

• 论 著 •

风湿性二尖瓣狭窄瓣膜置换前后 NT-proBNP 浓度的变化

郭大文, 王 冰, 张英辉, 单 娜, 孟冬娅
(沈阳军区总医院检验科, 沈阳 110016)

摘要:目的 探讨风湿性二尖瓣狭窄患者瓣膜置换术前术后血浆氨基末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)浓度的动态变化及 NT-proBNP 浓度对术后转归的预测价值。方法 检测 42 例风湿性二尖瓣狭窄施行心瓣膜置换术的患者在术前和术后 1、3、12、30 d 血浆 NT-proBNP 浓度, 分析术前 NT-proBNP 浓度与心功能分级(NYHA)、瓣膜狭窄程度(MVA)、左室射血分数(LVEF)及房颤的关系, 比较手术前后 NT-proBNP 的差异及变化规律, 评价血浆 NT-proBNP 浓度对手术转归的预测价值。结果 术前血浆 NT-proBNP 浓度与心功能、房颤呈正相关($r=0.69, P<0.01; r=0.71, P<0.01$), 与瓣膜开口面积、LVEF 呈负相关($r=-0.48, P<0.01; r=-0.35, P<0.01$)。术后第 1 天血浆 NT-proBNP 浓度急剧升至峰值, 第 3 天至第 12 天逐渐降至接近术前水平, 第 30 天降至术前水平以下。术后 ICU 治疗时间、总住院时间和强心药应用时间与术前、术后第 1 天 NT-proBNP 浓度无明显相关性, 与术后第 3 天 NT-proBNP 浓度呈正相关。术后第 3 天 NT-proBNP 浓度较术后第 1 天下降 50% 以上的患者心力衰竭发生率明显低于下降小于 50% 的患者($P<0.01$)。结论 动态监测心脏瓣膜置换术后 NT-proBNP 浓度对评估术后心脏功能和判断预后有一定价值。

关键词:二尖瓣狭窄; 瓣膜置换; 氨基末端 B 型钠尿肽前体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.20.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)20-2325-03

Changes in N-terminal pro-B type natriuretic peptide concentrations in rheumatic mitral stenosis undergoing valve replacement

Guo Dawen, Wang Bing, Zhang Yinghui, Shan Na, Meng Dongya

(Department of Clinical Laboratory, The General Hospital of Shenyang Command, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To investigate the changes in NT-proBNP concentrations in rheumatic mitral stenosis undergoing valve replacement (VR) and the impact of the NT-proBNP concentrations on valve surgical outcome. **Methods** NT-proBNP assay was performed with electrochemiluminescence in 42 patients with rheumatic mitral stenosis undergoing valve replacement before VR, 1, 3, 12, 30 d after VR. The correlations between preoperative NT-proBNP concentrations and the grade of heart function (NYHA), mitral valve area (MVA), left ventricular ejection fraction (LVEF) and atrial fibrillation were analyzed. **Results** The preoperative NT-proBNP concentrations correlated closely to NYHA ($r=0.69, P<0.01$), atrial fibrillation ($r=0.71, P<0.01$), MVA ($r=-0.48, P<0.01$) and LVEF ($r=-0.35, P<0.01$). The NT-proBNP concentrations increased sharply to peak 1 day after VR, and then decreased gradually to approach the baseline from 3 days to 12 days and below the baseline 30 days after VR. NT-proBNP concentrations of first day after operation and preparation were not associated with the time of stay in intensive care unit (ICU), hospital, inotropic support. NT-proBNP concentrations of third days after operation showed a significant influence on the postoperative outcome. Patients with postoperative NT-proBNP decreasing more than 50% from first day to third day showed a significant lower incident of postoperative heart failure compared with patients with postoperative NT-proBNP decreasing less than 50% ($P<0.01$). **Conclusion** Dynamic monitoring postoperative NT-proBNP concentrations is useful for evaluating heart function and surgical outcome after valve replacement.

Key words: mitral valve stenosis; valve replacement; N-terminal pro-B type natriuretic peptide

二尖瓣狭窄是常见的风湿性心脏瓣膜病。患者常有心脏功能损害、心脏容量负荷或压力负荷增加、心肌受到牵张或室壁压力增大, 促使血中 B 型钠尿肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 和氨基末端 B 型钠尿肽前体 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 的浓度增高。瓣膜置换术是有效的心脏瓣膜外科治疗方法。近年来发现, BNP 浓度对于冠状动脉搭桥术和主动脉瓣置换术的转归有重要预测价值^[1-2], 浓度升高预示着心脏手术预后不良。而对于 BNP 在二尖瓣狭窄尤其是二尖瓣置换术中的变化和意义报道较少。本研究旨在探讨风湿性二尖瓣狭窄患者瓣膜置换术前、后血浆 NT-proBNP 浓度的动态变化及 NT-proBNP 浓度对术后转归的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选病例为 2010 年 5~12 月在本院心血管外科因风湿性二尖瓣狭窄施行心瓣膜置换术的患者 42 例, 其中男 16 例, 女 26 例, 年龄 38~69 岁, 平均 (50.1±10.5) 岁, 排除合并高血压、糖尿病、心绞痛及慢性肾功能不全者。术前心功能分级 (NYHA) 为 II 级 5 例, III 级 31 例, IV 级 6 例。入院后行多普勒超声心动图检查, 测定瓣膜开口面积 (MVA)、左室射血分数 (LVEF) 等。术前轻度狭窄 ($MVA>1.5\text{ cm}^2$) 14 例、中度狭窄 ($1.0<MVA\leq 1.5\text{ cm}^2$) 20 例、重度狭窄 ($MVA\leq 1.0\text{ cm}^2$) 8 例。术式种类: 二尖瓣置换术 28 例, 二尖瓣加主动脉瓣置换术 14 例。根据手术后恢复情况、监护室治疗 (ICU) 时间及术后强心药物应用时间评价术后转归。

1.2 标本的采集和测定 患者分别在术前和术后 1、3、12、30 d 各抽取静脉血,立即送检,采用电化学发光法在德国 Roche 公司的 Elecsys 2010 检测系统上测定 NT-proBNP。

1.3 统计学处理 采用 SPSS12.0 统计软件对数据进行统计分析。由于血浆 NT-proBNP 浓度呈偏态分布,计量资料以中位数(median)和四分位间距(IQS)描述。成对资料显著性检验采用 Wilcoxon 符号秩检验,两组相关性用直线回归分析,NYHA 分级、狭窄程度、LVEF、有无房颤以及术后转归与 NT-proBNP 的关系用 Spearman 等级相关分析,率的比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术前 NT-proBNP 浓度与 NYHA 分级、狭窄程度、房颤和 LVEF 的关系 93% 的患者术前血浆 NT-proBNP 浓度高于各自年龄组的参考值范围,并且随 NYHA 分级增高、狭窄程度加重、LVEF 减小,有房颤患者血浆 NT-proBNP 浓度明显高于无房颤患者,与 NYHA 分级、狭窄程度呈正相关,与 LVEF 呈负相关,见表 1。

表 1 术前 1 天血浆 NT-proBNP 浓度与 NYHA 分级、狭窄程度、房颤和 LVEF 的相关性分析

变量	r	P 值
NYHA 分级	0.69	<0.01
房颤	0.71	<0.01
狭窄程度	-0.48	<0.01
LVEF	-0.35	<0.05

2.2 术后血浆 NT-proBNP 的变化趋势 与术前 NT-proBNP 浓度(1 059 pg/mL, IQR 668.50~288.75 pg/mL)相比,术后第 1 天血浆 NT-proBNP 浓度(3 589 pg/mL, IQR 1 647.00~4 529.75 pg/mL)急剧升高($P < 0.01$),个体间差异大,升高 0.6~10.4(2.99 ± 2.80)倍不等;此后逐渐下降,第 3 天为(1 617 pg/mL, IQR 1 065.00~2 775.00 pg/mL),第 12 天为(1 012 pg/mL, IQR 640.75~1 802.00 pg/mL),逐渐接近术前浓度($P > 0.05$);至术后第 30 天降至术前水平以下($P < 0.01$),结果见图 1。术后第 1 天血浆 NT-proBNP 浓度与术前高度相关($r = 0.9003, P < 0.01$)。将术后各时间点 NT-proBNP 浓度对术前 NT-proBNP 进行归一化,术后血浆 NT-proBNP 的变化趋势见图 1。

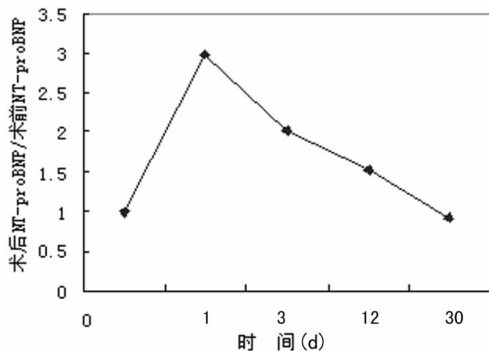


图 1 术后 NT-proBNP 浓度变化

2.3 血浆 NT-proBNP 浓度与术后转归 手术后 ICU 治疗时

间、总住院时间和强心药应用时间与术前和术后第 1 天 NT-proBNP 浓度无明显相关,与术后第 3 天 NT-proBNP 浓度呈正相关。术后第 3 天 35.7% 的患者 NT-proBNP 浓度较术后第 1 天下降了 50% 以上,这些患者均未发生术后心力衰竭。57.1% 的患者下降小于 50%,另有 3 例患者不降反升,这些患者中有 7.1% 发生了术后心力衰竭。两组心力衰竭发生率差异有统计学意义($P < 0.01$),提示 NT-proBNP 的快速大幅度下降是预后良好的指标,见表 2。

表 2 NT-proBNP 浓度与术后转归的关系

转归参数	术前		术后第 1 天		术后第 3 天	
	r	P 值	r	P 值	r	P 值
ICU 时间(d)	0.29	>0.05	0.28	>0.05	0.39	<0.05
总住院时间(d)	0.23	>0.05	0.25	>0.05	0.33	<0.05
强心药治疗时间(d)	0.27	>0.05	0.31	>0.05	0.63	<0.01

3 讨 论

BNP 和 NT-proBNP 来自于前钠尿肽原(preproBNP),在正常心脏主要由心房细胞产生^[3]。当心室壁长期受容积扩张及压力负荷影响时,心肌细胞合成与分泌 BNP 增多,成为血浆 BNP 的主要来源。BNP 可以独立预测左心室舒张末期压力升高状况,对心力衰竭的早期诊断、早期干预以及预后判断有很大帮助^[3]。NT-proBNP 半衰期比 BNP 长,血浆浓度高,清除的惟一途径是肾小球滤过,因此在临床上的应用更为广泛。

风湿性炎症可引起心肌受损及血流动力学改变,造成风湿性二尖瓣狭窄,左房压力增大,同时患者心肌收缩功能降低,因而心房和心室合成 NT-proBNP 增多。有报道表明,在风湿性心脏瓣膜病中,血浆 NT-proBNP 与二尖瓣反流增多、二尖瓣狭窄严重、LVEF 下降、左房内径增大相关,并且与临床症状密切相关^[4-5]。本组发现 93% 的风湿性二尖瓣狭窄患者血浆 NT-proBNP 的基线水平升高,而且与 NYHA 分级增高、LVEF 相关,说明 NT-proBNP 与病情密切相关,心功能越差,NT-proBNP 越高。因此,NT-proBNP 是心脏瓣膜病早期心力衰竭良好的非侵入性指标。

NT-proBNP 对压力负荷的反应比容积改变更敏感。多数患者接受瓣膜手术后解除了二尖瓣机械梗阻,心脏内压力减小,NT-proBNP 浓度会随之下降。通过检测 NT-proBNP 是否可以判断手术对心功能的影响受到许多学者关注。Georges 等^[6]对接受冠状动脉搭桥术、主动脉瓣置换术和二尖瓣置换术的患者进行了观察,发现术后 12 h 内 NT-proBNP 逐渐上升,与手术种类和病因无关,而所有患者术后心功能都得到了改善。本组结果与 Georges 等^[6]的报道一致:术后第 1 天 NT-proBNP 急剧增高,个体间差异非常大,增高 0.6~10.4 倍不等,多数患者心功能得到明显改善,与如此高的 NT-proBNP 浓度显然不匹配。因此,术后短期内 NT-proBNP 的这种非特异性升高可能与麻醉、血流动力学改变、体外循环等因素有关,不能真实地反映此时患者的心脏功能。本研究还发现,术后第 3 天 NT-proBNP 较术后第 1 天下降了 50% 以上的患者心力衰竭发生率小于下降不足 50% 者,表明 NT-proBNP 的快速大幅

度下降是预后良好的指标。这与 BNP 在判断心力衰竭预后中的报道一致^[7]。

患者术后心功能的恢复是衡量临床治疗效果的重要指标,因此,围绕 NT-proBNP 对手术转归的预测价值开展了许多研究。Nozohoor 等^[8]研究发现,主动脉瓣置换术后进入 ICU 时的 BNP 浓度是术后心力衰竭的独立预报因子,BNP 浓度增高预示预后不良,并确定了预测心力衰竭的 BNP 阈值以及预测 1 年死亡的临界值。Hutfless 等^[9]报道了心脏手术后 BNP 升高的峰值与术后住院日和 1 年后死亡率相关。Filsoufi 等^[10]观察了 42 例二尖瓣手术患者,发现术前 NT-proBNP 浓度不是手术转归的预报因子。Detaint 等^[11]对 124 例二尖瓣反流的患者进行了长达 4.4 年的随访,发现 BNP 不仅是严重二尖瓣反流的标志,而且反映了不良预后尤其是心力衰竭所致的死亡。本组研究发现手术后 ICU 治疗时间、总住院时间和强心药应用时间与术前和术后第 1 天 NT-proBNP 浓度无明显相关,与术后第 3 天 NT-proBNP 浓度呈正相关,表明术后第 3 天 NT-proBNP 浓度与预后有一定的相关性。

本组患者由于二尖瓣狭窄,长期心功能低下,几乎全部患者术前 NT-proBNP 均升高,而术后多数心功能得到明显改善,因此,术前 NT-proBNP 不适用于判断手术预后;术后第 1 天 NT-proBNP 受手术等多种因素影响,升高的幅度不能真实地反映心功能变化,因此术后即刻至术后第 1 天 NT-proBNP 的浓度对评估心功能意义不大。为排除麻醉、手术、体外循环等因素的影响,术后随访应选择合适的时间点监测 NT-proBNP 的动态变化。

参考文献

[1] Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Circulation*, 2004, 110(2): 124-127.

[2] Nozohoor S, Nilsson J, Lührs C, et al. B-type natriuretic peptide as

a predictor of postoperative heart failure after aortic valve replacement[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 23(2): 161-165.

[3] Rodeheffer RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(4): 740-749.

[4] Davutoglu V, Celikb A, Aksoya M, et al. Plasma NT-proBNP is a potential marker of disease severity and correlates with symptoms in patients with chronic rheumatic valve disease[J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(4): 532-536.

[5] Eryol NK, Dogan A, Ozdogru I, et al. The relationship between the level of plasma B-type natriuretic peptide and mitral stenosis [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2007, 23(5): 569-574.

[6] Georges A, Forestier F, Valli N, et al. Changes in type B natriuretic peptide (BNP) concentrations during cardiac valve replacement [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 25(6): 941-945.

[7] Miller W, Hartman KA, Grill DE, et al. Only large reductions in concentrations of natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) are associated with improved outcome in ambulatory patients with chronic heart failure[J]. *Clinical Chemistry*, 2009, 55(1): 78-84.

[8] Nozohoor S, Nilsson J, Lührs C, et al. B-type natriuretic peptide as a predictor of postoperative heart failure after aortic valve replacement[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 23(2): 161-165.

[9] Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(10): 1873-1879.

[10] Filsoufi F, Rahmanian PB, Salzberg S, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) in patients undergoing mitral valve surgery[J]. *J Card Surg*, 2008, 23(6): 600-605.

[11] Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation [J]. *Circulation*, 2005, 111(18): 2391-2397.

(收稿日期:2011-08-09)

(上接第 2324 页)

[10] Eissa S, Kenawy G, Swellam M, et al. Compararison of cytokeratin 20 RNA and angiogenin in voided urine samples as diagnostic tools for bladder carcinoma[J]. *Clin Biochem*, 2004, 37(9): 803-810.

[11] 董丽, 许青霞. 尿中 Cy21-1 在膀胱癌诊断中应用[J]. *实用医技杂志*, 2006, 13(1): 54.

[12] Chuang CK, Liao SK. Evaluation of CA19-9 as a tumor marker in urothelial malignancy[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2004, 38(5): 359-365.

[13] Noto K, Fujime M, Isobe H, et al. Determination of urinary CA19-9 levels in urothelial cancer—assessment of its role in diagnosis [J]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1997, 88(3): 406-413.

[14] Franzen B, Linder S, Alaiya AA, et al. Analysis of polypeptide expression in benign and malignant breast lesions; down-regulation of cytokeratins[J]. *Br J Cancer* 1996, 74(10): 1632-1638.

[15] Alaiya A, Roblick U, Egevad D, et al. Polypeptide expression in prostate hyperplasia and prostate adenocarcinoma[J]. *Anal Cell Pathol*, 2000, 21(1): 1-9.

[16] Ramsamooj P, Nolario V, Dritschilo A. Enhanced expression of calreticulin in the nucleus of radioresistant squamous carcinoma cells in response to ionizing radiation[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(14): 3016-3021.

(收稿日期:2011-08-29)