

## 老年心力衰竭患者 N 末端 B 型利钠肽原与血清半胱氨酸蛋白酶抑制素 C 水平变化的临床意义

谢 岩<sup>1</sup>,任志文<sup>2</sup>,王月香<sup>1</sup>,席 燕<sup>1</sup>,刘红阳<sup>1</sup>,唐 燕<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>新疆石河子大学医学院第一附属医院老干一科,<sup>2</sup> 神经外科,新疆 石河子 832000)

**[摘要]** 目的:探讨血清中 N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide,NT-proBNP)与胱抑素 C(cystatin C,Cys-C)水平变化在诊断老年慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)患者以及评估心功能及预后的价值。方法:选取老年 CHF 患者 178 例作为观察组,按纽约心脏病协会(New York Heart Association,NYHA)心功能分级 I 级 35 例,II 级 47 例,III 级 64 例,IV 级 32 例,另选取健康体检者 87 例作为健康对照组,测定 NT-proBNP 与 Cys-C 水平,以及左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter,LVEDD)及左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF),比较老年 CHF 患者与健康对照组、不同心功能分级 CHF 患者间 NT-proBNP 与 Cys-C 水平的差异;采用 Logistic 回归分析老年 CHF 患者死亡终点事件影响因素,采用 Spearman 相关统计 NT-proBNP、Cys-C 与 LVEDD、LVEF 的相关性。结果:观察组 NT-proBNP、Cys-C、LVEDD 高于健康对照组,LVEF 低于健康对照组( $P < 0.05$ );心功能分级 I ~ VI 级患者 NT-proBNP、Cys-C、LVEDD 逐级升高,LVEF 值逐级降低,各级之间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示 NT-proBNP、Cys-C、LVEF 是老年 CHF 患者死亡事件的危险因素( $P < 0.05$ )。相关分析显示,观察组患者中,NT-proBNP 与 LVEDD 呈正相关( $r=0.824, P < 0.05$ ),与 LVEF 呈负相关( $r=-0.723, P < 0.05$ ),Cys-C 与 LVEDD 呈正相关( $r=0.797, P < 0.05$ ),与 LVEF 呈负相关( $r=-0.714, P < 0.05$ )。结论:NT-proBNP 与 Cys-C 水平有助于诊断老年 CHF 并对患者心功能程度进行分级,对于老年 CHF 患者的预后具有预测意义。

**[关键词]** N 末端 B 型利钠肽原;胱抑素 C;慢性心力衰竭

**[中图分类号]** R541.6

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)07-817-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20160711

## Clinical application of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and Cystatin C for elderly patients with chronic heart failure

Xie Yan<sup>1</sup>, Ren Zhiwen<sup>2</sup>, Wang Yuexiang<sup>1</sup>, Xi Yan<sup>1</sup>, Liu Hongyang<sup>1</sup>, Tang Yan<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cadre Ward,<sup>2</sup>Department of Neurosurgery,the First Affiliated Hospital,Medical School of Shihezi University,Shihezi 832000,China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical significance of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide(NT-proBNP) and Cystatin C (Cys-C) in diagnosing elderly patients with chronic heart failure (CHF) and evaluating classification of cardiac function and prognosis. **Methods:** A total of 178 elderly patients with CHF were selected as the observation group, including 35 cases of cardiac function grade I, 47 cases of grade II, 64 cases of grade III, 32 cases of grade IV according to New York Heart Association Functional Classification (NYHA), and 87 healthy people taking health examination were selected as the healthy control group. NT-proBNP and Cys-C levels were detected, and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured. NT-proBNP and Cys-C levels were compared between the observation group and the healthy control group, and between patients with different cardiac function grades. Logistic regression analysis was performed to analyze the influencing factors of death end events in elderly patients with CHF, and the correlation among NT-proBNP, Cys-C and LVEDD, LVEF was analyzed by using Spearman correlation statistics. **Results:** NT-proBNP level, Cys-C level and LVEDD in the observation group were higher than those in the healthy control group, LVEF in the observation group was lower than that in the healthy control group( $P < 0.05$ ). NT-proBNP, Cys-C, and LVEDD were gradually increased from cardiac function grade I to grade IV, while LVEF was gradually decreased( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that NT-proBNP, Cys-C, and LVEF were risk factors of death of elderly CHF patients( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that NT-proBNP was positively correlated with LVEDD( $r=0.824, P < 0.05$ ), while negatively correlated with LVEF( $r=-0.723, P < 0.05$ ), Cys-C was positively correlated with LVEDD( $r=0.797, P < 0.05$ ), while negatively

correlated with LVEF( $r=-0.714$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** NT-proBNP and Cys-C level are useful in diagnosing elderly CHF patients and evaluating classification of cardiac function, and have certain predictive value for prognosis of elderly CHF patients.

[**Key words**] diabetes; hypoglycemia; continuous quality improvement

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(07):817-820, 839]

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一种严重的临床综合征,主要发生于心脏病终末期患者,是造成大部分心血管疾病患者死亡的主要原因。资料显示,CHF在老年患者中患病率明显上升<sup>[1]</sup>。但由于其临床表现复杂多样,尤其是老年患者大多合并多种基础疾病,因此基于症状和体征进行诊断存在一定局限性。利用客观指标提高 CHF 早期诊断的准确性,有利于及时采取正确的干预措施,改善患者预后。近年研究提出,N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)<sup>[2]</sup>和胱抑素 C(cystatin C, Cys-C)<sup>[3]</sup>水平对 CHF 的诊断及预后监测具有重要价值。本研究以本院 178 例老年 CHF 患者为研究对象,并与健康对照组进行比较,分析 NT-proBNP 与 Cys-C 在诊断 CHF 及评估心功能与患者预后方面的价值,现总结如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

从 2014 年 1—12 月在本院老干一科住院的患者中选择研究对象。纳入标准:①符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》<sup>[4]</sup>关于心力衰竭的诊断标准;②年龄 > 60 岁。排除标准:①存在严重肝肾功能异常;②重症感染;③重度贫血;④糖尿病、甲状腺功能亢进症或其他内分泌疾病;⑤肺心病、急性心肌梗死、瓣膜性心脏病、肥厚性心肌病、严重室性心律失常等心血管疾病;⑥恶性肿瘤患者。共纳入慢性心力衰竭患者 178 例为观察组,其中男 94 例,女 84 例,年龄 61~87 岁,平均(72.42 ± 5.53)岁;基础疾病:冠心病 127 例,高血压性心肌病 37 例,风湿性心脏病 6 例,其他 8 例。纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级:I 级 35 例,II 级 47 例,III 级 64 例,IV 级 32 例。同时从本院体检的健康人群选取 87 例作为健康对照组,男 48 例,女 39 例,年龄 61~88 岁,平均(73.11 ± 6.82)岁。心力衰竭患者与健康对照组患者在年龄、性别等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 NT-proBNP 与 Cys-C 的检测

所有入选者于入院次日清晨采静脉血 2 mL,用抗凝试管收集,2 h 内进行 3 000 r/min 离心,将分离血浆后的样本保存于 -20℃ 低温环境,2 d 内进行 NT-proBNP 与 Cys-C 的检验。NT-proBNP 检测采用 Elecsys2010 型自动酶标仪及酶联免疫分析(ELISA)试剂盒(Roch 公司,美国)。每次测定的标准曲线上,NT-proBNP 浓度与吸光度的相关系数达 0.996~1.000,质控参数测定批内与批间误差分别小于 3% 及 6%。Cys-C 的检测采用免疫比浊法,仪器采用罗氏 Cobas8000 全自动生化仪。

#### 1.2.2 左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)及左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的检测

使用 Philip Ie33 型心脏彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 3.5 MHz,由同一位心脏彩超室医生进行检查,以左心室长轴切面测定 LVEDD,利用 Simpson 单平面法计算 LVEF。

#### 1.2.3 其他临床指标

记录所有心力衰竭患者性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、血压、血肌酐(Scr)水平等,计算内生肌酐清除率: $Ccr(mL/s) = [140 - \text{年龄}(\text{岁})] \times \text{体质量}(\text{kg}) / [0.818 \times \text{Scr}(\mu\text{mol/L}) \times 60]$ ,若为女性以上公式  $\times 0.85$ 。随访 3 个月记录因心力衰竭导致的死亡事件。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,采用  $q$  检验进行两两比较。采用 Logistic 回归分析心力衰竭患者死亡终点事件影响因素。采用 Spearman 相关统计 NT-proBNP、Cys-C 与 LVEDD、LVEF 的相关性, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 心衰患者与健康对照组比较

观察组 NT-proBNP、Cys-C、LVEDD 高于健康对照组( $P < 0.05$ );观察组 LVEF 低于健康对照组( $P < 0.05$ ,表 1)。

### 2.2 不同心功能分级患者比较

慢性心力衰竭患者中,心功能分级 I~VI 级患

表 1 心衰患者与健康对照组比较

Table 1 Comparison between CHF patients and healthy controls ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NT-proBNP(ng/L)	Cys-C(mg/L)	LVEDD(mm)	LVEF(%)
观察组	178	2 752.57 ± 986.24	5.16 ± 1.64	55.67 ± 11.75	45.73 ± 11.94
健康对照组	87	563.23 ± 198.35	1.32 ± 0.58	43.23 ± 8.94	62.14 ± 10.63
t 值		11.267	9.632	6.634	5.389
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 不同心功能分级心衰患者比较

Table 2 Comparison among CHF patients with different cardiac functional grades ( $\bar{x} \pm s$ )

心功能分级	n	NT-proBNP(ng/L)	Cys-C(mg/L)	LVEDD(mm)	LVEF(%)
I 级	35	1 652.53 ± 432.16	3.04 ± 0.84	46.86 ± 9.83	51.42 ± 4.23
II 级	47	2 163.24 ± 897.43*	4.31 ± 0.78*	52.53 ± 7.88*	42.24 ± 4.22*
III 级	64	2 953.35 ± 1 083.34**	5.87 ± 0.94**	57.35 ± 6.23**	35.72 ± 3.99**
IV 级	32	4 182.00 ± 1 153.40** <sup>△</sup>	6.24 ± 1.03** <sup>△</sup>	61.64 ± 8.46** <sup>△</sup>	34.13 ± 3.63** <sup>△</sup>
F 值		21.673	14.246	15.644	27.240
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与 I 级比较,\*P < 0.05;与 II 级比较,\*\*P < 0.05;与 III 级比较,<sup>△</sup>P < 0.05。

者 NT-proBNP、Cys-C、LVEDD 逐级升高,LVEF 值逐级降低,各级之间差异均有统计学意义(P < 0.05,表 2)。

### 2.3 心力衰竭患者死亡终点事件影响因素

随访 3 个月,观察组中因心力衰竭死亡患者 24 例。以死亡事件为因变量,以 Ccr 为协变量,将患者性别、年龄、BMI、舒张压、收缩压、NT-proBNP、Cys-C、LVEDD、LVEF 纳入 Logistic 回归分析,结果显示 NT-proBNP、Cys-C、LVEF 是慢性心力衰竭患者死亡事件的危险因素(表 3)。

表 3 心力衰竭患者死亡终点事件影响因素

Table 3 Influencing factors of death end events in patients with CHF

项目	β	SE	Wald χ <sup>2</sup>	P 值	OR (95%CI)
NT-proBNP	1.434	0.532	12.643	0.007	2.463(1.424~3.734)
Cys-C	1.572	0.572	6.731	0.005	3.611(2.526~8.625)
LVEF	1.623	0.635	4.005	0.003	5.241(1.624~12.665)

### 2.4 相关分析

相关分析显示,观察组患者中,NT-proBNP 与 LVEDD 呈正相关( $r=0.824, P < 0.05$ ),NT-proBNP 与 LVEF 呈负相关( $r=-0.723, P < 0.05$ ),Cys-C 与 LVEDD 呈正相关( $r=0.797, P < 0.05$ ),Cys-C 与 LVEF 呈负相关( $r=-0.714, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

CHF 是发生于心血管疾病终末阶段的症候群,主要病理特征包括神经内分泌激活、严重心功能不全以及外周循环系统血流分布异常,其发病率及病死率随患者年龄的增长而增大,预后较差<sup>[5]</sup>。早期诊

断与及时采取正确治疗措施,是改善老年 CHF 患者预后的关键。但目前对于 CHF 的早期诊断仍存在较大困难,NYHA 心功能分级能够反映患者心力衰竭的严重程度,但其评估标准主观性强,干扰因素多,限制了在临床实践中的应用。因此探讨有效的辅助 CHF 诊断与病情评估的客观指标,对于改善 CHF 的治疗及预后具有重要意义。

已有研究表明,NT-proBNP 是反映心功能不全患者病情进展情况的重要临床指标之一<sup>[6-7]</sup>。周文君等<sup>[8]</sup>研究发现,心功能分级、LVEF 存在密切相关,能够客观精确地评估患者心力衰竭的严重程度。本研究结果显示,与健康人群比较,老年 CHF 患者 NT-proBNP 水平明显升高,提示 NT-proBNP 水平能够作为诊断 CHF 的较好参考指标。在 CHF 患者中,NT-proBNP 与 LVEF 呈显著负相关,与上述周文君等研究结论一致。不同 NYHA 心功能分级的 CHF 患者,NT-proBNP 值差异有统计学意义,心功能分级越高,NT-proBNP 值越高,与 Vizzard 等<sup>[9]</sup>研究结论一致。我们推测这主要是由 NT-proBNP 的代谢过程决定的。NT-proBNP 是在心室合成的心脏肽类神经激素<sup>[10]</sup>,由脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)转化分解形成。当心室容量达到一定水平,心室压力上升,心室肌细胞处于受牵拉状态,就会刺激引起 BNP 爆发性合成分泌。CHF 患者由于存在血液动力学障碍,导致心室壁应力增加,心脏舒张期充盈压明显升高<sup>[11]</sup>,因此 BNP 的分泌大量增加,并分解为 NT-proBNP 与活性 BNP 分子,以相同比例释放入血。已有研究证实,NT-proBNP 水平的变

化与心室容积及心室压力负荷密切相关<sup>[12]</sup>,左心室肥厚,左心室舒张末期压力上升,后负荷增大,均能刺激 NT-proBNP 的过量分泌<sup>[13]</sup>。而且,由于 NT-proBNP 的半衰期显著大于 BNP 半衰期,在血液中含量更为稳定,因此更为适合用作评估心力衰竭的临床指标<sup>[14]</sup>。

Cys-C 是一种特异性较高的评估患者肾小球滤过率的客观指标,其敏感性甚至比肌酐清除率更高<sup>[15]</sup>。CHF 患者由于血流动力学存在异常,其机体中肾素-血管紧张素系统、交感神经系统等处于过度激活状态,可导致肾素过量分泌,引起肾血管收缩、肾脏血流量减少,最终引起肾功能异常,因此,CHF 患者大部分并发肾功能损害,Cys-C 与 CHF 等心血管疾病的发生、发展也存在密切相关<sup>[16]</sup>。Angelidis 等<sup>[17]</sup>研究探讨了 Cys-C 的生物学作用,结果显示,Cys-C 能够参与心肌细胞的重构过程,与动脉粥样硬化有关,是多种心血管疾病的独立危险因素,对心血管疾病的发病具有预测作用。另一项研究显示,采用环磷腺苷葡胺对心力衰竭患者进行治疗后,随着 LVEF、心输出量(CO)等指标的改善,患者 Cys-C 水平也明显降低,表明血浆 Cys-C 水平的变化与心力衰竭病情的变化密切相关<sup>[18]</sup>。在另一项大样本前瞻性研究中,研究者对 4 384 例无心力衰竭病史的年龄超过 65 岁的受试者进行 Cys-C 水平检测,随访 8 年分析 Cys-C 水平与受试者发生心力衰竭的关系,结果显示,其中 17% 患者发生心力衰竭,经过多重统计校正后,心力衰竭的发生率仍与 Cys-C 水平存在显著的正相关<sup>[19]</sup>。Pérez-Calvo 等<sup>[20]</sup>以 526 例失代偿性急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)患者为研究对象,所有患者 NT-proBNP 均大于 900 pg/mL,随访 12 个月,采用受试者工作曲线分析患者 Cys-C 的临界值,结果发现,当患者 Cys-C 超过 1.25 mg/L 时,其病死率高达 37.8%,而 Cys-C 水平低于 1.25 mg/L 的患者,病死率只有 13.6%,两者差异有统计学意义,表明 Cys-C 水平能够较好预测心力衰竭患者的预后。而且,研究还发现,Cys-C 水平较少受患者性别、BMI、肌量及合并基础疾病的影响,对心血管疾病尤其是冠状动脉病变及心力衰竭患者的预后有良好的预测价值<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,Cys-C 水平能够区分老年慢性 CHF 患者与健康人群,而且 Cys-C 水平随着心功能的恶化逐渐升高,由于老年患者 CHF 和慢性肾功能不全同时进展,并且互相影响,因此心肾综合征在临床上普遍存在,本研究结果显示,Cys-C 不受 Ccr 因素的影响,是心功能不全的独立危险

因素,能够作为老年 CHF 患者的诊断和预后评估的临床指标之一。

综上所述,NT-proBNP 和 Cys-C 水平均能反映心功能变化情况,而且在临床监测操作简单、方便,在 CHF 的早期诊断及预后评估中具有重要的临床应用价值。对于老年 CHF 患者,加强 NT-proBNP 和 Cys-C 水平的动态监测,对于客观评价患者的心功能,及时制订正确的抗心衰治疗抢救方案,挽救患者生命,具有积极意义。

#### 【参考文献】

- [1] 顾宇重,常波,周晓兰. NT-proBNP 在老老年人心力衰竭中的诊断价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(2): 159-160
- [2] Song T, Yang J, Yao Y, et al. Spironolactone diminishes spontaneous ventricular premature beats by reducing HCN4 protein expression in rats with myocardial infarction[J]. Mol Med Rep, 2011, 4(3): 569-573
- [3] Silva D, Cortez-Dias N, Jorge C, et al. Cystatin C as prognostic biomarker in ST-segment elevation acute myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2012, 109 (10): 1431-1438
- [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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095
- [5] Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(3): 473-481
- [6] Hayley BD, Burwash IG. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction; role of echocardiography [J]. Curr Opin Cardiol, 2012, 27(2): 169-180
- [7] 张文娟, 侯小锋, 姚静, 等. 心脏再同步化治疗后血浆 NT-ProBNP 水平变化观察[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(3): 374-379
- [8] 周文君, 姚亚丽, 邓爱云, 等. 血浆 N-末端脑钠肽前体对射血分数正常心力衰竭患者诊断价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(3): 254-256, 259
- [9] Vizzardi E, D'aloia A, Bordonali T, et al. Long-term prognostic value of the right ventricular myocardial performance index compared to other indexes of right ventricular function in patients with moderate chronic heart failure[J]. Echocardiography, 2012, 29(7): 773-778
- [10] Chowdhury P, Choudhary R, Maisel A. The appropriate use of biomarkers in heart failure[J]. Med Clin North Am, 2012, 96(5): 901-913