

心力衰竭

心力衰竭超声指数联合 NT-proBNP 对舒张性心力衰竭的预测价值

郑芳¹ 黄文胤¹ 欧阳征仁¹ 欧阳达¹

[摘要] 目的:分析心力衰竭超声指数(HFEI)与 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平对预测舒张性心力衰竭(DHF)患者预后的临床价值。方法:选择我院就诊的 120 例 DHF 患者作为研究对象,根据随访 1 年结局不同分为:对照组,共 82 例,未发生主要不良心血管事件(MACE);研究组,共 38 例,发生 MACE。选择我院健康体检者 50 例为健康组。检测并比较左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期直径(LVEDd)、E/A 比值、HFEI 与血浆 NT-proBNP 水平的差异。应用多元 Logistic 回归分析上述指标与患者 MACE 发生的相关性。应用受试者工作特征曲线(ROC)判断 HFEI 与 NT-proBNP 水平对 DHF 患者预后不良的诊断性能。结果:3 组 LVEF、LVEDd、E/A 比值、HFEI 与血浆 NT-proBNP 水平均存在差异(均 $P < 0.05$);两组 LVEF 无显著差异,但均低于健康组(均 $P < 0.05$);研究组 LVEDd、HFEI 与血浆 NT-proBNP 水平最高,对照组次之,健康组最低($P < 0.05$),而研究组 E/A 比值最低,对照组次之,健康组最高($P < 0.05$)。多元 Logistic 回归分析显示,HFEI 与血浆 NT-proBNP 是 DHF 患者 MACE 发生的危险因素($OR = 2.652, P = 0.025; OR = 2.919, P = 0.028$)。ROC 曲线判定 HFEI 为 7.0 及血浆 NT-proBNP 为 550.5 pg/ml 对预测 DHF 患者 MACE 有 85.8% 的灵敏度和 90.2% 的特异度($P = 0.016$)。结论:HFEI 与血浆 NT-proBNP 联合检测对预测 DHF 患者 MACE 发生有较高价值,可作为评估 DHF 患者预后的重要指标。

[关键词] 心力衰竭超声指数;N 末端脑钠肽前体;舒张性心力衰竭;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.08.011

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] A

The predictive value of the heart failure echocardiography index and N-terminal pro-brain natriuretic peptide to the prognosis in patients with diastolic heart failure

ZHENG Fang HUANG Wenyin OUYANG Zhengren OUYANG Da

(Department of Ultrasonography, Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001)

Corresponding author: HUANG Wenyin, E-mail: 13759398@qq.com

Abstract Objective: To analyze the predictive value of the heart failure echocardiography index (HFEI) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to the prognosis in patients with diastolic heart failure (DHF). **Method:** A total of 120 patients diagnosed to DHF were collected and divided into two groups according to the major adverse cardiac events (MACE) of one-year follow-up. They were control group (82 cases, non-compliance with major adverse cardiac events) and research group (38 cases, compliance with MACE). The 50 cases of healthy controls in our hospital were collected to healthy group. The indexes of left ventricular ejection function (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd), the ratio of E/A, HFEI and plasma level of NT-proBNP were detected. The relationship of the above indexes to the occurrence of MACE in patients with DHF was analyzed by multivariate Logistic regression analysis. The clinical value of the HFEI and the plasma levels of NT-proBNP to the poor prognosis to patients with DHF were analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Result:** The indexes of LVEF, LVEDd, the ratio of E/A, HFEI and plasma level of NT-proBNP were different among three groups ($P < 0.05$). The indexes of LVEF were no different between control group and research group ($P > 0.05$), but were both lower than healthy group ($P < 0.05$). The indexes of LVEDd, HFEI and plasma level of NT-proBNP in research group were highest, and the healthy group were lowest ($P < 0.05$). The ratio of E/A in research group were lowest, and the healthy group were highest ($P < 0.05$). The HFEI and the plasma levels of NT-proBNP were the risk factors to the occurrence of MACE in patients with DHF by the multivariate Logistic

¹南华大学附属第二医院超声科(湖南衡阳,421001)

通信作者:黄文胤, E-mail: 13759398@qq.com

regression analysis ($OR=2.652, P=0.025; OR=2.919, P=0.028$). The ROC curve identified the cutoff levels of the HFEI (7.0) and the plasma levels of NT-proBNP (550.5 pg/ml) that predicted the poor prognosis of patients with DHF with the sensitivity of 85.8% and specificity of 90.2% ($P=0.016$). **Conclusion:** The combination of HFEI and the plasma NT-proBNP can predict the occurrence of MACE in patients with DHF and can be the important indexes of evaluating the prognosis in patients with DHF.

Key words heart failure echocardiography index; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; diastolic heart failure; prognosis

我国慢性充血性心力衰竭(心衰)发病率逐年升高,临床将心衰分为收缩性心衰和舒张性心衰(diastolic heart failure, DHF)两类^[1]。近年来发现 DHF 比重日渐增多,目前统计显示占 20%~40%^[2]。改善 DHF 患者预后原则仍是及早诊断与早期干预,然而至今为止临床尚无简易、便捷、准确的指标有效评估 DHF 患者预后^[3]。近年来心衰超声指数(heart failure echocardiography index, HFEI)与 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)两个指标被临床关注,认为均能准确评价 DHF 患者预后^[1]。然而目前研究报道均是评估 HFEI 或血清 NT-proBNP 水平单指标的预测价值,两者联用对 DHF 患者预后评估价值少见报道。因此本研究旨在评估 HFEI 与血清 NT-proBNP 联合检测对 DHF 患者预后的预测价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2016-01—2017-12 在我院就诊的 120 例 DHF 患者作为研究对象,其中男 65 例,女 55 例,平均年龄(62.4 ± 7.5)岁,所有患者均签订知情同意书。纳入标准:①DHF 诊断参照中华医学会心血管分会《中国心力衰竭诊断和治疗指南》(2014 修订版)^[4];②均予以 HFEI 与 NT-proBNP 检查;③均按医嘱要求坚持随访,临床资料完善。

排除标准:①罹患有心、肝、肾等严重脏器功能不全;②罹患急性心肌梗死、脑血管意外、重度心力衰竭等严重疾病;③不能坚持随访。

本研究通过我院伦理委员会审核。

1.2 分组

出院后患者均随访 1 年,随访问隔为 1 个月,采取电话或门诊方式随访。随访期间依据主要不

良心血管事件(MACE)发生情况分为:对照组,共 82 例,随访期间未发生 MACE;研究组,共 38 例,随访期间发生 MACE。其中 MACE 是指在随访期间心源性或全因死亡、恶性室性心律失常、严重心力衰竭、首次心肌梗死、再发心肌梗死等心血管事件。

另选择同期我院健康体检者 50 例为健康组。3 组研究对象的年龄、性别比、体质指数、原发内科疾病等无显著性差异。见表 1。

1.3 心脏彩色多普勒超声检测

3 组均在纳入研究第 2 日接受心脏彩色多普勒超声检测,采用 PHILIPS 7500 型超声仪以及配套的 S4 经胸探头,频率设置为 2~4 MHz,测量位点标准胸骨旁长轴切面测量左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd),左室射血分数(left ventricular ejection function, LVEF)指标采用双平面 Simposinps 法测量;二尖瓣血流频谱 E 峰与 A 峰比值(the ratio of E/A, E/A)采用脉冲多普勒于心脏四腔切面检测。

1.4 HFEI

3 组均应用心脏彩色多普勒超声检测 HFEI,具体 HFEI 的评分标准有^[5]:①收缩功能情况,主要指标为 LVEF;②左室充盈情况,主要指标为 E/A 值;③瓣膜情况,主要指标为心瓣膜狭窄程度或反流程度;④肺动脉高压情况,主要指标为三尖瓣反流最大压差值;⑤心室重构情况,主要指标为 LVEDd。每项指标 1~2 分,总分 5~10 分,每位受检者 5 项超声指标分值相加,即得出 HFEI 值。

1.5 血清 NT-proBNP 检测指标

3 组研究对象均在纳入研究第 2 日清晨空腹采肘静脉血 3~5 ml,以 $2000 \times g$ 转速离心 15 min 后,收集分离血浆样本,采用酶联免疫吸附

表 1 各组一般临床情况比较

Table 1 General data							$\bar{x} \pm s$
组别	年龄/岁	男:女/例	体质指数/($kg \cdot m^{-2}$)	病程/年	高血压病史/%	糖尿病史/%	
对照组(82 例)	63.0 \pm 8.0	43:39	20.3 \pm 2.1	6.3 \pm 1.8	29.3(24/82)	23.2(19/82)	
研究组(38 例)	59.3 \pm 6.9	22:16	19.7 \pm 1.3	5.8 \pm 1.3	31.6(12/38)	26.3(10/38)	
健康组(50 例)	61.6 \pm 7.3	27:23	18.9 \pm 1.6	—	—	—	
t/χ^2 值	1.002	3.515	1.164	1.535	0.066	0.140	
P 值	0.247	0.094	0.199	0.127	0.797	0.708	

(ELISA)方法测定血浆 NT-proBNP 的水平,自动酶标仪型号为 Elecsys 2010 型,试剂盒购自美国 ROCH 公司。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。符合正态分布且齐性检验的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组数据比较采用 ANOVA 检验,组间比较采用 SNK 检验。计数资料采用百分率表示,予以 χ^2 检验。应用多元 Logistic 回归分析 HFEI 及血浆 NT-proBNP 指标与患者 MACE 发生的相关性。应用受试者工作特征曲线(ROC)判断 HFEI 与 NT-proBNP 水平对 DHF 患者预后不良的诊断性能。以 $\alpha=0.05$ 表示检查差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床指标比较

3 组研究对象年龄、性别比、体质指数、病程、原发内科疾病等无显著性差异,见表 1。

2.2 各组各临床指标的比较

3 组 LVEF、LVEDd、E/A 比值、HFEI 与血清 NT-proBNP 水平存在差异($P<0.05$);研究组与对照组 LVEF 无显著差异,但均低于健康组($P<0.05$);研究组 LVEDd、HFEI 与血清 NT-proBNP 水平最高,对照组次之,健康组最低($P<0.05$),而研究组 E/A 比值最低,对照组次之,健康组最高($P<0.05$)。见表 2。

2.3 与 DHF 患者 MACE 发生的 Logistic 回归分析

以随访 MACE 发生为因变量,年龄、LVEF、LVEDd、E/A 比值、HFEI 与血浆 NT-proBNP 水

平为自变量,进行多元 Logistic 回归分析。结果表明,HFEI 与血浆 NT-proBNP 是 DHF 患者 MACE 发生危险因素($OR=2.652, P=0.025; OR=2.919, P=0.028$)。见表 3。

2.4 HFEI 与血浆 NT-proBNP 的 ROC 曲线分析

ROC 曲线显示,HFEI ≥ 7.0 与血浆 NT-proBNP 水平 ≥ 550.5 pg/ml 预测 DHF 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.826, P 为 0.016,其预测敏感度 85.8%、特异度 90.2%。见图 1。

3 讨论

随着高血压、糖尿病等慢性病发病率逐年增加,DHF 病例也逐渐普遍^[1]。DHF 治疗重点是减少 MACE 发生,改善预后^[6]。但是 DHF 临床表现缺乏特异性,同时患者 LVEF 也大致正常,缺乏敏感性,因此漏诊较为常见^[7]。既往诊断依据临床表现以及 X 线胸片,可靠性不理想,而诊断“金标准”是通过检测心室压力及容积值并绘制左室压力-容积曲线,但此方法不仅有创,而且技术要求高,临床推广价值受限^[3,8]。因此寻找一种敏感度与特异度均较好的无创性指标对于评估 DHF 患者预后具有重要临床价值。

NT-proBNP 是一种由心室分泌的心脏神经激素,其在心衰的诊断及预后评价中价值受到临床高度关注^[9]。研究证实,血浆 NT-proBNP 水平与 NYHA 分级呈正相关性,且是预后独立危险因素^[10]。国外研究显示^[11],以 DHF 患者血浆 NT-proBNP 浓度为疗效标准,能更好指导临床治疗,且能有效评估患者预后。然而研究也证实,慢性肾病、肺心病等患者血浆 NT-proBNP 也会显著增加,

表 2 3 组各临床指标的比较

组别	Table 2 Clinical data					$\bar{x} \pm s$
	LVEF/%	LVEDd/mm	E/A 比值	HFEI	NT-proBNP/(pg · ml ⁻¹)	
对照组(82 例)	54.5 ± 4.8	61.2 ± 2.9	0.9 ± 0.2	7.3 ± 1.2	455.8 ± 62.6	
研究组(38 例)	52.3 ± 5.2	64.7 ± 4.0 ¹⁾	0.7 ± 0.2 ¹⁾	8.6 ± 1.6 ¹⁾	688.6 ± 43.5 ¹⁾	
健康组(50 例)	65.7 ± 4.9 ¹⁾²⁾	40.4 ± 3.5 ¹⁾²⁾	1.5 ± 0.3 ¹⁾²⁾	6.1 ± 1.1 ¹⁾²⁾	32.1 ± 6.8 ¹⁾²⁾	
F 值	2.394	3.682	4.341	3.526	17.365	
P 值	0.043	0.014	0.001	0.029	0.000	

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$;与研究组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 3 与 DHF 患者 MACE 发生的 Logistic 回归分析

检测指标	β	S. E.	Wald 系数	OR 值	P 值	95%CI
年龄	0.380	0.327	1.349	1.462	0.076	0.862~1.894
LVEF	-0.114	0.268	0.182	0.892	0.346	0.513~1.265
LVEDd	0.709	0.496	2.041	2.031	0.063	1.036~2.872
E/A 比值	0.450	0.512	0.774	1.569	0.085	0.766~2.231
HFEI 评分	0.975	0.362	7.259	2.652	0.025	1.812~3.327
血浆 NT-proBNP	1.071	0.421	6.475	2.919	0.028	2.438~3.703

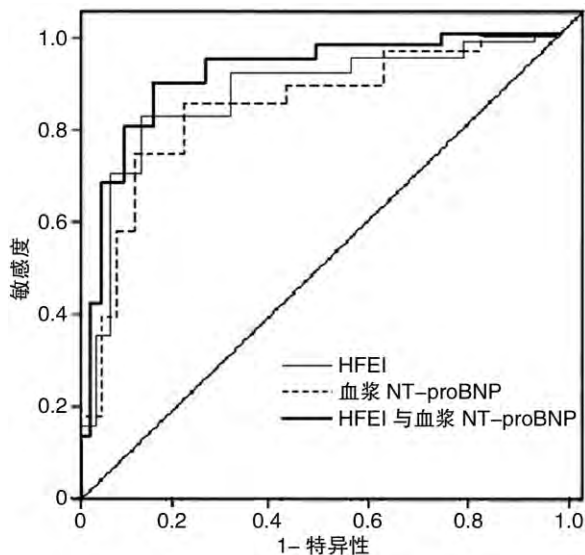


图1 HFEI联合血浆 NT-proBNP 水平预测 DHF 患者预后不良的 ROC 图

Figure 1 ROC curve

因此血浆 NT-proBNP 并非是 DHF 特异性诊断指标^[12]。心脏彩色多普勒超声检测不仅能准确测量心室腔内径等结构,而且能准确评估心脏舒张功能。研究证实采用 LVEF 或 LVEDd 等单项指标评估 DHF 患者预后准确性较差,因此近年来临床将心脏彩色多普勒超声多项参数进行综合评分,计算 HFEI^[13],同时 HFEI 与血浆 NT-proBNP 水平及 NYHA 分级均存在正相关性^[14]。研究也证实,HFEI 诊断 DHF 的敏感性与特异性均大于 90%,因此在 DHF 诊断中已得到应用^[15]。然而 HFEI 对于 DHF 患者预后是否仍具有较好预测价值尚不明确,联合应用预测 DHF 患者预后也未见临床报道,故本研究对此进行探讨。

本研究对 DHF 患者进行 1 年随访记录 MACE 发生情况并以此评估预后。尽管对照组与研究组的 LVEF 都低于健康人群,但是两组间无显著差异,表明 LVEF 不能准确反映 DHF 患者的预后情况。对照组与研究组的 LVEDd 与 E/A 比值等左室充盈指标存在差异,表明舒张功能障碍可能会影响 DHF 患者的预后结局,这一点与国外既往研究相一致^[16]。而 3 组的 HFEI 与血浆 NT-proBNP 水平均存在显著差异,且发生 MACE 的 DHF 患者最高,这也提示 HFEI 与血浆 NT-proBNP 可能具有较好的预测预后结局的临床价值。进一步的多元 Logistic 回归分析显示,在各研究指标中 HFEI 与血浆 NT-proBNP 是 DHF 患者预后的危险因素,因此两者联合对于评估 DHF 患者的短期预后具有较好的临床应用价值。应用 ROC 曲线分析证实,以 HFEI ≥ 7.0 与血浆 NT-proBNP ≥ 550.5 pg/ml 作为切点,预测 DHF 患者预后不良的特

异性及敏感性均较高。

因此本研究认为,HFEI 与血浆 NT-proBNP 水平联合检测能简便、客观地预测 DHF 患者的预后结局,比单一指标更准确,与临床相关性更好。然而由于本临床研究的病例数较少且随访时间较短,因而研究结果尚需长期、多中心的临床研究来证实。

参考文献

- [1] 李新立,郑旭辉.心力衰竭生物标志物在我国的临床应用现状[J].临床心血管病杂志,2017,33(9):819-820.
- [2] Liu Y,Xu W,Xiong Y,et al. Evaluations of the effect of HuangQi against heart failure based on comprehensive echocardiography index and metabonomics [J]. Phytomedicine. 2018,50:205-212.
- [3] 杨威,韩红彦,潘云红.心力衰竭患者 N 端脑钠肽前体、B 型利尿肽及可溶性 ST2 临床诊断及预后价值评估[J].临床心血管病杂志,2017,33(5):438-442.
- [4] 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.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [5] 廖玉苹,周炳元,杨俊华.床旁肺部超声联合血浆氨基末端脑钠肽前体对心力衰竭的诊断价值[J].临床心血管病杂志,2017,33(1):58-61.
- [6] William V,El Kilany W. Assessment of right ventricular function by echocardiography in patients with chronic heart failure[J]. Egypt Heart J. 2018,70(3):173-179.
- [7] Obokata M,Kane GC,Reddy YN,et al. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction:A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study [J]. Circulation, 2017, 135(9):825-838.
- [8] Xu L,Chen Y, Ji Y, et al. Influencing factors of NT-proBNP level in heart failure patients with different cardiac functions and correlation with prognosis [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6):5275-5280.
- [9] Zoli A, Bosello S,Comerci G, et al. Preserved cardiorespiratory function and NT-proBNP levels before and during exercise in patients with recent onset of rheumatoid arthritis: the clinical challenge of stratifying the patient cardiovascular risks [J]. Rheumatol Int, 2017, 37(1):13-19.
- [10] T ? ger T, Wiedergruen AK, Fr ? hlich H, et al. hemodynamic determinants of the biologic variation of N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide in patients with stable systolic chronic heart failure [J]. J Card Fail, 2017, 23(12):835-842.
- [11] Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction [J]. ESC Heart Fail, 2018, 5(2):372-378.
- [12] Duan HY, Liu DM, Qian P, et al. Effect of atorvastatin on plasma NT-proBNP and inflammatory cytokine expression in patients with heart failure [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4):15739-15748.

基于网络药理学的参芍片/胶囊干预 心肌纤维化的潜在机制研究*

张晓囡¹ 朱亚萍¹ 吕仕超¹ 张军平¹

[摘要] 目的:利用网络药理学技术预测参芍片/胶囊干预心肌纤维化的作用机制。方法:从 TCMSp 数据库、TCM-MESH 数据库、UniProt 数据库及 Pubchem 数据库中收集参芍片/胶囊相关中药的活性成分和作用靶点,构建化合物和靶点相互作用的网络图;通过 OMIM 数据库、DiGSeE 数据库以及 TTD 数据库收集心肌纤维化的相关靶标;PPI 数据库构建参芍片/胶囊和心肌纤维化的交叉靶标,筛选两者互作的核心靶点;采用 DAVID 6.8 数据库对核心靶点进行 Gene Ontology(GO)分析、KEGG 通路富集分析。结果:选择口服利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18 作为活性成分的筛选条件,并查阅文献补充,共收集参芍片/胶囊的 32 个潜在活性成分;通过网络拓扑学特征对度、介度中心度及接近中心度等评价筛选出参芍片/胶囊在心肌纤维方面作用的核心靶点 249 个;GO 富集分析共 123 条结果,包含生物过程 65 条,分子功能 31 条,细胞组成 27 条;KEGG 数据库共获取 56 条心肌纤维化相关通路。结论:参芍片/胶囊具有多成分、多靶点及多途径协同作用的特点,预测了参芍片/胶囊干预心肌纤维化的可能作用机制,同时为寻找其药理成分和作用机制奠定基础,为基础研究及临床应用提供理论依据。

[关键词] 网络药理学;参芍片/胶囊;心肌纤维化;作用机制;靶点

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.08.012

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

Potential mechanism of Shenshao Tablets/Capsule for treatment of myocardial fibrosis based on network pharmacology

ZHANG Xiaonan ZHU Yaping LV Shichao ZHANG Junping

(First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300112, China)

Corresponding author: ZHANG Junping, E-mail: tjzhtcm@163.com

Abstract Objective: To predict the mechanism of the intervention of Shenshao Tablets/Capsule on myocardial fibrosis (MF) by using network pharmacology. **Method:** The active components and targets of the Shenshao Tablets/Capsule Chinese material media were collected from TCMSp database, TCM-MESH database, UniProt database, and Pubchem database to construct the interaction network diagram. The MF related targets were screened through OMIM, DiGSeE, and TTD databases; the cross-targets of Shenshao Tablets/Capsule and MF was constructed in PPI database, and screened the core targets of the interaction; GO and KEGG pathway enrichment analysis of screened core targets was carried out using DAVID 6.8 database. **Result:** Using the oral bioavailability (OB) ≥30% and drug-likeness (DL) ≥0.18 as screening condition for the active ingredients, combined with supplement literature searched, 32 active components of Shenshao Tablets/Capsule were screened out. Through the evaluation of network topology characteristics, such as degree, degree of medianity and near-center degree were selected to screen 249 core targets of Shenshao Tablets/Capsule in MF, the GO enrichment analysis showed 123 results, inclu-

* 基金项目: 中华中医药学会(2018—2020 年度)青年人才托举工程项目(No: CACM-2018-QNRC2-B04); 天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程

¹ 天津中医药大学第一附属医院(天津, 300112)
通信作者: 张军平, E-mail: tjzhtcm@163.com

[13] Bosch L, Carluccio E, Coiro S, et al. Risk stratification of Asian patients with heart failure and reduced ejection fraction: the effectiveness of the Echo Heart Failure Score [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(12): 1732-1735.

[14] Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(15): 1937-1948.

[15] Yang H, Marwick TH, Wang Y, et al. Association between electrocardiographic and echocardiographic

markers of stage B heart failure and cardiovascular outcome[J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(4): 417-431.

[16] Olson JM, Samad BA, Alam M. Myocardial performance index determined by tissue doppler imaging in patients with systolic heart failure predicts poor long-term prognosis: An Observational Cohort Study[J]. *J Card Fail*, 2016, 22(8): 611-617.

(收稿日期: 2019-03-28)