

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.23.051

BNP 及 NT-proBNP 与 2 型糖尿病关系的研究进展

何瑜媛¹ 刘永铭^{1△} 张玉荣² 李云霞¹ 贺博¹

(1 兰州大学第一临床医学院 甘肃 兰州 730000; 2 甘肃省人民医院 甘肃 兰州 730000)

摘要: BNP 及 NT-proBNP 是诊断心衰的重要指标。近年来 BNP 及 NT-proBNP 与 2 型糖尿病关系的研究有了新的进展。我们收集近年来国内外关于 2 型糖尿病中 BNP 及 NT-proBNP 的相关文献并进行研究。结果显示 2 型糖尿病合并冠心病、高血压、糖尿病肾病患者 BNP 或 NT-proBNP 有升高趋势。单纯 2 型糖尿病及糖尿病视网膜病变患者以及低血糖患者 BNP 或 NT-proBNP 差异无统计学意义。高血压、年龄、性别、体重指数、肾功能及心脏结构功能改变是 2 型糖尿病患者 BNP 及 NT-proBNP 的影响因素。降糖药物对 2 型糖尿病患者 BNP 及 NT-proBNP 水平的研究尚少, 糖尿病病程、FPG 以及 HbA1c 对 BNP 及 NT-proBNP 的影响尚存在争议。BNP 及 NT-proBNP 升高对 2 型糖尿病合并冠心病、高血压、糖尿病肾病患者病情评估, 预后判断及诊治具有非常重要的意义。降糖药物、糖尿病病程、FPG 以及 HbA1c 对 BNP 及 NT-proBNP 的影响需要进一步研究。

关键词: BNP; NT-proBNP; 2 型糖尿病; 影响因素

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)23-4586-03

Research Progress of BNP and NT-proBNP with Type 2 Diabetes Mellitus

HE Yu-yuan¹, LIU Yong-ming^{1△}, ZHANG Yu-rong², LI Yun-xia¹, HE Bo¹

(1 The First Affiliated Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000, China;

2 Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu, 730000, China)

ABSTRACT: BNP and NT-proBNP are important indicators for the diagnosis of heart failure. In recent years, the research on the relationship between BNP and NT-proBNP and type 2 diabetes have made new progress. We have collected and made research on the literatures at home and abroad with respect to BNP and NT-proBNP in the type 2 diabetes in recent years. The results show that BNP and NT-proBNP tended to increase in type 2 diabetes patients with coronary heart disease, hypertension, or diabetic nephropathy. The patients of simplex type 2 diabetes, diabetic retinopathy, and hypoglycemia have no significant difference in BNP or NT-proBNP. Hypertension, age, gender, BMI, renal function and cardiac structure and function changes were influencing factors of BNP and NT-proBNP of type 2 diabetes patients. There are few studies on hypoglycemic drugs for type 2 diabetes patients with BNP and NT-proBNP levels. It remains controversial that the duration diabetes, FPG and HbA1c had effect on BNP and NT-proBNP levels. The rise of BNP and NT-proBNP have very important significances for condition assessment, prognosis, diagnosis and treatment of patients suffering type 2 diabetes with coronary heart disease, hypertension, diabetic nephropathy. The influences of Hypoglycemic drugs, duration of diabetes, FPG and HbA1c to BNP and NT-proBNP need further study.

Key words: BNP; NT-proBNP; Type 2 diabetes; Influence factors

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)23-4586-03

早在 30 年前 Framingham 研究就发现, 糖尿病患者心力衰竭发生率是普通人群的 2-5 倍, 随后的许多研究进一步证明糖尿病可导致心脏结构和功能损害。BNP 及 NT-proBNP 是心肌细胞的产物, 它与心功能关系密切, 近年来 BNP 及 NT-proBNP 与糖尿病及其并发症的关系有不少研究, 现综述如下。

1 BNP 及 NT-proBNP 的生物学特征

脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)又称之为 B 型利钠肽, 是利钠肽家族成员之一。利钠肽家族在脊椎动物和人类中

由 6 种以上心血管型肽组成, 包括 A 型(ANP), B 型(BNP), C 型(CNP), D 型(DNP)和 V 型(VNP), 和一种肾型肽尿扩张素^[1]。BNP 是由心室肌细胞分泌的能够反映心脏功能的激素类物质, 先是以脑钠肽前体(pro-brain natriuretic peptide, proBNP)的形式存在, 它是由 108 个氨基酸序列组成。心室内压力及心室壁张力增加时, 促进心肌细胞合成并释放 proBNP, 它在活化蛋白酶的作用下, 裂解为 BNP 及 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP), 进入血液循环^[2]。BNP 具有活性, 结构呈环形, 由 32 个氨基酸序列构成, 其半衰期只有 20 分钟。BNP 在常温环境下可稳定约 7 小时, 在 4℃ 的环境下只可稳定约 24 小时。NT-proBNP 是无活性的, 结构呈直线, 由 76 个氨基酸序列组成, 其半衰期为 60-120 分钟, 在常温的环境下, 可稳定约 72 小时, NT-proBNP 水平不受体位、日常活动等因素的影响, 也不存在昼夜波动, 具有良好的重复性, 易于监测。BNP 及 NT-proBNP 主要通

作者简介: 何瑜媛(1987-), 女, 硕士研究生, 医师, 研究方向: 老年 2 型糖尿病, E-mail: qfqsjq@163.com

△通讯作者: 刘永铭, 男, 教授, 研究方向: 老年医学, E-mail: card-tonm@263.net

(收稿日期: 2013-07-29 接受日期: 2013-08-25)

过肝肾清除^[3]。BNP 有利尿,排钠,扩张血管的作用,同时还能抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,除此之外,BNP 还有抗心肌纤维化效应^[4]。血浆 BNP、NT-proBNP 浓度与心室容积和压力负荷正相关,目前已成为心力衰竭的临床诊断指标^[5],也可用于心力衰竭患者危险分层,心力衰竭的疗效观察、预后评估以及心外科手术治术前、术中、术后的监测^[6]。

2 BNP 及 NT-proBNP 与 2 型糖尿病血糖控制水平的关系

动物实验发现血糖值大于 16.0 mmol/L 的时候,心室肌内 BNP 的 mRNA 的表达有明显的增高^[7],但临床研究并没有进一步证实血糖对 BNP 的影响。Leosdottir^[8]等人研究 60 岁以上的 2 型糖尿病患者空腹血浆葡萄糖(FPG)值与 NT-proBNP 的浓度的关系,结果显示其无相关性,患者空腹血浆葡萄糖升高但 NT-proBNP 浓度并不增高。Isotani^[9]等人的研究发现 2 型糖尿病患者 BNP 与 HbA1c 存在负性相关,可能由高糖渗透性利尿引起 BNP 排泄增加所致。Andersen^[10]发现低血糖也不影响 NT-proBNP 水平。虽然 2 型糖尿病并发冠心病患者血中 BNP 水平明显高于单纯 2 型糖尿病患者,但当心血管病的影响除外后 2 型糖尿病组血清 BNP 水平与正常对照组无差异($P>0.05$)^[11]。糖尿病病程对 BNP 及 NT-proBNP 的影响的研究较少。

3 BNP 及 NT-proBNP 与 2 型糖尿病并发症的关系

3.1 BNP 及 NT-proBNP 与 2 型糖尿病大血管并发症

动脉硬化主要侵犯主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉和肢体外周动脉等,会引起冠状动脉粥样硬化性心脏病、出血性或者缺血性脑血管病、肾动脉硬化症、肢体动脉硬化症等。Igarashi^[12]等人在 2 型糖尿病合并冠心病的研究中发现,当 2 型糖尿病患者并发急性冠脉事件时,患者血浆 BNP 浓度呈显著升高。可能是因为糖尿病引起的冠脉病变范围较广泛,比较弥散,血管侧支循环代偿不足,对患者心功能影响较大,而且心脏激素系统被激活,心室肌细胞分泌并释放大量的 BNP 入血所致。

3.2 BNP 及 NT-proBNP 与 2 型糖尿病微血管并发症

糖尿病微血管病变的典型改变是微循环障碍和微血管基底膜增厚,主要表现在肾脏、心肌组织和视网膜。糖尿病肾病患者心血管疾病发病率和死亡率的风险较非糖尿病肾病患者明显增加。Tarnow^[13]等对患有糖尿病肾病的 198 名患者的研究中发现糖尿病肾病患者体内 BNP 浓度明显升高,认为 2 型糖尿病肾病患者在无明显心脏收缩舒张功能障碍时,BNP 可以作为心血管疾病死亡率和患者总体死亡率的重要预测因子。同样的 Yano^[14]和 Siebenhofer^[15]等的报道指出 2 型糖尿病患者血浆 BNP 水平与糖尿病肾病的进展相关,有大量蛋白尿的糖尿病患者血浆 BNP 明显高于微量蛋白尿及正常蛋白尿的患者。肾功能衰竭的 2 型糖尿病患者血浆 BNP 水平明显高于肾功能正常的 2 型糖尿病患者^[16]。Taylor^[16]等人的研究指出肾功能对血液内 NT-proBNP 和 BNP 的浓度有重要影响。

糖尿病患者发病初就存在心脏结构和功能(主要是舒张功能)改变^[17]。2 型糖尿病患者 BNP 及 NT-proBNP 升高与心脏结构与功能改变相关^[18]。国内侯亚丽等^[19]发现糖尿病患者室间隔、左室后壁增厚,左室向心性重塑或肥厚,左房增大,心功能变化主要表现为左室舒张功能减退,随着白蛋白尿的出现,舒张功

能减退更为显著。糖尿病患者心肌内存在弥漫性心室壁内微小血管病变,而冠状动脉可正常。心脏微血管病变和心肌代谢紊乱可引起心肌细胞坏死、功能受损,致使糖尿病患者无明显的冠状动脉及瓣膜病变、先天性心脏病、高血压及酗酒的情况下发生心功能损害。高血糖激活局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),导致心肌细胞坏死和纤维化。长期高血糖导致心肌细胞纤维化及瘢痕形成^[20]。高血糖环境会在短时间内直接引起正常的心肌细胞发生舒张期延长以及心肌细胞收缩力下降^[21]。糖尿病视网膜病变是糖尿病微血管病变之一,Asakawa 等^[22]发现血浆 BNP 水平在伴或不伴视网膜病变的 2 型糖尿病患者中无明显差异,并且 BNP 与糖尿病视网膜病变无相关性。

4 BNP 及 NT-proBNP 与 2 型糖尿病患者肥胖、高血压等心血管危险因素的关系

2 型糖尿病易合并肥胖、高血压、脂质代谢紊乱等冠心病危险因素。糖尿病合并高血压患者的血浆 BNP 及 NT-proBNP 水平明显升高,而且发现 NT-proBNP 可用于对糖尿病合并高血压患者的预后评估^[23]。当 NT-proBNP 在这类高危人群中发现升高时,应积极寻找导致 NT-proBNP 升高的心血管方面的因素,并采取恰当有效的治疗措施。对非心脏因素,如年龄、性别和体脂含量等对 NT-proBNP 水平也有重要的影响。研究显示 NT-proBNP 与年龄呈正性相关性,NT-proBNP 的水平会随年龄的增加而逐渐升高^[24,25]。因此,在分析 NT-proBNP 变化的原因及确定临床参考值时一定要考虑年龄的影响。研究发现性别是影响血浆 NT-proBNP 水平的因素之一,健康女性 NT-proBNP 较健康男性高,差异有统计学意义,进一步研究发现游离睾酮和 NT-proBNP 间存在强烈的负相关^[26]。Isotani^[9]等研究发现肥胖人群 BNP 及 NT-proBNP 水平低于非肥胖人群,体重指数与 BNP 及 NT-proBNP 呈负相关,可能与脂肪细胞中存在利钠肽清除受体有关。在糖尿病患者中,若肥胖者与非肥胖者的 NT-proBNP 水平一样时,应该注意肥胖者发生心脑血管意外及并发症的几率会更高。

5 BNP 及 NT-proBNP 与降糖治疗的关系

Dorkhan 比较吡格列酮与甘精胰岛素对 2 型糖尿病患者心脏结构和功能的影响^[27]时发现,治疗 26 周后,糖化血红蛋白、体重两组之间没有差异,吡格列酮组高密度脂蛋白显著增加,BNP 水平也有增加,但组间差异无统计学意义。Kemal 的研究中^[28],分别使用罗格列酮和二甲双胍治疗 2 型糖尿病,治疗后患者血浆 BNP 略有增加,但没有统计学意义($P>0.05$)。Sambanis 使用磺脲类、二甲双胍及吡格列酮三联治疗 2 型糖尿病的^[29],结果显示 39% 的患者 NT-proBNP 水平有所升高,但没有统计学意义($P>0.05$),患者的超声心动图参数并没有改变,也没有心功能衰竭的症状或体征。但目前降糖治疗对 BNP 及 NT-proBNP 影响的研究还比较少。

综上所述,2 型糖尿病合并冠心病、高血压、糖尿病肾病患者血浆中 BNP 或 NT-proBNP 均可升高。NT-proBNP 水平与心脏结构和功能改变相关,并且受年龄、性别、体重指数及肾功能的影响。血糖以及降糖治疗对 BNP 及 NT-proBNP 的影响还需

进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Ondrej Lisy, Brenda K. Huntley, Daniel J. McCormick, et al. Design, synthesis, and actions of a novel chimeric natriuretic peptide: CD-NP [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2008, 52 (1): 60-68
- [2] Gunning M, Ballermann BJ, Silva P, et al. Brain natriuretic peptide: interaction with renal ANP system[J]. American Journal of Physiology -Renal Physiology, 1990, 258(3): F467-F472
- [3] Richards AM, Crozier IG, Yandle TG, et al. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease[J]. British heart journal, 1993, 69(5): 414-417
- [4] Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000, 97(8): 4239-4244
- [5] Januzzi, JL, The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: Review of available data and recommendations for use [J]. Archives of cardiovascular diseases, 2012, 105(1): 40-50
- [6] Fellahi JL, Daccache G, Rubes D, et al. Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European System for Cardiac Operative Risk Evaluation after cardiac surgery [J]. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2011, 25(2): 256-262
- [7] Christoffersen C, Goetze JP, Bartels ED, et al. Chamber-dependent expression of brain natriuretic peptide and its mRNA in normal and diabetic pig heart[J]. Hypertension, 2002, 40(1): 54-60
- [8] Leosdottir M, Willenheimer R, Hall C, et al. Age and gender differences in the association between Nt-proBNP and glucometabolic disturbances[J]. Scandinavian Cardiovascular Journal, 2011, 45(5): 294-300
- [9] Isotani H, Kameoka K, Sasaki I, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive type 2 diabetic patients without cardiac disease [J]. Diabetes Care, 2000, 23(6): 859-860
- [10] Due-Andersen R., Pedersen-Bjergaard U., Høi-Hansen T., et al. NT-pro-BNP during hypoglycemia and hypoxemia in normal subjects: impact of renin-angiotensin system activity [J]. Journal of Applied Physiology, 2008, 104(4): 1080-1085
- [11] Peng Q, Hu W, Hai SU, et al. Levels of B-type natriuretic peptide in chronic heart failure patients with and without diabetes mellitus[J]. Experimental and therapeutic medicine, 2013, 5(1): 229
- [12] Igarashi M, Jimbu Y, Hirata A, et al. Characterization of plasma brain natriuretic peptide level in patients with type 2 diabetes[J]. Endocrine journal, 2005, 52(3): 353
- [13] Tarnow L, Hildebrandt P, Hansen BV, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an independent predictor of mortality in diabetic nephropathy[J]. Diabetologia, 2005, 48(1): 149-155
- [14] Yano Y, Katsuki A, Gabazza EC, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999, 84(7): 2353-2356
- [15] Siebenhofer A, Ng LL, Plank J, et al. Plasma N terminal pro brain natriuretic peptide in Type 1 diabetic patients with and without diabetic nephropathy[J]. Diabetic medicine, 2003, 20(7): 535-539
- [16] Taylor JA, Christenson RH, Rao K, et al. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures [J]. American heart journal, 2006, 152(6): 1071-1076
- [17] Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease [J]. European journal of heart failure, 2010, 12(5): 454-461
- [18] Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes[J]. Diabetes Care, 2003, 26(7): 2081-2087
- [19] 侯亚利,刘永铭,马苏美,等. 2型糖尿病患者心脏功能变化的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(011): 834-837
- [19] Hou Ya-li, Liu Yong-ming, Ma Su-mei, et al. Changes of heart function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chin J Diabetes, 2011, 19(011): 834-837
- [20] Liu JW, Liu D, Cui KZ, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2012, 427(3): 441-443
- [21] Ren J, Davidoff A, Diabetes rapidly induces contractile dysfunctions in isolated ventricular myocytes [J]. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1997, 272(1): H148-H158
- [22] Asakawa H, Fukui T, Tokunaga K, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive Type 2 diabetic patients without cardiac disease and macroalbuminuria [J]. Journal of Diabetes and its Complications, 2002, 16(3): 209-213
- [23] Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome[J]. Hypertension, 2005, 46(4): 660-666
- [24] Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population [J]. Heart, 2003, 89(7): 745-751
- [25] Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, et al. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP [J]. European journal of heart failure, 2005, 7(1): 81-86
- [26] Lemos de JA, Auchus RJ, McGuire DK, et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2007, 49(1): 109-116
- [27] Dorkhan M, Dencker M, Stagmo M, et al. Effect of pioglitazone versus insulin glargine on cardiac size, function, and measures of fluid retention in patients with type 2 diabetes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2009, 8(15): 15
- [28] Tü rkmen Kemal Y, Gü vner Demirag N, Yildirim A, et al. Effects of rosiglitazone on plasma brain natriuretic peptide levels and myocardial performance index in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Acta diabetologica, 2007, 44(3): 149-156
- [29] Sambanis C, Tziomalos K, Kountana E, et al. Effect of pioglitazone on heart function and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels of patients with type 2 diabetes [J]. Acta diabetologica, 2008, 45(1): 23-30