

· 临床流行病学 ·

社区队列人群血浆氨基末端脑钠肽前体水平与左心室构型关系探讨

王征 张宝娓 赵锋 徐国宾 杨颖 齐丽彤 孟磊 马为 王学菁 王淑玉
刘力生 霍勇

[摘要] 目的:探讨社区队列人群血浆氨基酸末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平与左心室构型的关系。方法:横断面调查北京首钢社区 733 例具有心血管疾病高危因素的队列人群,运用电化学发光免疫技术测定血浆 NT-ProBNP 水平。收集人群年龄、性别、身高及体质量等一般资料,以及心血管疾病病史情况如心肌梗死、心绞痛、高血压病及心房颤动并收集有无糖尿病、脑卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)等病史;行超声心动图检查测量有关参数,并根据舒张末期室间隔厚度(IVSTd),左心室后壁厚度(LVP-WT)及左心室内径(LVdD)等参数对受试者左心室构型进行分型分组。分析血浆 NT-ProBNP 水平与左心室构型的关系。结果:在校正有差异因素后,有左心室肥厚组血浆 NT-ProBNP 水平高于无左心室肥厚组,中位数分别为 96.79 ng/L 和 62.74 ng/L($P = 0.0001$),左心室构型的分型与血浆 NT-ProBNP 水平相关($r = 0.159, P = 0.0001$),以向心性肥厚型血浆 NT-ProBNP 水平最高,为 105.4 ng/L。多因素回归分析显示,左心室构型分型为血浆 NT-ProBNP 水平的独立影响因素。结论:血浆 NT-ProBNP 水平与左心室构型有关,左心室构型是血浆 NT-ProBNP 水平的独立影响因素之一。

[关键词] 社区队列人群; 氨基末端脑钠肽前体; 左心室构型; 左心室肥厚

[中图分类号] R54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-5062(2011)04-269-04

The relationship between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the left ventricular geometry types in the community cohort WANG Zheng, ZHANG Baowei, ZHAO Feng, XU Guobin, YANG Ying, QI Litong, MENG Lei, MA Wei, WANG Xuejing, WANG Shuyu, LIU Lisheng, HUO Yong Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and left ventricular geometry types in the community cohort. **Methods:** We investigated 733 subjects with high risks of cardiovascular diseases in Beijing ShouGang community. Plasma NT-proBNP level was measured with the automated electrochemiluminescence immunoassay. We collected the subjects' age, gender, body height and weight, history of myocardial infarction, angina pectoris, hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus, and stroke or TIA. Four types of left ventricular geometry were defined according to their IVSTd, LVPWTd and LVdD. Then we analyzed the correlation between plasma NT-proBNP and left ventricular geometry types. **Results:** After revising the differences that the plasma NT-proBNP in the left ventricular hypertrophy group is higher than that in the normal group (96.79 ng/L vs 62.74 ng/L, $P = 0.000$). Furthermore, the different group with various left ventricular geometry types are in correlation with plasma NT-proBNP ($r = 0.159, P = 0.000$), and the plasma NT-proBNP is the highest one in the concentric hypertrophy type (105.4 ng/L). Multiple factor regression analysis shows the serum NT-proBNP independently correlated with the left ventricular geometry

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划(项目编号 2006BAI01A02)

作者单位:100034 北京大学第一医院 心内科(王征 张宝娓 赵锋 杨颖 齐丽彤 孟磊 马为 霍勇),检验科(徐国宾 王学菁);北京市高血压联盟(王淑玉 刘力生);北京大学首钢医院 ICU(王征)

通信作者:张宝娓, E-mail:dr_zhangbw@sohu.com

types. Conclusion: The serum NT-proBNP independently correlated with the left ventricular geometry types.

[Key words] Community cohort; N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP); Left ventricular geometry types; Left ventricular hypertrophy

脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 和氨基末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 均由心室合成与分泌, 二者血浆水平有良好的相关性。与 BNP 相比 NT-proBNP 更适用于临床。国内外学者总结了可以影响 BNP 和 NT-proBNP 水平的病理情况^[1-2], 其中包括心室肥厚, 而心室肥厚是原发性高血压的重要并发症, 也是心血管事件的独立危险因素。目前, 国内外关于血浆 NT-proBNP 水平的和左心室肥厚的相关研究较少, 尤其缺乏社区人群相关资料。本研究旨在探讨社区队列人群血浆 NT-proBNP 水平与左心室构型的关系。

资料与方法

本研究由北京大学第一医院临床研究伦理委员会批准, 所有受检者均签署知情同意书。

研究对象 本研究对象为北京市石景山区首钢社区队列人群共 1 058 例^[3]。2009 年 2 月至 2009 年 4 月, 对该队列人群电话通知复查超声心动图及血液指标, 到访者 779 例, 均进行了一般资料调查及超声心动图检查, 并留取清晨空腹静脉血行生化、血浆 NT-proBNP 水平检查, 其中各项资料完整者 733 例, 本文对此 733 例进行分析。

一般情况及临床资料采集 由专人收集人群年龄、性别、身高、体质量, 计算体质质量指数 (body mass index, BMI) = 体质量 (kg) / 身高² (m²)。由临床医师采集心血管疾病病史情况如心肌梗死、心绞痛、高血压病、心房颤动并收集有无糖尿病及脑卒中/TIA 等病史。

根据检验科测定血清肌酐水平, 按照美国肾脏病基金会 (NKF) K/DOQI 工作组编写的《慢性肾脏病及透析的临床实践指南》, 将该组人群肾功能情况划分为 5 期。

超声心动图检查与分析 超声心动图检查使用 GE Vivid 7 超声诊断系统, M3S 探头 (频率 2~4 MHz), 由 2 名有经验的超声医生完成。受检者取左侧卧位, 连接心电图, 平静呼吸。常规检查后存储完整的系列标准切面数字化图像。所有受检者超声心动图图像由专人使用 EchoPAC 超声工作站阅读、测量与分析。

取胸骨旁左心室长轴常规 M 超测定舒张末期室间隔厚度 (IVSTd), 左心室后壁厚度 (LVPWT) 及左心室舒张末内径 (LVDd)。左心室质量 (left ventricular mass, LVM) 计算采用 Devereux 公式^[4]: $LVM = 1.04 \times [(IVSTd + LVDd + LVPWT) 3 - LVDd^3] - 13.6$, 体表面积 (BSA) 计算选用 STEVENSON 公式: $BSA (m^2) = 0.0061 \times \text{身高} (cm) + 0.0128 \times \text{体质量} (kg) - 0.1529$, 左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI) = LVM/BSA 。相对室壁厚度 (relative wall thickness, RWT) = $(IVSTD + LVPWT)/LVDd$ 。

参照 Ganau 方法^[5] (即 LVMI 男性 134 g/m^2 , 女性 110 g/m^2 , RWT 男女均 0.45 为正常上限) 将左心室构型分为 4 型。正常构型: LVMI 与 RWT 均正常; 向心性重构型: LVMI 正常, RWT 增加; 向心性肥厚型: LVMI 与 RWT 均增加; 离心性肥厚型: LVMI 增加, RWT 正常。将正常构型及向心性重构者归为宏观尚未发生左心室肥厚人群, 而向心性肥厚型及离心性肥厚型归为已有左心室肥厚人群。

以上测量结果均取 3 个心动周期的平均值。

血浆 NT-proBNP 水平测定 抽取清晨空腹静脉血 3 mL, 血浆 NT-proBNP 水平测定采用 Roche ProBNP 试剂盒, 运用电化学发光免疫技术 (ECLIA) 在 Roche Elecsys 2010 上测定。测定范围 5~35 000 ng/L (0.6~4 130 pmol/L)。本文所有血浆 NT-proBNP 水平单位采用 ng/L。1 ng/L = 0.118 pmol/L。所有标本均在室温下测定, 冻融标本需平衡至室温测定。同时测定肝肾功能、血糖及血脂等常规生化指标。

统计学方法 采用 SPSS14.0 统计软件, 对数据进行统计分析。计数资料采用频数表示, 计量资料采用均数 ± 标准差表示, 连续变量组间差异用独立样本 t 检验或多因素方差分析, 等级数据采用秩和检验分析 2 组之间差异, 相关分析采用 Spearman 相关和偏相关分析, 多元线性回归分析法分析对血浆 NT-proBNP 水平可能产生影响的因素及相关性。血浆 NT-proBNP 水平呈偏态分布, 其平均水平以中位数表示; 行对数转换后其数字分布符合正态分布, 以转换后数据进行分析。结果差异有统计学意义 $P < 0.05$ 。

结 果

1. 有无左心室肥厚组血浆 NT-proBNP 水平结果比较

该人群的年龄、性别组成如表 1。

表 1 人群的年龄、性别频数分布情况(例)

组别	男性	女性	合计
40~50 岁	7	19	26
50~60 岁	78	100	178
60~70 岁	135	127	262
70~80 岁	132	111	243
>80 岁	15	9	24
合计	367	366	733

将该人群按 LVMI 是否正常分组,2 组一般资料及血浆 NT-proBNP 水平见表 2。年龄、性别、体质量指数、高血压病、冠心病心绞痛、脑卒中/TIA、慢性肾脏病(CKD)分期及心功能分组均存在差异(均 $P < 0.05$),经校正后,有左心室肥厚组 LogNT-proBNP 大于无左心室肥厚组,差异有统计学意义(分别为 1.98 ± 0.028 和 1.81 ± 0.017 , $P = 0.0001$)。

表 2 2 组一般临床资料及 NT-proBNP 水平比较

[$\bar{x} \pm s$, n(%)]

项目	有左心室肥厚组	无左心室肥厚组
	(n=208)	(n=525)
年龄/(岁)	68.91 ± 8.00	65.84 ± 9.13 **
性别		
男性	122(58.7)	245(46.7) **
女性	86(41.3)	280(53.3) **
体质量指数/(kg/m ²)	26.15 ± 3.20	25.23 ± 3.27 **
心率/(次/min)	70.12 ± 10.92	68.84 ± 12.08
高血压病	185(88.9)	406(77.3) **
冠心病心绞痛	48(23.1)	82(15.6) *
冠心病心肌梗死	20(9.6)	43(8.2)
糖尿病	64(30.8)	151(28.8)
脑卒中/TIA	56(26.9)	101(19.2) *
CKD 分期		
CKD1 期	38(18.3)	144(27.4) *
CKD2 期	121(58.2)	285(54.2)
CKD3 期	46(22.1)	96(18.3)
CKD4 期	2(1.0)	1(0.2)
CKD5 期	1(0.5)	0
LVEF		
<50%	17(8.2)	9(1.7) **
≥50%	191(91.8)	516(98.3) **
NT-proBNP/(ng/L)	96.79	62.74
LogNT-proBNP	2.03 ± 0.53	1.79 ± 0.42

注:与有左心室肥厚组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2. 不同左心室构型分组后血浆 NT-proBNP 水平结果比较

进一步相关分析显示, LogNT-proBNP 与左心室构型的分型呈正相关关系($r = 0.159$, $P = 0.000$),左心室肥厚程度越重, 血浆 NT-proBNP 水平越高, 而以向心性肥厚型最高(表 3)。

表 3 不同左心室构型分型后 NT-proBNP 情况($\bar{x} \pm s$)

组别	NT-proBNP(ng/L)	LogNT-proBNP
正常构型组($n = 374$)	64.09	1.80 ± 0.39
向心性重构型组($n = 151$)	51.49	1.77 ± 0.48
向心性肥厚型组($n = 107$)	105.4	2.05 ± 0.57
离心性肥厚型组($n = 101$)	84.94	2.01 ± 0.50

3. 血浆 NT-proBNP 水平与可能的主要影响因素的多因素分析

运用多元线性回归对全体研究对象的左心室肥厚分型、年龄、性别、体质量指数及 CKD 分期等可能影响血浆 NT-proBNP 水平的因素进行分析,结果显示,左心室肥厚分型、年龄、性别及 CKD 分期均是 LogNT-proBNP 的独立影响因素,而体质量指数不是 LogNT-proBNP 水平的独立影响因素(表 4)。

表 4 影响血浆 NT-proBNP 水平的多因素回归分析质量

因素	B 值	S.E	t 值	P 值
左心室构型	0.057	0.014	4.08	0.000
年龄	0.018	0.002	8.23	0.000
性别	0.098	0.031	3.23	0.001
体质量指数	0.001	0.005	0.27	0.785
CKD 分期	0.126	0.031	4.03	0.000

讨 论

20 世纪 60 年代,人们研究发现,心脏不仅是一个机器泵,而且还是一个神经内分泌器官。继 De Bold 等^[6]于 1981 年在鼠的心肌细胞提取物中发现心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)后,1988 年日本学者 Sudon 从猪脑中提取出脑钠肽(BNP)^[7]。自此,人们越来越关注这种神经内分泌因子在心血管临床上的研究。研究者发现,脑钠肽前体(pro-brain natriuretic peptide, proBNP)在分泌过程中裂解为 BNP 和 NT-proBNP,二者以等摩尔形式同时分泌入血循环,故血浆水平有良好的相关性,而室壁张力增加、心室伸张是导致血浆 BNP 水平升高的主要因素^[8]。

目前,评价左心室肥厚导致左心室构型变化的超声指标,主要有舒张末期室间隔厚度(IVSTd),左心室后壁厚度(LVPWT)及左心室舒张末内径(LVDD)等。1992 年 Gnanu 根据 LVMI 和 RWT 的结果,将高血压组划分为正常构型组、向心性重构

组、向心性肥厚组和离心性肥厚组。研究表明,正常构型主要是高血压阶段早期反映。此时由于病程短,血压轻度升高,外周阻力增高不明显致收缩末室壁应力增大不显著。随着病程发展,尤其是舒张压升高导致室壁明显增厚,促使左心室构型向向心性重构型发展。因而此分类方法,反映了左心室重构的发展过程。

Buckley 等^[9]研究发现,高血压伴左心室肥厚组血浆 BNP 水平,明显高于正常对照组。Cataliotti 等^[10]也发现血浆 BNP 水平与左心室壁厚度呈正相关。Conen 等^[11]研究也发现,血浆 BNP 水平的变化可作为识别原发性高血压患者发生左心室肥厚的一种指标。司效东等^[12]研究发现,高血压左心室重构构型与室壁应力相关,从而提示不同的左心室构型反映了患者不同的心功能状态,因而血浆 BNP 和 NT-proBNP 水平,可能是不同左心室构型识别的生化指标。

本研究显示,有左心室肥厚者,其血浆 NT-proBNP 水平明显高于无左心室肥厚者;同时 2 组年龄、性别、体质量指数、高血压病、冠心病、心绞痛、脑卒中/TIA、CKD 分期及心功能亦存在显著性差异;经过校正上述不匹配因素后,有左心室肥厚组血浆 NT-proBNP 水平与无左心室肥厚组差异,仍具有统计学意义。左心室肥厚者血浆 NT-proBNP 水平高于无左心室肥厚者,因而证实血浆 NT-proBNP 水平与左心室肥厚有关。其机制考虑与左心室肥厚导致心室顺应性下降,从而使室壁张力升高,促使心室肌释放 BNP 和 NT-proBNP。

本研究发现,血浆 NT-proBNP 水平与左心室构型相关。向心性肥厚型血浆 NT-proBNP 水平最高,离心性肥厚型次之,而正常构型、向心性重构型血浆 NT-proBNP 水平均低于上述 2 型,以向心性重构型最低。考虑可能的机制:在左心室肥厚发生、发展过程中,随着心室肌肥厚的发生,首先出现心室内充盈减少,压力降低,NT-proBNP 分泌较正常下降或无明显变化;但随着心室肌肥厚的加重,心室僵硬度增加,心室顺应性减退,导致室壁张力增加,从而引起 NT-proBNP 分泌与释放增加;随着心室肌的进一步改变,出现离心性肥厚,即心室腔的扩大相对室壁增幅加大,心室腔内压力有所下降但仍高于正常,并且同时有正常功能的心肌数量明显减少,导致 NT-proBNP 分泌与释放有所下降但仍较正常升高。

在多因素分析中结果显示,左心室构型是血浆 NT-proBNP 水平的独立影响因素,但是在分析血浆 NT-proBNP 水平与左心室构型关系的时候,还需同时考虑年龄、性别、CKD 分期等因素对血浆 NT-proBNP 水平的影响。

综上所述,血浆 NT-proBNP 水平不仅与左心室肥厚有关,而且与左心室构型有关。左心室构型是血浆 NT-proBNP 水平的独立影响因素之一。

参考文献

- [1] 王春彬. B 型脑钠肽与不同病因心力衰竭的研究进展. 心血管病学进展. 2008, 29:458-461.
- [2] Baggish AL, Van Kimmenade RR, Januzzi JL. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. Am J Cardiol, 2008, 101:43-48.
- [3] Liu L, Zhao F, Yang Y, et al. The clinical significance of carotid intima-m-edia thickness in cardiovascular diseases: a survey in Beijing. J Hum Hypertens. 2008, 22:259-265.
- [4] Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. J Am Coll Cardiol, 1984, 4:1222-1230.
- [5] Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol, 1992, 19:1550-1558.
- [6] De Bold AJ, Borenstein HB, Versch A, et al. A rapid and potent natriuretic response to intra-venous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci, 1981, 28:89-94.
- [7] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new peptide in porcine brain. Nature, 1988, 322:78-81.
- [8] Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. FASEB J, 2003, 17:1105-1107.
- [9] Buckley MG, Markandu ND, Miller MA, et al. Plasma concentration and comparisons of brain and atrial natriuretic peptide in normal subjects and in patients with essential hypertension. J Hum Hypertens, 1993, 7:245-250.
- [10] Cataliotti A, Malation LS, Jougasaki M, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: Role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. Mayo Clin Proc, 2001, 76:1111-1119.
- [11] Conen D, Zeller A, Pfisterer M, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. Am J Cardiol, 2006, 97:249-252.
- [12] 司效东, 刘志跃, 王金锐. 高血压左心室重构构型与室壁应力的关系. 中华高血压杂志, 2006, 14:837-838.

(2011-01-18 收稿; 2011-03-14 修回)