

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.07.025

血清 B 型脑钠肽、糖类抗原 125 及甲状腺激素水平与慢性心力衰竭患者心功能的相关性研究 *

包秋红¹ 杜海燕^{2△} 贾海玉¹ 张 勇¹ 皇甫卫忠²

(1 内蒙古医科大学附属医院干部保健病房 内蒙古 呼和浩特 010050;

2 内蒙古医科大学附属医院老年病科 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要 目的:探究慢性心力衰竭(CHF)患者血清 B 型脑钠肽(BNP)、糖类抗原 125(CA125)和甲状腺激素(TH)水平与心功能的相关性。**方法:**选取 2015 年 12 月-2017 年 12 月我院收治的 120 例 CHF 患者作为本次研究的对象,患者的心功能分级状况为纽约心脏病协会(NYHA) I / II 级 51 例、NYHA III 级 39 例、NYHA IV 级 30 例,另选取同期在我院接受体检的健康志愿者 40 例作为对照组。检测所有研究对象的血清 BNP、CA125 和 TH 水平,并分析其与患者左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)间的关系。**结果:**不同心功能分级患者血清 BNP、CA125 水平均显著高于对照组,且 BNP、CA125 水平随 NYHA 分级升高而逐渐升高($P < 0.05$)。NYHA III 级、NYHA IV 级患者的血清 T3 水平显著低于对照组,且 T3 水平随 NYHA 分级升高而逐渐降低,各组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 分析结果显示,CHF 患者血清 BNP、CA125 水平与 LVEF 呈负相关($P < 0.05$),而与 LVEDD 呈正相关($P < 0.05$);血清 T3 水平与 LVEF 呈正相关($P < 0.05$),与 LVEDD 呈负相关($P < 0.05$)。**结论:**CHF 患者血清 BNP、CA125 及 T3 水平均与心功能存在密切联系,三者联合检测对 CHF 的临床诊断与病情判断有重要价值。

关键词:慢性心力衰竭;B 型脑钠肽;糖类抗原 125;甲状腺激素;心功能

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)07-1313-04

Correlation of Serum brain Natriuretic Peptide, Carbohydrate Antigen 125 and Thyroid Hormone Levels with Cardiac Function in Patients with Chronic Heart Failure*

BAO Qiu-hong¹, DU Hai-yar^{2△}, JIA Hai-yu¹, ZHANG Yong¹, HUANGFu Wei-zhong²

(1 Cadre Health Care Ward, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China;

2 Department of Geriatrics, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum levels of brain natriuretic peptide (BNP), carbohydrate antigen 125 (CA125), thyroid hormone (TH) and cardiac function in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods:** A total of 120 patients with CHF, who were treated in Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from December 2015 to December 2017, were selected as the subjects. The cardiac function grading of the patients was New York Heart Association (NYHA) I/II with 51 cases; NYHA III with 39 cases, NYHA IV with 30 cases. Another 40 healthy volunteers, who were received physical examination in this hospital during the same period, were selected as control group. The levels of serum BNP, CA125 and TH were measured in all subjects, and their relationship with left ventricular ejection fraction(LVEF) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) was analyzed. **Results:** The levels of serum BNP and CA125 in the patients with different cardiac functions were significantly higher than those in the control group, and the levels of BNP and CA125 were increased with the increasing of NYHA grading ($P < 0.05$). The level of serum T3 in the patients with NYHA III and NYHA IV was significantly lower than that in the control group, and level of T3 was gradually decreased with the increasing of NYHA grading, the difference was statistically significant among all groups ($P < 0.05$). Pearson analysis showed that levels of serum BNP and CA125 were negatively correlated with LVEF($P < 0.05$), and there were positively correlated with LVEDD ($P < 0.05$). The level of serum T3 was positively correlated with LVEF($P < 0.05$), and there was negatively correlated with LVEDD ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum BNP, CA125 and T3 levels in the patients with CHF are closely related to cardiac function, and the combined detection of the three elements has great value in the clinical diagnosis and condition judgement of CHF.

Key words: Chronic heart failure; Brain natriuretic peptide; Carbohydrate antigen 125; Thyroid hormone; Cardiac function

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

Article ID: 1673-6273(2019)07-1313-04

* 基金项目:内蒙古自治区卫生厅医疗卫生科研计划项目(2013264)

作者简介:包秋红(1982-),女,硕士,副主任医师,从事心血管内科学相关疾病的研究,E-mail:byacyj@163.com

△通讯作者:杜海燕(1979-),女,硕士,副主任医师,从事心血管内科学相关疾病的研究,E-mail:ymvolu@163.com

(收稿日期:2018-09-26 接受日期:2018-10-20)

前言

慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CHF)是临床上常见的一种因心功能严重受损而导致的临床综合征,其临床特征主要为心功能不全、外周血流分布异常和神经内分泌激活,本质则是心肌重塑^[1-3]。大部分的心血管疾病发展至最后均会形成 CHF。近年来,我国老龄化趋势的加快促使 CHF 发病率的升高^[4],严重影响了患者的生存质量。CHF 的死亡率较高,尽早发现、诊断并治疗对避免病情的进一步恶化、降低病死率具有重要意义^[5,6]。近期研究发现^[7,8],神经内分泌系统过度激活是引起 CHF 的主要原因,而被刺激的心肌细胞会大量释放 B 型脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)和血清糖类抗原 125(Carbohydrate antigen 125, CA125),这二者的水平变化与患者病情的严重程度可能存在一定联系。甲状腺激素(Thyroxine, TH)能够有效稳定心血管系统的功能,其中的三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)能够显著减少外周血管阻力,影响患者心功能^[9]。本研究选取 120 例 CHF 患者,探究 BNP、CA125 和 TH 水平与心功能的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 12 月-2017 年 12 月我院收治的 120 例 CHF 患者作为本次研究的对象,纳入标准:①符合中华医学会心血管病学分会有关 CHF 的相关诊断标准^[10];②年龄≥60 岁;③患者及家属均对研究知情,并签署知情同意书。排除标准:①存在甲状腺功能障碍等内分泌疾病者;②合并肝肾功能障碍、恶性肿瘤等疾病者;③服用影响甲状腺素分泌药物者;④存在精神疾病者。120 例患者中,男 69 例,女 51 例,年龄 62~81 岁,平均(70.31±5.26)岁;心功能分级:纽约心脏病协会(NYHA)I/II 级 51 例、NYHAIII 级 39 例、NYHAIV 级 30 例;合并基础疾病:肺心病 39 例,冠心病 44 例,高血压 51 例,高血脂 49 例,糖尿

病 34 例。另选取同期在我院体检的健康志愿者 40 例作为对照组,男 24 例,女 16 例,年龄 63~80 岁,平均(69.49±5.71)岁。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可行组间对比。本研究经我院伦理委员会批准进行。

1.2 检测方法

于入院次日清晨采集患者空腹状态下外周肘静脉血 5 mL,经 3000 r/min 离心 10 min 后分离上清液,置于 -35℃ 冰箱贮存待测。采用免疫荧光法测定血清 BNP 水平,试剂盒由上海沪震实业有限公司提供;采用酶联免疫吸附法测定血清 CA125 水平,试剂盒由美国雅培公司提供;采用免疫发光法测定血清 TH 水平,包括 T3、甲状腺素(T4)和促甲状腺素(TSH)水平,试剂盒上海钰博生物科技有限公司提供。上述检测操作过程均严格按照试剂盒配套说明书进行。入院后,使用飞利浦心电 IE30 型超声心动图仪测量并计算患者的左室舒张末内径(LVEDD)和左心室射血分数(LVEF)。

1.3 观察指标

比较不同 NYHA 分级的 CHF 患者和对照组血清 BNP、CA125 和 T3、T4、TSH 水平以及 LVEF、LVEDD,并分析 CHF 患者血清 BNP、CA125 和 T3 与 LVEF、LVEDD 的相关性。

1.4 统计学方法

使用 SPSS18.0 统计学软件计算相关数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验,计数资料采用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验,变量间相关性采用 Pearson 相关系数检验,若 $P<0.05$,则差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 BNP 和 CA125 水平比较

不同心功能分级患者的血清 BNP、CA125 水平均显著高于对照组($P<0.05$);且 BNP、CA125 水平均随 NYHA 分级升高而逐渐升高,各组间比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 BNP、CA125 水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum BNP and CA125 levels in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	BNP(pg/mL)	CA125(U/mL)
NYHA I/II group	51	242.82±61.83*	17.91±10.83*
NYHAIII group	39	502.78±64.92*#	48.29±13.94*#
NYHAIV group	30	1005.35±103.32*#△	94.28±20.46*#△
Control group	40	63.92±13.34	3.89±2.13
F	-	53.238	19.391
P	-	0.000	0.000

Note: compared with the control group, * $P<0.05$, compared with NYHA I/II group, # $P<0.05$, compared with NYHA III group, △ $P<0.05$.

2.2 各组血清 TH 水平和心功能情况比较

各组间 T4、TSH 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); NYHAIII 级组、NYHAIV 级组患者的血清 T3 水平显著低于对照组和 NYHA I/II 级组,且 T3 水平随 NYHA 分级升高而逐渐降低,各组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。不同心功能分级患者的 LVEF、LVEDD 与对照组比较均有统计学差异($P<0.05$),且心功能越差, LVEF 越低、LVEDD 越高,各组间比

较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 CHF 患者血清 BNP、CA125 和 T3 与 LVEF、LVEDD 的相关性分析

Pearson 相关性分析显示,CHF 患者血清 BNP、CA125 水平与 LVEF 呈负相关($P<0.05$),与 LVEDD 呈正相关($P<0.05$);血清 T3 水平与 LVEF 呈正相关($P<0.05$),与 LVEDD 呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 2 各组血清 TH 水平和心功能情况比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum TH level and cardiac function in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	T3(nmol/L)	T4(nmol/L)	TSH(MIU/L)	LVEF(%)	LVEDD(mm)
NYHA I/II group	51	1.89± 0.32	129.20± 27.48	2.19± 1.37	51.28± 6.27*	49.21± 7.32*
NYHA III group	39	1.46± 0.46* [#]	126.83± 25.93	2.34± 1.64	42.83± 5.80* [#]	58.24± 9.83* [#]
NYHA IV group	30	1.01± 0.28* ^{#△}	124.29± 22.10	2.45± 1.86	35.92± 5.19* ^{#△}	63.38± 10.02* ^{#△}
Control group	40	1.91± 0.23	129.82± 18.23	1.98± 1.02	61.93± 3.93	44.93± 6.39
F	-	5.292	1.983	1.172	10.348	9.291
P	-	0.013	0.268	0.292	0.000	0.000

Note: compared with the control group, *P<0.05, compared with NYHA I/II group, [#]P<0.05, compared with NYHA III group, [△]P<0.05.

表 3 血清 BNP、CA125 和 T3 与 LVEF、LVEDD 的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of serum BNP, CA125, T3 with LVEF and LVEDD

Variables	LVEF		LVEDD	
	r	P	r	P
BNP	-0.474	0.000	0.293	0.021
CA125	-0.528	0.000	0.482	0.000
T3	0.372	0.006	-0.269	0.032

3 讨论

CHF 属于临床常见的心脏疾病,一般出现在各种心血管疾病的终末期,一旦发病可出现呼吸困难、肺水肿、下肢水肿等症状,死亡率高,心源性猝死是其主要致死原因^[11,12]。然而,CHF 由于早期并无显著临床特征,多数患者往往无法被有效确诊,因此尽早确诊并采取措施进行干预对缓解病情的进一步发展具有重要意义,但目前常用的超声心动图、心电图等诊断手段灵敏度不高,故临床急需一种更为准确、简便的方法判断患者疾病程度^[13,14]。

BNP 是由心肌细胞释放的包含有 32 个氨基酸的多肽类神经激素,具有扩张血管、利钠、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统等作用,其水平与心室扩张容积以及心室压力负荷具有密切的联系,通常在心室容积扩张、外周压力负荷增大时含量激增,可以反映心室功能的状况^[15,16]。有研究表明^[17],BNP 是评价 CHF 疗效的重要指标,其水平不仅能够反映患者的心功能情况,更与患者预后存在一定联系。本研究结果显示,BNP 水平随 NYHA 分级升高而增加,其水平与 LVEF 呈负相关,与 LVEDD 呈正相关。CHF 患者存在全身性的神经、体液调节障碍,且常伴有交感神经激活、血管紧张素 II 水平上升等特征,血清 BNP 的释放会随着病情程度的加重、左心室功能的降低而显著升高^[18,19]。有文献显示^[20],在 CHF 早期时 BNP 水平已显著升高,因此早期对其进行监测在病情的恶化预防方面有重要意义。CA125 是存在于多种恶性肿瘤中的糖蛋白抗原,早期应用于卵巢癌的确诊以及预后评价^[21],而随着研究的深入,该物质与其他多种癌症以及 CHF 的关系逐渐被揭示^[22,23]。CHF 患者由于神经内分泌系统被激活以及血流动力学的变化,血液中某些标志物也会随之发生改变,其中就包括了 CA125^[24]。有学者曾发现^[25],在对 CHF 患者进行心脏移植时,患者血清中会出现 CA125 升高的现象,认为 CA125 水平的变化与心功能不全程度可能有一定联系。本研究显示,CA125 水平随 NYHA 分级升

高而增加,其水平与 LVEF 呈负相关,与 LVEDD 呈正相关。

目前的研究表明^[26,27],CHF 患者的心脏重构主要为心肌细胞转变为胚胎型,在这一过程中,原癌基因可能会因表达异常而激活胚胎型心肌细胞中的生长因子,从而促进 CA125 的释放。本研究还表明,CHF 患者血清 T3 水平显著低于对照组,且其水平随 NYHA 分级升高而逐渐降低,同时,其水平与 LVEF 呈正相关,与 LVEDD 呈负相关。CHF 患者血清 T3 水平下降的机制主要包括^[28-30]:① CHF 患者在处于应激状态时血清儿茶酚胺、糖皮质激素分泌量激增,从而抑制了 5'-脱碘酶活性,并引起血清 T3 水平降低;② T3 清除率的异常升高;③ 与 T3 具有高亲和力的甲状腺激素受体的水平显著升高,从而引起了 T3 水平的下降;④ CHF 导致的多种细胞因子如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α 等水平的增高会对 T3 的水平产生显著的抑制效果;⑤ 其他原因所致的 T3 水平的异常下降。

综上所述,CHF 患者血清 BNP、CA125 及 T3 水平均与心功能存在密切联系,患者心功能越差则 BNP、CA125 越高,TH 水平越低。三者联合检测对 CHF 患者的临床诊断与病情判断有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Testa G, Cacciatore F, Bianco A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure[J]. Aging Clin Exp Res, 2017, 29(6): 1157-1164
- [2] Allida SM, Inglis SC, Davidson PM, et al. Thirst in chronic heart failure: a review[J]. J Clin Nurs, 2015, 24(7-8): 916-926
- [3] William V, El Kilany W. Assessment of right ventricular function by echocardiography in patients with chronic heart failure [J]. Egypt Heart J, 2018, 70(3): 173-179
- [4] 孙雪梅,白文伟.慢性心力衰竭诊治的研究进展[J].检验医学与临床, 2016, 13(8): 1139-1141, 1142
- [5] Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure [J]. Am J Cardiol,

- 2015, 115(10): 1428-1434
- [6] Lee MS, Duan L, Clare R, et al. Comparison of Effects of Statin Use on Mortality in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(3): 405-412
- [7] Szczurek W, Szygula-Jurkiewicz B, Zakliczyński M, et al. Prognostic utility of the N terminal prohormone of brain natriuretic peptide and the modified Model for End Stage Liver Disease in patients with end stage heart failure[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018, 128(4): 235-243
- [8] De la Espriella-Juan R, Núñez E, Sanchis J, et al. Carbohydrate Antigen-125 in Heart Failure: An Overlooked Biomarker of Congestion [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(5): 441-442
- [9] Kang MG, Hahm JR, Kim KH, et al. Prognostic value of total triiodothyronine and free thyroxine levels for the heart failure in patients with acute myocardial infarction [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(3): 512-521
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12): 1076-1095
- [11] Giallauria F, Piccioli L, Vitale G, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure: A new challenge for Cardiac Rehabilitation Community[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2018, 88(3): 987
- [12] D'Assante R, Piccioli L, Valente P, et al. Testosterone treatment in chronic heart failure. Review of literature and future perspectives[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2018, 88(3): 976
- [13] Levy P, Tissot C, Horsberg Eriksen B, et al. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the Assessment and Management of Neonatal Heart Failure unrelated to Congenital Heart Disease [J]. *Pediatr Res*, 2018, 84(Suppl 1): 78-88
- [14] Kim IC, Hong GR, Pedrizzetti G, et al. Usefulness of Left Ventricular Vortex Flow Analysis for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure: A Quantitative Vorticity Imaging Study Using Contrast Echocardiography [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(9): 1951-1959
- [15] Hayashi T, Yasuda K, Kimura T, et al. Prognostic Significance of Asymptomatic Brain Natriuretic Peptide Elevation at Nephrology Referral in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. *Am J Nephrol*, 2018, 48(3): 205-213
- [16] Kadri AN, Kaw R, Al-Khadra Y, et al. The role of B-type natriuretic peptide in diagnosing acute decompensated heart failure in chronic kidney disease patients[J]. *Arch Med Sci*, 2018, 14(5): 1003-1009
- [17] Han L, Luo J, Bai S, et al. Combined Assessment of Relaxin and B-Type Natriuretic Peptide Improves Diagnostic Value in Patients With Congestive Heart Failure [J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(5): 480-485
- [18] Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides [J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(1): 13-25
- [19] Kitada S, Kikuchi S, Tsujino T, et al. The prognostic value of brain natriuretic peptide in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction higher than 60%: a sub-analysis of the J-MELOC study[J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(1): 36-45
- [20] Pufulete M, Maishman R, Dabner L, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of serum B-type natriuretic peptide testing and monitoring in patients with heart failure in primary and secondary care: an evidence synthesis, cohort study and cost-effectiveness model[J]. *Health Technol Assess*, 2017, 21(40): 1-150
- [21] Parashkevova A, Sehoul J, Richter R, et al. Preoperative CA-125 Value as a Predictive Factor for Postoperative Outcome in First Relapse of Platinum-sensitive Serous Ovarian Cancer [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(8): 4865-4870
- [22] Xu HX, Li S, Wu CT, et al. Postoperative serum CA19-9, CEA and CA125 predicts the response to adjuvant chemoradiotherapy following radical resection in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Pancreatol*, 2018, 18(6): 671-677
- [23] Pachó C, Domingo M, Núñez R, et al. Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients[J]. *BMC Geriatr*, 2018, 18(1): 109
- [24] 付爽, 高旋, 杨雪松, 等. 地高辛对老年慢性心衰患者血清 CA125, BNP 及 MMP-9 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(12): 2323-2326
- [25] Becerra-Muñoz VM, Sobrino-Márquez JM, Rangel-Sousa D, et al. Long-term prognostic role of CA-125 in noncongestive patients undergoing a cardiac transplantation [J]. *Biomark Med*, 2017, 11(3): 239-243
- [26] D'Aloia A, Vizzardi E, Metra M. Can Carbohydrate Antigen-125 Be a New Biomarker to Guide Heart Failure Treatment: The CHANCE-HF Trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(11): 844-846
- [27] Kaya H, Zorlu A, Yucel H, et al. Higher cancer antigen 125 level is associated with the presence of permanent atrial fibrillation in systolic heart failure patients[J]. *Acta Cardiol*, 2016, 71(1): 61-66
- [28] Frączek MM, Gackowski A, Przybylik-Mazurek E, et al. The relation between the low T3 syndrome in the clinical course of myocardial infarction and heart failure [J]. *Pol Merkuriusz Lekarski*, 2016, 40(240): 380-383
- [29] Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1781-1796
- [30] Bossone E, Arcopinto M, Iacoviello M, et al. Multiple hormonal and metabolic deficiency syndrome in chronic heart failure: rationale, design, and demographic characteristics of the T.O.S.C.A. Registry[J]. *Intern Emerg Med*, 2018, 13(5): 661-671