

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

李莉¹

[摘要] 目的:探讨氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)联合血清同型半胱氨酸(HCY)检测在心力衰竭(心衰)患者治疗和预后评估中的临床应用价值。方法:选取我院 161 例心衰患者作为研究组,50 例健康对照为本科健康体检的受试者(对照组)。观测指标为治疗前及治疗后的左室射血分数(LVEF)、NT-proBNP、HCY 水平。共随访 1 年,分别于第 6 个月和第 12 个月时采患者静脉血检测 NT-proBNP 和 HCY 水平,并记录患者心源性不良事件(心源性再入院和心源性死亡)的发生情况,通过 COX 风险回归分析随访 1 年患者的数据,确认 NT-proBNP 和 HCY 水平与不良事件发生的关系;受试者工作特征曲线(ROC)确定观察指标预测不良事件发生的最佳截断值。结果:研究组的 NT-proBNP 和 HCY 水平 $[(6\ 986.56\pm103.78)\text{ pg/ml}$ 和 $(19.44\pm5.78)\ \mu\text{mol/L}]$ 较对照组更高,治疗后研究组的 LVEF 有所改善 $[(50.57\pm13.67)\% : (36.54\pm8.65)\%, P<0.05]$, NT-proBNP 水平 $[(924.61\pm88.56)\text{ pg/ml} : (6\ 986.56\pm103.78)\text{ pg/ml}, P<0.05]$ 和 HCY 水平 $[(12.21\pm1.86)\ \mu\text{mol/L} : (19.44\pm5.78)\ \mu\text{mol/L}, P<0.05]$ 均显著降低。患者心源性不良事件的发生与 NT-proBNP 和 HCY 水平呈正相关,NT-proBNP $\geq 2\ 853.14\text{ pg/ml}$ 且 HCY $\geq 15.87\ \mu\text{mol/L}$ 时提示不良事件发生的可能性极高。结论:NT-proBNP 联合 HCY 检测可预测心衰患者心源性不良事件的发生。

[关键词] 心力衰竭;预后;氨基末端 B 型脑钠肽前体;同型半胱氨酸

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.04.006

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Serum NT-proBNP and homocysteine levels in prognosis assessment of patients with heart failure

LI Li

(Department of Cardiology, the second people's Hospital of Yunnan, Kunming, 650000, China)

Corresponding author: LI Li, E-mail: wandashiji12@163.com

Abstract Objective: To assess the clinical value of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and homocysteine (HCY) in prognosis assessment of patients with heart failure. **Method:** Left ventricular ejection fraction (LVEF), NT-proBNP and HCY levels were measured in 161 patients with heart failure and 50 healthy individuals, namely observed group and control group respectively. Cardiac death and re-admission events were recorded, and NT-proBNP and HCY levels were measured every month for a one-year follow-up. COX analysis was used to assess the relationship between observed indicator and adverse event. The areas under ROC curve of NT-proBNP and HCY levels in prognosis assessment of patients with heart failure were evaluated. **Result:** The levels of NT-proBNP $[(6\ 986.56\pm103.78)\text{ pg/ml}$ vs $(324.56\pm34.63)\text{ pg/ml}, P<0.05]$ and HCY $[(19.44\pm5.78)\ \mu\text{mol/L}$ vs $(8.36\pm1.93)\ \mu\text{mol/L}, P<0.05]$ in the observed group were significantly higher than that in the control group. When heart failure was controlled, the LVEF level was significantly increased $[(50.57\pm13.67)\% \text{ vs } (36.54\pm8.65)\%, P<0.05]$, while the levels of NT-proBNP $[(924.61\pm88.56)\text{ pg/ml}$ vs $(6\ 986.56\pm103.78)\text{ pg/ml}, P<0.05]$ and HCY $[(12.21\pm1.86)\ \mu\text{mol/L}$ vs $(19.44\pm5.78)\ \mu\text{mol/L}, P<0.05]$ were decreased. There exist a positive relationship between observed indicator and adverse event. The NT-proBNP level above $2\ 853.14\text{ pg/ml}$ and HCY level above $15.87\ \mu\text{mol/L}$ can indicate adverse event. **Conclusion:** NT-proBNP and HCY detection can indicate adverse event in prognosis of patients with heart failure.

Key words heart failure; prognosis; NT-proBNP; homocysteine

随着我国人口老龄化的发展,老年心力衰竭(心衰)患者日益增多^[1]。尽管近年来对心衰的治疗已有了很大进展,但在病情得到控制后再次发作入院或心源性死亡事件的发生率仍然很高,因此对心衰患者的预后进行监控、发现心衰发作的早期指

标,显得尤为重要。心脏心肌细胞在正常状态下即可分泌 B 型脑钠肽(BNP),心肌细胞负荷增高时 BNP 分泌增多,可反映心衰病情的变化^[2]。氨基末端 BNP 前体(NT-proBNP)是 BNP 前体经酶切后产生的,其拥有更长的半衰期(1~2 h),采血后状态稳定^[3]。国内外已有学者应用血清 NT-proBNP 诊断心衰并对患者预后进行评估^[4-5]。同型半胱氨

¹ 昆明市第二人民医院心血管内科(昆明,650000)
通信作者:李莉, E-mail: wandashiji12@163.com

酸(HCY)是甲硫氨酸代谢的中间产物,其水平变化能准确地反映患者的心功能情况。多项研究证明,HCY 是预测冠心病的独立因素,血清 HCY 水平愈高则冠状动脉(冠脉)病变累及的范围愈广,升高的 HCY 是反映冠脉病变严重程度的良好指标^[6-7]。本研究对首次诊断收缩性心衰的患者给予治疗控制后进行为期 1 年的随访,记录患者心源性不良事件(心源性再入院及心源性死亡)的发生情况,评估 NT-proBNP 联合 HCY 预测心衰患者预后情况的临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象

随机选取 2014-05—2016-05 我院心内科收治的 161 例收缩性心衰患者作为研究组,其中男 93 例,女 68 例;年龄 58~79 岁,平均(64.23±7.08)岁。对照组为我科同期的 50 例健康体检者,其中男 31 例,女 19 例;年龄 58~76 岁,平均(61.79±4.22)岁,心功能检查均正常。2 组年龄、性别均无统计学差异,具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者的一般资料

Table 1 General data				例, $\bar{x} \pm s$
项目	研究组(161 例)	对照组(50 例)	统计量	P
年龄/岁	64.23±7.08	61.79±4.22	0.45	0.10
男/女	93/68	31/19	0.28	0.36
NYHA 分级 ^[8]				
II	45	—	—	—
III	68	—	—	
IV	48	—	—	
高血压	91	29	0.04	0.49
糖尿病	30	7	0.56	0.30
COPD	12	5	0.33	0.36

COPD:慢性阻塞性肺病。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合收缩性心衰的诊断标准^[9];首次被诊断为心衰;同意参与本研究 and 随访。排除标准:肾功能异常(肌酐≥120 μmol/L);肝功能异常[谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)≥2 倍正常值];拒绝参与本研究,不能完成随访。所有参与者均对本研究知情同意。

1.3 临床观察

使用无抗凝剂普通真空采血管,于受试者就诊时或体检时取 3 ml 外周静脉血,本院检验科协助检测 NT-proBNP(Autolumo A2000 化学发光免疫分析仪)与 HCY(Beckman Dxc800 全自动化分析仪)水平。研究组患者按照我国慢性心衰治疗指南进行治疗,在心衰得到控制后再次采集外周静脉血进行检测。受试者就诊 24 h 时行心脏超声心动图检测(西门子 S1000 多普勒超声诊断仪),记录左室射血分数(LVEF),给予安体舒通治疗并随访 1 年,分别于第 6 个月和第 12 个月时采血检测患者的 NT-proBNP 和 HCY 水平,并记录患者心源性不良事件的发生情况,在分析原因时,排除非心源性原因导致不良事件的患者,以不良事件发生前的随访检测平均值进行数据分析。对于未发生心源性不良事件的患者,则以随访期间 NT-proBNP 和 HCY 水平的平均值进行数据分析。如患者随访期间死亡,其 NT-proBNP 和 HCY 水平则按照最近 1 次的检测结果记录。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比采用 *t* 检验;观察指标水平与心源性不良事件的相关性分析采用 COX 风险回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线确定观察指标预测的不良事件发生的最佳截断值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标的比较

2 组间 LVEF、NT-proBNP 和 HCY 水平比较差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。研究组患者给予相应治疗后心衰得到控制,LVEF 较治疗前明显改善(*P* < 0.05),NT-proBNP 和 HCY 水平较治疗前均显著降低(均 *P* < 0.05)。见表 2。

2.2 随访情况的统计

研究组的 161 例心衰患者中,第 6 个月时死亡 21 例,27 例因心衰加重再次入院,10 例失访,余 103 例病情控制稳定。第 12 个月时死亡 37 例,44 例再次入院,8 例失访,余 51 例病情控制稳定。1 年的随访期间共死亡 58 例,其中 53 例为心源性死亡(排除 5 例非心源性死亡);71 例再入院治疗,其中 65 例为心衰加重(排除 6 例其他原因住院);余 32 例病情控制平稳。将发生心源性不良事件的 118 例患者设为不良事件组,病情平稳的 32 例患者设为对照 2 组,分析 2 组间第 6 个月和第 12 个月时的 NT-proBNP 和 HCY 水平发现,不良事件组

较对照组 2 组的血清 NT-proBNP 和 HCY 水平更高,且死亡患者的 NT-proBNP 和 HCY 水平亦显著高于再入院患者,提示 NT-proBNP 和 HCY 水平升高可能与心源性不良事件的发生存在关联(表 3)。

表 2 2 组临床指标的比较						
Table 2 Comparison of clinical indicators in two groups						
组别	LVEF/%		血清 NT-proBNP/(pg·ml ⁻¹)		血清 HCY/(μmol·L ⁻¹)	
	对照组(50 例)	研究组(161 例)	对照组(50 例)	研究组(161 例)	对照组(50 例)	研究组(161 例)
治疗前	55.37±4.67	36.54±8.65	324.56±34.63	6 986.56±103.78	8.36±1.93	19.44±5.78
治疗后	—	50.57±13.67	—	924.61±88.56	—	12.21±1.86
P		0.01		0.001		0.02
t		4.23		7.84		3.59

表 3 随访患者的血清 NT-proBNP 和 HCY 水平								
Table 3 Levels of serum NT-proBNP and HCY in followed-up patients							$\bar{x}\pm s$	
项目	不良事件组			对照 2 组(32 例)	P	t		
	总体(118 例)	死亡(53 例)	再入院(65 例)					
第 6 个月								
血清 NT-proBNP/ (pg·ml ⁻¹)	5 253.26±346.72	8 321.24±1 121.39	3 469.38±1 046.31	1 316.31±57.82	0.023	16.78		
血清 HCY/(μmol ·L ⁻¹)	19.93±5.23	31.48±6.34	20.21±4.16	14.62±3.59	0.003	3.89		
第 12 个月								
血清 NT-proBNP/ (pg·ml ⁻¹)	4 045.36±1 076.25	8 056.12±1 346.65	3 098.54±923.45	1 096.87±62.54	0.001	15.45		
血清 HCY/(μmol ·L ⁻¹)	15.65±4.37	26.34±6.67	16.05±4.32	12.97±3.27	0.002	3.22		

2.3 NT-proBNP 和 HCY 水平与心源性不良事件发生的相关性

通过 logistic 回归分析随访患者的数据,发现 NT-proBNP 和 HCY 水平与心源性再入院($r=0.78, P=0.01$ 和 $r=0.76, P=0.03$)及心源性死亡($r=0.92, P<0.001$ 和 $r=0.80, P=0.005$)呈正相关关系,提示观测指标含量越高,发生心衰加重或死亡的可能性越大。进一步做 COX 风险回归模型分析,以年龄、性别、高血压、糖尿病、COPD、NT-proBNP 和 HCY 为自变量,逐步 COX 风险回归分析显示,年龄、高血压、COPD、NT-proBNP 和 HCY 与不良事件的发生有相关性(表 4)。

表 4 COX 风险回归模型分析心源性不良事件发生的影响因素

Table 4 The affecting factors of adverse events analyzed by COX risk regression model			
项目	OR	95%CI	P
年龄	1.04	1.00~0.92	0.050
高血压	1.01	0.59~1.11	0.110
COPD	1.009	0.32~1.03	0.170
NT-proBNP	2.04	1.73~4.51	0.001
HCY	1.45	1.13~1.67	0.004

2.4 NT-proBNP 和 HCY 水平预测心源性不良事件的 ROC 曲线分析

根据 ROC 曲线分析计算得出 NT-proBNP 联合 HCY 水平预测心源性不良事件的最佳阈值、曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、约登指数、阳性预测值和阴性预测值。见表 5、图 1。

3 讨论

现阶段我国社会人口老龄化突出,老年人的心衰患病率逐年增高,因此临床上对心衰患者的诊断、治疗及预后等问题日益关注。如何判断心衰患者的预后、预测心衰再发作及相关死亡事件的可能性,成为关键的问题。

基于 NT-proBNP 在疾病早期即有变化,HCY 又参与或促进了心衰进程,国内外学者已尝试将 NT-proBNP 联合 HCY 用于诊断心衰患者的研究^[10],但对于 NT-proBNP 联合 HCY 预测患者预后及心源性不良事件发生风险的相关研究较少。在本研究中,心衰患者通过治疗控制了病情,NT-proBNP、HCY 水平及 LVEF 均显著降低(均 $P<0.05$),随访不良事件组患者的 NT-proBNP 和 HCY 水平较对照 2 组更高,且死亡患者的 NT-proBNP 和 HCY 水平亦显著高于再入院患者,提

表 5 血清 NT-proBNP 联合 HCY 诊断心衰患者发生心源性不良事件的敏感度和特异度

Table 5 Sensitivity and specificity of serum NT-proBNP combined with HCY in the diagnosis of recurrent adverse events in patients with HF

指标	最佳阈值	AUC	灵敏度	特异度	阳性预测值/%	阴性预测值/%	约登指数
Hcy	15.87 μmmol/L	0.818	0.822	0.701	73.24	76.21	55.34
NT-proBNP	2 853.14 pg/ml	0.865	0.849	0.787	80.87	84.34	67.61
NT-proBNP+Hcy	—	0.974	0.847	0.969	92.34	90.21	76.78

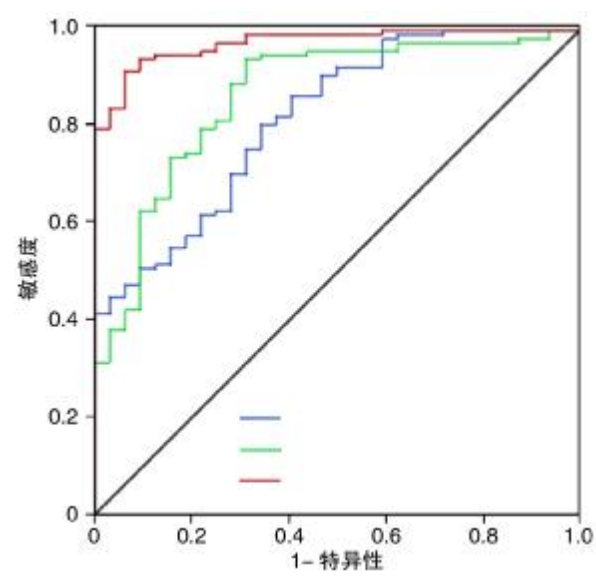


图 1 血清 NT-proBNP 联合 HCY 判断心衰患者发生不良事件的 ROC

Figure 1 ROC analysis of serum NT-proBNP combined with HCY to determine adverse events in patients with HF

示 NT-proBNP 和 HCY 水平升高可能与心源性不良事件的发生存在关联。Spearman 相关性分析发现,患者的 NT-proBNP 和 HCY 水平与心源性不良事件发生呈正相关,提示高水平的 NT-proBNP 和 HCY 有可能预测疾病进展。此外,ROC 曲线分析表明,NT-proBNP 和 HCY 联合预测心源性不良事件的 AUC 可达 0.964,NT-proBNP $\geq$ 2 853.14 pg/ml 且 HCY $\geq$ 15.87 μ mol/L 提示有发生心源性不良事件的可能。分析其原因,NT-proBNP 和 HCY 水平在疾病中的协同性变化,可能与其自身的作用及调节关系有关。

有学者通过研究发现,心衰早期患者心脏血流动力学和心肌结构改变尚不明显,超声心动图检查并不能很好地反映病情,而血清 NT-proBNP 已出现了相应变化,对早期监测和预测病情具有重要价值,而血清中 NT-proBNP 含量既可反映疾病状态,也提示了病情的严重程度。HCY 作为一种具有细胞毒性的物质,在血清中含量过高会导致血管内皮损伤,引发炎症反应及氧自由基产生,其参与心肌重构,对心肌和心血管的细胞毒性作用或促进了心衰患者的疾病进展^[11]。Herrmann 等的动物实验

则进一步提示,饮食诱导 HCY 水平增高可以刺激 NT-proBNP 分泌的增加,同时造成不可逆的心室重构。HCY 和 BNP 之间的诱导表达作用,可能和 HCY 调节了心肌细胞的氧化应激、促进心衰发生有关。二者在心衰疾病进程中的协同表达,为联合预测心源性不良事件发生提供了可能。

综上所述,血清中 NT-proBNP 和 HCY 水平的联合检测对评估心衰患者的预后情况具有重要的临床价值,值得推广。

参考文献

[1] 赵园园,王林,宋芳,等.心力衰竭患者血脂与肌酐清除率的相关性研究[J].天津医药,2015,43(4):408—411.

[2] 杨海慧,张航,毛海云,等.脑钠肽(BNP)在心力衰竭诊治中的价值[J].中国医疗器械信息,2015,21(1Z):350—351.

[3] 陈华,周懿忆,戴屹东. NT-proBNP 的临床应用进展[J].标记免疫分析与临床,2015,22(1):69—69.

[4] 王涛,秦俭,邢绣荣.床旁检测 NT-proBNP 对急性心衰患者早期进行风险评估的意义[J].中华全科医学,2013,11(2):194—195.

[5] Anand IS, Solomon SD, Claggett B, et al. Prognostic Value of Baseline BNP and NT-ProBNP and its Interaction With Spironolactone in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the TOP-CAT Trial [J]. Circulation, 2015, 132 (Suppl 3): A14922—A14922.

[6] 唐细田,肖琳.同型半胱氨酸与慢性心力衰竭严重程度及近期预后相关性分析[J].实验与检验医学,2014,32(5):618—619.

[7] 冯玉萍,冯玉亭.血浆同型半胱氨酸水平与慢性重度心力衰竭患者预后的关系[J].中国医学创新,2013,32(32):141—142.

[8] Yap J, Lim FY, Gao F, et al. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review [J]. Clin Cardiol, 2015, 38(10):621—628.

[9] 王喆.《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》解读[J].中国临床医生,2016,44(5):14—16.

[10] 崔晓婷. NT-proBNP 与 Hcy 在老年心力衰竭的诊断和治疗中的临床应用价值[J].海南医学院学报,2013,19(9):1234—1237.

[11] Görmüş U, Özmen D, Özmen B, et al. Serum N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and homocysteine levels in type 2 diabetic patients with asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 87(1):51—56.

(收稿日期:2017-09-20;修回日期:2017-12-25)