

维持性血透患者血清 N 端脑钠肽水平的影响因素 及其与心脏重构和心功能的关系

郑寅 匡鼎伟 李海明 陈靖 顾勇 林善钺 丁峰[△]

(复旦大学附属华山医院肾脏科 上海 200040)

【摘要】 目的 研究维持性血透(maintenance hemodialysis, MHD)患者血清 N 端脑钠肽(NT-pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平及其可能的影响因素;分析 MHD 患者 NT-proBNP 与心脏重构和心功能的关系。方法 测定 117 例 MHD 患者血清 NT-proBNP,记录各患者临床、生化数据及心功能阶段分级(ACC/AHA),分析 NT-proBNP 的影响因素;行超声心动图检查,对 MHD 患者 NT-proBNP 水平与心超结果、心功能阶段分级进行相关分析。结果 所有 MHD 患者血清 NT-proBNP 水平高于临床诊断值,中位数为 4 242.00 pg/mL。将 NT-proBNP 水平按四分位数分成 4 个亚组,在年龄、透析间期体重增加值、超滤量、收缩压、血红蛋白、红细胞压积、前白蛋白、左心房前后直径、左心室重量指数等指标组间差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。单因素相关分析结果提示,MHD 患者血清 NT-proBNP 水平与收缩压($r = 0.348, P < 0.01$)、左心房前后径($r = 0.312, P = 0.014$)、左心室重量指数($r = 0.529, P < 0.01$)呈正相关;与血红蛋白($r = -0.210, P = 0.006$)、红细胞压积($r = -0.201, P = 0.030$)、前白蛋白($r = -0.377, P < 0.01$)呈负相关。多元线性回归分析显示,高收缩压($\beta = 0.370, P = 0.001$)、低前白蛋白($\beta = -0.459, P < 0.001$)、左心室重量指数增加($\beta = 0.251, P = 0.025$)是 NT-proBNP 水平升高的独立影响因素。将患者按照 2005 年 ACC/AHA 心衰指南提出的心功能阶段分级分组,发现血清 NT-proBNP 与心功能阶段分级呈正相关($r = 0.553, P < 0.01$)。结论 MHD 患者血清 NT-proBNP 水平显著升高;高收缩压、低前白蛋白、左心室重量指数增加是 NT-proBNP 升高的独立影响因素;NT-proBNP 水平高低能反映 MHD 患者心脏重塑和心功能状况的严重程度。

【关键词】 血液透析; N 端脑钠肽; 心功能不全; 左心室肥厚

【中图分类号】 R 459.5 **【文献标志码】** B

Cross-sectional study of NT-pro brain natriuretic peptide and its correlation with heart remodeling and function in maintenance hemodialysis patients

ZHENG Yin, KUANG Ding-wei, LI Hai-ming, CHEN Jing, GU Yong,
LIN Shan-yan, DING Feng[△]

(Department of Nephrology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Objective To study the level of NT-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and its correlation with heart remodeling and function in maintenance hemodialysis (MHD) patients.

Methods NT-proBNP level was determined in 117 MHD patients before a regular 4-hour hemodialysis (HD). Echocardiography was performed on a non-dialysis day. The clinical and biochemical characteristics of MHD patients were collected. The MHD patients were divided into four sub-groups according to their NT-proBNP levels. **Results** All of the patients had pre-dialysis concentration of NT-proBNP above the cut-off values for HF. There were differences in age, interdialysis bodyweight gain, ultrafiltration volume, systolic blood pressure (SBP), hemoglobin, hematocrit, left atrial diameters (LAD) and left ventricle mass index (LVMI) between the higher level NT-proBNP group and lower level group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The marker levels positively correlated with systolic

[△]Corresponding author E-mail: dingfeng@fudan.edu.cn

blood pressure (SBP) ($r = 0.348, P < 0.01$), left atrial diameters (LAD) ($r = 0.312, P = 0.01$) and left ventricle mass index (LVMI) ($r = 0.529, P < 0.01$). Strong inverse correlation was found between NT-proBNP and hemoglobin ($r = -0.210, P = 0.006$), hematocrit ($r = -0.201, P = 0.030$) and pre-albumin as well ($r = -0.377, P < 0.01$). In the multiple regression model, higher SBP ($\beta = 0.370, P = 0.001$), lower serum pre-albumin ($\beta = -0.459, P < 0.001$) and greater LVMI ($\beta = 0.251, P = 0.025$) were significant independent influential factors for increased NT-proBNP level. The elevated NT-proBNP level also positively correlated with ACC/AHA heart failure stages ($r = 0.553, P < 0.01$).

Conclusions NT-proBNP level is markedly elevated in MHD patients. Higher SBP, lower serum pre-albumin and greater LVMI are significant independent influential factors for increased NT-proBNP level which may reflect heart remodeling and function in MHD patients.

【Key words】 hemodialysis; NT-pro brain natriuretic peptide; heart failure; left ventricular hypertrophy

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是维持性血透 (maintenance hemodialysis, MHD) 患者的主要死因, 该人群不良心血管事件的发生率比普通人群高 20 倍。据报道, MHD 患者近 75% 存在左心室肥厚, 约 40% 有心功能不全^[1], 所以寻找一个良好的生物学指标以早期发现 MHD 患者合并的心血管疾病对患者的治疗和预后具有重要的意义。脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 又称 B 型利钠肽 (B-type natriuretic peptide) 作为预示心功能情况的重要生物学指标之一, 已经被广泛地应用于心功能不全诊断、治疗和预后评价^[2]。氨基末端脑钠肽 (NT-pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 是 BNP 同一激素前体的不同降解片段, 与 BNP 相比半衰期长、体外稳定, 有利于送检和实验室测定, 且测试结果在实验室之间有可比性, 所以自 2002 年 11 月电化学发光法测定 NT-proBNP 经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市以来, 有关 NT-proBNP 与心功能不全的诊断、严重程度评估、治疗指导及预后判断的临床报道日益增多, 但是目前国内有关血透患者 NT-proBNP 应用的研究尚少。因此, 我们测定了我院血液净化中心维持性血透患者血清 NT-proBNP 的水平, 探讨其可能的影响因素及其与心超参数指标、心功能分级的关系, 为研究 NT-proBNP 能否作为中国维持性血透患者的一个良好的心功能预示指标提供临床依据。

资料和方法

研究对象 选取 117 例在复旦大学附属华山医院血液净化中心维持性透析的患者, 透析龄均大于 3 个月, 每周常规进行 3 次透析, 每次透析时间为 4 h, 左心室射血分数不小于 50%, 采血当日无心衰症状的患者, 并排除下述患者: (1) 近 1 个月内有感染和/或手术史者; (2) 近 1 个月内发生过急性心肌

梗死、不稳定心绞痛、急性心力衰竭、房颤者; (3) 合并晚期恶性肿瘤者。

血清 NT-proBNP 的测定 受检患者透析前采静脉血 2 mL, 采用电化学发光免疫分析技术 (ECLIA) 在 Roche Elecsys 2010 分析仪上测定, 测定范围而为 5~35 000 pg/mL, 临床参考范围为: 年龄 < 75 岁, NT-proBNP < 125 pg/mL; 年龄 ≥ 75 岁, NT-proBNP < 450 pg/mL。

临床观察指标

一般资料 包括年龄、性别、透析龄、肾脏原发病、非透析日血压 (要求入选对象选择非透析日前往社区医院, 由社区医院医师采用汞柱式血压计测量并记录的血压)、干体重、超滤量、体重指数、是否使用 β 受体阻滞剂及肾素血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 抑制剂、终末期肾病病因、高血压史、糖尿病史、冠心病史及心衰史等。

生化指标测定 测定血红蛋白 (Hb)、红细胞压积 (Hct)、白蛋白 (Alb)、前白蛋白 (Pre-Alb)、血脂、肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、C-反应蛋白 (CRP)、铁蛋白 (SF)、血钠 (Na⁺)、钙 (Ca²⁺)、磷 (P²⁻)、甲状旁腺激素 (iPTH) 等生化指标。所有检测指标由复旦大学附属华山医院检验中心检测。Kt/V 采用 Daugirdas II 公式计算。

心脏超声检查 所有患者在非透析日采用 HP5500 型彩色多普勒超声诊断仪测量, 指标包括: (1) 反映心脏舒张和收缩功能的指标: 左室舒张末内径 (LVDd)、左室收缩末内径 (LVD), 射血分数 (EF); (2) 反映室壁肥厚程度的指标: 连续测出 3 个心搏舒张末左室内径 (LVDd), 舒张末室间隔厚度 (IVST), 左室后壁厚度 (PWT), 得出平均值, 然后采用 Devereux 的心室重量 (LVM) 校正公式计算 LVM: $LVM(g) = 0.8 \times 1.04 [(IVST + PWT) + LVDd]^3 - LVDd^3] + 0.6$ 。进一步计算左心室重量指数 (LVMI), $LVMI(g/m^{2.7}) = LVM/身高^{2.7}$ 。左

心室肥大(LVH)诊断定义为:左心室重量指数(LVMI),男性 $>50 \text{ g/m}^2.7$;女性 $>47 \text{ g/m}^2.7$ 。

MHD患者心功能分级 按照2005年ACC/AHA心衰指南^[3]提出的心功能阶段分级,A级:具有发生心力衰竭的高危因素,心脏结构和功能正常,无心衰症状和体征;B级:已有心脏结构改变和功能受损(如左心室肥厚和/或左心室射血分数下降)但无心衰症状和体征;C级:曾经或目前有心力衰竭症状且有心脏结构改变;D级:心脏结构显著改变,静息时有明显症状,需要特殊强化治疗的顽固性心力衰竭。

统计方法 所有计量数值用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各亚组间比较采用ANOVA-LSD单因素方差分析;各組间率的比较采用 χ^2 检验。资料不符合正态分布则采用非参数检验。单因素相关分析采用Pearson相关和Spearman相关。取NT-proBNP自然对数使得NT-proBNP呈正态分布,并作为应变量,将有统计学意义的单因素作为自变量进入多元线性回归分析,采用向前逐步回归法得出回归方程。所有数据采用SPSS13.0统计软件处理。

结 果

本透析中心所有维持性血透患者透析前血清中NT-proBNP水平显著高于与之年龄匹配的健康人群临床诊断值,lnNT-proBNP呈正态分布。NT-proBNP中位数为 $4\,242.00 \text{ pg/mL}$ ($427 \sim 35\,000 \text{ pg/mL}$)。24位患者年龄 ≥ 75 岁,中位NT-proBNP为 $5\,626.50 \text{ pg/mL}$,93位患者年龄 < 75 岁,中位NT-proBNP为 $4\,019.0 \text{ pg/mL}$ 。MHD患者一般临床情况见表1。

MHD各亚组临床与生化指标的比较 根据NT-proBNP四分位数将MHD患者分为A、B、C、D 4个亚组。B、C、D组患者的收缩压均显著高于A组,舒张压水平在4个亚组间无明显差异;B组透析间期增加体重高于A组;B组和C组超滤量明显高于A组;其他临床指标在4个亚组间均无统计学意义;结果见表2。D组Hb低于A、B、C组,C、D组Hct(%)低于A组和B组;B、C、D组前白蛋白水平明显低于A组;D组的心超指标LAD、IVMI明显高于A组和B组;其他指标在4个亚组间均无统计学意义(表3)。

维持性血透患者血中NT-proBNP水平的影响因素的相关性分析 单因素相关性分析结果提示,MHD患者血中NT-proBNP水平与收缩压($r = 0.348, P < 0.01$)、左心房前后径($r = 0.312, P = 0.014$)、左心室重量指数($r = 0.529, P < 0.01$)呈正

相关;与血色素($r = -0.210, P = 0.012$)、红细胞比容($r = -0.201, P = 0.030$)、前白蛋白($r = -0.377, P < 0.01$)呈负相关;与年龄、透析间期增加的体重、超滤量等指标无相关性。

表1 研究对象一般临床情况资料

Tab 1 Basic characteristics of the study population

Characteristic	Value
No. of patients (n)	117
Age(y)	61.76 ± 12.17
Gender(male/female)	61/56
Duration of dialysis treatment (y)	7.16 ± 4.12
Body mass index(kg/m ²)	20.88 ± 3.07
Systolic blood pressure(mmHg)	134.12 ± 23.99
Diastolic blood pressure(mmHg)	76.97 ± 13.37
Hypertension(%)	89.7
Diabetes mellitus(%)	9.4
Known coronary heart disease(%)	38.5
Past heart failure(%)	36.7
Cause of ESRD[n(%)]	
CGN	60(51)
ADPKD	10(8)
DN	10(8)
EH	23(20)
IgAN	1(1)
LN	2(2)
ON	8(7)
CPN	3(3)

ESRD: End stage renal disease; CGN: Chronic glomerulonephritis; ADPKD: Autosomal dominant polycystic kidney disease; DN: Diabetic nephropathy; EH: Primary hypertension; IgAN: IgA nephropathy; LN: Lupus nephritis; ON: Obstructive nephropathy; CPN: Chronic pyelonephritis; 1 mmHg = 0.133 kPa.

维持性血透患者血中NT-proBNP水平影响因素的多元线性逐步回归分析 将单因素分析中有显著相关性的收缩压、血色素、红细胞比容、前白蛋白、左心房前后径、左心室重量指数作为自变量,取NT-proBNP自然对数将其调整为正态分布,把lnNT-proBNP作为因变量进行多因素线性回归分析。结果高收缩压($\beta = 0.370, P = 0.001$)、低前白蛋白水平($\beta = -0.459, P < 0.001$)、左心室重量指数($\beta = 0.251, P = 0.025$)进入回归方程,说明它们是NT-proBNP水平升高的独立影响因素。回归方程为: $\ln\text{NT-proBNP} = 7.646 - 0.006\text{Pre} - \text{Alb} + 0.016\text{LVMI} + 0.013\text{SBP}$ ($F = 13.805, P < 0.01$)。

维持性血透患者血中NT-proBNP水平与心功能阶段分级(ACA/AHA, 2005)的关系 心功能分级越高,lnNT-proBNP水平越高。采用等级相关系数(Spearman相关系数)检验显示lnNT-proBNP与

心功能阶段分级呈显著正相关($r = 0.553, P < 0.01$,表4)。

表2 维持性血透病人血清NT-proBNP水平(四分位数,pg/mL)各亚组间临床特点比较

Tab 2 Clinic characteristics of the study population by NT-proBNP quartiles (pg/mL) ($\bar{x} \pm s$)

Clinical Characteristics	Group A(427-1 903) (n=29)	Group B(1 903-4 242) (n=29)	Group C(4 242-8 298) (n=29)	Group D(8 298-35 000) (n=30)
Age (y)	62.17 ± 10.66	62.21 ± 12.81	58.17 ± 13.29	64.40 ± 11.55
Age ≥ 75 y [n(%)]	5(4)	6(5)	4(3)	9(7)
Gender (male/female)	15/14	11/18	16/13	15/15
Duration on HD (y)	6.59 ± 4.50	6.41 ± 3.5	7.57 ± 4.07	8.07 ± 4.29
Systolic BP (mmHg)	120.66 ± 21.73	133.41 ± 25.54 ⁽¹⁾	139.28 ± 18.25 ⁽¹⁾	142.83 ± 24.6 ⁽¹⁾
Diastolic BP (mmHg)	72.48 ± 10.77	78.41 ± 13.75	79.52 ± 13.99	8.07 ± 4.29
Dry body weight (kg)	58.06 ± 7.98	58.97 ± 10.73	55.41 ± 10.52	55.48 ± 8.84
BMI (kg/m ²)	21.14 ± 2.33	21.55 ± 3.58	20.76 ± 3.32	20.06 ± 2.86
Inter-HD BW increase (kg)	2.05 ± 1.03	2.62 ± 0.90 ⁽¹⁾	2.39 ± 0.78	2.00 ± 0.93
Ultrafiltration volume (mL)	2606.9 ± 936.53	3182.76 ± 908.32 ⁽¹⁾	3182.76 ± 1080.36 ⁽¹⁾	2886.67 ± 939.45
Residual urine volume (mL/d)	150 ± 284.73	60.34 ± 137.17	175.0 ± 398.72	151.67 ± 329.18
Kt/v	1.54 ± 0.25	1.57 ± 0.23	1.58 ± 0.31	1.53 ± 0.24
β-blockers (n)	19	17	19	18
ACEI/ARB (n)	13	13	9	12
Hypertension (n)	24	26	28	27
Diabetes mellitus (n)	1	4	5	1
Known coronary heart disease (n)	5	12	9	19
Heart failure (n)	3	11	11	18
Cause of ESRD [n(%)]				
CGN	17(14)	14(12)	15(13)	14(12)
ADPKD	3(3)	3(3)	2(2)	2(2)
DN	3(3)	3(3)	2(2)	2(2)
EH	5(4)	5(4)	6(5)	7(6)
IgAN	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
LN	0(0)	0(0)	2(2)	0(0)
ON	1(1)	3(3)	1(1)	3(3)
CPN	0(0)	1(1)	0(0)	2(2)

⁽¹⁾ vs. group A, $P < 0.05$. HD: Hemodialysis; BP: Blood pressure; BMI: Body mass index; BW: Body weight; ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB; AT1 receptor blocker; ESRD: End stage renal disease; CGN: Chronic glomerulonephritis; ADPKD: Autosomal dominant polycystic kidney disease; DN: Diabetic nephropathy; EH: Primary hypertension; IgAN: IgA nephropathy; LN: Lupus nephritis; ON: Obstructive nephropathy; CPN: Chronic pyelonephritis; 1 mmHg = 0.133 kPa.

表3 维持性血透病人血清NT-proBNP水平(四分位数,pg/mL)各亚组间实验室及心超指标的比较

Tab 3 Laboratory and echocardiography results of the study population by NT-proBNP quartiles (pg/mL) ($\bar{x} \pm s$)

Clinical Characteristics	Group A(427-1 903) (n=29)	Group B(1 903-4 242) (n=29)	Group C(4 242-8 298) (n=29)	Group D(8 298-35 000) (n=30)
Hemoglobin (g/L)	109.69 ± 25.01	115.75 ± 16.66	107.28 ± 10.13	106.97 ± 12.6 ⁽²⁾⁽³⁾
Heamatocrit (%)	35.00 ± 4.10	35.48 ± 4.66	33.11 ± 2.95 ⁽¹⁾⁽²⁾	33.41 ± 3.72 ⁽¹⁾⁽²⁾
Albumin (g/L)	40.00 ± 2.29	39.62 ± 2.09	40.66 ± 6.52	38.87 ± 2.96
Pre-albumin (g/L)	368.31 ± 70.44	321.03 ± 88.87 ⁽¹⁾	305.07 ± 58.46 ⁽¹⁾⁽²⁾	294.17 ± 74.66 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
Cholesterol(mmol/L)	4.87 ± 1.06	4.42 ± 0.99	4.63 ± 1.04	4.61 ± 1.26
Triglyceride(mmol/L)	2.34 ± 1.86	1.98 ± 1.21	2.41 ± 1.71	1.57 ± 0.89
Serum Na ⁺ (mmol/L)	138.10 ± 70.44	135.48 ± 8.37	138.62 ± 2.367	134.33 ± 22.85
Serum P ²⁻ (mmol/L)	1.76 ± 0.45	1.73 ± 0.48	1.73 ± 0.48	1.68 ± 0.46
Serum Ca ²⁺ (mmol/L)	2.43 ± 0.21	2.52 ± 0.27	2.41 ± 0.23	2.48 ± 0.31
Parathyroid hormone(mmol/L)	220.63 ± 312.16	242.60 ± 307.05	194.94 ± 239.10	346.32 ± 356.09
Ferritin (μg/L)	339.80 ± 165.24	223.96 ± 192.28	268.75 ± 188.60	237.96 ± 155.26
CRP (mg/L)	2.73 ± 2.44	3.03 ± 2.56	2.37 ± 1.83	3.26 ± 2.77
LAD (mm)	35.53 ± 4.28	37.00 ± 5.35	36.60 ± 5.67	40.81 ± 5.73 ⁽¹⁾⁽²⁾
LVMI((g/m ² .7)	38.92 ± 6.30	40.83 ± 12.93	45.79 ± 12.28	53.21 ± 10.74 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ vs. group A, $P < 0.05$; ⁽²⁾ vs. group B, $P < 0.05$; ⁽³⁾ vs. group C, $P < 0.05$. CRP: C-reactive protein; LAD: Left atrial diameters; LVMI: Left ventricle mass index.

表4 维持性血透患者 lnNT-proBNP 水平与心功能阶段分级的关系

Tab 4 lnNT-proBNP levels associated with ACC/AHA heart failure stages in the study population

Heart failure stages	MHD (n)	lnNT-proBNP (pg/mL)
Stage A	48	7.66 ± 0.82
Stage B	26	8.47 ± 0.78 ⁽¹⁾
Stage C	43	8.97 ± 0.99 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ vs. Stage A, $P < 0.01$; ⁽²⁾ vs. Stage B, $P < 0.01$

讨 论

脑钠肽又称 B 型利钠肽,是由日本学者 Sudoh 等^[4]1988 年从猪脑中分离出来的一种利钠肽类激素。它具有很强的利钠、利尿、扩张血管和降低血压的作用,是维持体内水盐平衡和调节心血管活动的重要激素。心房、心室肌细胞均有 BNP 基因表达,合成和分泌 BNP 主要在心室肌细胞中。在容量负荷增加和心室肌扩张引起心室壁张力增加时,刺激心室肌细胞合成含 134 个氨基酸的原 BNP 前体(preproBNP),然后 preproBNP 裂解成为含 108 个氨基酸的前体 BNP(proBNP),proBNP 从心肌细胞被释放到血中后,裂解为有生物活性的 BNP 和无活性的代谢产物 NT-proBNP,然后等摩尔地分泌入血^[2]。

NT-proBNP 与 BNP 相比有以下优点:半衰期较 BNP 长(120 min vs. 20 min),所以其水平可反映短时间内新合成的而不是储存的 BNP 释放,能即时反映 BNP 通路的激活,检测早期和轻度心衰的敏感性较高;NT-proBNP 与 BNP 相比仅有很少的一部分被透析器清除(10% vs. 30%)^[5];NT-proBNP 在血清和血浆中非常稳定,可以采用常规血液样本的传送及处理方法,无需预处理;经美国食品药品监督管理局批准上市的 NT-proBNP 电化学发光检测法(Roche Elecsys 2010 分析仪)为标准化检测,测试结果在实验室之间有可比性。近年来一些临床研究显示,NT-proBNP 对左心室功能不全的评价、心衰及急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的危险分层与 BNP 具有同样重要的临床价值,这也引起了肾脏领域越来越多的关注。

本研究显示,所有的研究对象无论是否合并心血管疾病,血 NT-proBNP 都显著高于与其年龄相匹配的健康人群的诊断值,这与以往报道相符^[6]。我们根据 NT-proBNP 四分位数将 MHD 患者分为 4 个亚组分析探讨影响 NT-proBNP 水平的因素,结果提示:年龄、收缩压、透析期间增加体重、超滤率等临床指标在 4 个亚组间差异有统计学意义。单因素

相关分析结果显示 MHD 患者 NT-proBNP 水平与收缩压呈正相关,且经多元回归分析收缩压被纳入方程。高血压已被证实是动脉粥样硬化、左心室肥厚等心血管疾病的危险因素^[7]。本研究结果再次表明,控制血压,尤其是收缩压对减少 MHD 患者 CVD 发生是非常重要的。我们未发现 NT-proBNP 水平与是否选用 β 受体阻滞剂或 RAS 阻滞剂相关,可能与近几年来 CVD 患者普遍使用这两类降压药物有关,已证实这两类降压药能延缓患者心脏重构、改善心功能,但它们能否使得患者 NT-proBNP 水平降低还需要临床循证学依据。单因素相关分析未发现 NT-proBNP 与患者的年龄、透析期间增加体重、超滤量相关,有研究发现在普通人群中 NT-proBNP 水平与年龄相关^[8]。在本研究中未有类似发现,可能是因为年龄在影响 MHD 血清 NT-proBNP 水平的众多因素中并不重要。与 Madsen 等^[6]研究的结果相同,本研究也未得出透析期间增加体重、超滤量与 NT-proBNP 有关,从另一角度也说明临床用透析期间体重变化来评价患者容量负荷虽简便但不准确。Fagugli 等^[9]采用人体生物电阻率评估透析患者容量负荷的指标,发现 NT-proBNP 水平与人体生物电阻率呈负相关,即与容量负荷呈正相关,说明 NT-proBNP 可以反映透析患者的容量负荷状态。

本研究的生化结果显示 NT-proBNP 与血色素、红细胞比容、前白蛋白呈负相关。我们推测随着贫血程度增加、心输出量增加和心脏长期过度做功,NT-proBNP 水平也随之上升,因此纠正维持性血透患者贫血对减轻心脏负荷、恢复心脏结构和改善心功能是很重要的。经多元回归分析,前白蛋白被纳入回归方程,提示低前白蛋白是 NT-proBNP 升高的危险因素,MHD 患者营养状况差往往预示病死率和住院率上升。

维持性血透患者血 NT-proBNP 水平升高的原因目前还不十分明确,高血压、容量负荷增加、肾脏清除减少等都可能是 NT-proBNP 升高的原因,而近期的研究认为透析患者伴心血管疾病是 NT-proBNP 升高的独立因素^[10]。MHD 患者长期容量超负荷引起心脏前负荷过重,高血压又使得心脏后负荷增加,心室壁张力增大刺激心室肌细胞合成 BNP,血中 NT-proBNP 水平上升。我们研究发现 NT-proBNP 水平最高的第四组患者大多伴有冠心病和心衰病史。NT-proBNP 水平与患者左心房前后直径和左心室重量指数呈正相关,最终左心室重量指数被纳入回归方程,结果与以往报道^[6]一致。这说明左心室肥厚是 MHD 患者 NT-proBNP 升高

的独立影响因素,NT-proBNP水平可反映患者心脏重量、形态的变化。

Racek等^[11]根据NYHA心功能分级方法将透析患者分组,未发现NT-proBNP水平与患者心功能分级的关系。我们采用2005年ACC/AHA推荐的心功能阶段分级方法将MHD患者分为3个亚组,ACC/AHA心功能阶段分级是通过获得患者既往心血管病史、临床表现和心超结果等信息综合评估心功能,该分级类似肿瘤分级,患者的病情可能不进展或只能向更高一级发展,比如:一个曾经有心衰病史或者目前有临床症状的心力衰竭患者(C级)随着治疗或疾病的进展可以有不同的NYHA分级(从NYHA III回到NYHA I),但他永远也不会回到B级(从未发生心力衰竭)。NYHA在较大程度上带有临床医师主观判断的成分,而新的心功能阶段分级方法能更加全面、稳定、客观地评估患者心功能进展情况。研究结果发现,lnNT-proBNP与MHD患者心功能阶段分级呈显著正相关。这说明NT-proBNP能帮助临床医师识别出那些可能无症状心功能不全的MHD患者,当MHD患者NT-proBNP异常升高时,即使患者没有心衰的临床表现,我们也应该考虑到患者可能存在早期或潜在的 心脏重塑和慢性心功能不全,有必要进行心超、心脏同位素等检查,重新评估其心血管疾病危险因素并相应地调整治疗方案。

综上所述,MHD患者血NT-proBNP水平显著高于年龄匹配的健康人群的诊断值,高收缩压、低前白蛋白、左心室重量指数是NT-proBNP升高的独立影响因素,NT-proBNP水平与MHD患者心功能阶段分级呈正相关。正因为NT-proBNP检测方便,与MHD患者伴左心室肥厚、慢性心功能不全密切相关,并且已有一些临床研究显示NT-proBNP水平上升预示着透析患者全因死亡和心血管疾病死亡的风险相应上升^[10],所以定期随访NT-proBNP有助于临床医师对MHD患者尤其是无心衰症状的MHD患者进行心血管疾病风险分层,我们更应该重视对收缩压的良好控制、发现并改善患者营养不良的状况、严格控制液体负荷,这对预防和延缓MHD患者心脏重构、心功能不全进展并降低MHD心血管疾病的发病率和病死率有重要的意义。

本研究留给我们的思考是:需要设定一个专用于透析患者左心功能不全的诊断阈值;降低NT-

proBNP水平能否使得MHD患者的心血管病住院率和病死率下降;哪些临床干预能降低NT-proBNP水平。这些将是我们下一步研究的方向。

参 考 文 献

- [1] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention [J]. *Hypertension*, 2003, 42(5): 1 050 - 1 065.
- [2] Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 25(50): 2 356 - 2 368.
- [3] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult [J]. *Circulation*, 2005, 112(12): 1 825 - 1 852.
- [4] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain [J]. *Nature*, 1988, 332(159): 78 - 81.
- [5] Wahl HG, Graf S, Renz H, et al. Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis [J]. *Clin Chem*, 2004, 50(6): 1 071 - 1 074.
- [6] Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis [J]. *Kidney Int*, 2007, 71(6): 548 - 554.
- [7] Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA, et al. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men [J]. *Hypertension*, 1999, 34(1): 51 - 56.
- [8] Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(2): 345 - 353.
- [9] Fagugli RM, Palumbo B, Ricciardi D, et al. Association between brain natriuretic peptide and extracellular water in hemodialysis patients [J]. *Nephron Clin Pract*, 2003, 95(2): 60 - 66.
- [10] Trape J, Pérez A, Naval I, et al. Nt-proBNP in hemodialysis patients: a preliminary study [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008, 68(5): 415 - 420.
- [11] Racek J, Králová H, Trefil L, et al. Brain natriuretic peptide and N-Terminal proBNP in chronic haemodialysis patients [J]. *Nephron Clin Pract*, 2006, 103(4): 162 - 172.

(收稿日期:2009-08-31;编辑:王蔚)