

## 基线血浆肾素活性可作为评估慢性心力衰竭的指标

杨丽萍<sup>1</sup> 孟赫禹<sup>2</sup> 杨玉双<sup>1</sup> 施凯耀<sup>1</sup> 刘冬娜<sup>1</sup> 刘龙<sup>1</sup> 孟繁波<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**研究基线血浆肾素活性(PRA)水平是否可以作为评价慢性心力衰竭(CHD)的重要指标。**方法:**纳入70例心功能分级(NYHA分级)为Ⅱ~Ⅳ级,且经心脏超声评价其左室射血分数(LVEF) $<40\%$ 的慢性CHD患者。记录治疗前(基线)NYHA分级、LVEF、左室舒张末内径(LVEDD)、B型脑钠肽(BNP)及PRA水平,并按基线PRA中位数将所有入选患者分为 $PRA \leq 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 组及 $PRA > 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 组。2组均给予标准抗心力衰竭(心衰)药物治疗后,再次记录治疗早期(4周)、治疗晚期(16~48周)时, NYHA分级、LVEF、LVEDD、BNP及PRA水平,并记录临床终点事件。**结果:** $PRA > 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 组LVEF明显低于 $PRA \leq 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 组( $P < 0.05$ );NYHA分级、LVEDD、BNP明显高于 $PRA \leq 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 组(均 $P < 0.05$ )。2组经标准化抗心衰治疗后病情均好转,无论基线PRA高低,标准化抗心衰治疗方案均有效。2组间临床终点事件发生率比较结果显示, $PRA > 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 组临床终点事件发生率(22.86%)明显高于 $PRA \leq 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 组(2.86%)( $P < 0.05$ )。**结论:**基线PRA水平能够较准确地反映CHD的严重程度,并可作为评估其预后的重要参考指标。

**[关键词]** 血浆肾素活性;慢性心力衰竭;心力衰竭指标;B型脑钠肽;左室射血分数

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.02.015

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

### Baseline plasma renin activity: an important index for chronic heart failure

YANG Liping<sup>1</sup> MENG Heyu<sup>2</sup> YANG Yushuang<sup>1</sup> SHI Kaiyao<sup>1</sup>  
LIU Dongna<sup>1</sup> LIU Long<sup>1</sup> MENG Fanbo<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun, 130033, China; <sup>2</sup>Yanbian University)

Corresponding author: MENG Fanbo, E-mail: mengfb@jlu.edu.cn

**Abstract Objective:** This study is to evaluate whether the baseline plasma renin activity (PRA) could be used as an important index to assess the severity of chronic heart failure. **Method:** Seventy consecutive patients with chronic systolic left ventricular dysfunction [ejection fraction  $<40\%$ , mean age  $(61.36 \pm 11.48)$  years] were recruited. The heart functions were graded into II-IV levels according to the standard of New York Heart Disease Academy (NYHA). The NYHA classification, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular diastolic end diastolic diameter (LVEDD), brain natriuretic peptide (BNP) and PRA level of each patient were recorded in detail before treatment (baseline). According to the median baseline PRA, all subjects were divided into two groups:  $PRA > 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  group and  $PRA \leq 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  group. Standard treatment for chronic heart failure was given to both groups, and then the NYHA classification, LVEF, LVEDD, BNP and PRA level were recorded again in the early (4 weeks) and late treatment (16-48 weeks) respectively. The clinical endpoint events were also recorded. **Result:** The LVEF was lower in  $PRA > 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  group than in  $PRA \leq 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  group ( $P < 0.05$ ). The NYHA classification, LVEDD and BNP were higher in the  $15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  group than in the  $PRA \leq 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  group (all  $P < 0.05$ ). After the standard treatment for chronic heart failure, the clinical conditions of both groups were improved. Regardless of the baseline PRA level, the standard strategy of anti heart failure treatment was shown to be effective. Lastly, the incidence of clinical endpoint events was significantly higher in the  $PRA > 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  group than in the  $PRA \leq 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  group (22.86% vs 2.86%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Baseline PRA level was consistent with the NYHA classification, LVEF, LVEDD and BNP level. PRA may be used as an important index to assess the prognosis of chronic heart failure accurately.

**Key words** plasma renin activity; chronic heart failure; index of heart failure; brain natriuretic peptide; left ventricular ejection fraction

心力衰竭(心衰)是众多心血管疾病的终末表

现,严重威胁着人类的健康。在慢性心衰(CHF)的发生和发展过程中,肾素-血管紧张素系统(RAS)可通过其负反馈机制在调节血压,维持体液平衡等方面发挥重要作用。RAS的激活在心衰早期起到

<sup>1</sup>吉林大学中日联谊医院心血管内科(长春,130033)

<sup>2</sup>延边大学医学院

通信作者:孟繁波, E-mail: mengfb@jlu.edu.cn

了积极地代偿作用,然而随着病情的进展,CHF 常伴有 RAS 的长期过度激活,使心脏负荷过重导致心功能进一步恶化。肾素是 RAS 起始和限速的蛋白酶,血浆肾素活性(PRA)可以用来评价 RAS 的激活状态。本研究将通过观察不同治疗时期 CHF 患者 PRA、B 型脑钠肽(BNP)、左室射血分数(LVEF)及左室舒张末内径(LVEDD)的变化,探讨 PRA 与 CHF 患者病情严重程度及预后的关系,以及 PRA 是否可以作为评价心衰的指标。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2007 年 1 月至 12 月于吉林大学中日联谊医院心血管内科就诊的 CHF 患者 70 例为研究对象,男 59 例,女 11 例;平均年龄(61.36±11.48)岁;其中扩张型心肌病 56 例,缺血性心肌病 14 例。入选标准:行常规生化、BNP、心电图、心脏超声及胸部 X 线摄片检查住院的患者,根据症状、体征及辅助检查等心脏结构或功能异常的客观证据诊断为心衰。采用纽约心脏病协会(NYHA)分级,心功能分级为 II~IV 级,且经心脏超声评价其 LVEF<40%的患者。排除标准:原发性高血压,肾性、肾血管性高血压,原发性醛固酮增多症,肾上腺皮质功能亢进或减退,肾脏及肾上腺肿瘤,肾病综合征,肝硬化,急、慢性肝、肾功能不全患者;妊娠,口服避孕药者;有甲亢、甲减、糖尿病等内分泌疾病病史者;近期持续服用抗生素类药物或激素类药物者;恶性肿瘤患者,风湿免疫性疾病患者。

### 1.2 方法

记录患者年龄、性别、病因、心功能、并发症及用药情况。入院后均予以血、尿常规及肝、肾功能检查,以及心电图、心脏超声、胸部 X 线摄片等相关检查,并应用放射免疫法测定血浆 BNP 及 PRA 水平。记录治疗前 NYHA 分级、LVEF、LVEDD、BNP、PRA 水平。

记录 2 组治疗早期(4 周)、治疗晚期(16~48 周)时, NYHA 分级、LVEF、LVEDD、BNP、PRA 水平。随访至 16~48 周或出现临床终点事件(临床死亡、病情恶化再入院)发生。比较 2 组各指标及终点事件发生率差别。

### 1.3 统计学处理

运用 SPSS22.0 统计软件对数据进行统计分析。计量资料如符合正态分布用  $\bar{x} \pm s$  表示,如为非正态分布用中位数(M)和四分位数间距表示。计数资料采用频数及构成比表示。临床终点事件发生率的比较采用  $\chi^2$  检验,其他数据如 2 组均符合正态分布均值比较应用两独立样本的 T 检验,有 1 组不符合正态分布或 2 组均不符合正态分布中位数比较应用非参数检验中 Mann-Whitney U 检验。治疗前后各指标变化采用多个相关样本 Friedman

检验。统计结果以双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

NYHA 分级为 II 级的患者 26 例, III 级 42 例, IV 级 2 例。PRA 水平 5.8~46.0  $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 平均 15.0  $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。按基线 PRA 中位数将纳入患者分为  $\text{PRA} \leq 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  组(35 例)及  $\text{PRA} > 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  组(35 例), 2 组均给予标准化抗心衰药物治疗。

2 组间年龄、性别及药物应用情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); NYHA 分级、LVEF、LVEDD、BNP 差别均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组基线资料比较

Table 1 Baseline data

	$\bar{x} \pm s, M(P25, P75)$	
	PRA $\leq 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 组	PRA $> 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 组
年龄/岁	62.88±11.03	59.92±11.86
性别/例		
男	28	31
女	7	4
药物应用/例(%)		
洋地黄	19(54.29)	19(54.29)
利尿剂	25(71.43)	30(85.71)
ACEI/ARB <sup>△</sup>	31(88.57)	31(88.57)
$\beta$ 受体阻滞剂	35(100.00)	35(100.00)
NYHA 分级/例		
II	19	7
III	15	27
IV	1	1
LVEF/%	25.5(15.5, 34.0)	20.0(14.3, 26.0)
LVEDD/cm	6.1(5.8, 6.7)	6.6(6.0, 7.8)
BNP/( $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	117.0 (47.1, 277.0)	212.0 (116.5, 417.8)

<sup>△</sup> ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素 II 受体拮抗剂。

2 组治疗前后各指标检测结果见表 2。治疗后 2 组各项心衰评估指标均较前好转,差异有统计学意义。表明无论基线 PRA 水平高低,标准化的抗心衰治疗方案均有效。分别比较 2 组治疗前后 PRA 水平,经标准化抗心衰治疗后  $\text{PRA} \leq 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  组 PRA 水平治疗前后无明显变化( $P > 0.05$ )。而  $\text{PRA} > 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  组 PRA 水平随治疗时间的延长逐渐降低,2 组间在不同治疗时间的 PRA 水平均差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

在随访过程中,  $\text{PRA} \leq 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  组心衰病情恶化 1 例(2.86%)。  $\text{PRA} > 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  组病情恶化 8 例(22.86%),其中死亡 1 例。比较 2 组终点事件发生率, Fisher 精确检验显著性为 0.028,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 2 2 组治疗前、治疗早期、治疗晚期各指标比较

Table 2 Comparisons of each observation target between two groups in different periods of treatment

组别	NYHA 分级/例(%)				LVEF/%	LVEDD/cm	BNP /(pg · ml <sup>-1</sup> )	PRA /(ng · ml <sup>-1</sup> · h <sup>-1</sup> )
	I 级	II 级	III 级	IV 级				
PRA ≤ 15 ng · ml <sup>-1</sup> · h <sup>-1</sup> 组 (35 例)								
治疗前	0(0.00)	19(54.29)	15(42.86)	1(2.86)	25.5(15.5,34.0)	6.1(5.8,6.7)	117.0(47.1,277.0)	5.80(2.80,10.75)
治疗早期	3(8.57)	24(68.57)	7(20.00)	1(2.86)	31.5(27.0,37.5)	6.0(5.5,6.4)	86.5(47.1,162.5)	6.20(2.90,13.45)
治疗晚期	15(42.86)	15(42.86)	5(14.29)	0(0.00)	36.5(30.0,46.8)	6.0(5.5,6.2)	86.1(30.4,168.0)	6.00(1.65,12.90)
PRA > 15 ng · ml <sup>-1</sup> · h <sup>-1</sup> 组 (35 例)								
治疗前	0(0.00)	7(20.00)	27(77.14)	1(2.86)	20.0(14.3,26.0)	6.6(6.0,7.8)	212.0(116.5,417.8)	38.10(32.20,192.50)
治疗早期	3(8.82)	16(47.06)	14(41.18)	1(2.94)	26.5(16.0,31.0)	6.5(5.9,7.5)	136.0(61.0,243.0)	37.00(15.13,103.00)
治疗晚期	6(18.18)	19(57.58)	8(24.24)	0(0.00)	29.5(21.0,44.3)	6.2(5.5,7.1)	91.6(52.5,219.5)	19.60(8.98,125.00)

### 3 讨论

目前,心衰已成为严重危害社会健康的重要公共卫生问题。伴随人口老龄化,心衰的发病率呈现持续上升,如何降低心衰的发病率以及改善患者预后成为急需攻克的难题。BNP 可对抗 RAS 的缩血管作用,是近年来在心血管疾病中受到广泛关注的血清标记物,能反映左室功能及心脏病患者的预后<sup>[1]</sup>。而在 ESC 急慢性心衰诊疗指南中强调,心衰时血中 BNP 会增高,随着年龄的增长,血 BNP 水平亦会增高。BNP 主要被推荐用于心衰的排除诊断,用于诊断时必须结合其他检查指标<sup>[2]</sup>。LVEF 是主要指标之一,临床上广泛应用于评价左室收缩功能,但由于 LVEF 值取决于心脏容积、前负荷、后负荷、心率、瓣膜功能等,因此并不像每搏输出量那样精确,同时,二维超声心动图中 LVEF 的测量取决于心内膜界限的准确判断,对于左室明显阶段性室壁运动异常的患者,可能对左室收缩功能的评价产生影响。由纽约心脏病协会提出的 NYHA 心功能分级,因评估简单易行,临床上沿用至今,但其缺点在于仅凭患者主观陈述,往往症状与 LVEF、BNP 等客观检查结果有很大差距。同时个体之间差异较大。为了更好地评估心衰病情及预后,需要寻找可靠的心衰评价指标,结合传统心衰评价指标,早期预警,从而更早干预,改善患者的预后。

在心衰病程中为了保证心输出量及重要器官灌注,RAS 的激活是心衰的重要代偿机制,然而 RAS 的持续过度激活将最终导致后负荷增加及体液滞留,形成恶性循环,最终加重心衰。肾素是催化 RAS 第一限速步骤的关键限速酶,可以用来评价 RAS 的激活状态。既往的研究表明高水平的 PRA 联合高水平 BNP 有助于识别心源性死亡高风险患者<sup>[3]</sup>。PRA 与急性心衰患者生存率呈明显负相关<sup>[4]</sup>。然而对于 CHF 患者的预后评估作用研究较少。

本研究中 2 组间结果比较显示,PRA > 15 ng · ml<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> 组病情更重,LVEF 低于 PRA ≤ 15 ng · ml<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> 组,LVEDD、BNP 高于 PRA ≤ 15 ng · ml<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> 组,经标准化抗心衰治疗后病情均好转,

无论基线 PRA 高低治疗方案均有效。2 组间临床终点事件发生率比较结果显示,PRA > 15 ng · ml<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> 组临床终点事件发生率明显高于 PRA ≤ 15 ng · ml<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> 组,进一步验证了既往研究结果,PRA 水平能够较准确地反映心衰的临床严重程度,并可作为评估预后的危险因素。即使在采取最优化的抗心衰治疗方案的患者仍显示出对病情预后的评价作用<sup>[5]</sup>。提示在临床工作中对 CHF 患者在评估 LVEF、LVEDD、BNP 水平的同时,应同步监测 PRA 水平,将有助于早期识别心衰、判断病情严重程度及预后,对于 PRA 水平较高的高风险患者早期采取强化抗心衰治疗。本研究尚有不足:2 组虽 ACEI/ARB、β 受体阻滞剂使用率相同,但因纳入研究对象的病情和耐受情况不同,为达到最优治疗效果,对用药剂量进行了调整。虽不能排除药物对 PRA 的部分影响,但 PRA 水平对心衰病情的评估仍具有重要参考价值。

### 参考文献

- [1] 李岩,李乃静. B 型脑钠肽对于老年心衰患者的预测价值[J]. 中国实验诊断学,2009,13(11):1543-1546.
- [2] MCMURRAY J J, ADAMOPOULOS S, ANKER S D, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2012,14:803-869.
- [3] VERGARO G, EMDIN M, IERVASI A, et al. Prognostic value of plasma renin activity in heart failure [J]. Am J Cardiol, 2011, 108:246-251.
- [4] UEDA T, KAWAKAMI R, NISHIDA T, et al. Plasma renin activity is a strong and independent prognostic indicator in patients with acute decompensated heart failure treated with renin-angiotensin system inhibitors[J]. Circ J, 2015, 79:1307-1314.
- [5] EMDIN M, FATINI C, MIRIZZI G, et al. Biomarkers of activation of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: how useful, how feasible? [J]. Clin Chim Acta, 2015,443:85-93.

(收稿日期:2016-05-24;修回日期:2016-12-01)