

MR-proADM 对慢性心力衰竭的诊断 及预后评估价值*

张志敏¹ 王新广¹ 杜国峰¹

[摘要] **目的:**研究肾上腺髓质中段肽(MR-proADM)水平对慢性心力衰竭(心衰)的诊断及预后评估价值。**方法:**随机入选 330 例慢性心衰患者,同期选择健康体检者 90 例作为健康对照组。各组入组后 24 h 内及症状缓解后 7 d 均测定 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、MR-proADM、心脏超声(左心室内径及左心室射血分数)等,追踪随访 6 个月,以心衰再入院及全因死亡为终点,分为事件组与非事件组,分析 MR-proADM 对慢性心衰的诊断及预后评估价值。**结果:**与健康对照组相比,慢性心衰患者的 MR-proADM 水平明显升高($P < 0.05$);MR-proADM 水平随着心衰病情加重而升高,经药物治疗后下降,且与 NT-proBNP 水平有显著正相关。多元逐步回归分析显示,MR-proADM、NT-proBNP、左心室射血分数是慢性心衰患者心衰再入院及病死率的独立预测因素。ROC 分析的最佳 MR-proADM 切点为 646.31 pmol/L。**结论:**MR-proADM 水平对慢性心衰患者的诊断及预后评估有重要的指导意义。

[关键词] 心力衰竭,慢性;肾上腺髓质中段肽;诊断;预后评估

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.05.010

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

The diagnostic and prognostic value of MR-proADM levels in patients with chronic heart failure

ZHANG Zhimin WANG Xinguang DU Guofeng

(Department of Cardiology, Nanxiang Hospital, Shanghai, 201802, China)

Corresponding author: DU Guofeng, E-mail: qingfeng-zm81@163.com

Abstract Objective: To study the diagnostic and prognostic value of MR-proADM levels in patients with chronic heart failure. **Method:** A total of 330 patients with chronic heart failure were randomly selected, and 90 healthy cases were selected as controls. Within 24 hours after entry of the group and 7 days after remission of symptoms, NT-proBNP, MR-proADM and cardiac ultrasound (left ventricular diameter and left ventricular ejection function) were measured. All the patients were followed up for 6 months, and then divided into event group and non event group according to heart failure readmission and all-cause mortality. The differences of MR-proADM and NT-proBNP were compared and the value of MR-proADM in diagnosis and prognosis of chronic heart failure was evaluated. **Result:** The level of MR-proADM in patients with chronic heart failure was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The level of MR-proADM was increased with the aggravation of heart failure, and then decreased after drug treatment, MR-proADM levels were significantly positively correlated with NT-proBNP levels. Stepwise regression analysis showed that, MR-proADM, NT-proBNP and left ventricular ejection function were independent predictors of readmission rate and mortality in patients with chronic heart failure. The ROC analysis showed that the cut point of MR-proADM was 646.31 pmol/L. **Conclusion:** MR-proADM level has important guiding significance in the diagnosis and prognosis evaluation of chronic heart failure.

Key words chronic heart failure; MR-proADM; diagnosis; prognosis evaluation

Framingham 研究通过 40 年观察发现,曾入院的心力衰竭(心衰)患者年均病死率高达 30%~50%。心衰后男性 5 年存活率为 25%,女性为 38%^[1]。肾上腺髓质素(Adrenomedullin, ADM)和

肾上腺髓质中段肽(Mid-regional pro-adrenomedullin, MR-proADM)是心衰和心血管死亡的独立预测因素,对心衰的诊断与预后评估具有重要的价值^[2-3]。本文主要探究 MR-proADM 对慢性心衰的诊断及预后评估的指导意义。

1 对象与方法

1.1 对象

随机选取 2014-11-2016-02 于南翔医院门诊

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会面上项目(No: 201440600)

¹ 上海市嘉定区南翔医院内科(上海,201802)

通信作者:杜国峰, E-mail: qingfeng-zm81@163.com

及住院部就诊的慢性心衰患者 330 例,其中 NYHA 分级 II 级 120 例(NYHA II 级组),III 级 120 例(NYHA III 级组),IV 级 90 例(NYHA IV 级组);平均年龄为(69.0±11.3)岁;男 181 例,平均年龄为(68.3±11.0)岁,女 149 例,平均年龄为(69.6±11.5)岁;扩张型心肌病 13 例,心脏瓣膜病 12 例,肥厚性心肌病 3 例,先天性心脏病 2 例,其余为冠心病患者。所有患者均排除急性心肌梗死、肾功能不全及肾上腺疾病、脑血管意外、急慢性肺功能不全、肝硬化、免疫性疾病、恶性肿瘤、服用类固醇激素等。同期选择健康体检者 90 例作为对照组。

1.2 方法和仪器

1.2.1 一般检查 健康对照组体检时采清晨空腹外周静脉血;慢性心衰患者入院后 24 h 内采清晨空腹外周静脉血,采用荧光免疫吸附法(Abbott 公司,AxSYM 全自动免疫分析仪)测定 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP),美国 BioTek 公司的 elx800 酶标读板仪测定 MR-proADM。收集所有研究对象的临床数据,包括病史、体格检查、实验室检查、心电图,并计算 BMI。

1.2.2 超声检查 所有研究对象均于入组后 24 h 内在心脏彩色超声室,由固定专业医师采用 PHIL-IPU-HD II 彩色多普勒超声检查,测定左室射血分数(LVEF)和左室舒张末内径(LVEDD)。

1.2.3 抗心衰治疗 心衰患者在治疗基础疾病的基础上,进行正规抗心衰治疗:心功能 II 级:血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类,利尿剂, β -受体阻滞剂,用或不用洋地黄类;心功能 III 级:ACEI 类或 ARB 类,利尿剂, β -受体阻滞剂,洋地黄类;心功能 IV 级:慎用 β -受体阻滞剂,用 ACEI 类或 ARB 类,利尿剂,洋地黄类,醛固酮受体拮抗剂,必要时加非洋地黄类强心剂,及减轻心脏负荷药物。7 d 后再次测定血浆 MR-proADM 浓度,了解心功能恢复情况及治疗中 MR-proADM 的变化。

1.2.4 随访 所有心衰患者均随访 6 个月,记录

3、6 个月期间因心衰再次入院及死亡者,以心衰再入院或全因死亡为终点,分为事件组和非事件组,比较入院时及治疗后 NT-proBNP 和 pro-ADM 的差异。

1.3 统计学处理

正态分布资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料采用均数、中位数、最大值、最小值表示;两组间差异的显著性分析:正态分布资料采用 *t* 检验,非正态分布资料采用非参数统计方法;对照组和心衰组,各 NYHA 组间作 χ^2/F 检验,MR-proADM 与 NT-proBNP 的关系采用线性相关性分析,MR-proADM 对慢性心衰预后的评估采用逐步回归分析及 ROC 曲线分析。统计处理均采用 SPSS17.0 软件完成。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组的一般情况

各组间年龄、性别组成、血糖、血脂水平及 BMI 指数无统计学差异,见表 1。

2.2 各组 MR-proADM 及 NT-proBNP 水平比较

与对照组比较,慢性心衰患者的 MR-proADM 及 NT-proBNP 水平均明显升高。同时,随着心衰病情加重,MR-proADM 及 NT-proBNP 水平升高,经过药物治疗后会下降。见表 2。

2.3 慢性心衰患者 MR-proADM 与 NT-proBNP 的相关性

相关性分析显示,慢性心衰患者的 MR-proADM 水平与 NT-proBNP 水平呈线性相关,相关系数 *r*=0.194,*P*=0.003。

2.4 MR-proADM 对慢性心衰再入院及病死率的预测价值

对慢性心衰患者追踪随访 6 个月,记录 3 个月与 6 个月期间因心衰再次入院及死亡者,以心衰再入院或全因死亡为终点,分为事件组 109 例(死亡 4 例)和非事件组 221 例。逐步回归分析显示,MR-proADM、NT-proBNP 与 LVEF 为心衰再入院及病死率的独立危险因素。见表 3。

表 1 研究对象一般资料

Table 1 General data

组别	男:女/例	年龄/岁	血糖/ (mmol·L ⁻¹)	TG/ (mmol·L ⁻¹)	TC/ (mmol·L ⁻¹)	HDL-C/ (mmol·L ⁻¹)	LDL-C/ (mmol·L ⁻¹)	$\bar{x} \pm s$
								BMI
对照组(90 例)	48 : 42	68.65±10.39	5.31±0.60	1.86±1.53	5.15±1.04	1.48±0.42	2.83±0.90	24.57±2.96
NYHA II 级组 (120 例)	65 : 55	68.53±9.29	5.20±0.54	2.38±1.78	5.45±1.31	1.50±0.35	3.07±0.77	24.50±2.42
NYHA III 级组 (120 例)	67 : 53	69.33±9.29	5.28±0.71	2.42±1.58	5.35±1.20	1.42±0.32	3.12±0.82	24.54±2.72
NYHA IV 级组 (90 例)	49 : 41	68.55±10.01	5.33±0.52	2.40±1.52	5.42±1.18	1.40±0.36	3.08±0.88	24.55±2.70
F/ χ^2	—	0.572	0.021	0.610	1.034	1.645	2.541	1.288
P	—	0.566	0.884	0.558	0.303	0.103	0.113	0.259

表 2 各组 MR-proADM 和 NT-proBNP 治疗前、后水平
 Table 2 Levels of MR-proADM and NT-proBNP before and after treatment

组别	MR-proADM/(pmol · ml ⁻¹)		NT-proBNP/(pg · ml ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(90 例)	610.22±60.84	—	163.93±30.28	—
NYHA II 级(120 例)	641.55±106.34 ¹⁾	608.09±100.81 ²⁾	450.15±73.43 ¹⁾	375.50±56.32 ²⁾
NYHA III 级(120 例)	684.46±101.33 ¹⁾	617.64±94.32 ²⁾	2 038.73±375.29 ¹⁾	966.31±127.43 ²⁾
NYHA IV 级(90 例)	737.81±479.37 ¹⁾	642.22±163.53 ²⁾	5 024.81±652.89 ¹⁾	2 882.21±275.45 ²⁾

与对照组比较,¹⁾ P<0.05;与同组治疗前比较,²⁾ P<0.05。

表 3 事件组与非事件组的 MR-proADM、NT-proBNP 与 LVEF 值
 Table 3 Level of MR-proADM, NT-proBNP and LVEF

组别	MR-proADM/(pmol · L ⁻¹)	NT-proBNP/(pg · ml ⁻¹)	LVEF/%
非事件组(221 例)	616.79±92.45	1 108.89±389.44	60.15±2.91
事件组(109 例)	709.64±205.71	4 172.19±1 193.27	48.62±5.22
F/χ ²	26.566	32.108	18.215
P	0.000	0.000	0.000

2.5 MR-proADM 对慢性心衰预后评估的 ROC 曲线分析

MR-proADM 对慢性心衰预后评估的 ROC 曲线分析显示,曲线下面积为 0.674, P=0.000,对心衰再入院及全因死亡的最佳切点值为 646.31 pmol/L。见图 1。

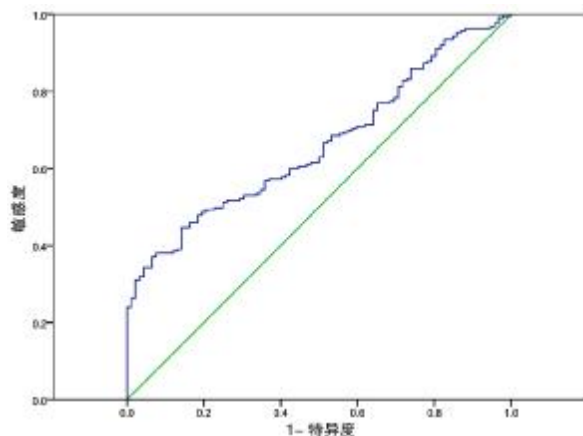


图 1 MR-proADM 对慢性心衰预后评估的 ROC 曲线
 Figure 1 Prognostic value of MR-proADM in chronic heart failure

3 讨论

最近发表的 BACH 试验^[4](急性心力衰竭的生物标志物)研究证实,MR-proADM 与 B 型利钠肽(BNP)相比,预测急性失代偿心力衰竭(AHF)患者的 90 d 病死率有较好的准确度。这给心衰的诊断及预后评估带来一种新的理念,MR-proADM 可能是一种比脑钠肽更好的预测因子,但其作为生物标志物对慢性心衰的价值尚未获得一致认同^[5]。

Xue 等^[6]首次在稳定的门诊患者中长期随访 6

年,以评估 MR-proADM 的预后价值,结果发现 MR-proADM 是全因死亡率的强有力的预测因子。Von Haehling 等^[3]的研究成果亦提示,MR-proADM 是慢性心衰致死率的独立预测因素,可提供 NT-proBNP 之外的预后指导意义。本研究发现,与健康对照组比较,慢性心衰患者的 MR-proADM 水平明显升高,差异有统计学意义。同时随着心衰病情加重,MR-proADM 水平升高,经过药物治疗后会下降,且与心衰患者的 NT-proBNP 水平呈正相关,可用于慢性心衰的危险分层;对慢性心衰患者追踪随访 6 个月,以心衰再入院或全因死亡为终点,分为事件组和非事件组,逐步回归分析显示,MR-proADM、NT-proBNP 与 LVEF 值是慢性心衰患者的心衰再入院及病死率的独立预测因素。ROC 分析曲线下面积为 0.674,对心衰再入院及全因死亡的最佳 MR-proADM 切点为 646.31 pmol/L。这与近期国外研究结果相近,提示 MR-proADM 可用于慢性心衰患者早期诊断和和预后评估^[7-8]。

本研究采用 MR-proADM 作为一种新的心脏标志物对慢性心衰患者进行诊断,以提高早期诊断成功率;同时联合 NT-proBNP 对治疗效果及预后进行评估,以利于对患者进行危险分层,对高危患者给予强化治疗,降低病死率。本研究由于样本资料较少,未能形成大规模的临床研究,结果可能有一定的偏差,MR-proADM 对慢性心衰的诊断及预后指导意义还需进一步的临床验证。

参考文献

- [1] HO K K, PINSKY J L, KANNEL W B, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham study [J]. Am Coll Cardiol, 1993, 22: 6A-13A.

心力衰竭患者 N 端脑钠肽前体、B 型钠尿肽及可溶性 ST2 临床诊断及预后价值评估

杨威¹ 韩红彦¹ 潘云红¹

【摘要】 目的:分析心力衰竭(HF)患者 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)、B 型钠尿肽(BNP)、可溶性人基质裂解素(sST2)的临床诊断及预后价值。**方法:**153 例 HF 患者(HF 组)分别测定血 NT-proBNP、BNP 与 sST2 水平。参照 NYHA 心功能分级将 HF 患者分 II 级(73 例)、III 级(56 例)、IV 级(24 例)。另选取同期健康体检者共 75 例作为对照组。综合统计分析 HF 患者不同心功能分级组间 NT-proBNP、BNP 与 sST2 水平变化;比较 NT-proBNP、BNP、sST2 及 3 指标联合对 HF 患者死亡状况的预测价值。应用多因素 Cox 回归模型分析 NT-proBNP、BNP、sST2 水平与 HF 患者死亡的相关性。**结果:**与对照组相比, HF 组 NT-proBNP、BNP 和 sST2 水平明显升高(均 $P < 0.01$)。随着 NYHA 分级增加, HF 患者血中 NT-proBNP、BNP 和 sST2 水平也相应升高(均 $P < 0.05$)。ROC 结果表明, sST2 诊断 HF 的 ROC 曲线下面积略高于 NT-proBNP、BNP, 分别为 0.921、0.908、0.890 (均 $P < 0.05$)。随访死亡患者 11 例(7.19%);1 年内死亡患者血 NT-proBNP、BNP、sST2 水平明显高于未死亡患者(均 $P < 0.05$);多因素 Cox 回归模型分析发现,患者基线 NT-proBNP、BNP、sST2 水平与死亡明显相关($OR = 1.86$);sST2 对预后判断的 ROC 曲线下面积(0.792)与 BNP (0.778)、NT-proBNP(0.801)差异不大,而三者联合应用预测效果(0.859)明显提高。**结论:**HF 患者血 NT-proBNP、BNP、sST2 水平与临床及生化变量密切相关,三者联合应用能够增强对 HF 患者死亡的预测能力。

【关键词】 心力衰竭;N 端脑钠肽前体;B 型钠尿肽;可溶性人基质裂解素

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.05.011

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Diagnostic and prognostic values of N-terminal brain natriuretic peptide, B-brain natriuretic peptide and soluble ST2 in patients with heart failure

YANG Wei HAN Hongyan PAN Yunhong

(Department of Cardiology, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, 430064, China)

Corresponding author: HAN Hongyan, E-mail:hhy2009218@163.com

¹ 武汉科技大学附属天佑医院心内科(武汉,430060)
通信作者,韩红彦,E-mail:hhy2009218@163.com

[2] ELMAS E, LANG S, DEMPFLER C E, et al. Diagnostic performance of mid-regional pro-adrenomedullin as an analyte for the exclusion of left ventricular dysfunction[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 128:107-111.

[3] VON HAEHLING S, FILIPPATOS G S, PAPASOTIRIOU J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12:484-491.

[4] MAISEL A, MUELLER C, NOWAK R M, et al. Midregion Prohormone Adrenomedullin and Prognosis in Patients Presenting With Acute Dyspnea Results From the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 58:1057-1067.

[5] 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):12-15.

[6] XUE Y, TAUB P, IQBAL N, et al. Plasma adrenomedullin, a new independent predictor of prognosis in patients with chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15: 1343-1349.

[7] ALEHAGEN U, DAHLSTROM U, GOETZE J P, et al. Pro-A-type natriuretic peptide, proadrenomedullin, and N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide used in a multimarker strategy in primary health care in risk assessment of patients with symptoms of heart failure[J]. *J Card Fail*, 2013, 19:31-39.

[8] GAGGIN H K, JANUZZI J L JR. Biomarkers and diagnostics in heart failures[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832:2442-2450.

(收稿日期:2016-12-21 修回日期:2017-03-19)