

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01487

## 脑钠肽与心房颤动患者成功电复律后复发关系的 meta 分析

汤永庆<sup>△</sup>, 高远舰<sup>△</sup>, 陈义汉\*

同济大学附属同济医院心内科, 上海 200065

**[摘要]** **目的:**对脑钠肽与心房颤动患者成功电复律后复发的关系进行 meta 分析。**方法:**查阅 Medline 数据库、PubMed 数据库、CNKI 全文数据库 1980 年 1 月至 2008 年 1 月公开发表的文章,并辅以手工检索,采用 RevMan4.2 软件对纳入的试验结果进行 meta 分析。**结果:**共纳入 7 篇文献资料,Meta 分析结果表明心房颤动复发组脑钠肽浓度高于窦性心律维持组 ( $SMD=0.82, 95\%CI 0.12\sim 1.52$ ),对总体效应进行假设检验得 Z 值为 2.30,差异有统计学意义 ( $P=0.02$ )。**结论:**成功电复律后脑钠肽浓度高的心房颤动患者易复发,脑钠肽可作为心房颤动复发的预测指标之一。

**[关键词]** 脑钠肽;心房颤动;电复律;meta 分析

**[中图分类号]** R 541.75 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)12-1487-04

### Relationship between brain natriuretic peptide and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta analysis

TANG Yong-qing<sup>△</sup>, GAO Yuan-jian<sup>△</sup>, CHEN Yi-han\*

Department of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China

**[ABSTRACT]** **Objective:** To examine the relationship between brain natriuretic peptide (BNP) and the recurrence of atrial fibrillation (AF) after successful electrical cardioversion (EC) by a meta analysis approach. **Methods:** Based on PubMed, Medline and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) databases, related literatures, published from 1980-2008, were searched; a manual search was also performed. The included trials were analyzed by RevMan4.2 software for meta analysis. **Results:** Totally seven studies were finally included. The analysis revealed that the baseline BNP level were greater in patients with AF recurrence than those without AF recurrence, with the standardized mean difference in the BNP levels being 0.82 units (95% confidence interval 0.12 to 1.52). The test for overall effect Z-score was 2.30, with a P value of 0.02; there was significant difference. **Conclusion:** It is suggested that the higher BNP level after successful electrical cardioversion is associated with greater risk of AF recurrence. The level of BNP may serve as an indicator for AF recurrence after successful EC.

**[KEY WORDS]** brain natriuretic peptide; atrial fibrillation; electrical cardioversion; meta-analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(12):1487-1490]

心房颤动是一种常见的心律失常,在老年人中更为常见。控制心室率、控制节律是心房颤动治疗的两大主流方向。恢复和维持窦性心律可以改善患者的症状,提高生活质量,预防心功能的衰竭。电复律是目前恢复心房颤动患者窦性心律最常用的方法,但是有研究<sup>[1]</sup>表明,电复律后 1 个月内 50%~60% 的患者会发生心房颤动复发。Pozzoli 等<sup>[2]</sup>研究发现,心房颤动的复发与患者年龄、心房颤动的持续时间、左房大小有关。然而,在校正心房结构、年龄、

性别及心房颤动持续时间等混杂因素后,血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)浓度与心房颤动之间也存在一定的关系。BNP 能否作为评价心房颤动复发的指标正引起人们的广泛关注。

BNP 主要在心室合成,心房也可以少量合成<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>显示心房颤动发生时心房是合成 BNP 的主要场所。一些观察性研究<sup>[5-11]</sup>已经报道了 BNP 和心房颤动成功电复律后复发的关系。其中部分研究<sup>[5-9]</sup>结果认为 BNP 能预测心房颤动复发,而另一

**[收稿日期]** 2008-04-10 **[接受日期]** 2008-06-09

**[基金项目]** 国家自然科学基金重点项目(30330290),海外青年学者合作研究基金(30528011)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30330290) and Research Foundation for Overseas Young Scholars (30528011)。

**[作者简介]** 汤永庆,博士, E-mail: tyqyy@yahoo.com.cn; 高远舰,博士, E-mail: gaoyuanjian@163.com

<sup>△</sup>并列第一作者(Co-first authors)。

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-26992272, E-mail: yihanchen@mail.tongji.edu.cn

部分则认为BNP不能预测心房颤动复发<sup>[10-11]</sup>,两种观点存在分歧。为此,本研究对以往相关研究进行meta分析,探讨BNP与心房颤动患者电复律后复发的关系。

### 1 资料和方法

1.1 文献检索 在Medline数据库、PubMed数据库、CNKI全文数据库进行计算机检索1980年1月至2008年1月公开发表的文章,并辅以参考文献回溯及手工检索的方法。英文检索词为natriuretic peptide、brain、atrial fibrillation,中文检索词为脑钠肽、利钠肽、脑利钠肽以及心房颤动。

1.2 入选标准 所选文献为观察性研究,研究对象均为明确诊断为心房颤动的患者,所选文献均评估了心房颤动复发与未复发患者复律前的BNP水平,均以心房颤动复发作为事件的终点,随访期限均不短于2周。

1.3 质量评估 对各独立研究从以下几个方面进行质量评估,以考察各个研究是否存在偏倚及其影响程度:研究对象的纳入标准及事件的终点是否明确,随访时间是否充分,是否随访了全部病例(失访率<20%),是否区分重要的混淆因素和预测因素,是否明确交待事件终点的检测情况。

1.4 资料提取 资料先由两名作者分别进行提取,再交叉核对,对有分歧而难以确定是否纳入的研究通过讨论或由第3位作者决定是否纳入。提取的内容包括:(1)论文发表的情况,第一作者的姓名,论文发表

刊物的年份,研究对象的来源;(2)试验设计;(3)研究对象的特点,如研究对象入选标准、例数、年龄、性别、诊断、BNP的测量方法、随访期限、失访人数;(4)心房颤动的检测方法,随访期内发生心房颤动及维持窦性心律的患者人数;(5)心房颤动复发组、窦性心律维持组患者BNP的平均值及标准差。如果文献提供的是中位数和四分位数,而不是均数和标准差,则按照Hozo等<sup>[12]</sup>的方法计算出均数和标准差。

1.5 统计学处理 统计分析采用meta分析专用统计软件Revman(4.2版)进行数据整理和分析。异质性采用 $\chi^2$ 检验,检验水准 $\alpha=0.1$ ,同时采用 $I^2$ 定量分析异质性大小,当 $I^2>56\%$ 时,认为研究结果间的异质性较大。无统计学异质性的研究结果采用固定效应模型进行合并分析,否则在解释异质性可能的原因后选择随机效应模型。采用漏斗图分析可能的发表偏倚<sup>[13]</sup>。

### 2 结果

2.1 文献检索结果 初检索到165篇文献,根据上述质量评价原则及文献选择特点,筛出9篇。其中1篇只给出各组中位数的值,没有给出四分位数值而无法计算出均数及标准差<sup>[14]</sup>,另外2篇文章为同一作者,1篇以日文发表<sup>[15]</sup>,1篇以英文发表,2篇病例来源相同,故只纳入1篇<sup>[5]</sup>。最终纳入7篇。总共有449例患者纳入研究,其中,心房颤动复发组238例,窦性心律维持组211例。7项研究的基本特征见表1。

表1 纳入的7项研究的基本特征  
Tab 1 Characteristics of 7 studies included

First author	Publication year	Study population	N	Measurement of BNP	Recurrence rate (%)	Follow-up	Methods of AF detection	Defaulters	Detection index
Tveit A	2008	Persistent AF patients, NYHA class I	129	Immunoassay	69	6 months	ECG at follow-up visit	7	NT-BNP
Lellouche N	2005	Persistence of atrial fibrillation>48 h NYHA class I or II	66	Immunofluorescence	45	1 year	12-lead ECG	4	BNP
Buob A	2006	Persistent and symptomatic AF, AF duration (90±75) d, LVEF (0.57±0.11)	25	Electrochemoluminescent	44	4 weeks	Physical examination and ECG	5	NT-BNP
Beck-da-Silva L	2004	Persistent AF, NHYA class I or II	15	Fluorescence immunoassay	76	2 weeks	Electrocardiography	2	BNP
Mabuchi N	2000	AF patients, NYHA class II or III, and the mean duration of AF was 5.8 months	65	Immunoradio-metric	45	553.2 days	Physical examination, 12-lead ECG	0	BNP
Watanabe E	2005	AF duration of ≥1 d, NYHA I, II or III; the duration of AF was (37±67) d	84	Immunoradio-metric	76	(140±144) days	12-lead ECG and 24 h Holter monitoring	3	BNP
Niu P	2007	Paroxysm AF, AF duration <48 h, 48 h < persistent AF <6 months	66	Radioimmunity	15	30 day	ECG	6	BNP

AF: Atrial fibrillation; NYHA: New York Heart Association; BNP: Brain natriuretic peptide; ECG: Electrocardiography

2.2 Meta 分析结果 脑钠肽和心房颤动患者成功电复律后复发关系的 meta 分析结果见图 1。结果显示各研究结果有统计学异质性( $P < 0.0001$ ,  $I^2 = 89.4\%$ ), 说明各个研究间存在一定的差异。这种差异主要是由于研究对象、随访时间、检测指标、结果测量方法等的差异所造成的。为纠正部分异质性, 提高检验效能, 采用随机效应模型进行合并分析, 求得  $SMD = 0.82$ , 95%CI 为 0.12~1.52, 对总体效应进行假设检验得  $Z$  值为 2.30,  $P = 0.02$ 。提示心房颤动复发组 BNP 浓度高于窦性心律维持组, 差异有统计学意义。

在剔除只提供中位数和四分位数, 而不是均数和标准差的研究后<sup>[10]</sup>, 重新进行 meta 分析, 结果显示  $SMD = 0.96$ , 95%CI 为 0.11~1.81, 对总体效应进行假设检验得  $Z$  值为 2.21,  $P = 0.03$ 。

或者剔除随访期限最短的研究<sup>[7]</sup>, 重新进行 meta 分析, 结果显示  $SMD = 0.79$ , 95%CI 为 0.01~1.56, 对总体效应进行假设检验得  $Z$  值为 2.04,  $P = 0.04$ 。提示心房颤动复发组 BNP 浓度高于窦性心律维持组, 差异有统计学意义, 所得结果与剔除前相似。

漏斗图分析(图 2)显示, 结果存在发表偏倚。

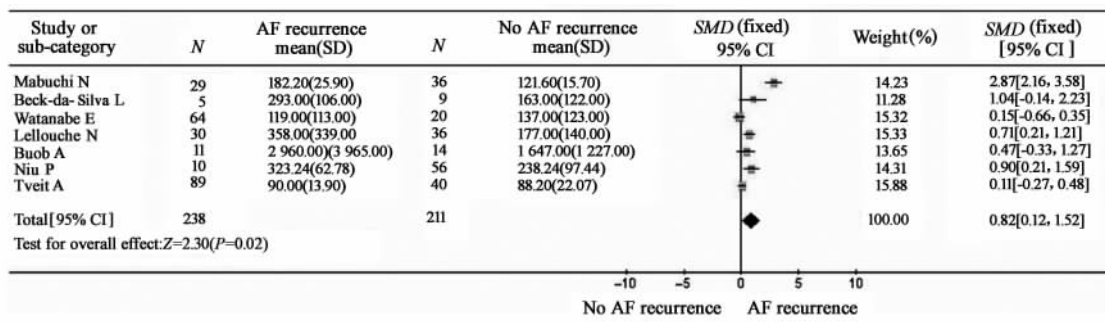


图 1 脑钠肽和心房颤动患者成功电复律后复发关系的 meta 分析结果

Fig 1 Relationship of BNP levels with AF recurrence after successful cardioversion

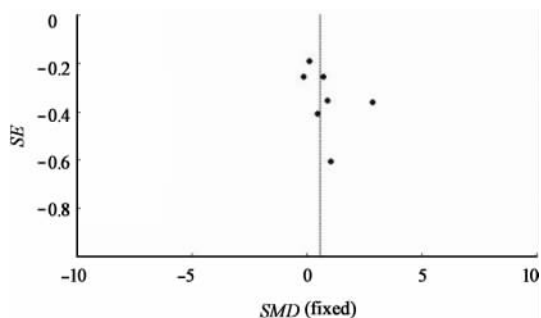


图 2 漏斗图分析结果

Fig 2 Funnel plot of meta-analysis result

### 3 讨论

Meta 分析是对具有相同研究目的多个独立研究结果进行系统分析、定量综合的一种研究方法, 其特点可提高统计功效, 评价各研究结果之间的一致性, 定量综合评价估计效应的大小, 发现以往研究的不足之处。Meta 分析虽然有其科学与合理的一面, 但也受许多因素包括入选文献数量、总样本量大小、发表偏倚以及分析方法本身缺陷等影响。

BNP 是一种由心脏分泌的循环激素, 是利钠肽家族的重要成员之一, 由 32 个氨基酸残基组成, 分

泌时, BNP 的贮存型前 BNP (proBNP) 分解为无生物活性的 N 端前 BNP (NT-proBNP) 和有生物活性的 BNP, 进入血液循环的 BNP 具有较强的利钠、利尿、舒张血管、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和抗血管平滑肌细胞及内皮细胞的增殖作用。有关研究<sup>[16]</sup>证实, BNP 分泌来自心室肌细胞, 心室压力和容量负荷过重或心室扩张是 BNP 释放的重要机制。目前 BNP 已成为心衰的诊断、治疗以及判断预后的重要指标应用于临床。同时也有越来越多的资料证实不管左心室功能如何, 心房颤动发生时 BNP 是由心房本身分泌的<sup>[4]</sup>。Tuinenburg 等<sup>[17]</sup>研究了阵发性和持续性心房颤动患者心房组织 BNP 的基因表达, 也发现心房颤动患者中, 心房可能是 BNP 产生的主要来源。Silvet 等<sup>[18]</sup>对慢性心房颤动患者的 BNP 水平检测提示 BNP 升高和慢性心房颤动相关。心房颤动患者 BNP 水平的升高, 其原因可能与心房牵张及容量负荷过重时, BNP 释放增加相关。同时心房的增大、纤维化和脂变性等病理变化也可以引起 BNP 的升高<sup>[19]</sup>。因此, BNP 作为一种新的心肌标志物, 是否可对心房颤动患者的复律及复发进行有效评价, 以利于临床采取积极的预防和治疗措施, 引起了广泛的关注。

本研究纳入7篇相关文献,Meta分析结果表明,成功电复律后BNP浓度高的心房颤动患者易复发。结果提示BNP可作为心房颤动复发的一个预测指标,在剔除只提供中位数和四分位数,而不是均数和标准差的研究<sup>[10]</sup>,以及随访期限最短的研究后<sup>[7]</sup>,进行敏感性分析,所得结果与剔除前相似,可见所得的结论可信度较高。

本研究结果提示各研究结果有统计学异质性,这种差异可能与心房颤动患者有无基础心脏病、基础心脏病的不同、心功能分级、随访时间的长短、BNP以及NT-proBNP测量方法等的不同有关。因此采用随机效应模型进行统计量的合并。这也是比较公认的做法。本研究漏斗图上数据点的分布形状提示存在偏倚,可能与语言偏倚和出版偏倚有关。

血浆BNP作为一项生化指标,具有价廉、检测方便、可靠等优点,通过测定血BNP水平可预测心房颤动的发生风险,从而可以指导医生筛选合适的房颤转复对象。

#### [参考文献]

- [1] Allessie M A, Boyden P A, Camm A J, Kléber A G, Lab M J, Legato M J, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2001, 103:769-777.
- [2] Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna G D, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32:197-204.
- [3] Psaty B M, Manolio T A, Kuller L H, Kronmal R A, Cushman M, Fried L P, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults[J]. *Circulation*, 1997, 96:2455-2461.
- [4] Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation[J]. *J Card Fail*, 2000, 6:92-96.
- [5] Mabuchi N, Tsutomoto T, Maeda K, Masahiko K. Plasma cardiac natriuretic peptide as a biological marker of recurrence of atrial fibrillation in elderly people [J]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2000, 37:535-540.
- [6] Buob A, Jung J, Siaplaouras S, Neuberger H R, Mewis C. Discordant regulation of CRP and NT-proBNP plasma levels after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29:559-563.
- [7] Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm [J]. *Can J Cardiol*, 2004, 20:1245-1248.
- [8] Lellouche N, Berthier R, Mekontso-Dessap A, Braconnier F, Monin J L, Duval A M, et al. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide in predicting recurrence of atrial fibrillation one year after external cardioversion[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95:1380-1382.
- [9] 牛萍, 黄从新, 杨波, 唐艳红, 王芳. 脑钠肽对老年人心房颤动复律和复发的评价作用[J]. *中华心律失常学杂志*, 2007, 11:28-31.
- [10] Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Arnesen H, Smith P. Candesartan, NT-proBNP and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion[J]. *Int J Cardiol*, 2008 Jan 15. doi:10.1016/j.ijcard.2007.10.028
- [11] Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 108:346-353.
- [12] Hozo S P, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2005, 5:13.
- [13] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *BMJ*, 1997, 315:629-634.
- [14] Shin D I, Jaekel K, Schley P, Sause A, Müller M, Fueth R, et al. Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion [J]. *Z Kardiol*, 2005, 94:795-800.
- [15] Mabuchi N, Tsutomoto T, Maeda K, Kinoshita M. Plasma cardiac natriuretic peptides as biochemical markers of recurrence of atrial fibrillation in patients with mild congestive heart failure[J]. *Jpn Circ J*, 2000, 64:765-771.
- [16] Ogawa Y, Itoh H, Nakao K. Molecular biology and biochemistry of natriuretic peptide family[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1995, 22:49-53.
- [17] Tuinenburg A E, Brundel B J, van Gelder I C, Henning R H, van den Berg M P, Driessen C, et al. Gene expression of the natriuretic peptide system in atrial tissue of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999, 10:827-835.
- [18] Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92:1124-1127.
- [19] Watanabe M, Murakami M, Furukawa H, Nakahara H, Tanaka H, Sunamori M. Decreased plasma brain natriuretic peptide levels after a successful maze procedure[J]. *J Heart Valve Dis*, 2003, 12:287-291.

[本文编辑] 贾泽军