

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.01.027

❖ 临床研究 ❖

N末端脑钠肽前体和同型半胱氨酸水平与心力衰竭患者病情的相关性

周美玲, 徐爱群

(合肥市第二人民医院综合内科, 安徽 合肥 230011)

【摘要】目的:探讨N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和同型半胱氨酸(Hcy)水平与心力衰竭(CHF)患者病情严重程度的相关性。**方法:**按照纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级,将78例CHF患者分为Ⅱ级($n=21$)、Ⅲ级($n=33$)、Ⅳ级($n=24$);另选30名同期住院的无心衰的冠心病患者为对照组。受试者均行超声心动图和血清NT-proBNP、Hcy水平检测。**结果:**观察组患者血清NT-proBNP、Hcy水平均高于对照组($P<0.05$)。按NYHA分级,Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级患者之间血清NT-proBNP、Hcy水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且随着病情严重程度增加,两者均升高。相关性分析显示Hcy与NT-proBNP、LVEDD、心功能分级呈正相关性,与LVEF呈负相关性($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示NT-proBNP、Hcy是CHF的独立危险因素($P<0.05$)。**结论:**CHF患者血清NT-proBNP、Hcy水平显著升高,两者有正相关性,都是CHF的独立危险因素,可作为CHF严重程度及不良预后的评价指标。

【关键词】心力衰竭;心功能;病情严重程度;N末端脑钠肽前体;同型半胱氨酸

【中图分类号】R541.6 **【文献标志码】**A

Correlation of N-terminal pro brain natriuretic peptide and homocysteine levels with heart failure

ZHOU Mei-ling, XU Ai-qun

(Department of General Medicine, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230011, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between the levels of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), homocysteine (Hcy) and the severity of chronic heart failure (CHF). **Methods:** 78 patients with CHF were divided into grade II ($n=21$), grade III ($n=33$) and grade IV ($n=24$) according to the New York Heart Association (NYHA) cardiac function classification, another 30 hospitalized patients with coronary heart disease without heart failure in the same period were selected as the control group. Echocardiography, serum NT-proBNP and Hcy levels were detected. **Results:** The levels of NT-proBNP and Hcy in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). According to NYHA classification, there were significant differences in serum NT-proBNP and Hcy levels among patients with grade II, grade III and grade IV ($P<0.05$), and both increased with the severity of the disease. Correlation analysis showed that Hcy was positively correlated with NT-proBNP, LVEDd and cardiac function grade, but negatively correlated with LVEF ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that NT-proBNP and Hcy were independent risk factors of CHF ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of NT-proBNP and Hcy in CHF patients are significantly increased, there is a positive correlation between them, and they are both independent risk factors of CHF, which can be used as the evaluation index of CHF severity and adverse prognosis.

【Key words】 Chronic heart failure; Cardiac function; Severity of disease; NT proBNP; Hcy

心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心血管疾病发展的终末阶段,临床表现为严重呼吸障碍、端坐呼吸、喘息不止或体循环瘀血等^[1]。该病预后不佳,5年内病死率达40%~50%^[2]。近年来,随着冠心病、高血压发病率的逐渐上升,CHF发病率呈现升高趋势。研究^[3]表明神经内分泌、心室重

塑、细胞因子系统激活与CHF的发病密切相关。一些体液、细胞因子的改变可通过影响心肌重构、心室重塑而加重CHF的病情。N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)是反映心肌缺血和心脏功能的重要标志物,对CHF的病情严重程度及预后评估有预测价值^[4]。同型半胱氨酸(Hcy)是甲硫氨酸代谢的中间

产物,可作为反映冠脉病变严重程度的指标。研究^[5]显示 Hcy 可诱导心脏 BNP 的表达,高 Hcy 是 CHF 的独立危险因素。为进一步探讨 NT-proBNP、Hcy 与 CHF 病情严重程度的相关性,本研究选取 78 例 CHF 患者及同期住院的 30 名无心衰的心冠病患者为研究对象。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月合肥市第二人民医院收治的 78 例 CHF 患者。将所有患者按照纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级分为 II 级 21 例、III 级 33 例、IV 级 24 例。另选取 30 名同期住院无心衰的冠心病患者为对照组。两组在性别、年龄、体质量指数方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组均经一般体格检查、血尿常规、血生化、血 NT-proBNP、血 Hcy、心电图、多普勒超声心动图等检查。纳入标准:(1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》有关心力衰竭的诊断标准^[6];(2)知情同意本研究;(3)纽约心脏病协会(NYHA)心功能 II ~ IV 级;(4)临床病例资料完整。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)合并自身免疫性疾病、血液疾病;(3)存在慢性肾功能不全、肝硬化、肺栓塞、甲状腺功能亢进等引起 BNP 升高的疾病;(4)近 3 个月内服用影响 Hcy 的药物者,如避孕药、异烟肼、叶酸等;(5)严重的室性心律失常、先心病者;(6)长期饮酒者。

1.2 方法

1.2.1 心功能检测 彩色多普勒超声仪(PHILIPS iE33)检查,检测时嘱患者侧卧位,平静呼吸,常规探头置于四个主要部位显示心脏和大血管的基本切面,探头频率 3.5 MHz,获取超声心动图。检测的心功能指标包括左室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD),采用双平面 Simpson 法计算 LVEF,采用组织多普勒和频谱多普勒分别测定 e' 和 E ,测定 3 个心动周期取平均值。当 $E/e' > 15$ 定义为左心室舒张功能不全^[7]。

1.2.2 NT-proBNP、Hcy 检测 采用化学荧光法测定血清 NT-proBNP 水平,采用荧光偏振免疫分析法测定血清 Hcy 水平,试剂盒购自南京建成生物工程

研究所。NT-proBNP 参考范围: < 125 ng/L;Hcy 参考范围: $0 \sim 15$ μ mol/L。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行数据统计分析。计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验是否符合正态分布,符合正态分布采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组之间的比较采用 One Way ANOVA 分析,两组间的比较 SNK- q 法。计数资料的比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 检验。CHF 病情严重程度的影响因素分析采用单因素和多因素分析,将经单因素分析筛选出的指标作为自变量,自变量赋值方法:是 = 1,否 = 0,进行多因素 Logistic 回归分析,计算回归系数及优势比。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 NT-proBNP、Hcy 水平比较

观察组患者血清 NT-proBNP、Hcy 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 观察组患者与对照组血清 NT-proBNP、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NT-proBNP (ng/L)	Hcy (μ mol/L)
观察组 ($n = 78$)	2 767.05 \pm 1 021.32	17.87 \pm 4.14
对照组 ($n = 30$)	20.83 \pm 8.45	9.32 \pm 2.31
t/χ^2 值	14.685	15.189
P 值	< 0.001	< 0.001

2.2 NYHA 分级后各组患者心功能与血清 NT-proBNP、Hcy 水平比较

NYHA 分级 II 级、III 级、IV 级的 NT-proBNP、Hcy 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),随着病情严重程度增加,两者均升高。NYHA 分级 II 级、III 级、IV 级的 LVEF、LVEDD 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。三组的 E/e' 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。CHF 组各亚组之间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2 及表 3。

2.3 Hcy 与心功能、NT-proBNP 相关性分析

相关性分析显示,Hcy 与 NT-proBNP、LVEDD、心功能分级呈正相关性,与 LVEF 呈负相关性($P < 0.05$)。Hcy 与 E/e' 无相关性($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 NYHA 分级后各组患者心功能与血清 NT-proBNP、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

NYHA 分级	NT-proBNP (ng/L)	Hcy (μ mol/L)	LVEF (%)	LVEDD (cm)	E/e'
II 级 ($n = 21$)	213.28 \pm 19.37	15.81 \pm 4.23	46.81 \pm 4.13	4.37 \pm 0.71	14.71 \pm 4.16
III 级 ($n = 33$)	1243.52 \pm 590.73	19.95 \pm 6.42	44.32 \pm 3.46	5.35 \pm 0.34	15.27 \pm 4.82
IV 级 ($n = 24$)	4052.43 \pm 1128.74	23.36 \pm 7.05	36.67 \pm 4.58	5.67 \pm 0.68	15.73 \pm 4.45
F 值	712.721	8.274	40.825	47.803	0.283
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.754

表 3 表 2 中各组间两两比较统计值

组别	NT-proBNP		Hcy		LVEF (%)		LVEDD (cm)	
	q 值	P 值	q 值	P 值	q 值	P 值	q 值	P 值
IV 级 vs. II 级	50.503	<0.001	5.750	<0.001	11.965	<0.001	13.286	<0.001
IV 级 vs. III 级	48.859	<0.001	2.846	0.048	3.145	0.029	3.710	0.010
II 级 vs. III 级	7.105	<0.001	3.421	0.018	10.054	<0.001	10.853	<0.001

表 4 Hey 与心功能、NT-proBNP 相关性分析

变量	r 值	P 值
NYHA 分级	0.313	<0.05
E/e'	0.174	>0.05
LVEDD	0.387	<0.05
LVEF	-0.306	<0.05
NT-proBNP	0.447	<0.05

2.4 多因素 Logistic 回归分析 CHF 患者的 LVEF、LVEDD 的危险因素

多因素 Logistic 回归分析显示 NT-proBNP、Hcy 是 CHF 的 LVEF、LVEDD 独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5 及表 6。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 CHF 患者 LVEF 的影响因素

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2	OR 值	95% CI for EXP(B)		P 值
					下限	上限	
NT-proBNP	-0.326	0.122	7.140	1.385	1.091	1.760	<0.001
Hcy	-0.488	0.134	13.067	0.614	0.471	0.800	<0.001

表 6 多因素 Logistic 回归分析 CHF 患者 LVEDD 的影响因素

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2	OR 值	95% CI for EXP(B)		P 值
					下限	上限	
NT-proBNP	0.404	0.053	58.105	1.498	1.620	1.662	<0.001
Hcy	0.520	0.069	56.795	1.682	1.469	1.926	<0.001

注:多因素 Logistic 回归分析中只截取了 NT-proBNP、Hcy 因素。

3 讨论

CHF 是由多种原因引起的心功能减退,是老年人住院的主要原因,也是心血管疾病死亡的主要原因。虽然近年来临床上的 CHF 的药物和治疗手段不断发展,但 CHF 的死亡率仍逐渐升高。目前,CHF 的发病机制尚未十分明确,缺乏特效的治疗手段。如何对 CHF 患者的病情严重程度早期预警是防治的关键策略。既往临床上常采用胸片、超声心动图、心电图等手段诊断、评估 CHF 病情的严重程度,但其诊断结果在一定程度上依赖于医师的操作水平,加之部分 CHF 患者的临床症状隐匿,存在一定的误诊、漏诊情况。通过生物学标志物检测判断

和评估病情成为近来研究的热点,其不仅检测高效,而且准确度、敏感性高。孟昭娜^[8] 研究报道血清 NT-proBNP 联合 Hcy 诊断 CHF 的准确度为 95.93%,灵敏度为 97.14%,特异度为 88.89%。

本研究结果显示 CHF 患者血清 NT-proBNP、Hcy 水平高于无心衰的冠心病患者 ($P < 0.05$),且随着 NYHA 心功能分级的增加,各亚组血清 NT-proBNP、Hcy 水平的升高幅度增加,与尹霞等^[9]、董帅鹏等^[10] 研究结果基本一致。提示血清 NT-proBNP、Hcy 水平与心功能分级、LVEF 及左室舒张功能有一定关系。而目前用于左心室舒张功能评价最为广泛的指标—E/e' 在各 NYHA 心功能分级的差异并无统计学意义 ($P > 0.05$),说明对伴有 LVEF 下降的 CHF 患者,E/e' 并不是一个理想的指标。BNP 是一种心室分泌的神经激素,属于利钠肽家族,基因片段位于 1 号染色体断臂远端,与心肌细胞在容积扩张和压力负荷过度有关,在心功能恶化后呈突发性合成分泌增加,且较少受其他因素影响,具有利尿、降压、扩张血管、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统等多种生理功能^[11],属于临床上公认的评定左室心衰的生物学标志物。国内大量研究资料都表明,成人心血管疾病患者,如 CHF、高血压、AMI 等血清 BNP 都较正常人显著升高。NT-proBNP 是 BNP 激素原分裂后没有活性的 N-末端片段,具有半衰期长、个体变异低、体外稳定性好的特点^[12-13]。当心肌细胞受到损伤时,NT-proBNP 可代偿性的增加,在检测早期、轻度心衰中较为敏感。曹瑞华等^[14] 调查社区 833 例老年人的研究发现,NT-proBNP 可作为社区老年人不良心血管事件以及全因死亡第一个重要预测指标。Hcy 在人体内主要是由膳食中摄取的蛋氨酸在肝脏、肌肉及其他一些组织中脱甲基生成,可诱导活性氧簇的生成,其升高可使机体产生氧化应激反应,促进氧自由基和炎性介质的增多,诱导血管平滑肌增殖,损伤血管内皮细胞^[15]。动物实验^[16] 表明,Hcy 对 NO 合成酶具有抑制作用,导致心肌细胞凋亡、损伤,进而发生心室重构,这可能是高 Hcy 导致 CHF 发生的原因。在病理状态下,肝脏内多高的 Hcy 可形成硫内脂,与低密度脂蛋白表面的 ApoB100 的游离氨基酸形成肽键^[17],加快低

密度脂蛋白的氧化速率和脂质过氧化物在动脉壁上的沉积速率,增加血栓调节因素的表达,激发血小板凝聚,促进血栓形成。宋翠等^[18]研究显示,Hcy 不仅与 CHF 的发生有关,而且与严重程度有关,通过维生素、叶酸等干预 Hcy 的治疗手段能够降低左室容积,增加 LVEF,减少心脑血管事件的发生。

本研究结果还显示,Hcy 与 NT-proBNP、LVEDD、心功能分级呈正相关性,与 LVEF 呈负相关性($P < 0.05$)。随着 Hcy 水平的升高,NT-proBNP 水平逐渐升高,心功能分级逐渐升高,LVEDD 逐渐增大,LVEF 逐渐降低。余江水等^[19]研究表明,Hcy 水平与 NYHA 心功能等级、LVEF、LVEDD 密切相关,并认为高 Hcy 是 5 年来发生心力衰竭最为有利的预测因子。这提示 Hcy 可能与 CHF 的心室结构和功能改变有关。Hcy 的升高可损伤心脏血管的内皮功能,导致心肌肥大,心肌组织损伤,诱发血栓形成^[20]。多因素 Logistic 回归分析显示,NT-proBNP、Hcy 是 CHF 的 LVEF、LVEDD 独立危险因素($P < 0.05$),提示 NT-proBNP、Hcy 与 CHF 的心功能损害、心室重构有关,两者联合可 CHF 严重程度及不良预后的预测指标,控制两者的水平有可能减少 CHF 的发生以及疾病的恶化。

本研究的样本量相对较小,较局限,并不能够代表中国其他地区和其他民族。虽然矫正了年龄、BMI、血脂、血糖等因素,但仍有其他存于混杂因素。此外对 CHF 患者的长期预后未进行随访,仍需大样本量、长时间的随访研究。

综上所述,CHF 患者的 NT-proBNP、Hcy 显著升高,两者有正相关性,都是 CHF 的独立危险因素,可作为 CHF 严重程度及不良预后的评价指标。

参考文献

[1] Kleber M, Kozuharov N, Sabti Z, et al. Relative hypochromia and mortality in acute heart failure[J]. Int J Cardiol, 2019, 286(12): 104 - 110.

[2] 王逸程,殷珍,张玉平. 慢性心力衰竭治疗进展[J]. 中国保健营养学, 2020, 30(12): 384 - 385.

[3] 王文玉,张娟,杜清,等. 芪蒺强心胶囊对心力衰竭的治疗机制[J]. 医学述, 2017, 23(17): 3474 - 3477.

[4] 李莉. NT-proBNP 联合血清 HCY 检测在心力衰竭患者治疗及预后

评估中的应用[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(4): 334 - 337.

[5] 陈运起,李海丽. 血清胱抑素 C 表达及尿液蛋白标记物水平在急性心力衰竭患者预后评估中的价值[J]. 河北医药, 2016, 38(14): 2117 - 2120.

[6] 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]. 中国实用乡村医生杂志, 2016, 25(25): 2836 - 2888.

[7] 李雷花,孙俊红. 血清 Hcy、CysC、NT-proBNP、D-dimer 联合检测在慢性心力衰竭诊断及预后评估中的价值[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(3): 427 - 430, 433.

[8] 孟照娜. NT-proBNP 联合 Hcy 检测在慢性心力衰竭诊断中的应用价值[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(36): 125 - 126.

[9] 尹霞,张景涛. 同型半胱氨酸与 N-末端脑钠肽前体在慢性心力衰竭中的相关性分析[J]. 临床荟萃, 2017, 32(3): 208 - 211.

[10] 董帅鹏,马智贤,霍鹏飞. N 端脑钠肽前体、血清同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白检测在慢性心力衰竭患者中的应用[J]. 中国疗养医学, 2018, 27(1): 63 - 65.

[11] Reginauld SH, Cannone V, Iyer S, et al. Differential regulation of ANP and BNP in acute decompensated heart failure; deficiency of ANP[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(10): 891 - 898.

[12] 林朝章. B 型脑钠肽半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与急性左心衰竭患者院内死亡的相关性分析[J]. 陕西医药杂志, 2020, 49(8): 990 - 992.

[13] 丁政,顾小宇. 老年重症心力衰竭患者血清 NT-proBNP 水平及预后危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(16): 3361 - 3363.

[14] 曹瑞华,朱启伟,白永峰,等. 社区老年人 N 末端 B 型钠尿肽前体对不良心血管事件的独立预测作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(12): 1260 - 1264.

[15] 聂晓东. 血浆 Hcy、H-FABP、BNP 对冠心病心绞痛患者并发心力衰竭的预测价值[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(13): 118 - 119.

[16] 曹海利. 血清同型半胱氨酸、糖化血红蛋白及 N-末端脑钠肽前体检测急性心力衰竭临床应用价值[J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(2): 121 - 123.

[17] 贾向东,郭长城,赵松伟. 慢性心衰患者血清 Hcy、NT-proBNP 水平变化及其临床意义[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(6): 1121 - 1134.

[18] 宋翠,郑刚. 同型半胱氨酸及脑钠肽水平与慢性心力衰竭严重程度的相关性分析[J]. 中国心血管病研究, 2018, 16(4): 337 - 339.

[19] 余江水,黄子扬. 血浆同型半胱氨酸水平与扩张型心肌病患者慢性心力衰竭的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(2): 278 - 282.

[20] El-Amrousy D, Hassan S, Hodeib H. Prognostic value of homocysteine and highly sensitive cardiac troponin T in children with acute heart failure[J]. J Saudi Heart Assoc, 2018, 30(3): 198 - 204.

(收稿日期:2020-09-23

修回日期:2020-11-03)