

• 短篇论著 •

心力衰竭患者经卡维地络治疗后血脑钠肽前体 N 末端的变化

Change of N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure after treatment with carvedilol

黄高忠^{1*}, 顾鹏飞², 汤晔华¹, 梁 春¹, 吴宗贵¹

(1. 第二军医大学长征医院心血管内科, 上海 200003; 2. 长征医院实验诊断科)

[摘要] 目的: 观察心力衰竭患者经卡维地络治疗后 B 型钠尿肽前体 N 末端(NT-proBNP)的变化, 探讨血 NT-proBNP 水平监测心衰药物治疗效果的可行性。方法: 30 例 NYHA 心功能 II~IV 级收缩性心衰患者, 随机给予标准治疗(标准治疗组, n=15)或“标准+卡维地络”治疗(卡维地络组, n=15), 观察治疗前后心功能和血 NT-proBNP 水平的变化, 并与健康人(n=22)血 NT-proBNP 进行比较。结果: 心力衰竭患者血 NT-proBNP 为(1 919.0±1 565.7) pg/ml, 显著高于健康人群[(37.1±19.7) pg/ml, P<0.00]。卡维地络组和标准治疗组治疗前的一般情况具有可比性, 治疗后卡维地络组血 NT-proBNP(pg/ml)明显下降(1 732±1 404 vs 1 134±708, P<0.01), 而标准治疗组治疗前后无显著差异(2 105±1 727 vs 1 905±1 509, P>0.05)。结论: 收缩性心衰患者经卡维地络治疗后血 NT-proBNP 水平下降明显, 血 NT-proBNP 水平可能有助于监测心衰药物治疗效果。

[关键词] 心力衰竭; 卡维地络; B 型钠尿肽

[中图分类号] R 541.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2006)08-0922-02

B 型钠尿肽(脑钠肽, BNP)由 32 个氨基酸组成, 当心室容量、压力负荷过重、心室扩张时分泌增加, 具有排钠利尿、扩张血管和拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用, 能较好地反映心功能变化。近年来发现 BNP 前体的 N 末端(NT-proBNP)与 BNP 检测的意义相同, 而且具有血半衰期较长、浓度较高、个体变异较小和体外稳定性高等优点, 因而临床实用价值更大^[1,2]。本研究观察慢性收缩性心力衰竭患者血 NT-proBNP 水平在卡维地络治疗前后的变化, 探讨血 NT-proBNP 水平作为监测心衰药物治疗效果的可行性。

1 材料和方法

1.1 研究对象 2003 年 1~12 月门诊及住院患者, 年龄≤75 岁、NYHA 心功能 II~III 及病情稳定的心功能 IV 级的慢性收缩性心力衰竭患者 30 例。诊断符合 Framingham 标准, LVEF≤45% 或/(和)左室舒张末期内径(LVEDD)≥55 mm(男)/或 50 mm(女), 伴或不伴舒张功能障碍。除外伴肾功能不全(血肌酐>2 mg/dl)、严重肝病(sGPT 大于 100 U)、慢性阻塞性肺病、急性心肌梗死者, 以及心率<60 次/min、II 度或 III 度房室传导阻滞、收缩压小于 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、心瓣膜狭窄、目前应用 β 受体阻滞剂或 β 受体激动剂者。另选体检正常的健康人 22 例进行对照。

1.2 给药方法 符合入选标准者, 随机给予心衰标准治疗(标准治疗组; 利尿剂+血管紧张素转换酶抑制剂, 必要时加地高辛)或“标准治疗+卡维地络”(卡维地络组), 各 15 例。卡维地络(商品名达利全)的用药方法: 起始剂量 3.125 mg bid, 如能耐受(心率>55 次/min, 无 II 度或 III 度房室传导阻滞, 收缩压大于 90 mmHg), 则每 2 周剂量增加 1 倍, 直至最大剂量 25 mg bid, 平均日剂量(30.0±14.3) mg。总疗程 4~8 个月, 平均(5.6±1.2)个月。

1.3 观察指标 NT-proBNP 于卡维地络治疗前后各测定 1 次。标准方法采集清晨空腹血清, 2 h 内离心, 标本贮存于 -20℃ 冰箱。试剂盒购自罗氏公司诊断部, 应用该公司生产

的 Elecsys 2010 免疫分析系统自动定量检测(电化学发光-夹心免疫分析法), 结果以 pg/ml (1 pg/ml=0.118 pmol/L) 表示。左室射血分数(LVEF)采用 Acuson 超声心动图仪(改良 Simpson 法)测量。测定人员固定, 且不知道分组情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 10.0 软件包。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间性别构成比的比较采用卡方检验。两组治疗前后比较采用配对 t 检验。治疗前心力衰竭患者(包括卡维地络治疗组及其对照组)与健康人组的比较采用以性别、年龄为协变量的协方差分析。P<0.05 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 患者的一般资料 两组心力衰竭患者的一般情况相似(表 1)。健康人组年龄(53.1±13.4)岁, 27~75 岁, 男 13 例、女 9 例, 年龄及性别构成比与研究组无差异。心力衰竭患者血 NT-proBNP 为(1 919.0±1 565.7) pg/ml, 显著高于健康人组[(37.1±19.7) pg/ml, P<0.00]。

表 1 卡维地络治疗组及标准治疗组患者的一般资料 (n=15)

组别	卡维地络组	标准治疗组
男/女	5/10	7/8
年龄(岁)	63.3±10.8	68.2±8.7
基础疾病		
冠心病	6	6
高血压	4	6
心脏病	5	3

2.2 各组治疗前后心功能、LVEF 和 NT-proBNP 的变化 两组治疗前心功能分级、LVEF 及 NT-proBNP 值组间比较无显

[作者简介] 黄高忠, 博士, 副教授、副主任医师, 硕士生导师。现在上海交通大学附属第六人民医院老年科, 上海 200233。

* Corresponding author. E-mail: huanggaozhong@medmail.com.cn

著差异。卡维地络组治疗后心功能分级和 LVEF 虽有改善,但均未达显著性差异,NT-proBNP 水平较治疗前明显下降

($P < 0.05$);标准治疗组治疗前后心功能分级、LVEF 及 NT-proBNP 值组内比较无显著差异。详见表 2。

表 2 两组治疗前后心功能、LVEF 和 NT-proBNP 的变化

($n=15, \bar{x} \pm s$)

	治疗前		治疗后	
	标准治疗组	卡维地络组	标准治疗组	卡维地络组
NYHA 分级(级)	2.87±0.72	3.0±0.73	2.47±0.62	3.07±0.57
LVEF(%)	40.9±12.0	43.3±14.0	43.5±12.1	44.2±9.7
NT-proBNP($\rho_B/pg \cdot ml^{-1}$)	1 732±1 404	2 105±1 727	1 134±708*	1 905±1 509

* $P < 0.05$ 与治疗前比较

3 讨论

近年来,国外大量的研究^[3~5]表明,血利钠肽检测能反映心衰时的血浆神经激素浓度变化,有助于心衰的早期诊断(特别是无症状性心衰)、不明原因呼吸困难的鉴别诊断,判断心衰和心肌梗死的预后以及指导心衰的治疗。本研究观察发现 II~III 级心功能的心力衰竭患者血 NT-proBNP 水平显著高于健康人,平均升高值在数十倍,与国外报道^[1,2]相符。

第三代 β 受体阻滞剂卡维地络能全面阻滞肾上腺素能受体(包括 β_1 、 β_2 和 α_1),具有血管扩张效应,适应于各级(尤其是 II、III 级)心衰患者。其用量的调整主要根据心率、血压和心功能的耐受性,尽量达到最大耐受量^[6]。

迄今尚无一种实用的工具可用于心衰治疗的监测,治疗策略还很少考虑血浆神经激素浓度变化,然而它们是心衰预后的独立预测因子,特别是 BNP 和 NT-proBNP,属于容量敏感性激素,且半衰期短,经利尿及或 ACEI 治疗后其血浓度可以下降。如在 Val-HeFT 研究^[7]中,5 010 例患者均进行了 BNP 监测,缬沙坦组与安慰剂组基线 BNP 水平相似(183 vs 178 pg/ml),但缬沙坦治疗 2 年期间,BNP 水平稳定持续下降。未服用 ACEI 的患者亚组分析显示,应用缬沙坦者与应用安慰剂者比较,这一受益更为明显。最近,Troughton 等^[8]将心衰治疗药物的剂量滴定至血浆 NT-proBNP 浓度接近正常(200 pmol/L,相当于区分代偿性和失代偿性心衰的 BNP 临界值),结果根据 NT-proBNP 浓度进行加强治疗组总的心血管事件明显少于对照组(按传统的临床评估调整治疗)。

最近 Frantz 等^[9]报道,53 例慢性收缩性心衰患者经卡维地络治疗 1 年后,升高的血 BNP 持续下降,伴随血中血管紧张素 II 水平的下降和左室射血分数的上升。阜外医院汪芳等^[10]则观察到心衰患者 β 受体阻滞剂治疗后血 NT-proBNP 下降,而血肾素、血管紧张素、醛固酮水平在两组间的差异无统计学意义。

本研究结果显示卡维地络治疗组与单纯标准治疗组比较,虽然心功能指标和 LVEF 的改善未达显著意义,但血浆 NT-proBNP 水平较治疗前明显下降,提示 NT-proBNP 在心衰的治疗中可能是比心功能分级和 LVEF 更敏感的指标。由于样本量较少、随访时间也不够长,血 NT-proBNP 检测对预后的意义有待于今后更大规模的随访观察。

[参考文献]

[1] Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, et al. Influence of hypertension,

left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP[J]. Heart, 2000, 83: 278-282.

[2] Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, et al. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction[J]. Clin Chim Acta, 2001, 310: 193-197.

[3] Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function[J]. Hypertension, 2002, 39: 99-104.

[4] Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 2010-2017.

[5] Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings[J]. Circulation, 2002, 105: 595-601.

[6] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure): Developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation; endorsed by the heart failure society of america [J]. Circulation, 2001, 104: 2996-3007.

[7] Latini R, Masson S, Anand I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)[J]. Circulation, 2002, 106: 2454-2458.

[8] Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations [J]. Lancet, 2000, 355: 1126-1130.

[9] Frantz RP, Olson LJ, Grill D, et al. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure [J]. Am Heart J, 2005, 149: 541-547.

[10] 汪芳, 项志敏, 王莉, 等. 慢性心力衰竭患者血浆激素水平动态变化及其临床意义[J]. 中华内科杂志, 2005, 44: 490-492.

[收稿日期] 2006-01-04

[修回日期] 2006-06-26

[本文编辑] 贾泽军