

利钠肽在急性心力衰竭预后评估及指导治疗中的作用

李航顺 梁兆光[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 利钠肽(BNP与NT-proBNP)是预测急性心衰预后及评估急性心衰治疗效果可靠的指标。日常临床决策加用利钠肽检测提高了急性心衰高危患者的发现率,而这些患者往往需要加强追踪及强化治疗。现就利钠肽在评估急性心衰预后及指导心衰治疗中的价值作如下综述。

关键词 急性心衰;利钠肽;预后;治疗最优化

中图分类号 R541.61 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)26-5198-03

Utility of Natriuretic Peptides Testing in the Evaluation and Management of Acute Heart Failure

LI Hang-shun, LIANG Zhao-guang[△]

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT : Natriuretic peptides(B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP)) are reliable tools for establishing prognosis and evaluating the effectiveness of treatment of acutely heart failure. The addition of BNP and NT-proBNP to usual clinical decision making enhances detection of high-risk patients who need aggressive follow-up and adjustment of treatment. we present an overview of the value of natriuretic peptides in the context of acute heart failure prognosis and treatment therapy optimization.

Key words: Acute heart failure; Natriuretic peptide; Prognosis; Treatment therapy optimization

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code**: A

Article ID: 1673-6273(2012)26-5198-03

随着心衰发病率的日益增高,临床上迫切需要一些能快速评估急性心衰严重程度及预后的工具,并且可以指导临床治疗,使其达到最优化,减少住院及出院后的心源性再住院率及病死率。利钠肽被证明是预测急性心力衰竭患者死亡及其他不良事件可靠的生物标志物。下面就利钠肽就近几年在预测急性心衰预后及指导治疗方面的进展作如下综述。

1 心衰流行病学调查及利钠肽在心衰中的角色。

即使随着心衰治疗手段的增加及复杂化,心衰在美国仍然成为了一种不断增加的公共流行病,大约有500万的美国人患有此病^[1,2]。我国35至74岁城乡居民心衰患病率为0.9%,大约400万^[3]。发病率高的原因为人口老龄化和其他心血管病预后的改善,患者生存时间延长,发生心衰的机会增加。在美国,急性心衰患者六个月后的再住院率及死亡率大约为30%-40%^[4]。这就意味着我们应提高对心衰预后的评估,从而发现预后不良的患者,对其进行强化治疗,减少其不良事件的发生。而新兴的用于评估心衰预后及指导治疗的方法中就包括心脏生物标志物特别是利钠肽的应用。

在急性心衰治疗工作中,利钠肽是应用最广的心脏生物标志物。既往利钠肽被用作诊断急性心衰的工具,而新近的一些研究阐述了它们作为可以预测预后及指导临床治疗的工具的用处。2006年美国心力衰竭协会颁布的心衰指南将利钠肽用于心衰患者的危险分层就是对利钠肽评估心衰预后作用的肯定。

2 利钠肽生理及病理生理基础

通常来说BNP是由心室产生和分泌的,但当心功能不全或是存在某些病理变化时心房也可产生和分泌BNP。其触发释放方式有许多种,我们首先想到的是心脏内容量或是压力的升高,因此收缩性心力衰竭和舒张性心力衰竭利钠肽都可显著增高,然而不容忽视的其他因素有心肌病、心脏瓣膜病、肺动脉压力升高、心律失常及缺血性心脏病等^[5]。因此临床医师要清楚的是利钠肽的增加并不意味着容量过度负荷。

在上述条件下心肌细胞产生一种拥有134个氨基酸的前多肽原^[6,7],而后其裂解成26个氨基酸的信号肽及108个氨基酸的pro-BNP。pro-BNP在内切蛋白酶的作用下分解成BNP及NT-proBNP^[8]。BNP舒张血管平滑肌,降低抗利尿激素的释放,增加肾小球滤过率及肾脏血流量从而产生利尿钠作用;抵抗肾素血管紧张素醛固酮系统及交感神经系统;其还可以减轻心肌细胞纤维化和血管平滑肌细胞增殖^[9]。相比之下,NT-proBNP无生物活性。

利尿剂排除多余盐及水分,减轻钠水储留,降低心脏充盈压,及降低了容量负荷过重所导致的心肌细胞拉伸,从而减轻了心肌细胞分泌利钠肽。利尿剂往往可以使急性心衰患者的利

作者简介 李航顺(1984-),男,硕士研究生,主要研究方向:冠心病的介入治疗,电话:13703620830, E-mail: lhs19850106@126.com

△通讯作者 梁兆光(1961-),男,博士,硕士生导师,主要研究方向:冠心病的介入治疗,

电话:13339518630, E-mail: lzg1961@126.com

(收稿日期:2012-04-07 接受日期:2012-04-30)

钠肽水平快速下降^[8,9,10]。利钠肽对贝塔受体阻断剂的反应是复杂的。已经发现使用美托洛尔早期可升高利钠肽,后期降低利钠肽。这可能是因为贝塔受体阻断剂发挥抑制心室重构作用前使心室内压力升高的缘故^[11]。奈西立肽使BNP早期升高,因为无法鉴别输注与内生的BNP。但当几个小时后输注的奈西立肽代谢清除,BNP水平明显下降。相比之下NT-proBNP表现为输注后迅速下降^[12]。常规治疗之上加用硝酸酯类联合袪苯吡嗪可减轻左心室重构,降低BNP水平^[13]。阿利吉仑,一种肾素抑制剂,也可降低血浆利钠肽的水平。

3 利钠肽在急性心衰患者中的预后作用

3.1 入院时的BNP水平的预后作用

(1)ADHERE研究(14):该研究共纳入48629例因急性失代偿心力衰竭而住院的患者,并根据入院24小时内的BNP测定值(pg/ml)分成4组:Q1(<430),Q2(430-839),Q3(840-1729),Q4(>1729)。在校正了年龄、性别、收缩压、肌酐、脉搏等临床因素后,分析证明了BNP值与住院死亡率有着强烈的直接关系。即Q1(1.9%),Q2(2.8%),Q3(3.8%),Q4(6.0%)($P<0.0001$)。这提示我们急性心力衰竭患者入院时BNP值的增高可以预测住院死亡率的增加^[2]。Harrison与同事们^[15]评估了急诊入院心衰患者的BNP水平与六个月内心衰事件(心源性猝死、再住院率)发生率的关系,他们发现BNP>480pg/mL的患者六个月内的的心衰事件概率是51%,而<230pg/mL的患者心衰事件的概率只有2.5%。因此,入院时的BNP水平可以帮助对急性心衰患者进行危险分层。

3.2 治疗后利钠肽下降程度及水平以及出院时利钠肽水平的预后作用

治疗后利钠肽的下降可能反映了急性心衰患者心脏充盈压的降低。Kazanegra及同事^[16]发现治疗后BNP水平下降与肺小动脉楔压下降平行。Knebel等人发现^[17]NT-proBNP有着相似的情况,而且他们还发现心脏充盈压没有明显下降的患者NT-proBNP的水平没有明显降低。Cioffi^[18]及同事发现治疗后利钠肽的下降并不一定意味着心脏充盈压的下降,但意味着不良事件的减少。

Genis^[19]等人发现住院出现并发症的患者治疗7天NT-proBNP的下降程度小于15%,而相对于那些幸存下来的患者,他们住院治疗7天的NT-proBNP的下降程度至少为50%。Logeart^[20]与同事们发现出院前的BNP水平是一项强有力的、独立的死亡及再住院预测因子,预测能力强过心脏彩超。他们还发现出院时的BNP水平低于350pg/mL的患者长期预后最好。Bettencourt^[21]发现入院时NT-proBNP大于6779pg/mL预测了再住院及死亡危险的趋势,而治疗后NT-proBNP大于4137pg/mL更具有预测性,在此基础上每增加1000pg/mL,六个月内死亡或再住院的危险性增加8%($P<0.0001$)。

4 利钠肽在指导急性心衰治疗中所起的作用

标准的治疗急性心衰往往以临床症状的是否缓解、心衰体征的改善、体重的减轻、尿量的增加以及肾功能的改善等作为参考,而这些参考的指标在急性心衰患者中有着较低的敏感性和准确性。以这些指标的改善为参考而出院会导致患者短中

期较高的死亡率及再住院率。过去临床上常常使用简单的指标如肾功能、血压水平及其他变量将急性心衰患者分为低危和高危。而现在利钠肽在用于评价治疗效果、指导出院时间方面越来越被广泛使用。

Valle^[22]等人阐述了住院期间BNP下降程度及速度预测预后的价值。他们发现BNP快速降至<250pg/mL意味着病情稳定,出院安全性高。该研究收入186名急性心衰患者,所有患者住院期间接受连续的BNP测定,治疗的目标是尽可能将BNP降至<250pg/mL。结果显示出院时BNP<250pg/mL的患者六个月的不良事件发生率为16%,而>250pg/mL组的患者不良事件发生率为78%。

Bettencourt^[21]等人进行了急性心衰患者出院时NT-proBNP水平与预后关系的分析。该研究纳入182名急性心衰患者。根据他们出院时NT-proBNP下降程度将他们分为三组:下降程度大于等于30%组,增加程度大于等于30%组,以及介入两组之间组。结果显示第三组心源性死亡或因心衰加重再住院率是第一组的两倍多。

Cournot^[23]等人发现出院前及住院期间BNP变化程度是预后的重要标记物。他们认为最佳切点为出院前BNP360pg/mL和住院期间BNP下降50%,出院前BNP>360pg/mL和住院期间BNP下降程度小于50%者不良事件发生率最高。而最低者为同时满足出院前BNP<360pg/mL和住院期间BNP下降>50%者。

5 利钠肽指导的急性心衰处置流程(图1)

既往急性心衰治疗往往是基于临床目标,而不是生物标志物。如今应将生物标志物特别是利钠肽纳入急性心衰处置流程。应努力使心衰治疗的临床目标及利钠肽下降程度大于30%同时满足,以期使患者不良事件发生率最小化,从而使治疗最优化。如果治疗情况下利钠肽下降程度未达到30%或上升,这可能意味着治疗程度不够,出院后不良事件发生率高,出院应该被推迟,建议继续住院治疗。如果利钠肽入院时数值不详,可以出院时BNP<350pg/mL或NT-proBNP<4000pg/mL为合理的出院目标。

6 小结

利钠肽在急性心力衰竭预后评估及指导治疗中起到了重要的作用,但还需大规模、多中心、随机对照试验验证个体化治疗目标。毋庸置疑,在心衰治疗方法及预后评估越来越复杂化的趋势下,利钠肽的作用将会不断被发现,不断被完善。

参考文献(References)

- [1] Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JMO, et al. Executive summary: HF-SA 2006 comprehensive heart failure practice guideline[J]. J Card Fail, 2006, 12:10-38
- [2] 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: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines [J]. Circulation, 2005, 112:e154-e235
- [3] 顾东风,黄广勇,何江等.中国心力衰竭流行病学调查及其患病率

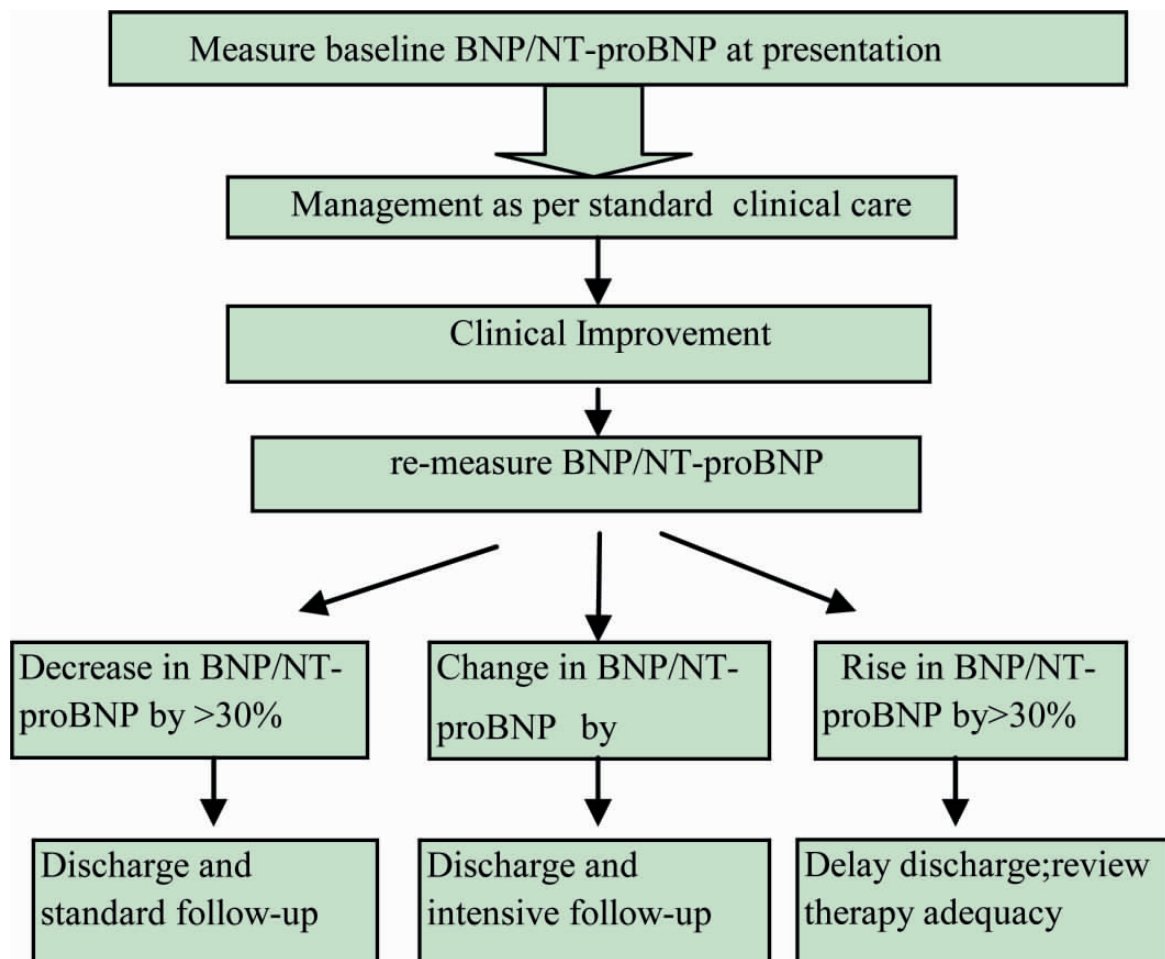


图 1 利钠肽指导的急性心衰处置流程

Fig.1 A suggested algorithm for natriuretic peptide-based management of the inpatient with acutely destabilized heart failure.

[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(1):3-6

Gu Dong-feng, Huang Guang-yong, He Jiang, et al. Investigation of prevalence and distributing feature of chronic heart failure in Chinese adult population [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2003,31: (1) 3-6

[4] Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for or heart failure: derivation and validation of a clinical model [J]. J Am Med Assoc, 2003, 290:2581-2587

[5] Mohammed AA, Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide guided heart failure management [J]. Curr Clin Pharmacol, 2009, 4:87-94

[6] Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care [J]. Lancet, 1997, 350:1347-1351

[7] Braunwald E. Biomarkers in heart failure [J]. NEJM, 2008, 358:2148-2159

[8] Baggish AL, Kimmenade RR, Januzzi JL. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute heart failure [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(suppl):49-55

[9] Braunschweig F, Fahrleitner-Pammer A, Mangiavacchi M, et al. Correlation between serial measurements of N-terminal pro brain natriuretic peptide and ambulatory cardiac filling pressures in outpatients with chronic heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2006, 8:797-803

[10] Troughton RW, Richards AM. Outpatient monitoring and treatment

of chronic heart failure guided by amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide measurement [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(suppl):72A-75A

[11] Davis ME, Richards AM, Nicholls MG, et al. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure [J]. Circulation, 2006, 113:977-985

[12] Fitzgerald RL, Cremo R, Gardetto N, et al. Effect of nesiritide on combination with standard therapy on serum concentrations of natriuretic peptides in patients admitted for decompensated congestive heart failure [J]. Am Heart J, 2005, 150:471-477

[13] Cohn JN, Tam SW, Anand IS, et al. Isosorbide dinitrate and hydralazine in a fixed-dose combination produces further regression of left ventricular remodeling in a well-treated black population with heart failure: results from A-HeFT [J]. J Card Fail, 2007, 13:331-339

[14] Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. A-DHERE Scientific Advisory Committee Investigators (2007) Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49:1943-1950

[15] Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea [J]. Ann Emerg Med, 2002, 39:131-138

(下转第 5159 页)

thrombolysis[J]. Stroke, 2006, 37(5): 1205-1211

- [13] 何红,甄静,张之福,等.急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平及临床意义[J].中国误诊学杂志,2009,9(10): 2279-2280
He Hong, Zhen Jing, Zhang Zhi-fu, et al. Plasma Homocysteine Level in Patients with Acute Cerebral Infarction and Its Clinical Significance [J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2009,9 (10): 2279-2280
- [14] 郭舜源,于民,陈桂花.血浆同型半胱氨酸与脑卒中的关系[J].中国临床神经科学,2006,14(3): 285-288.
Guo Shun-yuan, Yu Min, Chen Gui-hua. A Relationship Between Plasma Homocysteine Levels and Stroke [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosciences, 2006, 14(3): 285-288
- [15] 赵继来,程庆璋.老年急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化的关系[J].临床神经病学杂志,2009,22(1): 30-32
Zhao Ji-lai, Cheng Qing-zhang. Relationship between plasma homocysteine level and carotid atherosclerosis in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Clinical Neurology, 2009, 22 (1): 30-32
- [16] 卢宏艳.同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化在脑梗死检测中的临床意义[J].中国误诊学杂志,2009,9(19): 4569-4570
Lu Hong-yan. Clinical Significance of Homocysteine and Carotid Atherosclerosis in Detection in Cerebral Infarction [J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2009, 9(19): 4569-4570
-
- (上接第 5200 页)
- [16] Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study [J]. J Card Fail, 2001,7 (1):21-29
- [17] Knebel F, Schimke I, Plite K, et al. NT-proBNP in acute heart failure :correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation[J]. J Card Fail, 2005, 11(Suppl 5):38-41
- [18] Cioffi G, Tarantini L, Stefanelli C, et al. Changes in plasma N-terminal proBNP levels and ventricular filling pressures during intensive unloading therapy in elderly with decompensated congestive heart failure and preserved left ventricular systolic function[J]. J Card Fail, 2006, 12(8):608-615
- [19] Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction[J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(3):301-308
- [20] Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischage B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(4): 635-641
- [21] Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A (2004) N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients [J]. Circulation, 2004,110:2168-2174
- [22] Valle R, Aspromonte N, Giovannozzo P (2008) B-Type natriuretic peptide-guided treatment for predicting outcome in patients hospitalized in sub-intensive care unit with acute HF [J]. J Card Fail, 2008,14: 219-224
- [23] Cournot M, Mourre F, Castel F, Ferrière J, Destrac S (2008) Optimization of the use of B-type natriuretic peptide levels for risk stratification at discharge in elderly patients with decompensated heart failure[J]. Am Heart J, 2008, 155:986-991