

慢性心力衰竭急性发作患者 N 端前脑钠素水平的变化

汪芳 王莉 边文彦 项志敏 李一石

【摘要】目的 探讨 N 端前脑钠素(NT-ProBNP)水平变化对慢性心力衰竭(心衰)急性发作患者病情评估、疗效判定及长期预后的临床价值。**方法** 选择 2003 年 4 月—2004 年 7 月我院急诊及住院的慢性心力衰竭急性发作患者 44 例,年龄 18~80 岁。于急诊就诊即刻或住院开始抗心衰治疗前以及治疗后 3~5 d 和 5~7 d 时,分别测定 NT-ProBNP 水平及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激素水平;出院后定期随访,随访期限为 2 年,了解是否发生心血管事件(如死亡、心肌梗死、心衰加重、严重心律失常等)。**结果** 与入院即刻比较,治疗后 3~5 d 及 5~7 d 的 NT-ProBNP 水平均明显下降(P 均 <0.05),但治疗后两个时相间差异无显著性;与随访期间未发生心血管事件的患者比较,发生心血管事件患者的 NT-ProBNP 水平在各时相均较高(P 均 <0.05)。RAAS 激素血管紧张素原(AO)、血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素 I(AT I)及醛固酮(ALD)的血浆水平变化均不显著。**结论** 慢性心衰急性发作患者早期 NT-ProBNP 水平即明显下降;就诊时监测 NT-ProBNP 水平对判定患者病情和危险分层有一定的价值。

【关键词】 心力衰竭,慢性,急性发作; N 端前脑钠素; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 心血管事件; 病情评估

Clinical studies on level of N-terminal portion of brain natriuretic in the treatment and prognosis of Chinese patients with chronic left heart failure WANG Fang, WANG Li, BIAN Wen-yan, XU Zhi-min, LI Yi-shi. *Clinical Pharmacology Center, Chinese Academy of Medical Sciences & Fuwai Hospital, Ministry of Health Cardiovascular Drug Research Key Laboratory, Beijing 100037, China (WANG Fang now works in Department of Cardiology, Beijing Hospital, Ministry of Health)*

【Abstract】Objective To study the relationship of the level of N-terminal portion of brain natriuretic (NT-ProBNP) with the treatment and prognosis of patients with acute attack of chronic left heart failure. **Methods** Patients (age range 18-80 years) with decompensated heart failure treated in the emergency department in Fuwai Hospital were included in this study. Dynamic changes of plasma levels of NT-ProBNP, angiotensin (AO), renin activity (PRA), angiotensin I (AT I) and aldosterone (ALD) were detected by enzyme linked immunoadsorbent assay (ELISA) before anti-cardiac failure treatment and 3-5, 5-7 days after the treatment. All enrolled patients were followed up for 2 years after leaving hospital, and cardiovascular events such as death, myocardial infarction, worsening of heart failure, severe arrhythmia or delayed discharge from hospital were recorded. **Results** Compared with baseline level at admission, plasma NT-ProBNP levels were lowered on 3rd-5th day and 5th-7th day after admission and treatment (both $P<0.05$) in 44 patients with chronic left heart failure, but there was no difference in NT-ProBNP levels between the 3rd-5th and 5th-7th day after treatment. The levels of plasma NT-ProBNP increased much higher at all observation times in patients with cardiovascular events than without the events (all $P<0.05$), but the changes in AO, PRA, AT I and ALD showed no significant difference between two groups (all $P>0.05$). **Conclusion** During acute onset, plasma NT-ProBNP levels in patients with chronic left heart failure can be lowered at 3-7 days after admission and treatment. Higher baseline levels of plasma NT-ProBNP may have certain predictive values for long term prognosis in patients with chronic left heart failure.

【Key words】 acute attack of chronic left heart failure; N-terminal portion of brain natriuretic; renin-angiotensin-aldosterone system; cardiovascular events; state estimation of illness

基金项目:国家“863”计划“十五”重大科技专项课题基金资助项目(2002AA2Z341A)

作者单位:100037 北京,中国医学科学院阜外心血管病医院临床药理中心,卫生部心血管药物临床研究重点实验室(汪芳现在卫生部北京医院心内科工作)

通讯作者:李一石,博士研究生导师,主任医师(Email:liyishi@public3.bta.net.cn)

作者简介:汪芳(1965-),女(汉族),湖南人,博士,副主任医师(Email:wangfsr@sohu.com)。

本研究中通过测定慢性心力衰竭(心衰)急性发作患者血浆 N 端前脑钠素(NT-ProBNP)水平的动态变化,分析其与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的相互关系,探讨 NT-ProBNP 水平动态变化在慢性心衰急性发作时病情评估、危险分层、疗效判定等方面的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2003 年 4 月—2004 年 7 月已

确诊为慢性心衰,由于各种原因导致心衰急性加重而入院急诊和住院患者 44 例;年龄 18~80 岁;病因包括扩张型心肌病、冠心病、高血压、先天性心脏病已手术或无需手术治疗的瓣膜性心脏病。

1.2 研究方法及观察指标:于急诊就诊即刻,或住院开始抗心衰治疗前及治疗后 3~5 d 和 5~7 d 时,分别测定 NT-ProBNP 水平及血浆血管紧张素原(AO)、血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素 I(AT I)、醛固酮(ALD)水平;并按评估美国纽约心脏协会(NYHA)的分级标准分级;出院后定期随访,以 2 年为限,了解是否发生心血管事件。

1.3 测定方法

1.3.1 NT-proBNP 水平的测定:取血 3 ml,高速离心(3 000 r/min,离心半径为 17.2 cm)10 min,分离血浆,于 -20 °C 冰箱中保存。采用电化学发光双抗体夹心法测定 NT-proBNP,药盒为罗氏 ProBNP 免疫测定试剂盒,仪器为罗氏 Elecsys 2010。测定批内误差 < 3%,批间误差 < 6%。

1.3.2 RAAS 激素水平的测定:AO、PRA、AT I 浓度测定采用质量分数为 15% 的乙二胺四乙酸(EDTA),抗凝管取静脉血 3~4 ml 后迅速注入,冰水浴中摇匀后冰水中保存。ALD 用肝素抗凝管取血,取血后立即低温离心(3 000 r/min,离心半径为 17.2 cm)10 min,分离血浆,-20 °C 以下冰箱保存待查。用放射免疫法测定血浆 AO、PRA、AT I 和 ALD,药盒均由北方生物试剂研究所生产。用标准质控血清,批内误差 < 7%,批间误差 < 10%。

1.4 数据处理及统计学方法:采用 SPSS 11.5 统计软件进行数据处理。计量资料如符合正态分布用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,如为非正态分布用中位数(M)和范围表示;计数资料采用频数及构成比表示。治疗前后差值用非参数检验方法 Wilcoxon Signed Rank Test(2 组比较)或 Friedman Test(3 组以上)比较;各组间比较用非参数检验方法 Wilcoxon Rank Sum Test(2 组比较)或 Wilcoxon Kruskal-Wallis(3 组以上)进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 入选病例基线情况及 NT-ProBNP、RAAS 激素水平(表 1):44 例患者的 LVEF 平均值较低,NT-ProBNP 较高。

表 1 44 例慢性心衰患者入选时基线资料

项目	数值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.7 ± 12.9
性别:男/女[例(%)]	32(72.7)/12(27.3)
病因[例(%)]:	
瓣膜性心脏病	9(20.5)
冠心病	17(38.6)
扩张型心肌病	11(25.0)
高血压	6(13.6)
先天性心脏病	1(2.3)
NYHA 分级: I / II / III [例(%)]	1(2.3)/13(29.5)/30(68.2)
LVEDD($\bar{x} \pm s$, mm)	62.5 ± 11.6
LVEF($\bar{x} \pm s$)	0.39 ± 0.10
NT-ProBNP[M(范围), μg/L]	4.36(0.27~23.08)
AO[M(范围), μg/L]	66.54(39.94~282.64)
PRA[M(范围), μg · L ⁻¹ · h ⁻¹]	2.73(0.06~28.02)
AT I [M(范围), ng/L]	57.08(0.01~442.32)
ALD[M(范围), ng/L]	109.07(33.07~293.45)

注:LVEDD 为左心室舒张末期径;LVEF 为左心室射血分数

2.2 不同心功能 NYHA 分级患者超声心动图心功能指标及 RAAS 激素水平变化(表 2):与 NYHA III 级比较,II 级患者 LVEF、ALD 减低,PRA、AT I 及 NT-ProBNP 升高,NT-ProBNP 和 ALD 水平变化差异均有显著性($P_1=0.043, P_2=0.020$)。

2.3 NT-ProBNP 水平及 RAAS 激素动态变化(表 3):患者治疗后 3~5 d NT-ProBNP 水平明显下降($P < 0.01$),至 5~7 d 时水平降低变缓;入院后不同时间点 AO、PRA、AT I、ALD 水平变化差异均无显著性(P 均 > 0.05)。

2.4 事件组与非事件组 NT-ProBNP 及血浆 RAAS 激素水平的比较(表 4):统计 2 年内随访结果,按有无出现心血管事件(死亡,心肌梗死,心衰加重,严重心律失常等)将 44 例患者分为事件组与非事件组。与非事件组比较,事件组的 NT-ProBNP 水平在各时相均较高(P 均 < 0.05);RAAS 激素水

表 2 不同心功能 NYHA 分级患者超声心动图心功能指标及 RAAS 激素水平变化

Table 2 Levels of RAAS hormones and echocardiogram heart function parameters in different NYHA class patients

指标	例数 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别[例(%)]		LVEDD ($\bar{x} \pm s$, mm)	LVEF ($\bar{x} \pm s$)	NT-ProBNP [M(范围), μg/L]	RAAS 激素[M(范围)]			
			男	女				AO(μg/L)	PRA(μg · L ⁻¹ · h ⁻¹)	AT I (ng/L)	ALD(ng/L)
NYHA II 级	13	66.0 ± 11.1	7(53.8)	6(46.2)	59.3 ± 13.5	0.41 ± 0.11	1.67(0.75~8.92)	66.32(51.24~178.85)	2.61(0.31~23.86)	53.11(0.01~389.61)	125.72(33.07~293.45)
NYHA III 级	30	63.0 ± 13.8	24(80.0)	6(20.0)	64.3 ± 10.5	0.38 ± 0.09	5.90(0.27~23.08)	65.22(39.94~282.64)	2.87(0.06~28.02)	57.71(0.02~442.32)	91.67(33.79~260.23)
P 值		0.696*		0.137#	0.635*	0.798*	0.043△	0.966△	0.058△	0.744△	0.020△

注:*为双侧 t 检验;#为 Fisher's 精确检验;△为非参数检验;NYHA I 级患者仅 1 例,故未进行统计学分析

表 3 44 例患者入院不同时期 NT-ProBNP 及 RAAS 激素水平 [M(范围)]

Table 3 Levels of NT-ProBNP and RAAS hormones in different periods of 44 patients [median (range)]

指标	NT-ProBNP(μg/L)	AO(μg/L)	PRA(μg·L ⁻¹ ·h ⁻¹)	ATI (ng/L)	ALD(ng/L)
入院即刻	5.63(0.27~23.08)	63.89(39.94~282.64)	2.73(0.06~28.02)	40.80(0.01~442.32)	99.09(33.07~293.45)
治疗后 3~5 d	1.33(0.18~9.10)**	72.47(54.02~132.79)	1.94(1.04~6.59)	70.50(6.20~125.84)	111.81(2.00~381.21)
治疗后 5~7 d	1.39(0.20~7.36)**	76.97(51.24~336.11)	6.92(4.39~76.65)	203.42(25.89~377.65)	136.96(119.30~245.96)
P 值	0.000	0.717	0.368	0.717	0.717

注:均为非参数检验;与入院即刻比较:**P<0.01

表 4 事件组与非事件组 NT-ProBNP 及血浆 RAAS 激素水平的比较

Table 4 Comparison of NT-ProBNP and RAAS hormones levels between event group and non-event group

组别	例数 (例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	LVEDD ($\bar{x}\pm s$,mm)	NT-ProBNP[M(范围),μg/L]			RAAS 激素[M(范围)]			
				入院即刻	治疗后 3~5 d	治疗后 5~7 d	AO(μg/L)	PRA(μg·L ⁻¹ ·h ⁻¹)	ATI (ng/L)	ALD(ng/L)
事件组	17	61.7±16.7	35.4±9.0	5.91(0.92~18.61)	2.37(0.48~35.00)	2.16(0.44~19.87)	63.00(42.80~282.64)	3.90(0.18~28.02)	52.46(0.02~442.32)	119.82(59.36~293.45)
非事件组	27	66.8±11.5	42.2±10.7	1.86(0.27~17.50)	1.14(0.18~9.10)	0.92(0.20~4.57)	68.79(39.94~178.85)	2.55(0.10~19.19)	37.56(0.01~142.15)	89.81(33.07~283.66)
P 值		0.216	0.114	0.008	0.003	0.049	0.497	0.947	0.446	0.145

平两组间比较差异均无显著性。

3 讨论

目前已经明确,心衰的发生和发展与神经-内分泌系统过度激活密切相关^[1]。NT-ProBNP 与 BNP 来源于同一前体贮存型的前 BNP,不仅 BNP 浓度能够反映心功能不全的严重程度,其无活性产物 NT-ProBNP 也有同样效果。目前研究显示,血浆 BNP 及 NT-ProBNP 浓度对于心衰患者的诊断、病情判断及预后都具有重要的预测价值^[2,3]。

本组对 44 例慢性心衰急性发作患者的研究结果显示,LVEF 平均值均较低,NT-ProBNP 中位数水平明显高于我国人群诊断心衰的参考界值^[4]。AO、PRA、ATI、ALD 水平亦均高于本实验室的参考数值^[5]。NYHA IV 级患者的 LVEF 及 ALD 均较 NYHA III 级患者降低,NT-ProBNP、PRA、ATI 均升高,其中只有 NT-ProBNP 水平升高和 ALD 水平降低差异达到了显著性。这一结果进一步说明了 NT-ProBNP 水平与心功能分级的良好相关性。

本组慢性心衰患者急性发作时 NT-ProBNP 及 RAAS 激素水平明显升高,常规抗心衰治疗后上述激素水平有不同程度下降,其中 NT-ProBNP 下降最显著。提示慢性心衰急性发作患者经抗心衰治疗后,NT-ProBNP 显著降低;而其他神经、内分泌激素虽有改变趋势,但未达到统计学意义,超声指标变化差异也未达到统计学意义,说明 NT-ProBNP 对慢性心衰急性发作期的疗效监测可能好于其他指标,这与国外一些研究报道一致^[6,7]。进一步分析治疗后 3~5 d 和 5~7 d 两个时间点的上述指标变化,发现 NT-ProBNP 虽有进一步下降趋势,但治疗后两个时间点间差异并无显著性。该结果可能表明,

抗心衰治疗可使 NT-ProBNP 水平迅速降低,其机制可能是通过改善心功能的直接作用,减轻了心室腔内压力,从而减少 NT-ProBNP 合成与分泌^[8,9]。本组分析 44 例患者 2 年内长期随访的研究结果发现,发生事件组比非事件组患者入选时的基线 NT-ProBNP 水平明显升高,且在入院即刻、治疗后 3~5 d 和 5~7 d 3 个时间点间差异均保持有显著性,而其他神经、内分泌激素无明显动态改变。李永健等^[10]研究发现,NT-ProBNP 对冠心病心衰的诊断有很高的敏感性和特异性。Kellert^[11]连续观察了 342 例怀疑心脏病的入院患者,在 11 个连续变量和 21 个分类变量中发现,仅低血压、高 NT-ProBNP 水平、高尿素氮和白细胞升高是院内死亡的独立预测因子。Gardner 等^[12]连续观察了 182 例进行性心衰患者,发现 NT-ProBNP 水平对患者的预后判定明显好于传统的贫血等指标。故心脏病患者就诊时 NT-ProBNP 水平可以对患者病情判定、危险分层、近期与长期预后有一定的预测价值。这些有待于今后进一步深入观察。

参考文献:

- Francis G S, Benedict C, Johnstone D E, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD)[J]. Circulation, 1990, 82: 1724-1729.
- 任众环,王金良. B 型钠尿肽在诊治充血性心力衰竭中的价值[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10: 319-封 3.
- Richards A M, Nicholls M G, Yandle T G, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction[J]. Circulation, 1998, 97: 1921-1929.
- Shi X, Xu G, Xia T, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-ProBNP): reference range for Chinese apparently

- healthy people and clinical performance in Chinese elderly patients with heart failure [J]. Clin Chim Acta, 2005, 360: 122 - 127.
- 5 任兵, 胡盛寿, 朱晓东, 等. 肾素-血管紧张素系统各指标的测定及其正常值[J]. 标记免疫分析与临床, 2002, 9: 181 - 182.
 - 6 Richards A M, Doughty R, Nicholls M G, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction, Australia-New Zealand heart failure group[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 1781 - 1787.
 - 7 Knebel F, Schimke I, Pliet K, et al. NT-proBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation [J]. J Card Fail, 2005, 11 (5 Suppl): s38 - s41.
 - 8 Hall C. NT-proBNP: the mechanism behind the marker [J]. J Card Fail, 2005, 11(5 Suppl): S81 - 83.
 - 9 李文强, 李艳, 魏捷, 等. 扩张型心肌病家兔血浆脑钠肽水平的改变及其意义[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 161 - 164.
 - 10 李永健, 王林, 陈康寅, 等. N-末端脑钠素原与心钠素对冠心病慢性心力衰竭诊断及预后判断价值的比较研究[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 544 - 547.
 - 11 Kellett J. The prediction of in-hospital mortality by amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels and other independent variables in acutely ill patients with suspected heart disease [J]. Eur J Intern Med, 2005, 16: 195 - 199.
 - 12 Gardner R S, Chong K S, Morton J J, et al. N-terminal brain natriuretic peptide, but not anemia, is a powerful predictor of mortality in advanced heart failure [J]. J Card Fail, 2005, 11(5 Suppl): s47 - s53.

(收稿日期: 2005-09-13 修回日期: 2006-03-16)

(本文编辑: 李银平)

• 病例报告 •

气管插管困难诱发急性左心衰竭 1 例

张旭辉 艾有旭

【关键词】 气管插管; 插管困难; 左心衰竭, 急性

1 病历简介

患者女性, 69 岁。因双膝关节活动困难 15 年, 加重 1 年入院, 于全麻下行左膝关节置换术。术前各项实验室检查正常, 心电图、肺功能均无异常, 无心、脑疾病史。访视时发现患者张口度较小, 可容二指。患者自述曾 8 次手术, 具体麻醉不详(右中耳炎手术 3 次, 胆囊切除、阑尾切除、左肋部皮膈腺囊肿切除术、左膝关节滑膜切除、右膝关节镜清除术各 1 次)。入院后查体: 血压 110/60 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 心率 80 次/min。于芬太尼 0.1 mg、异丙酚 150 mg、卡肌宁 25 mg 诱导后行气管插管, 置入喉镜后发现患者的会厌声门均不可见, 腭弓过高, 口咽腔前后径狭小, 无论将导管如何塑形, 导管前端弯度均不够, 不能对准声门, 盲探插管 2 次均进入食道。给予地塞米松 10 mg、面罩吸氧后换人再试仍无法进入。患者氧饱和度降至 0.85, 血压一过性升至 150/80 mm Hg, 心率 140 次/min。予面罩加压吸氧等待肌松药降解后准备行慢诱导插管。此时氧饱

作者单位: 100017 北京, 解放军第三〇五医院麻醉科

作者简介: 张旭辉(1972-), 男(汉族), 天津人, 硕士研究生, 主治医师 (Email: dandelion595@yahoo.com.cn)。

和度降至 0.75, 面罩加压给氧阻力大, 继续加大压力给氧后氧饱和度缓慢升至 0.96。维持加压给氧约 40 min 后, 患者自主呼吸恢复, 潮气量 300 ~ 400 ml, 呼之能睁眼。但面罩吸氧状态下氧饱和度和仍只达到 0.76。继续面罩加压给氧, 氧饱和度和上升缓慢, 心率 120 次/min, 血压 100/55 mm Hg。治疗期间液体入量 1 500 ml, 出量 400 ml。听诊前胸呼吸音粗, 有哮鸣音, 予地塞米松 10 mg、速尿 20 mg、西地兰 0.2 mg、喘定 0.25 mg 静脉滴注。心电图示 ST-T 改变, X 线胸片无异常。心内科医生会诊, 听诊两肺底满布水泡音, 结合临床诊断急性左心衰竭。继续加压给氧, 予以强心、利尿、扩血管治疗, 患者半坐位。患者咳出较多水样痰, 略显烦躁, 予咪唑安定 5 mg 静脉滴注, 3 h 后烦躁减轻。总出量 2 000 ml, 入量 2 500 ml; 面罩吸氧饱和度维持 0.95。送回病房继续治疗。

2 讨论

心力衰竭是指心脏泵血功能不能满足机体代谢需要而出现的一种病理生理综合征。其基本病因为: 心脏负担过重; 心室舒张期顺应性降低; 心肌收缩力降低。常见诱因有: 过累导致精神紧张、激动; 急性感染; 心室率过快的心律失常; 严重贫血、妊娠、分娩; 肺梗死; 静脉输液

过多、过快等。急性左心衰竭时呼吸困难进一步加重, 出现咳嗽及咳血, 多为白色泡沫样痰或血性痰。患者同时有焦虑不安、端坐呼吸。该患者为因插管刺激引发心动过速、缺氧, 加重了心脏负荷, 同时入量较多, 多种因素共同诱发了急性左心衰竭。但因为患者处于平卧位麻醉状态, 无以上典型临床表现, 仅出现加压给氧时阻力较大, 氧饱和度不易维持, 水泡音在肺底、听诊不易听到。患者术前各项检查均正常, 心电图仅示 ST-T 改变, X 线胸片正常。此例的教训有: ①术前访视不细, 患者曾多次手术, 未诉插管困难。此次虽见患者张口较小, 但未引起重视。后随访家属知患者有过困难插管史。②考虑手术可能出血较多, 故未限制液体入量, 短时间内液体入量较多, 在缺氧情况下加重了心脏负担。③肌松消除后, 患者清醒, 潮气量正常, 面罩吸氧后氧饱和度和仍不易维持, 听诊时只听诊胸前, 未听诊两肺底部, 没有及时发现肺底水泡音, 故未考虑到左心衰竭。

提醒麻醉医师术前访视一定认真仔细, 术中遇到意外情况时要多方面思考, 查体一定要全面、详尽。

(收稿日期: 2005-12-20)

(本文编辑: 李银平)