

# 非充血性心力衰竭患者 B 型利钠肽及其前体升高的意义

李 臻综述 崔 炜 刘 凡审校

**【摘要】** 容量负荷增加引起的心室压力改变及室壁张力的增加是刺激 B 型利钠肽(BNP)分泌的主要因素。BNP 最常用于鉴别由充血性心力衰竭引发的呼吸困难,但生理状况下 BNP 水平受年龄、性别并更大程度上受体重指数(BMI)的影响,更重要的是多种非充血性心力衰竭的临床疾病都会引起 BNP 水平的升高。本文重点讨论非充血性心力衰竭时 BNP 的变化及意义。

**【关键词】** 脑利钠肽;非充血性心力衰竭;预测因子

心室容量及压力负荷增加引起的室壁张力改变是刺激 B 型利钠肽(BNP)分泌的主要原因。BNP 受年龄、性别、体重指数(BMI)的影响,更重要的是多种非充血性心力衰竭(心衰)的临床疾病都会引起 BNP 水平的升高。

## 1 BNP 的结构及生理作用

BNP 是由 32 个氨基酸组成的多肽,主要由心室分泌,但心房亦有少量分泌。病理或生理情况下,心肌细胞首先合成 108 个氨基酸的 B 型利钠肽前体蛋白(pro BNP),在分泌的过程中,裂解为 76 个氨基酸的 N-末端 B 型利钠肽原(NT-pro BNP)和 32 个氨基酸的 BNP。BNP 的主要生理功能有:(1)作用于肾小球及髓质集合管来抑制肾素分泌,提高肾小球滤过率,抑制钠的重吸收,增加尿量。(2)抑制肾素-血管紧张素-醛固酮的分泌。(3)舒张血管平滑肌,使动脉及静脉扩张,致使血压下降和心室前负荷降低。(4)具有抑制心肌纤维化,抑制血管平滑肌增生等作用。(5)阻断交感神经系统。

## 2 生理情况下影响 BNP 的因素

虽然心室的超负荷是引起 BNP 分泌的主要原因,但在健康人群及慢性稳定性心衰患者中个体差异也是造成其水平不同的重要因素。生理情

况下 BNP 水平随年龄增长而升高,并且女性尤显突出<sup>[1, 2]</sup>,肥胖患者比非肥胖患者 BNP 水平低。有研究表明,心衰患者校正左室舒张末室壁张力(EDWS)后,其 BNP 水平与 BMI 呈明显负相关,因此在诊断心衰过程中需考虑因肥胖造成的 BNP 水平的个体差异<sup>[3]</sup>。

## 3 BNP 与心血管疾病

### 3.1 高血压及左室肥厚

长期高血压可引起心脏形态及结构的改变,同样也会引起 BNP 水平的升高。研究表明,心房利钠肽及 BNP 特别是 BNP 水平与高血压患者相对室壁厚度指数(RWT)密切相关,升高的 BNP 水平可特异性表明向心性左室肥厚。在无心衰症状的高血压患者中,Ceyhan 等<sup>[4]</sup>证明 119 pg/ml 的 NT-pro BNP 水平预测  $E/E' > 15$  ( $E/E'$  可预示左室充盈压)的敏感性和特异性分别为 87% 和 100%,故升高的 NT-pro BNP 水平可检测出高血压患者早期心脏的变化,特别是左室舒张功能障碍。研究表明,非显性心衰的持续性高血压患者,其升高的 BNP 水平可有助于排除左室肥厚,并将 BNP 分割点定在 35 pg/ml,其敏感性和特异性分别为 73% 和 72%<sup>[5]</sup>。

### 3.2 肥厚型心肌病

肥厚型心肌病(HCM)是一种左室重构的遗传性心脏疾病,患者的血浆 BNP 水平会有所升高,并可表现在无明确心衰病史者。最近有研究

作者单位:050000 河北医科大学第二医院河北省心脑血管病研究所

表明,原肌球蛋白基因突变造成的非梗阻性肥厚型心肌病的患者,其升高的 NT-pro BNP 水平与初始的心室重构有关,并推测 NT-pro BNP 可用于隐匿性肥厚型左室重构进展恶化的诊断<sup>[6]</sup>。

### 3.3 急性冠脉综合征

BNP 对于急性冠脉综合征同样有诊断价值。大型研究表明,在急性 ST 段抬高及非 ST 段抬高性心肌梗死之后数月中,BNP 与 NT-pro BNP 水平是左室功能障碍及死亡有力且独立的预测因子<sup>[7]</sup>。另有研究表明,急性冠脉综合征后数月 BNP 水平的持续升高( $>80\text{pg/ml}$ )预示死亡危险及新出现心衰<sup>[8]</sup>。BNP 与 NT-pro BNP 水平直接与局部缺血负荷有关( $>80\text{pg/ml}$ ),并在运动试验阳性患者中得到证实。Sinclair 等<sup>[9]</sup>研究表明,BNP 是急性冠脉综合征患者心衰的有力预测因子,并在提供预后信息方面比传统标记物更有优势。Ogawa 等<sup>[10]</sup>研究表明,NT-pro BNP 是心肌缺血的早期敏感指标,特别是对于非 ST 段抬高性心肌梗死患者,心肌缺血初期 NT-pro BNP 比传统标记物升高更多;并且在起病 3 h 内,非 ST 段抬高性心肌梗死的 NT-pro BNP 值比 ST 段抬高性心肌梗死更高,此时可不存在心衰。因此,NT-pro BNP 的早期升高反映的是心肌局部缺血范围而不是心肌坏死程度或心衰程度。

### 3.4 心脏淀粉样变性

有研究表明,NT-pro BNP 是心脏淀粉样变性预后的有力预测因子,并且在接受治疗后 NT-pro BNP 水平有所下降;NT-pro BNP 水平可作为自身干细胞移植治疗淀粉样变性的重要指标<sup>[11]</sup>。但 Takemura 等<sup>[12]</sup>认为,BNP 在衡量心肌淀粉样变方面十分有限,它只有在明确诊断并发生心衰后才有明显升高(在心衰中  $1165.1\text{pg/ml}$ ,而控制后只有  $8.9\text{pg/ml}$ )。小规模研究表明,有或无心衰的淀粉样变性患者 BNP 水平是相同的,这可能表明 BNP 不仅由心脏舒张功能障碍介导分泌也可直接由淀粉沉积引起的坏死心肌分泌。

### 3.5 限制性心肌病(RCM)与缩窄性心包炎(CP)

RCM 与 CP 在临床上难以区分。研究表明,心功能Ⅲ或Ⅳ级的 RCM 患者 BNP 水平明显增高,而有相似临床表现的 CP 患者的 BNP 水平则要低很多

$[(825.8 \pm 172.2)\text{pg/ml}]$ 对  $(128.0 \pm 52.7)\text{pg/ml}$ ,  $P < 0.001$ <sup>[13]</sup>。Babu 等<sup>[14]</sup>研究表明,由不同病因引起的 RCM 及 CP 的 BNP 水平会有很大不同:原发性 CP 患者的 BNP 水平要明显低于 RCM 患者及由辐射或心脏手术所继发的 CP 患者 BNP 水平,且继发性 CP 和 RCM 患者 BNP 水平无明显差异。

### 3.6 房颤

有报道表明,无心衰房颤患者 BNP 主要由左房而非左室分泌,房颤电复律及射频消融后 BNP 水平的降低都表明房颤与 BNP 升高有直接关系。Asselbergs 等<sup>[15]</sup>研究表明,NT-pro BNP 是一般人群初发型房颤的强烈预测因子,并且这种关系独立于其他房颤的危险因子,如性别、年龄、高血压及左室肥大等。Lee 等<sup>[16]</sup>在研究 BNP 与孤立性房颤关系中发现,孤立性房颤患者 BNP 水平比窦性节律者高,且 BNP 水平与此类患者左房容积指数( $r = 0.45$ ,  $P = 0.006$ )及多普勒 E/E' ( $r = 0.36$ ,  $P = 0.04$ )有明显相关性,提示 BNP 在此类患者为左室功能失调及左房增大的反映指标。多元回归分析表明,BNP 可预示老年非瓣膜病房颤患者血栓栓塞的危险性,且 BNP 水平与左心耳峰值流速成明显负相关。

### 3.7 心脏瓣膜病

Iltumur 等<sup>[17]</sup>研究表明,随着二尖瓣瓣口面积的降低,BNP 水平相应增加( $r = 0.48$ ,  $P < 0.001$ );重度、中度及轻度狭窄患者 BNP 水平分别为  $(144.3 \pm 83.9)$ 、 $(74.9 \pm 49.7)$  及  $(49.9 \pm 40.5)\text{pg/ml}$ 。NT-pro BNP 水平与二尖瓣狭窄的程度亦呈明显正相关,且在瓣膜置换术后其水平明显降低。Bergler-Klein 等<sup>[18]</sup>在研究 BNP 与低流量及低梯度主动脉狭窄关系中发现,BNP 水平与静息射血分数、峰值压力、瓣口面积及瓣膜流速呈负相关,与瓣膜阻力及室壁运动指数呈正相关,并且可预示此类患者的生存率。BNP 及 NT-pro BNP 血清浓度与主动脉狭窄严重程度呈明显正相关,成功换瓣的主动脉瓣狭窄患者 NT-pro BNP 水平降低而保守治疗者升高。因此,BNP 及 NT-pro BNP 可作为主动脉瓣狭窄患者的诊断性试验检查,并可能有助于决定最佳的换瓣手术时机。

## 4 非心血管疾病

### 4.1 肺部疾病

在诊断心衰过程中常难区分心源性还是肺源性呼吸困难。研究示, BNP 切割点为 100 pg/ml 水平时可良好地区分心衰性或是肺源性呼吸困难, 其敏感性、特异性和准确性分别为 94.34%、92.13% 和 93.33%<sup>[19]</sup>。BNP 水平与右心压力及右心衰竭有关, 并且其水平与肺动脉压力呈正相关。BNP 水平于肺栓塞及肺动脉高压时也会升高。Leuchte 等<sup>[20]</sup>在慢性肺部疾病患者中发现, 增高的 BNP 水平为识别严重肺动脉高压(平均肺动脉压 > 35 mm Hg) 的指标, 其敏感性和特异性分别为 85% 和 88%, 并且其水平还预示死亡率。有研究表明, BNP 在急性肺栓塞所致右心功能不全中优于超声的诊断价值, 并且为临床恶化(中风及死亡)的有力预测因子。此项研究中, 急性肺栓塞患者 BNP < 85 pg/ml 可排除右心功能不全, 而 BNP ≥ 527 pg/ml 则可作为诊断右室功能不全的独立指标<sup>[21]</sup>。

### 4.2 肾脏疾病

在临床上常见心衰合并肾衰, 即所谓的“心肾综合征”。无论有无心衰, BNP 与肾小球滤过率都有重要关系。国内学者研究表明, 在透析慢性肾衰患者, 肾小球滤过率降低程度为 BNP 水平升高的独立决定因子。利用 ROC 曲线及多元回归分析对患或不患肾脏疾病的 831 名呼吸困难患者 BNP 及 NT-pro BNP 水平分别进行比较发现, 两者在诊断合并肾脏疾病患者心衰时都具有强力的预测作用, 而只有 NT-pro BNP 预示死亡率<sup>[22]</sup>; 并且在肾小球滤过率 < 60 ml/(min · 1.73 m<sup>2</sup>) 时, NT-pro BNP 诊断心衰的分割点为 1200 pg/ml, 其敏感性和特异性分别为 89% 和 72%<sup>[23]</sup>。

### 4.3 败血症

败血症可引起短暂的心脏功能障碍。Rivers 等<sup>[24]</sup>研究 252 例严重败血症及败血症休克患者表明, BNP > 230 pg/ml 即表明心脏功能障碍及严重而广泛的组织缺氧; 而对年龄、性别、平均血压等校正后, 24 h 内 BNP > 210 pg/ml 则为此类患者死亡的重要预测指标。轻度败血症患者同样会引起 BNP 水平的升高, 微生物感染可作为

BNP 升高的独立预测因子, 并且其水平在感染控制后降低。

### 4.4 蛛网膜下腔出血

蛛网膜下腔出血(SAH)后, BNP 水平会升高, 特别是在 SAH 发生后的 1 周之内; 但 BNP 分泌的机制及产生来源仍存在争议。有研究表明, BNP 水平的升高与 SAH 后心肌损伤及功能障碍有关, 而造成心脏变化的可能机制与 SAH 后儿茶酚胺过度分泌有关<sup>[25]</sup>。

### 4.5 其他疾病

Fukuta 等<sup>[26]</sup>研究表明, 贫血所引起的 BNP 水平升高是通过贫血所引起的血流动力学作用介导的; 贫血为确诊或疑似冠心病患者 BNP 水平增高的独立的预测因子。不同类型的起搏器也会引起 BNP 水平的升高。在植入 VVI(R)起搏器患者, 由于失去了正常的房室传导而使起搏器综合征的发生率增高, 造成心室及心房张力及压力增高, 并直接引起了 BNP 水平的升高。有研究表明, 与 DDD(R)/VDD 起搏模式相比, VVI(R)起搏模式 BNP 水平增高 2.4 倍, 为 (360 ± 221) pg/ml 对 (1298 ± 1032) pg/ml;  $P < 0.001$ <sup>[27]</sup>。

总之, BNP 及 NT-pro BNP 对充血性心衰诊断及评判预后方面有极其重要的价值, 但 BNP 及 NT-pro BNP 水平受非疾病因素及多种非充血性心衰因素的影响, 更重要的是这些疾病在同一个体可与心衰并存或者是引起心衰的基础病因。因此临床上对于多病并存患者 BNP 水平的合理诠释尤为重要。

## 参考文献

- [1] Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study[J]. Am Heart J, 2004, 147(6):1078-1084.
- [2] Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(5):976-982.
- [3] Iwanaga Y, Kihara Y, Niizuma S, et al. BNP in overweight and obese patients with heart failure: an analysis based on the BNP-LV diastolic wall stress relationship[J]. J Card Fail, 2007, 13(8):663-667.
- [4] Ceyhan C, Unal S, Yenisey C, et al. The role of N termi-

- nal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction; correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008,24(3):253-259.
- [5] 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[J]. *Am J Cardiol*, 2006,97(2):249-252.
  - [6] Magga J, Sipola P, Vuolteenaho O, et al. Significance of Plasma Levels of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide on Left Ventricular Remodeling in Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Attributable to the Asp175Asn Mutation in the alpha-Tropomyosin Gene[J]. *Am J Cardiol*, 2008,101(8):1185-1190.
  - [7] Wiviott SD, de Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes[J]. *Clin Chim Acta*, 2004,346(2):119-128.
  - [8] Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease[J]. *JAMA*, 2005,294(22):2866-2871.
  - [9] Sinclair H, Paterson M, Walker S, et al. Predicting outcome in patients with acute coronary syndrome; evaluation of B-type natriuretic peptide and the global registry of acute coronary events (GRACE) risk score[J]. *Scott Med J*, 2007,52(3):8-13.
  - [10] Ogawa A, Seino Y, Yamashita T, et al. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. *Circ J*, 2006,70(11):1372-1378.
  - [11] Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis[J]. *Circulation*, 2003,107(19):2440-2445.
  - [12] Takemura G, Takatsu Y, Doyama K, et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998,31(4):754-765.
  - [13] Leya FS, Arab D, Joyal D, et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005,45(11):1900-1902.
  - [14] Babuin L, Alegria JR, Oh JK, et al. Brain natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006,47(7):1489-1491.
  - [15] Asselbergs FW, van den Berg MP, Bakker SJ, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort[J]. *Neth Heart J*, 2008,16(3):73-78.
  - [16] Lee SH, Jung JH, Choi SH, et al. Determinants of brain natriuretic peptide levels in patients with lone atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2006,70(1):100-104.
  - [17] Ilumur K, Karabulut A, Yokus B, et al. N-terminal proBNP plasma levels correlate with severity of mitral stenosis[J]. *J Heart Valve Dis*, 2005,14(6):735-741.
  - [18] Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, et al. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis; relationship to hemodynamics and clinical outcome; results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study[J]. *Circulation*, 2007,115(22):2848-2855.
  - [19] Zhao SQ, Hu YM, Li Q, et al. The clinical value of rapid assay for plasma B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from pulmonary causes of dyspnoea[J]. *Int J Clin Pract*, 2008,62(2):214-220.
  - [20] Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006,173(7):744-750.
  - [21] Pieralli F, Olivetto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism[J]. *Am J Cardiol*, 2006,97(9):1386-1390.
  - [22] deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, et al. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality[J]. *Clin Chem*, 53(8):1511-1519.
  - [23] Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement; results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006,47(1):91-97.
  - [24] Rivers EP, McCord J, Otero R, et al. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock[J]. *J Intensive Care Med*, 2007,22(6):363-373.
  - [25] Tung PP, Olmsted E, Kopelnik A, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels are associated with early cardiac dysfunction after subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2005,36(7):1567-1569.
  - [26] Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. Anemia is an independent predictor for elevated plasma levels of natriuretic peptides in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2008,72(2):212-217.
  - [27] Naegeli B, Kurz DJ, Koller D, et al. Single-chamber ventricular pacing increases markers of left ventricular dysfunction compared with dual-chamber pacing[J]. *Europace*, 2007,9(3):194-199.

(收稿: 2008-07-30 修回: 2008-10-16)

(本文编辑: 金谷英)