

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.27.023

血浆脑钠肽及血清胱抑素 C 对 ARVC 心力衰竭的预测价值研究

马宁¹, 晁银霞^{1△}, 杨红¹, 刘爱国², 王勇¹

(1. 山东省立医院集团菏泽医院心内科 274000; 2. 山东省潍坊益都中心医院心内科 262500)

[摘要] **目的** 研究血浆脑钠肽(BNP)与血清胱抑素 C(Cys C)对致心律失常型右室心肌病(ARVC)引起的心力衰竭的预测价值。**方法** 选择 32 例 ARVC 病例,检测其血浆 BNP 及血清 Cys C 水平,并随访 18 个月观察心力衰竭发生情况。**结果** ARVC 患者入院时的血浆 BNP、血清 Cys C 水平均随心功能的降低而呈上升趋势,不同心功能组的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,血浆 BNP($OR=4.118$)、血清 Cys C($OR=6.358$)是 ARVC 患者心力衰竭的独立预测因子。当 BNP 与 Cys C 分别取 732.45 ng/L 与 2.16 mg/L 时,对心力衰竭预测的灵敏度与特异度均为最高。以随访出现心力衰竭为终点结局进行生存分析,BNP 低危组(≤ 732.45 ng/L)的生存率高于高危组($P < 0.01$);Cys C 低危组(≤ 2.16 mg/L)的生存率也高于高危组($P < 0.01$)。**结论** 血浆 BNP 与血清 Cys C 水平对于 ARVC 导致的心力衰竭有较高的预测价值。

[关键词] 心力衰竭;胱抑素 C;脑钠肽;致心律失常型右室心肌病;预测

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)27-3819-03

Predicting value of plasma BNP and serum Cys C on heart failure caused by arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Ma Ning¹, Chao Yinxia^{1△}, Yang Hong¹, Liu Aiguo², Wang Yong¹

(1. Department of Cardiology, Heze Hospital, Shandong Provincial Hospital Group, Heze, Shandong 274000, China;

2. Department of Cardiology, Yidu Central Hospital, Weifang, Shandong 262500, China)

[Abstract] **Objective** To study the predicting value of plasma BNP and serum Cys C on heart failure caused by arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy(AVRC). **Methods** Thirty-two patients with AVRC were chosen. The plasma BNP and serum Cys C were tested. All subjects were followed up for 18 months to observe the happening of heart failure. **Results** The levels of plasma BNP and serum Cys C at admission in ARVC patients showed the increasing trend along with the decrease of heart function, and the difference among the groups with different heart functions were statistically significant($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that plasma BNP($OR=4.118$) and serum Cys C ($OR=6.358$) were the independent predicting factors for heart failure in AVRC patients. When BNP and Cys C had the cutoff values of 732.45 ng/L and 2.16 mg/L, their sensitivity and specificity for predicting heart failure were highest. In the survival analysis with the heart failure occurrence at follow up as the endpoint outcome, the survival rate of the low risk BNP group (≤ 732.45 ng/L) was higher than that of the high risk BNP group($P < 0.01$), and the survival rate of the low risk Cys C group (≤ 2.16 mg/L) was higher than that of the high risk Cys C group($P < 0.01$). **Conclusion** The plasma BNP and serum Cys C levels had higher predicting value on heart failure caused by AVRC.

[Key words] heart failure; Cys C; brain natriuretic peptide; arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; predict

致心律失常型右室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)是指右心室心肌萎缩并逐渐被纤维组织及脂肪替代的心肌病变,纤维脂肪化不仅累及右心室,约 50% 的病例还可累及左心室。ARVC 主要表现为心律失常、猝死和心力衰竭,是临床上常见的可致猝死的器质性心脏病,其危害性正日益引起重视^[1]。血浆脑钠肽(BNP)是一种心脏激素,其合成和分泌受心室壁张力改变与心室容量负荷的影响,是反映心室功能的敏感、特异的指标,对慢性心力衰竭的诊断及预后判断意义重大^[2-3]。肾功能不全是评估心力衰竭预后及存活能力的重要指标^[4],心力衰竭患者常合并肾功能不全,并且预后较差^[5]。胱抑素 C(Cys C)是一种与心血管疾病发生、发展密切相关的肾功能内源性标记物,对心力衰竭的预后评估价值优于肌酐^[6]。本研究通过观察 ARVC 患者血浆

BNP 与血清 Cys C 对 ARVC 引起的心力衰竭的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月至 2014 年 12 月在菏泽医院住院且确诊为 ARVC 的病例 32 例,其中男 18 例,女 14 例,年龄 41~72 岁,平均(58.43±5.62)岁。诊断标准参照 2010 年欧洲心脏病学会 ARVC 的诊断标准^[7]。心功能美国纽约心脏协会(NYHA)分级为:Ⅱ级 9 例、Ⅲ级 12 例、Ⅳ级 11 例。排除标准:扩张型、肥厚型、限制型及不定型心肌病等原发性心肌病;已确诊的心力衰竭;严重主动脉瓣狭窄;急性冠脉综合征;有血流动力学改变的恶性心律失常;肺栓塞;合并慢性肾衰竭及甲状腺功能异常;晚期恶性肿瘤;妊娠或哺乳期病例。本研究经菏泽医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 所有研究对象均于入院后 24 h 内采集

表 1 ARVC 患者入院时 BNP、Cys C 及 LVEDD、LVEF 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BNP(ng/L)	Cys C(mg/L)	LVEDD(mm)	LVEF(%)
心功能Ⅱ级	9	473.24±125.68	1.35±0.21	52.53±6.72	0.54±0.08
心功能Ⅲ级	12	685.19±186.21	1.93±0.26	56.84±7.35	0.46±0.12
心功能Ⅳ级	11	927.04±215.37	2.67±0.34	59.82±7.83	0.38±0.13
F		456.41	8.92	25.36	5.56
P		<0.01	0.02	<0.01	0.03

空腹静脉血 5 mL,分装两管。其中一管为乙二胺四乙酸(ED-TA)抗凝管,采用电化学发光法检测血浆 BNP 水平,仪器为 Roche Cobas e601 电化学发光分析仪。另一管于室温静置 30 min 后,5 000 r/min 4 ℃离心 20 min,提取血清后,采用胶乳增强免疫透射比浊法检测 Cys C 水平,仪器为日立 7600-020 全自动生化分析仪,试剂产自烟台澳斯邦生物工程有限公司,严格按照试剂盒说明进行操作。

1.2.2 超声心动图检查 患者入院后以 HP5500 彩色超声诊断仪检查,探头频率 2.0~2.5 Hz,测定左心室舒张末内径(LVEDD),计算左心室射血分数(LVEF)。

1.2.3 随访 以门诊复诊的形式进行随访,嘱患者出院后每 2 个月来院复诊 1 次,如果未按时前来则电话通知。心力衰竭的诊断标准参考 2007 年中华医学会心血管病学分会发布的《慢性心力衰竭的诊断治疗指南》^[8]。随访期统一规定为 18 个月。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间数据比较采用单因素方差分析。以多因素 Logistic 回归分析影响心力衰竭发生的因素。采用 Kaplan-Meier 生存曲线计算累积生存率,采用 log-rank 检验比较各组的生存曲线。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ARVC 患者入院时的 BNP、Cys C 及 LVEDD、LVEF 比较 入院时随着患者的心功能下降,患者的血浆 BNP、血清 Cys C 及 LVEDD 均呈上升趋势,LVEF 则呈下降趋势,不同心功能组别的差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 影响心力衰竭发生的因素分析 32 例患者均完成 18 个月的随访,至随访截止,共有 15 例(46.88%)患者出现心力衰竭。以出现心力衰竭为应变量,年龄、性别、BNP、Cys C、LVEDD 及 LVEF 为自变量,拟合向后逐步回归多因素 Logistic 回归模型,规定引入水平为 0.05,剔除水平为 0.10,最终 BNP、Cys C 进入模型,说明血浆 BNP、血清 Cys C 是 ARVC 患者心力衰竭的独立预测因子,见表 2。

2.3 BNP、Cys C 预测心力衰竭的准确性 BNP 预测 ARVC 患者心力衰竭的 ROC 曲线下面积为 0.857(95%CI:0.782-0.947)。BNP 为 732.45 ng/L 时,其预测心力衰竭的灵敏度与特异度分别为 86.67%与 88.24%。Cys C 预测 ARVC 患者心力衰竭的 ROC 曲线下面积为 0.884(95%CI:0.824-0.973)。Cys C 为 2.16 mg/L 时,预测 ARVC 患者心力衰竭的灵敏度与特异度分别为 93.33%与 94.12%。

2.4 生存曲线分析 分别以 BNP 值 732.45 ng/L 与 Cys C 值 2.16 mg/L 作为危险界值进行生存分析,观察患者的无心力衰竭事件生存率。低危组(BNP≤732.45 ng/L)的生存曲线

高于高危组(BNP>732.45 ng/L),经 Log-Rank 检验,两组生存时间的差异有统计学意义($\chi^2=24.61, P<0.01$),见图 1。低危组(Cys C≤2.16 mg/L)的生存曲线高于高危组(Cys C>2.16 mg/L),经 Log-Rank 检验,两组生存时间的差异有统计学意义($\chi^2=37.28, P<0.01$),见图 2。

表 2 心力衰竭的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数 (β)	Wald χ^2	P	调整后的 OR(95% CI)
年龄	0.954	1.723	0.212	0.086(0.673-6.947)
性别	0.623	0.927	0.189	1.338(0.561-4.324)
BNP	3.745	16.963	0.026	4.118(2.432-23.275)
Cys C	4.931	24.278	<0.01	6.358(2.035-18.374)
LVEDD	1.426	1.256	0.103	1.368(0.689-7.358)
LVEF	2.526	0.867	0.096	0.462(0.281-12.842)
常数项	-3.427	14.692	0.030	0.006

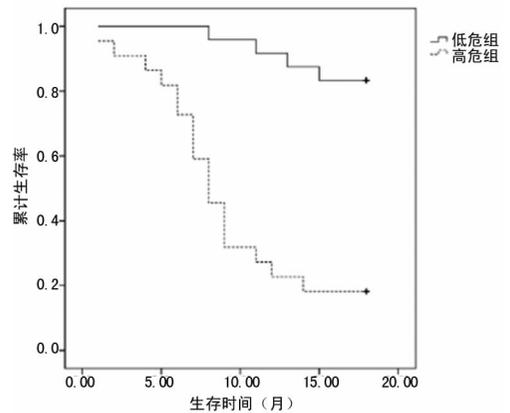


图 1 不同 BNP 分组 ARVC 患者的生存曲线

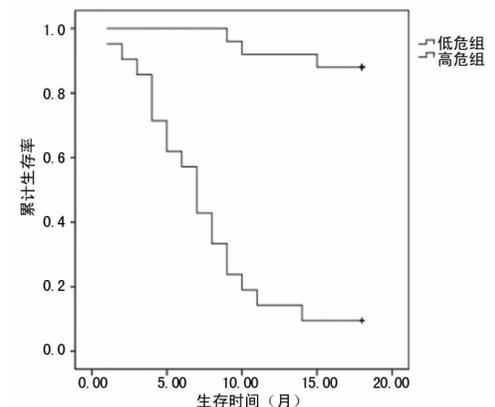


图 2 不同 Cys C 分组 ARVC 患者的生存曲线

3 讨 论

心力衰竭是临床常见的严重心血管综合征,也是各种心血管疾病发展的终末阶段,心血管疾病患者最终多因心力衰竭而导致心源性猝死或进行性泵衰竭^[9]。心力衰竭患者由于心脏功能呈渐进性恶化,逐渐不能支持机体的正常需求,因此预后极差;加之尚无有效的治疗方法,心力衰竭的 5 年病死率可达 50%^[10]。我国心力衰竭的发病率约 0.9%,每年约 30 万人因心力衰竭死亡^[11]。心肌病是引起心力衰竭常见的原因之一,ARVC 表现为右室功能障碍、心律失常,极易发展为心力衰竭。因此,寻找灵敏、有效的心力衰竭早期诊断与预后评估的方法一直是临床研究热点。

BNP 属于利钠肽系统的一员,主要来源于心室肌细胞合成、分泌,其主要生物学特性是通过 RAAS 系统拮抗肾素、血管紧张素发挥利尿、利钠与血管扩张调节,以实现水、钠及血压、血容量的调控。心力衰竭患者因过重的压力负荷,心室容积增加导致心室壁张力升高,增加 BNP 的分泌与释放。因此血浆 BNP 水平能较为敏感地反映心功能情况,可用于预测心力衰竭的发生。Alehagen 等^[12]对 3 474 例老年心力衰竭患者开展的 6 年随访研究表明,当 BNP 处于最高 4 分位数时,心血管病病死率是最低 4 分位数的 10 倍。Cys C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族中的成员之一,广泛存在于各种体液及组织细胞内。Cys C 最初作为评价早期肾功能损害的灵敏指标,而肾功能损害又是评估心力衰竭预后的重要指标,研究表明心力衰竭患者病死率与其肾功能下降程度呈正相关^[13]。近年研究表明,血清 Cys C 与心血管疾病的关系紧密,血清 Cys C 水平升高能增加心血管疾病与心力衰竭的发生风险^[14]。本研究对 32 例 ARVC 患者入院时的血浆 BNP、血清 Cys C 分析显示,其水平均随心功能的降低而呈上升趋势,不同心功能组的差异均有统计学意义。通过对影响心力衰竭发生的因素拟合多因素 Logistic 回归模型,最终 BNP、Cys C 进入模型,说明血浆 BNP、血清 Cys C 是 ARVC 患者心力衰竭的独立预测因子,王勉等^[15]研究也显示 BNP 是心力衰竭患者远期出现不良心脏事件的独立预测指标。Yu 等^[16]的研究也表明,BNP 水平是 12 个月内发生心源性死亡的良好预测因子。

本研究随访期间有 15 例(46.88%)患者发生心力衰竭。BNP 和 Cys C 预测 ARVC 患者发生心力衰竭的 ROC 曲线下面积分别为 0.857 和 0.884。当 BNP 与 Cys C 分别取 732.45 ng/L 与 2.16 mg/L 时,对心力衰竭有最佳的预测价值,其灵敏度与特异度分别达到最高。本研究以 ARVC 患者出现心力衰竭为终点结局进行生存分析,结果表明,BNP 低危组(≤ 732.45 ng/L)的生存曲线高于高危组($BNP > 732.45$ ng/L)($P < 0.01$);Cys C 低危组(≤ 2.16 mg/L)的生存曲线也高于高危组($Cys C > 2.16$ mg/L)($P < 0.01$),这也提示了随着血浆 BNP 与血清 Cys C 水平的升高,心力衰竭的发生率也上升,与王勉等^[15]及刘敏等^[17]研究结果一致。

综上所述,血浆 BNP 与血清 Cys C 水平对 ARVC 引发的心力衰竭的预测有较高的临床应用价值,不仅能应用于早期诊断,也能为预后评估提供参考,可以进一步在临床推广应用。本研究的主要局限为样本量不大,今后有条件可以进行多中心、大样本研究,以进一步证实血浆 BNP 与血清 Cys C 水平对

ARVC 的诊断价值。

参考文献

- [1] 魏英杰,胡盛寿,黄洁,等.致心律失常型右室心肌病引起的心力衰竭分子标志物的筛选[J].中国生物工程杂志,2008,28(1):1-7.
- [2] 姜玲,丁立群,王礼彬,等.血清脑尿钠肽水平监测对老年心衰患者 β_1 受体阻滞剂合理使用的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(6):1286-1287.
- [3] Wu N, Ma FL, Guo YL, et al. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with the severity of coronary artery disease in patients with normal left ventricular ejection fraction[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(4): 627-632.
- [4] Palazzuoli A, Mccullough PA, Ronco C, et al. Kidney disease in heart failure; the importance of novel biomarkers for type 1 cardio-renal syndrome detection [J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(5): 543-554.
- [5] Testani JM, Brisco MA, Tang WH, et al. Potential effects of digoxin on long-term renal and clinical outcomes in chronic heart failure[J]. J Card Fail, 2013, 19(5): 295-302.
- [6] 高阳,杨国杰.老年心衰患者血清胱抑素 C 与心室重构的相关性[J].中国老年学杂志,2012,32(18):3890-3891.
- [7] Marcus FI, Mckenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia; proposed modification of the task force criteria[J]. Circulation, 2010, 121(13): 1533-1541.
- [8] 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.
- [9] 王曼,朱俊,杨艳敏,等.ST 段抬高型急性心肌梗死患者入院 7 天仍存在充血性心力衰竭事件分析[J].中国循环杂志,2013,28(1):9-12.
- [10] Lee MS, Lill M, Marker RR. Stem cell transplantation for myocardial infarction? [J]. Inpharma Weekly, 2003, 1406(1):8.
- [11] 许华斌.检测 N 末端脑利钠肽前体与胱抑素 C 对慢性心力衰竭的诊断价值[J].检验医学与临床,2014,11(22): 3181-3182.
- [12] Alehagen U, Lindstedt G, Levin LA, et al. Risk of cardiovascular death in elderly patients with possible heart failure. B-type natriuretic peptide (BNP) and the aminoterminal fragment of ProBNP (N-terminal proBNP) as prognostic indicators in a 6-year follow-up of a primary care population[J]. Int J Cardiol, 2005, 100(1): 125-133.
- [13] Dupont M, Wu Y, Hazen SL, et al. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events [J]. Circ Heart Fail, 2012, 5(5): 602-609.

治疗受到诸多限制,治疗效果难以达到预期目标,且患儿本身机体发育不成熟,免疫功能低下,不利于病情的控制,预后情况较差^[9]。本研究结果显示,其治疗疗效为痊愈、显效的患儿占 81.71%,但也有近 20%的患儿疗效不明显甚至无效。因此,寻找一些敏感性和特异性的检测指标对儿童 RMPP 进行早期诊断,并制定及时有效的诊治方案,改善儿童 RMPP 临床疗效方面具有重要意义。

儿童 RMPP 作为一种严重呼吸道感染性疾病,在感染后机体免疫应答及炎症反应必然参与疾病的发生、发展过程^[10-12]。因此,笔者选择 Ig、CRP 作为机体免疫功能与炎症水平的检测指标,观察其在 RMPP 发生中的水平变化,寻找二者之间的关系,以便能找到反映疾病轻重和治疗有效性的敏感指标。本研究结果显示,RMPP 患儿的血清 IgA、IgG 水平出现不同程度的下降,血清 IgE 和 CRP 水平升高,患儿炎症反应程度较严重。在免疫功能降低的同时,其肺功能指标 FEV1 和 FVC 亦出现不同程度的下降。经过治疗后,患儿病情缓解,血清 IgA、IgG 水平升高,IgE 和 CRP 水平降低,炎症反应和免疫功能逐步得到改善,而 FEV1 和 FVC 亦升高,患儿肺功能得到逐步恢复。进一步的 Pearson 相关分析结果显示,RMPP 患儿血清 IgA、IgG 水平与其 FEV1 和 FVC 均呈正相关,血清 IgE 和 CRP 水平与 FEV1 和 FVC 均呈负相关。上述结果表明,随着炎症反应的降低和免疫功能的恢复,其肺功能和临床症状也得到改善。通过对血清 Ig、CRP、肺功能与临床疗效间的相关分析发现,治疗无效的 RMPP 患儿治疗前后血清 IgA、IgG 水平、FEV1 和 FVC 均低于其治疗有效患儿,而血清 IgE 和 CRP 水平则高于治疗有效患儿;进一步 Spearman 相关分析显示,RMPP 患儿血清 IgA、IgG 水平与治疗有效率呈正相关,IgE 和 CRP 水平与治疗有效率呈负相关,表明血清 Ig、CRP 水平和肺功能检测可用于儿童 RMPP 严重程度和疗效的评估而指导其临床治疗。

综上所述,血清 Ig、CRP 水平及肺功能检测在儿童 RMPP 诊治中具有良好的应用价值,可指导儿童 RMPP 的诊治,且上述 3 种指标检测操作简单,能够得到有效推广应用。

参考文献

[1] Zhang Y, Zhou Y, Li S, et al. The clinical characteristics and predictors of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (5): e0156465.

(上接第 3821 页)

[14] Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(20): 2049-2060.

[15] 王勉, 胡咏梅, 赵思勤, 等. 脑利钠肽对心力衰竭远期心脏事件的预测价值 [J]. *临床心血管病杂志*, 2009, 25(2): 112-114.

[16] Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide-

[2] 盛瑶. 小剂量糖皮质激素短疗程辅助治疗儿童难治性支原体肺炎 48 例疗效观察 [J]. *中国初级卫生保健*, 2013, 27(1): 65-66.

[3] 牛波, 池跃朋, 帅金凤, 等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎免疫机制探讨 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(6): 107-110.

[4] 严慧, 张慧玉, 厉红, 等. 糖皮质激素对支原体肺炎患儿免疫功能的影响 [J]. *中国医药*, 2013, 8(7): 929-930.

[5] Guo HM, He ZH, Li M, et al. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. *J Infect Chemother*, 2016, 22(3): 162-166.

[6] 蓝引乐. 儿童难治性支原体肺炎肺泡灌洗液细胞因子水平及激素疗效分析 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.

[7] 黄洋, 任加虹, 胡茜. 纤维支气管镜在儿童难治性支原体肺炎的应用 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2014, 25(1): 117-118.

[8] Miyashita N, Kawai Y, Inamura N, et al. Setting a standard for the initiation of steroid therapy in refractory or severe mycoplasma pneumoniae pneumonia in adolescents and adults [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(3): 153-160.

[9] 孙杰, 徐震, 施旋, 等. 支气管肺泡灌洗在儿童难治性支原体肺炎中的作用 [J]. *中华全科医师杂志*, 2013, 12(10): 853-854.

[10] 黄雅. 难治性支原体肺炎的肺外表现及免疫因子观察 [J]. *临床医学工程*, 2014, 21(8): 989-990.

[11] 胡次浪. 难治性肺炎支原体肺炎免疫与炎症反应机制与治疗进展 [J]. *实用临床医学*, 2016, 17(3): 104-105, 107.

[12] 袁浩, 李登清. 支原体肺炎患儿血清炎性细胞因子、免疫球蛋白、补体、hs-CRP 水平变化及意义 [J]. *山东医药*, 2013, 53(3): 19-21.

[13] 梅玉霞, 蒋瑾瑾, 蔡斌, 等. 儿童难治性支原体肺炎临床危险因素分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(12): 1138-1140.

[14] 王婷, 严永东. 难治性肺炎支原体肺炎的临床特征及危险因素分析 [J]. *中国医药指南*, 2016, 14(9): 191-193.

[15] 曹效红. 甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗小儿难治性支原体肺炎的疗效与安全性分析 [J]. *国际医药卫生导报*, 2016, 22(12): 1745-1748.

(收稿日期: 2016-11-26 修回日期: 2017-04-14)

an Independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 1999, 1(1): 59-65.

[17] 刘敏, 王东伟. 血清胱抑素 C 在早期评价缺血性心力衰竭患者肾功能与心功能中的价值 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2011, 46(4): 621-622.

(收稿日期: 2016-11-21 修回日期: 2017-05-11)