

B 型钠尿肽与充血性心力衰竭中医证候的相关性研究

李小茜¹ 何建成² 曹雪滨³ 吴根诚¹ 胡元会⁴

(1. 复旦大学中西医结合系, 上海 200032; 2. 上海中医药大学, 上海 201230; 3. 解放军 252 医院, 河北 保定 071000; 4. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

【摘要】 B 型钠尿肽(BNP)是心脏合成的肽类激素之一。本研究就 BNP 的生物特性、生理功能进行简述, 对其与充血性心力衰竭(CHF)及其中医证候的相关性研究进展进行综述。综合多项研究结果, 我们认为 BNP 为 CHF 诊断及预后判断的敏感性指标, 为 CHF 中医辨证分型提供依据, 可望成为 CHF 中医证候诊断标准的客观指标之一。

【关键词】 B 型钠尿肽; 充血性心力衰竭; 中医证候

充血性心力衰竭(CHF)为临床常见的严重疾病之一, 其发病率与致死率逐年攀升。CHF 可见于众多器质性心脏疾患的终末阶段, 基础疾病多样, 症状表现复杂, 目前较多国内外研究发现, B 型钠尿肽(BNP)不仅对 CHF 有重要的诊断价值, 而且与本病的中医证候关联密切^[1-2]。

1 BNP 的生物学特性

BNP 为 32 个氨基酸组成的多肽, 是 Sudoh 在猪脑中首次分离发现。BNP 在结构上与心房利钠肽(ANP)高度同源, 二者基因均位于 1 号染色体上。BNP 主要存在于心脏, 亦可见于脑、脊髓及肺等组织中, 其分泌量随心室压力的增加而增多, 因此 BNP 与心室的功能、状态等关系密切^[3]。

BNP 通过与具有高亲和力的靶细胞表面受体(NPR-A、NPR-B、NPR-C)相互作用后发挥其生物效能, 其中 NPR-A 多见于大血管, NPR-B 则主要存在于大脑、少数存在于大血管, 二者均存在于肾和肾上腺中。BNP 通过与 NPR-A 或 NPR-B 结合, 使细胞内 Ca²⁺ 外流, 可以发挥调节尿钠代谢、舒张血管、抑制血管平滑肌增殖等作用。而 NPR-C 则是一种清除受体, 可以介导 BNP 的清除。循环中 BNP 的生物活性亦可被肾小管细胞以及血管细胞内的肽链内切酶分解。BNP 与受体及内切酶的亲和力均较 ANP 小, 因此其半衰期较长, 这种生物学特性使得 BNP 在血中较 ANP 稳定, 检测更为简便^[4]。

2 BNP 的生理学作用

目前认为, BNP 具有促进钠排泄、阻断钠吸收、抑制交感神经兴奋、防止心室重塑等的生理学作用。

BNP 促进钠排泄的生理学效应主要是通过其作用于肾脏, 进而抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)发挥的^[5]。BNP 通过刺激肾小球入球小动脉的扩张、出球小动脉的收缩, 增加肾小球毛细血管内压以及肾小球滤过率, 抑制近曲小管的水钠转移, 阻断钠吸收而起扩张血管以及降低体循环阻力的作用; BNP 亦可通过影响大脑和垂体, 抑制抗

利尿激素和促皮质激素分泌, 发挥抑制交感神经兴奋性的作用^[6]。BNP 同时可以通过降低醛固酮, 进而抑制组织因子和纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂-1 的表达, 拮抗血管组织增生、纤维化, 抑制心肌细胞肥大, 发挥防止心室重塑的生理作用。

3 BNP 与氨基末端 BNP 前体(NT-proBNP)

目前认为, BNP 为心室壁受到扩张或牵拉时由心脏合成的一种肽类激素。心肌细胞首先合成含有 134 个氨基酸的前体多肽, 之后被剪切为含 108 个氨基酸的 BNP 前体(proBNP)及信号肽, 在分泌过程中 proBNP 进一步分裂为含 76 个氨基酸的 NT-proBNP 及含 32 个氨基酸且具有生理活性的 BNP, 两者产生比例为 1:1^[7-8]。目前研究表明, BNP 与 NT-proBNP 主要由心室分泌, 反映心室功能, 其中后者主要为左心室合成, 在心肌缺血或者心室壁压力增加时, 可刺激 BNP 的进一步合成与释放, 具有利尿、排钠、扩血管、抑制 RAAS 以及交感神经系统的作用^[9]。

4 BNP 与 CHF

BNP 作为心肌细胞应激情况下的生化标志物, 反映心脏负荷情况。目前研究表明, BNP 对 CHF 的诊断、治疗及预后均有重要意义, 可作为 CHF 标志物之一^[10]。

有研究者表明, 由于 BNP 与 NT-proBNP 具有排钠、利尿和舒张血管等生理作用, 其分泌增加可能是 CHF 时机体的代偿机制之一^[11]。有研究提示, BNP 和 NT-proBNP 测定可以广泛用于监测 CHF 患者的病情进展与判断预后, 指导临床治疗^[12]。

我国 CHF 诊断和治疗指南(2010 年)中亦指出, BNP 及 NT-proBNP 增高为 CHF 诊断的指标, 当 NT-proBNP < 400 ng/L 或 BNP < 100 ng/L, CHF 发生的可能性较小; 当 NT-proBNP > 1 500 ng/L 或 BNP > 400 ng/L, CHF 发生的可能性较大, 两者的准确度均为 90%。NT-proBNP/BNP 水平明显增高且有症状的 CHF 患者属于高危人群, 临床上若 NT-proBNP/BNP 水平持续升高, 提示预后不良^[13-15]。

此外, 较多学者对 BNP/NT-proBNP 在 CHF 诊断与临床预后中发挥的作用进行了深入探讨, 取得进展。卓奕春等^[16]认为, NT-proBNP/BNP 水平与心功能分级呈明显正相关, 与左室射血分数(LVEF)呈负相关, 最终确认 BNP

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.028

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30873398); 国家“十二五”科技支撑计划(2012BAI25B05); 全军重大临床攻关课题(2006021003); 上海市卫生系统优秀学科带头人培养计划(XBR2011070); 上海市博士点建设基金(K110412)

通讯作者: 何建成, Email: hejce8163@163.com

与 NT-proBNP 是 CHF 诊断的标志物,对不同程度心衰的鉴别诊断、危险分层及指导临床治疗具有重要意义。很多研究发现,CHF 患者的血浆 BNP 水平可显著增加,因此血浆 BNP 水平可作为快速诊断 CHF 的标志物^[17-18]。Maisel 等^[19]通过对多中心、多国家 1 586 例患者进行的临床研究,认为血浆 BNP 水平可反映出机体的代偿病理、生理改变以及循环恢复的稳定能力,进而提示 CHF 的严重程度和预后情况。齐旭浩等^[20]的研究结果证实,BNP 与超声心动图指标 LVEF 呈负相关关系,与纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级呈正相关,表明 CHF 导致心室收缩功能减退,LVEF 下降,心脏神经分泌功能亢进,BNP 分泌增加。

还有研究者表明,CHF 患者血浆 BNP 水平明显升高,且与 CHF 的严重程度相关,检测血浆 BNP 可用于判断 CHF 严重程度及预测患者的预后情况^[21]。

5 BNP 与 CHF 中医证候

随着中医药在 CHF 预防治疗中发挥的作用越来越大,BNP 与 CHF 中医证候的关联性研究得到进一步关注。

目前有研究者认为,随着 CHF 中医证型严重程度的增加,血浆 BNP 水平亦有升高趋势^[22-23]。范倩等^[24]观察老年 CHF 证候分型与 BNP 的关系,结果提示 NT-proBNP 水平在 CHF 各组中的递进程度为阳虚水泛证>气虚血瘀证>气阴两虚证,说明 NT-proBNP 与 CHF 各证型之间有一定相关性。李健等^[25]认为,CHF 的严重程度与血中 BNP 水平呈正相关,BNP 含量随心功能分级的增加而升高,而且 BNP 与心功能分级呈显著正相关。

还有较多学者将临床 CHF 患者作为研究对象,研究 BNP 在 CHF 中医辨证分型中的相关性取得不少进展。李慧等^[26]纳入 CHF 患者 116 例,发现气阴两虚型、气虚血瘀型、阳虚水泛型 CHF 患者的 BNP 逐渐升高,三碘甲状腺原氨酸(T₃)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)逐渐降低,认为 CHF 中医辨证分型与 BNP、T₃、FT₃ 均有相关性,其中与 BNP 的相关性最强,提出 BNP 可作为辅助 CHF 辨证分型的客观化和量化指标。熊丽辉^[27]测定 168 例 CHF 患者 BNP 水平,结果表明,以气虚证为主的患者 BNP 水平为 867.8 ng/L 左右,心功能多为 I 级或 II 级,而以阳虚证为主的患者 BNP 水平为 3 300.3 ng/L,心功能大多为 III 或者 IV 级,故认为阳虚证 CHF 者 BNP 及心功能水平高于气虚证者。郇旦明等^[28]研究了 96 例 CHF 患者血浆 BNP 水平与中医证候之间的关系,结果发现,CHF 患者血浆 BNP 水平显著高于正常组,随病情加重而升高,且随中医证候严重程度的增加而升高,在各中医证候中呈现心气虚型<兼阴虚型<兼血瘀型<水肿型,故认为血浆 BNP 水平可以作为 CHF 中医辨证分型的客观化指标。

随着对 CHF 中医药治疗越来越多的关注,研究者们也将 BNP 水平的变化作为临床治疗有效性的重要观测指标之一。张松等^[29]通过比较中西医结合与单纯西医疗疗 CHF 的临床疗效,结果发现中西医结合治疗 CHF 可明显提高其临床疗效,降低 BNP 水平,增加 LVEF,改善心脏舒张功能等。谢培怡等^[30]亦将 BNP 与超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)作为观测指标,评价中医益气活血利水法对 CHF 的治疗作用。

以上研究说明,BNP 已经成为临床上评价 CHF 治疗药物效果的重要指标,对中药新药的研发亦有较为重要的意义。

6 讨论与展望

综上所述,BNP 与 CHF 的发生发展关联密切。CHF 时心脏的容量负荷过重,可引起心室压力及室壁张力增加,进而刺激心室肌细胞合成和分泌 BNP,故 CHF 患者的 BNP 含量增加。BNP 具有排钠、利尿、扩血管、抑制 RAAS 以及交感神经系统等生理的作用。迄今的研究表明,虽然临床 CHF 患者的检测指标较多,但 BNP 作为心脏标志物、是 CHF 诊断及预后极为敏感的指标已基本得到公认^[31-32]。监测 BNP 水平不仅可望实现对 CHF 的早期、快速诊断,而且有助于观察 CHF 的治疗效果及预后转归等。

随着中医药研究的深入,BNP 与 CHF 中医证候的关联性研究也取得了较多进展,目前认为 BNP 亦为 CHF 中医证候甄别较敏感的指标之一。本课题组在长期的 CHF 中医证候研究中通过大样本临床病例回顾性研究发现,随着 CHF 中医证候程度加重以及心功能分级的增加,患者 BNP 水平呈现上升趋势,相关性分析结果亦提示 BNP 与 CHF 的中医证候分型关联密切^[33-34]。总之,BNP 与 CHF 及其中医证候之间均有十分紧密的联系,可望成为 CHF 中医证候诊断的客观指标。

参考文献

- [1] Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea [J]. *Ann Emerg Med*, 2002, 39(2): 131-138.
- [2] 潘光明,邹旭,林晓忠,等.心力衰竭患者脑钠肽与中医辨证分型相关性的临床研究[J]. *新中医*, 2006, 38(4): 34.
- [3] Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, et al. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, 168(2): 863-870.
- [4] 梅耀国.参芪利心汤对慢性心力衰竭患者心功能及血清 BNP 的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2012.
- [5] Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2002, 105(20): 2392-2397.
- [6] Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 51(3): 442-449.
- [7] Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(3): 582-586.
- [8] Bayes-Genis A, de Antonio M, Galán A, et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NT-proBNP to improve the prediction of death in heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(1): 32-38.
- [9] Moe GW. BNP in the diagnosis and risk stratification of heart failure [J]. *Heart Fail Monit*, 2005, 4(4): 116-122.
- [10] Anderson KM. Clinical uses of brain natriuretic peptide in diagnosing and managing heart failure [J]. *J Am Acad Nurse Pract*, 2008, 20(6): 305-310.
- [11] Januzzi JL, Troughton R. Are serial BNP measurements useful in heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are useful in heart failure management [J]. *Circulation*, 2013, 127(4): 500-507.
- [12] Gaggin HK, Mohammed AA, Bhardwaj A, et al. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-guided management in the

elderly: results from the prospective, randomized ProBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study [J]. J Card Fail, 2012, 18(8): 626-634.

[13] Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(2): 202-209.

[14] Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea [J]. Am J Med, 2004, 116(6): 363-368.

[15] Massie BM. Obesity and heart failure--risk factor or mechanism? [J]. N Engl J Med, 2002, 347(5): 358-359.

[16] 卓奕春,陈雪丽,黄烈坤. BNP 与 NT-proBNP 诊断心力衰竭的临床意义[J]. 中国医学创新, 2015, 12(15): 47-49.

[17] Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(11): 1909-1916.

[18] 胡大一,孙艺红. 心脏标志物检测的临床应用和进展[J]. 中国心血管病研究杂志, 2005, 3(12): 934-937.

[19] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure [J]. N Engl J Med, 2002, 347(3): 161-167.

[20] 齐旭浩,王春生,罗玉寅. B-型利钠肽对老年心功能不全患者预后的临床意义[J]. 临床内科杂志, 2005, 22(3): 169-171.

[21] 成忠红,张剑,陈书山. 充血性心力衰竭时血浆心钠素含量的变化和意义[J]. 内蒙古医学院学报, 2001, 23(1): 21-24.

[22] 张瑜,张会永,杨关林. BNP 诊断与中医证型的相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(6): 125-126.

[23] 秦琦,李文杰. BNP 与心衰中医辨证分型的关联性研究[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(2): 30-31.

[24] 范倩,杨承芝,鲁卫星. 老年慢性心衰证候分型与 NT-proBNP 相关性的临床研究[J]. 世界中医药, 2012, 7(4): 293-295.

[25] 李健,何怀阳,林晓忠. BNP 在心衰中医辨证分型中的应用[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(9): 879-879.

[26] 李慧,谢淑芸,鲁卫星. 心力衰竭辨证分型与脑钠肽、甲状腺功能的相关性[J]. 北京中医药, 2010, 29(4): 284-286.

[27] 熊丽辉. 心衰证候的研究进展[J]. 中国社区医师:医学专业, 2007, 9(21): 6.

[28] 酆旦明,蒋蓝英,付仲颖,等. 充血性心力衰竭老年患者中医辨证分型与甲状腺激素和血浆 BNP 水平相关性临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(5): 606-607, 610.

[29] 张松,张雪梅,高培阳. 中西医结合治疗急性心力衰竭临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(2): 128-132.

[30] 谢培怡,李晓玲,许琳,等. 益气活血利水法对心力衰竭患者脑钠肽及超敏 C-反应蛋白的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 280-283.

[31] 张国华,胡韵,史晓敏,等. B 型利尿肽的生物学特性及其在心脏病学中的临床应用进展[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(4): 262-265.

[32] 郑辉,李健雄,李卫凯. 脑钠素用于慢性充血性心力衰竭的诊断研究[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(5): 473-474.

[33] 李小茜,何建成,黄品贤. 基于临床病例回顾的充血性心力衰竭中医证候规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1339-1345.

[34] 李小茜,何建成,曹雪滨. 基于系统和网络生物学的充血性心力衰竭中医证候规律研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(1): 57-59.

(收稿日期: 2015-10-15)
(本文编辑: 邸美仙 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的有关要求

在医学论文的描述中,凡涉及到实验动物应符合以下要求:①品种、品系描述清楚;②强调来源;③遗传背景;④微生物学质量;⑤明确体质量;⑥明确等级;⑦明确饲养环境和实验环境;⑧明确性别;⑨有无质量合格证明;⑩有对饲养的描述(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);⑪所有动物数量准确;⑫详细描述动物的状况;⑬对动物实验的处理方式有单独清楚的交代;⑭全部有对照,部分可采用双因素方差分析;⑮尤其是要注明本实验的动物处置过程是否符合动物伦理学要求。

本刊对关键词的有关要求

关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 2~5 个关键词。中英文关键词应一致。

关键词尽量从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取,中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,建议排在最后。

医脉通中英文 MeSH 检索网址: <http://mesh.medlive.cn/>

本刊对临床试验和伦理审查的一般要求

临床试验注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。临床试验注册号排印在摘要结束处。以“临床试验注册”(Trial registration)为标题(字体、字号与摘要的其他小标题相同),写出注册机构名称和注册号。前瞻性临床试验研究的论著摘要应含有 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trial)列出的基本要素。医学伦理问题及知情同意须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时,作者应说明其遵循的程序是否符合赫尔辛基宣言以及负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。