

血清 N-末端脑钠肽与心脏再同步化治疗慢性心衰患者预后的相关研究

唐园园^{1,2}, 侯小锋¹, 陈震¹, 王权鹏¹, 王焱¹, 邹建刚^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院心血管内科, 江苏 南京 210029; ²南京中医药大学附属江苏省中医院普内科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨术前血清 N-末端脑钠肽(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)浓度与心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)术后慢性心衰(chronic heart failure, CHF)患者心功能以及预后的关系。方法:选择 2012 年 3 月—2014 年 10 月在本院植入 CRT 或 CRT-D 的 CHF 患者 60 例,术前测定血浆 NT-proBNP 水平;术前以及术后 6 个月测定超声心动图测定左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。依据 CRT 植入后 6 个月随访时 LVEF 绝对值较基线增加 $\geq 5\%$ 为标准,分为有反应组和无反应组。随访期间观察 CHF 患者主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)。结果:CRT 术后有反应组术前 NT-proBNP、随访 MACE 发生率明显小于 CRT 无反应组($P < 0.01$)。以 NT-proBNP 2 354.5 pg/mL 为最佳分界点,预测 CRT 术后无反应的敏感度为 95.0%,特异度为 92.5%。以 NT-proBNP 2 254.5 pg/mL 为最佳分界点,预测发生心血管事件的敏感度 95.2%,特异度 92.3%。Kaplan-Meier 生存曲线显示 NT-proBNP $\leq 2 254.5$ pg/mL 患者生存时间高于 NT-proBNP $\geq 2 254.5$ pg/mL 者($P < 0.01$)。结论:术前血清 NT-proBNP 水平与 CHF 患者 CRT 术后反应程度以及心血管不良事件相关。

[关键词] 心力衰竭;N-末端脑钠肽原;心脏再同步化治疗

[中图分类号] R541.61

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)12-1714-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20151209

Correlation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure

Tang Yuanyuan^{1,2}, Hou Xiaofeng¹, Chen Zhen¹, Wang Quanpeng¹, Wang Yao¹, Zou Jiangan^{1*}

(¹Division of Cardiology, First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; ²Division of General medicine, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and prognosis of cardiac resynchronization therapy as well as left ventricular function in patients with chronic heart failure. **Methods:** From March. 2012 to October.2014, 60 patients who received CRT implantation in the first affiliated hospital, Nanjing Medical University were included. All the patients had the routine test contained NT-proBNP. Left ventricular ejection fraction(LVEF) were measured by echocardiography. The patients were divided into responders and non-responders according to whether the left ventricular ejection fraction(LVEF) increased $\geq 5\%$ by 6 months. Major adverse cardiac events(MACE) was observed during follow-up. **Results:** Levels of NT-proBNP and MACE rates were much higher in non-responders than that in responders ($P < 0.01$). At the optimum cutoff point of 2 354.5 pg/mL, the sensitivity and specificity of NT-proBNP predicting CRT non-response were 95% and 92.5%, respectively. At the optimum cutoff point of 2 254.5 pg/mL, the sensitivity and specificity of NT-proBNP predicting MACE were 95.2% and 92.3%, respectively. Kaplan Meier survival curve showed the survival time in patients with BNP 2 254.5 pg/mL or less were higher than that in patients with BNP 2 254.5 pg/mL or more ($P < 0.01$). **Conclusion:** Preoperative NT-proBNP is associated with response to CRT and postoperative MACE in CHF patients.

[Key words] chronic heart failure; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; cardiac resynchronization therapy

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(12): 1714-1717]

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81470457)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jgzou@njmu.edu.cn

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心血管疾病的严重阶段。心脏再同步治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)目前被认为是充血性心力衰竭患者的重要治疗策略。CRT 不仅能提高心室的泵血功能、改善心肌收缩不协调,而且逆转心肌重构^[1],改善患者的临床症状以及降低病死率^[2],但是临床中只有 70%的心衰患者对 CRT 反应较好^[3]。因此需要有简单易行的生化指标来预测 CRT 术后反应。血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是一种心脏血管神经激素,已广泛被应用于评估心衰严重程度及预后。氨基末端脑钠肽前体(N-terminal brain natriuretic peptide, NT-proBNP)具有半衰期长、稳定性良好等特点,因而逐渐取代 BNP。目前国内尚无关于 NT-proBNP 与 CRT 术后 CHF 患者预后的研究。本研究探讨术前血清 NT-proBNP 浓度与 CHF 患者 CRT 术后心功能的关系,从而评估 CRT 术后疗效及预后。

1 对象和方法

1.1 对象

2012 年 3 月—2014 年 10 月在南京医科大学第一附属医院植入 CRT 或 CRT-D 的患者 60 例。其中男 36 例,女 24 例,年龄 52~85 岁,平均(67 ± 9)岁。缺血性心肌病 23 例、扩张型心肌病 35 例、瓣膜性心脏病 2 例。所有病例均进行常规血生化检查、心电图及超声心动图检查,根据我国心脏再同步治疗慢性心力衰竭的建议,均符合中华医学会心血管病分会推荐的 CRT 植入 I 类适应证,入选标准:①术前同时满足以下条件:非缺血性心肌病或缺血性心肌病;经能够耐受的充分药物治疗后, NYHA 心功能分级仍在 III 级或不必卧床的 IV 级;窦性心律或者心房颤动心律;左心室舒张末期内径 ≥ 55 mm;左心室射血分数(LVEF) ≤ 35%;12 导心电图 QRS 波间期 > 120 ms。排除标准:①严重的肝肾功能不全、急性脑卒中;②中重度二尖瓣或是三尖瓣瓣膜病;③未经控制的严重高血压;④近期严重外伤、凝血功能障碍或活动性胃肠道出血;⑤未经控制的感染、结缔组织病、恶性肿瘤等。所有入选者均经伦理委员会同意并签署知情同意。

1.2 方法

1.2.1 NT-proBNP 值的测定

所有入选者空腹 12 h 以上,清晨均于静息状态下自肘静脉取 2 mL 非抗凝血,高速离心(3 000 r/min) 15 min 取上层血清置 -70℃ 冷冻保存。采用电化学发光双抗体夹心法测定 NT-proBNP,采用美国罗氏

公司 NT-proBNP 免疫测定试剂盒,仪器为美国罗氏公司的 Elecsys 2010。

1.2.2 CRT 手术步骤

经左锁骨下静脉穿刺,采用冠状静脉引导系统以及冠状窦口造影管,定位冠状窦开口。应用静脉球囊导管行冠状静脉造影,显示冠状静脉后,将左室起搏电极导线送至侧后静脉或侧静脉。行左室起搏测试包括起搏阈值、阻抗和感知性能测试,获得满意参数后再植入右房及右室导线。固定导线后连接双室三腔脉冲发生器于皮下囊袋中,逐层缝合切口。

1.2.3 超声心动图相关参数检测

由本院超声科医师应用配有探头频率 2~4 MHz 的美国惠普 S5500 型彩色多普超声诊断仪,对入选者进行超声检查。患者取左侧卧位,取心尖四腔心切面,测量左心室收缩末内径(LVESd)、左室舒张末期内径(LVEDd)。利用改良 Simpson 单平面法计算左心室射血分数(LVEF)。参数均从同一心动周期来取,计算 3 个心动周期的平均值。超声仪所用技术参数对所有测试对象相同。

1.2.4 随访与分组

CRT 或 CRT-D 术后随访时间 6 个月评估 NYHA 心功能分级、超声心动图检查,程控 CRT,记录有无心律失常事件。主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)包括心功能恶化或者新发心力衰竭、恶性心律失常、复发急性心肌梗死、心源性休克以及猝死。随访期间药物按心力衰竭最优化方案实施。依据 CRT 植入后 6 个月随访时 LVEF 绝对值较基线增加 ≥ 5% 为标准,分为 CRT 有反应组和 CRT 无反应组。

1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 软件处理。计量资料表示为均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$),计数资料表示为百分比(%). NT-proBNP 血浆浓度呈偏正态分布,作对数转换后数据符合正态分布,组间均数比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用卡方检验。根据受试者工作特征曲线(receiver characteristic curve, ROC)下面积评估不同 NT-proBNP 水平预测 CRT 术后反应程度以及发生不良心血管事件的敏感度、特异度。研究随访期间不同 NT-proBNP 水平患者心血管不良事件发生时间比较采用 Kaplan-Meier 生存曲线。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者临床资料

本研究共入选患者 60 例，均成功接受 CRT 或 CRT-D 植入治疗。40 例患者为 CRT 术后有反应组，20 例患者为 CRT 术后无反应组。在随访过程中 21 例患者出现 MACE，其中包括 18 例患者心力衰竭加重、持续性室性心动过速以及心源性休克。3 例患者死亡包括心源性猝死 1 例，急性心肌梗死 1 例，顽固性心力衰竭 1 例。CRT 有反应组和无反应组在年龄、心功能分级、病史、QRS 波宽度、长期服用药物情况等方面无明显统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.2 CRT 有反应组和无反应组术前 NT-proBNP 和心超指标以及术后 MACE 比较

基线时，有反应组术前 NT-proBNP 小于 CRT 无反应组 $[(1\ 741.0 \pm 75.3)\text{pg/mL vs. } (4\ 282 \pm 346.9)\text{pg/mL}, P=0.001]$ ，术前心功能分级、心超指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 6 个月随访时，有反应组 LVEF 高于无反应组 $[(39.2 \pm 8.6)\% \text{ vs. } (24.7 \pm 7.5)\%, P < 0.01]$ ，无反应组 MACE 发生率高于有反应组 $(11/20 \text{ vs. } 10/40, P < 0.01)$ 。

2.3 NT-proBNP 对 CHF 患者预后判定的 ROC 曲线

按随访 6 个月 CRT 疗效评估，NT-proBNP 预测 CRT 术后反应程度的 ROC 曲线，其曲线下面积 0.987 (95% CI 为 0.968~1.007)，以 NT-proBNP 2 354.5 pg/mL 为最佳分界点，预测 CRT 术后无反应的敏感度为 95.0%，特异度为 92.5%。按随访 6 个月患者是否发生 MACE，作 NT-proBNP 预测心血管不良事件的 ROC 曲线，其曲线下面积 0.976 (95% CI 为 0.976~1.007)，NT-proBNP 取值 2 254.5 pg/mL 时预测 CHF 患者发生不良心血管事件的敏感度以及特异度最高，分别为 95.2% 和 92.3% (图 1)。

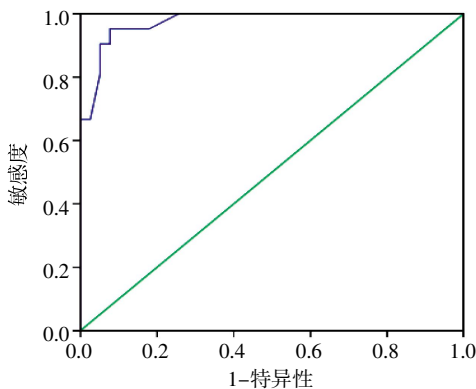


图 1 NT-proBNP 水平对预测发生心血管不良事件的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of prognostic value of NT-proBNP for MACE

2.4 生存曲线分析

以最佳界定值 NT-proBNP 取值 2 254.5 pg/mL 作为危险分层作 Kaplan-Meier 生存曲线。NT-proBNP $\leq 2\ 254.5 \text{ pg/mL}$ (低危组) 的生存曲线高于 NT-proBNP $> 2\ 254.5 \text{ pg/mL}$ (高危组)。Log-rank 检验值为 47.44 ($P < 0.001$) 表明低危组与高危组生存时间相比有明显差异 (图 2)。

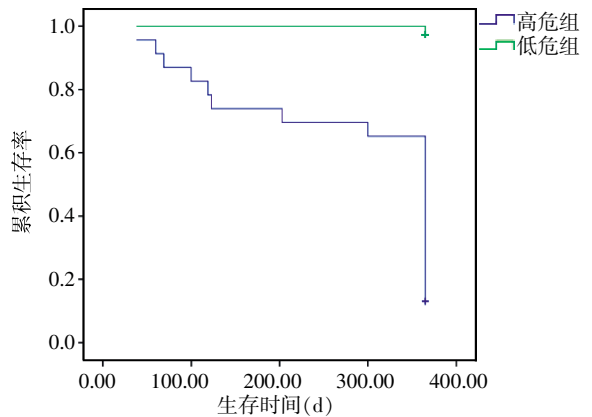


图 2 不同危险分层心衰患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 2 Comparison of kaplan Meier survival curves between CHF patients with high NT-proBNP and low NT-proBNP

3 讨论

目前临床应用药物治疗心力衰竭能改善患者心功能及逆转心室重构^[4]，但心力衰竭 5 年存活率仍然与恶性肿瘤相仿。CHF 患者左右心室、左室内各节段之间机械收缩的不同步以及室间隔的矛盾运动，从而导致心脏射血分数下降和心室扩张。长期的起搏被证实可逆转左心室重构，减低死亡率^[5]。多中心研究表明，CRT 能改善心力衰竭患者的预后，然而有 30%~40% 的患者表现为 CRT 无反应^[6]。因此准确预测心衰患者术后的反应性，是临床需要解决的问题。

心衰程度越重，BNP 合成和释放就会增多，BNP 血浆浓度可早期灵敏地反映心功能受损情况^[7]，心室壁张力的明显变化是导致 NT-proBNP 含量升高的主要原因。本研究结果表明 CRT 术后有反应组术前 NT-proBNP 明显小于 CRT 无反应组，表明术前检测 NT-proBNP 水平对于 CRT 术后反应程度有预测价值。

本研究结果表明以 NT-proBNP 数值 2 354.5 pg/mL 为最佳分界点，预测 CRT 术后无反应的敏感度为 95.0%，特异度为 92.5%。以 NT-proBNP 取值 2 254.5 pg/mL 最佳分界点，预测发生心血管事件的敏感度为 95.2%，特异度 92.3%。本研究首次发现

对于预测 CRT 术后反应程度以及心血管不良事件的 NT-proBNP 临界值,即大于此临界数值,患者术后可能出现 CRT 无反应或心血管不良事件。以 NT-proBNP 取值 2 254.5 pg/mL 作为危险分层,NT-proBNP \leq 2 254.5 pg/mL(低危组)的生存曲线高于 NT-proBNP $>$ 2 254.5 pg/mL(高危组)。Logeart 等学者^[8]研究发现心衰患者住院时的血浆 BNP 浓度 $<$ 350 pg/mL 的,其发生再住院及死亡终点事件的概率是 16%,当血浆 BNP 浓度在 350~700 pg/mL 的患者,其发生终点事件的概率就达到了 60%,而患者血浆 BNP 浓度 $>$ 700 pg/mL 时这个概率就升到了 93%,可知 BNP 浓度与患者预后密切相关。有学者提出,血浆 BNP 对老年心衰患者预后具有预测价值,出院后心衰患者血浆 BNP 水平降低者较升高者再入院和死亡人数明显减少^[9-10]。国外研究^[11]分析 CRT 术后心功能与 NT-proBNP 的关系,CRT 有反应组左室功能改善明显,同时伴随 NT-proBNP 水平的下降,无反应组左室功能及 NT-proBNP 水平均无变化。因此 NT-proBNP 水平浓度越高,患者的预后可能就越好^[12]。本研究中心曾于 2011 年对植入 CRT 或 CRFD 患者 33 例随访分析,表明随访 6 个月后 NT-proBNP 水平下降 $>$ 13% 可以预测 CRT 有效,NT-proBNP 可用于监测 CRT 对心衰治疗的效果^[12]。

综上所述,CRT 术前检测血清 NT-proBNP 水平对于评估 CHF 患者 CRT 术后反应程度以及心血管不良事件有重要预测价值。

[参考文献]

- [1] Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. The ESC committee for practice guidelines(CPG) [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(10): 703-704
- [2] Wein S, Voskoboinik A, Wein L, et al. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: Efficacy in atrial fibrillation, New York heart association class II and narrow QRS heart failure patients [J]. *J Card Fail*, 2010, 16(5): 432-438
- [3] Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial [J]. *Circulation*, 2008, 117(20): 2608-2616
- [4] 周秀娟, 桂 鸣, 李拥军, 等. 卡维地洛对老年充血性心力衰竭患者心功能和细胞因子的影响 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2005, 25(6): 371-373, 382
- [5] Prinzen FW, Vernooy K, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy [J]. *Circulation*, 2013, 128(22): 2407-2418
- [6] Goresan J. Finding pieces of the puzzle of nonresponse to cardiac resynchronization therapy [J]. *Circulation*, 2011, 123(1): 10-12
- [7] Brandt RR, Reiner C, Arnold R, et al. Contractile response and mitral regurgitation after temporary interruption of long-term cardiac resynchronization therapy [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(2): 187-192
- [8] Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(4): 635-641
- [9] Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, et al. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(2): 200-206
- [10] Lee R, Chan SP, Wong J, et al. Impact of diabetes mellitus on survival in South East Asian patients with congestive heart failure due to left ventricular systolic dysfunction [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(1): 97-100
- [11] Aksoy H, Okutucu S, Kaya EB, et al. Clinical and echocardiographic correlates of improvement in left ventricular diastolic function after cardiac resynchronization therapy [J]. *Europace*, 2010, 12(9): 1256-1261
- [12] Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(7): 1934-1941
- [13] 张文娟, 侯子锋, 邹建刚, 等. 心脏再同步治疗后血浆 NT-proBNP 水平变化观察 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2011, 31(5): 374-379

[收稿日期] 2015-10-23