心肌的损害,加剧了心力衰竭的恶化。与此同时,循环和组织中的多种细胞

因子水平可能出现异常,其病理进程最终导致心肌细胞的活性和功能进一步受损、心肌纤维化、心脏重塑恶化^[4]。

BNP 是一种由 32 种氨基酸组成的多肽物质,是一种神经激素,主要由心室肌细胞分泌,具有利钠、利尿、扩血管并抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统等作用,对容量状态的调节起重要作用^[5]。在多种病理生理状态下可以升高,尤其是心力衰竭时,BNP 是一项反映 CHF 的敏感指标,血清 BNP 浓度与心力衰竭的严重程度呈正比,对 CHF 的诊断疗效评估及预后评价具有重要价值^[6]。Kotaska 等^[7]近期研究表明,BNP 及其代谢产物 NT-ProBNP 均与不同病因的 CHF 患者的左室收缩功能呈显著负相关。Ishikawa 等^[8]研究发现,CHF 患者血清 BNP 和炎症反应因子 CRP 的浓度密切相关,二者都是 CHF 患者远期预后的重要预测因子。

BNP 主要由心室肌细胞合成和分泌,具有扩张血管、利尿、利钠,抑制醛固酮分泌及交感神经活性等广泛的心血管作用,心力衰竭时左心室牵张和心室壁张力增加,对 BNP 的合成和分泌起主要调节作用^[9]。临床将 BNP 作为诊断充血性心力衰竭的标记物,其与心脏超声判定心功能有良好的相关性,对判断心力衰竭病情严重程度和预后以及指导治疗有重要价值。作为炎症反应标志物之一的 CRP 在心血管疾病领域已被广泛应用。已有研究证实,CHF 患者 CRP 水平增高,免疫活动异常可能通过改变肾素-血管紧张素-醛固酮和交感神经系统的活性而参与了心力衰竭的发生和发展过程。文献^[10-11]的研究结果提示,CRP 是预测心力衰竭患者住院率和短期内因心力衰竭恶化再次住院的一项独立指标。炎症反应在 CHF 病理生理过程中的作用正被进一步揭示,有观点认为免疫和炎症反应是内在和外在危险因素致心血管再塑和发病的中介和中心环节,应用抗炎和免疫调节治疗可以有效控制心血管疾病的发生和发展。

本研究结果显示,CHF 患者血清 BNP 水平升高,且其升高的程度与心力衰竭的严重程度呈正相关,与国外 Mukoyama 等^[12]的研究一致。研究证实 BNP 升高水平和 NYHA 分级之间存在一种直线相关性。心力衰竭主要由收缩功能不全和(或)舒张功能不全导致,但早期因缺少症状,直到晚期才被发现,延误治疗时机,因此寻找一种对早期心功能不全较敏感的方法有重要的临床价值。因 NT-ProBNP 主要由心室细胞合成和分泌,所以升高的血清 NT-ProBNP 水平更能反映心室的结构和功能的改变,可以早期预测心功能不全情况。

本研究结果表明,观察组 hs-CRP 水平和 NT-ProBNP 水平均显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),且随着心功能分级的升高而升高,与心功能分级呈正相关。观察组的 LVEF 较健康对照组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),随着心功能分级的升高 LVEF 明显下降,且与 hs-CRP 水平和 NT-ProBNP 水平呈明显的负相关。由此说明 NT-ProBNP、hs-CRP 与 CHF 患者心功能状态有良好的相关性,二者联合检测可以作为 CHF 诊断和病情检测、指导用药的客观指标,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 赵桂香,唐庆.慢性心力衰竭患者 B 型利钠肽和 C 反应蛋白检测的意义[J].新疆医科大学学报,2009,32(11):1545-1546.
- [2] 杨兴生,孙静平.心脏利尿钠肽的应用进展[J].中国医刊,2005,40(2):10-12.
- [3] 冯莉.心脏利钠肽类激素在心力衰竭诊断中的应用进展[J].心血管病学进展,2007,28(3):381-385.
- [4] Hunt SA, Baker DW, Chim MH, et al. ACC/ AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. executive summary: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2001, 104(24): 2996-3007.
- [5] Vuolteenaho O, Ala-kopsala M, Ruskoaho H. BNP as a biomarker in heart disease[J]. J Adv Clin Chem, 2005, 40(1): 1-36.
- [6] Dao Q, Krishnaswamy P, Kazaniergra R, et al. B-type natriuretic peptide in diagnosis of congestive heart failure in an urgent care setting[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 379-385.
- [7] Kotaska K, Popelova J, Tiserova M, et al. NT-ProBNP and BNP values in cardiac patients with different degree of left ventricular systolic dysfunction [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2006, 150(1): 125-130.
- [8] Ishikawa C, Tsutamoto T, Fujii M, et al. Prediction of mortality by high-sensitivity C-reactive protein and brain natriuretic peptide in patients with dilated cardiomyopathy[J]. Circ J, 2006, 70(7): 857-863.
- [9] 侯晓亮,陈发胜,肖雪云,等.松龄血脉康对慢性心力衰竭病人 B 型尿钠肽的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(5):589.
- [10] Alonso Martinez JL, Llorente Diez B, Echegaray Agara M, et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2002, 4(3): 331-336.
- [11] 孙宁玲,李明.慢性充血性心力衰竭患者血清中 C 反应蛋白、肾上腺髓质素及内皮素水平变化的研究[J].中国循环杂志,2000,15(1):37-39.
- [12] Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans[J]. J Clin Invest, 1991, 87: 1402-1411.

(收稿日期:2011-12-26)