

血浆 B 型利钠肽与心房颤动研究进展

严鹏勇综述 吴立群审校

【摘要】 B 型利钠肽(BNP)是一种心脏神经激素,其在心脏容量和压力超负荷引起心肌牵张时释放,参与体液平衡的调节。近年来的研究表明血浆 BNP 水平与心房颤动(AF)存在一定的相关性。该文就 AF 发作时血浆 BNP 的变化以及血浆 BNP 预测 AF 治疗的预后和预测 AF 相关的血栓事件进行综述。

【关键词】 B 型利钠肽;心房颤动;预后

利钠肽家族包括心房利钠肽(ANP)、B 型利钠肽(BNP)、C 型利钠肽(CNP)以及结构相似的肾钠素和蛇钠素(DNP)等。ANP 和 BNP 是机体维持水、盐代谢平衡及血压稳定的重要调节因素。关于 BNP 对心力衰竭(心衰)的诊断、治疗及预后的价值近年来国际上研究很多,由于其检测方便、可靠、可重复性强等优点,目前 BNP 已经成为心衰诊断、治疗及判断预后的重要指标逐渐进入临床实践。近年来国内外的研究表明血浆 BNP 水平与心房颤动(AF)存在一定的相关性。

BNP 通过与其受体结合,使第二信使 cGMP 水平升高,介导一系列生理学效应,如利钠、利尿、降血压以及松弛平滑肌等,BNP 还能阻止心肌细胞的纤维化和平滑肌细胞的增殖^[1],从而抑制血管壁重构;抑制血管内皮细胞表达组织因子和纤溶酶原激活抑制剂-1,有助于防止在充血状态下形成血栓^[2]。

在体和离体试验证实 60%~80% 血浆 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。因此在左室肥大,左心功能不全时,BNP 水平明显上升。释放入血的 BNP 稳定,半衰期相对较长(23 min),检测准确方便。目前 BNP 已经广泛应用于心衰的诊断、治疗及预后的判断。近几年,有不少研究证实 AF 时,可能由于心房肌张力的改变,心房的退行性变等原因而造成心房分泌 BNP。

1 AF 时血浆 BNP 的变化

AF 患者血浆 BNP 水平升高的机制尚不十分清楚。AF 时血流动力学变化所诱发的心肌牵张导致 BNP 的释放,心室壁张力和压力的增加可分别在 60 min 和数小时后使心房、心室 BNP 分泌增加。不仅慢性 AF 患者的血浆 BNP 水平升高,而且在急性 AF 患者中也可及血浆 BNP 水平的升高。目前的研究认为,慢性 AF 患者心房组织的纤维化、炎症反应、心房肌纤维的牵张和不同步收缩等病理变化可以导致心房肌产生的 BNP 增加。而急性 AF 时,由于不规则的心室节律,能引起心功能的减退,导致 BNP 水平的升高^[3]。

Tsuchida 等^[4]曾研究 35 例阵发性 AF 患者的 68 次 AF 事件和 91 例慢性 AF 患者,BNP 水平在阵发性 AF 期间明显高于窦性心律时($P < 0.0001$),并可上升到与慢性 AF 相同的水平,当转为窦性心律时可回降到先前水平。血浆 BNP 水平在 AF 开始 4h 内就已经上升,而与 AF 发生后的时间进程无显著相关性。在 AF 期间 41% PAF 患者虽然 BNP 已经明显上升却无症状,表明不明原因的 BNP 升高可能是由于无症状性 AF 的发生所致。

Silvet 等^[5]对门诊 72 例慢性 AF 和 49 例没有 AF 患者的研究首次显示,血浆 BNP 水平在慢性 AF 患者中较无 AF 患者中显著升高($P < 0.001$),而且在经过人口统计学和临床变异性的调整后仍显著升高。另有研究显示 AF 影响左心室功能正常的心脏病患者 BNP 分泌,而且这些 BNP 极有可能是心房分泌产生的,所以当有心脏疾病的患者血浆 BNP 水平出现变化时,AF 的存

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科
通讯作者:吴立群, E-mail: wuliquan89@hotmail.com

在应当被考虑^[6]。

Inoue 等^[7]对 21 例孤立性 AF 和 16 名正常对照者进行研究,分别检测主动脉、前室内静脉和冠状窦的 BNP 水平。结果显示:对于房颤患者,冠状窦内 BNP 浓度明显高于前室内静脉 $[(279 \pm 226) \text{ pg/ml}$ 对 $(126 \pm 97) \text{ pg/ml}$, $P < 0.01$],从而表明 BNP 主要由心房分泌。该研究首次证实心房是 AF 患者 BNP 产生的主要场所,而 AF 是 BNP 在心房自身产生的条件。AF 引起心房肌纤维的牵张效应和心房肌的不同步收缩可能在 BNP 的生成中起着重要的作用。

1.1 直流电复律后 AF 患者血浆 BNP 的变化

持续性 AF 患者的血浆 BNP 水平较正常人群升高,特别是在合并有器质性心脏疾病的患者,反映了心脏容量和压力的超负荷状态。AF 患者直流电复律(电复律)转为窦性心律后 BNP 水平将迅速降低。Vinch 等^[8]研究显示,BNP 水平在电复律后 40min 较复律前显著下降($P < 0.05$),41 例成功转为窦性心律患者中有 33 例下降,而电复律不成功的患者平均 BNP 水平无明显变化,且 BNP 水平的变化与心率变化的程度不相关。Therkelsen 等^[9]研究发现,持续性 AF 患者血浆 ANP 与 BNP 水平在直流电复律后均迅速下降,同时对入选的病例行心超及心脏 MRI 等检查。在对心腔大小和患者射血分数(EF)值分析后发现心房容积尤其左心房容积是血浆 ANP 以及 BNP 升高的独立影响因素,而心室容积大小以及 EF 值则没有显示统计学上的联系。这也是首个对于 AF 患者 ANP 与 BNP 水平与各心腔大小变化的研究,该研究的结果再次有力证实了 AF 患者血浆 BNP 水平的升高来源于心房。

1.2 血浆 BNP 水平的变化对于预测 AF 患者治疗价值的判断

1.2.1 对于持续性 AF 患者直流电复律后窦性心律维持的预测 Ari 等^[10]对 58 例持续性 AF 患者,于电复律术前、术后 30 min 以及 6 个月后测定患者的血浆 BNP 水平。58 例于电复律后全部恢复窦性心律,随访 6 个月后 38 例仍维持窦性心律,20 例出现 AF 复发。复发患者复律前以及 6 个月后的 BNP 水平较复律后维持窦性心律者均有显著升高。同时发现,复发患者复律前后的

BNP 水平较之维持窦性心律的患者有更大程度的下降 $[(-271.9 \pm 42.4) \text{ pg/ml}$ 对 $(-139.4 \pm 25.3) \text{ pg/ml}$; $P = 0.008$]。ROC 分析显示,假定复律前后血浆 BNP 水平下降值以 200 pg/ml 为界限,对于预测 6 个月后 AF 的复发敏感性与特异性分别达到 80% 和 86%。因此,我们有理由相信,复律前患者血浆基础 BNP 水平以及复律后患者血浆 BNP 的下降值可能成为预测患者房颤复发的新指标。

1.2.2 作为 AF 患者行肺静脉隔离术效果的评价指标 众多文献已报道,AF 发作时由于不规则的快速心室率,心房肌纤维牵张力的改变以及心房肌的退行性改变等原因而造成血浆 BNP 水平的异常,那么 BNP 水平的变化能否作为肺静脉隔离术效果的一个评价指标呢? Yamada 等^[11]对 96 例孤立性 AF 患者行环肺静脉隔离术,其中 65 例为阵发性 AF,17 例为持续性 AF,14 例为永久性 AF。于术前静息状态 30 min 以后以及手术后 3 个月抽取患者血样检测血浆 BNP 水平。所有患者术前 BNP 水平均高于正常范围。其中,永久性 AF 与持续性 AF 患者的血浆 BNP 水平显著高于阵发性 AF 组($P < 0.05$)。术后随访 3 个月,其中阵发性 AF 组 12 例、持续性 AF 组 7 例、永久性 AF 组 8 例在随访过程中出现 AF 的发作。统计显示,持续性和永久性 AF 患者的术前 BNP 水平不能有效预测术后 AF 是否复发,但是从术前增高的 BNP 水平恢复至术后的正常范围的患者,均未再出现 AF 的发作。同时,在这个研究中还发现,有 7 例患者的 AF 类型在术后发生了改善(5 例由持续性或永久性转变为阵发性 AF,2 例由永久性转变为持续性 AF),同时这些患者的血浆 BNP 水平均有显著的下降。研究显示,肺静脉隔离术后患者血浆 BNP 水平的变化可以作为 AF 患者消融手术预后的评价指标。

1.3 血浆 BNP 水平对于心脏外科手术后 AF 的预测

AF 是心脏外科手术后较多见的并发症。如果有一种简单易行的检测指标能预测术后 AF 的发生,将有利于采用适当的干预措施。Akazawa 等^[12]入选 155 例从未有 AF 病史的冠状动脉旁路手术的患者,于术前检测血浆 BNP 水平。术后连续心电监测 72 h,26 例患者术后出现 AF。单

变量分析显示患者的年龄($P=0.023$)、心肌梗死病史($P=0.043$)以及 BNP 水平($P<0.001$)可作为预测术后 AF 发作的指标;进一步的多变量回归分析显示年龄($P=0.043$)以及 BNP 水平($P=0.002$)为预测的独立因素。Sarzi Braga 等^[13]对 149 例心脏外科术后患者康复阶段的晚期 AF 发生与血浆 BNP 水平异常作了研究。该研究定义晚期 AF 为心脏外科手术(20 ± 5)d 后发生 AF, 其发生率为 17%, 同时于术后(10 ± 5)d 测定患者血浆 BNP。晚期 AF 患者较无 AF 患者显著升高($P=0.01$)。经多变量回归分析后发现血浆 BNP >322 pg/ml 以及术后曾发生过早期 AF 是心脏外科术后晚期 AF 发生的独立预测因子。可见心脏外科术前以及康复阶段早期测定血浆 BNP 是预测 AF 发作较为可靠的手段。

1.4 BNP 与非瓣膜病变 AF 患者血栓栓塞并发症的关系

AF 是血栓性脑卒中的独立危险因素。非瓣膜病性 AF 的存在使脑卒中发病率增加 5~6 倍, 年发病率约为 5%, 并且随年龄的增长而增加。临床上我们常以食道超声检测左心耳(LAA)的血流流速来评定 LAA 功能从而评价 AF 继发栓塞事件的危险性。但是食道超声相对价格昂贵, 操作要求比较高, 存在一定局限性。Watanabe 等^[14]对 74 例非瓣膜病性 AF 患者行食道超声检查, 将有脑卒中病史与食道超声明确有血栓(TE)形成的 13 例列为 TE⁺ 组, 而没有明确血栓事件的 61 例列为 TE 组, 分别测定血浆 BNP 水平。结果显示两组间 BNP 水平存在显著性差别($P=0.005$), 经多元 Logistic 回归分析后发现 BNP 可以作为非瓣膜病性 AF 患者血栓事件的独立预测因子, 同时血浆 BNP 水平与 LAA 流速呈显著负相关($r=-0.436$, $P=0.015$), 而与 DD-二聚体呈显著正相关($r=0.580$, $P<0.001$)。以上研究表明, 血浆 BNP 水平能较好地反映左心耳的功能以及预测非瓣膜性 AF 患者栓塞并发症的发生。

综上所述, 血浆 BNP 水平能有效地反映 AF 的发生、发展以及转归, 但其升高的确切原因尚未完全明了。随着研究的深入, BNP 在 AF 诊断以及治疗中的作用将会更加明确。

参 考 文 献

- [1] Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, et al. Biology of the natriuretic peptides[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(3A):3-8.
- [2] Yoshizumi M, Tsuji H, Nishimura H, et al. Natriuretic peptides regulate the expression of tissue factor and PAI-1 in endothelial cells[J]. Thromb Haemost, 1999, 82(5):1497-1503.
- [3] Rashidi A. Mechanism of high brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(5):670.
- [4] Tsuchida K, Tanabe K. Influence of paroxysmal atrial fibrillation attack on brain natriuretic peptide secretion[J]. J Cardiol, 2004, 44(1):1.
- [5] Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, et al. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2003, 92(9):1124-1127.
- [6] Wozakowska-Kaplon B. Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(12):1555-1558.
- [7] Inoue A, Murakami Y, Sano K, et al. Atrium as a source of BNP in patients with atrial fibrillation[J]. J Card Fail, 2000, 6(2):92-96.
- [8] Vinch CS, Rashkin J, Logsetty G, et al. Brain natriuretic peptide levels fall rapidly after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm[J]. Cardiology, 2004, 102(4):188-193.
- [9] Therkelsen SK, Groenning BA, Kjaer A, et al. ANP and BNP in atrial fibrillation before and after cardioversion and their relationship to cardiac volume and function[J]. Int J Cardiol, 2008, 127(3):396-399.
- [10] Ari H, Binici S, Ari S, et al. The predictive value of plasma brain natriuretic peptide for the recurrence of atrial fibrillation six months after external cardioversion[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2008, 36(7):456-460.
- [11] Yamada T, Murakami Y, Okada T, et al. Plasma brain natriuretic peptide level after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation[J]. Europace, 2007, 9(9):770-774.
- [12] Akazawa T, Nishihara H, Iwata H, et al. Preoperative plasma brain natriuretic peptide level is an independent predictor of postoperative atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass surgery[J]. J Anesth, 2008, 22(4):347-353.
- [13] Sarzi Braga S, Vaninetti R, Pedretti RF, et al. Plasma B-type natriuretic peptide predicts atrial fibrillation during rehabilitation after cardiac surgery[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008, 15(4):460-466.
- [14] Watanabe D, Shizuka K, Koyama S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels indicating thromboembolism in very elderly patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Circ J, 2007, 71(9):1446-1451.

(收稿:2009-03-20 修回:2009-07-16)

(本文编辑:金谷英)