

血清 NT-proBNP 和 TnT 心脏再同步化治疗前后的变化和分析

苏浩 严激 徐健 范西真 孙贤林 安春生 陈康玉 朱红军

摘要 目的 观察心脏再同步化治疗(CRT)前后心力衰竭患者血清氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)及肌钙蛋白 T(TnT)浓度,了解其变化水平对 CRT 术后疗效评价的可行性。方法 根据行 CRT 效果,117 例患者分为有反应组和无反应组。手术治疗前、治疗后 6、12 个月,分别采用 ELISA 法检测两组患者血清 NT-proBNP 及 TnT 的水平和动态;同时两组患者均进行心脏超声测量患者术前及术后 6、12 个月的左室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)、左室收缩末期容积(LVESV)。结果 CRT 有反应组和无反应组患者在有反应组中行三腔起搏器植入术后 6、12 个月,有反应组血清 NT-proBNP 及 TnT 的 ELISA 检测浓度显著低于无反应组($P < 0.05$);而 LVEF 均显著高于无反应组($P < 0.05$);LVEDD 和 LVESV 均显著下降($P < 0.05$),而两组术前的左室整体功能差异无统计学意义。CRT 有反应组中,血清 NT-proBNP 和 TnT 的水平与患者的心功能改善密切相关。结论

通过检测患者术前及术后血清中 NT-proBNP 和 TnT 水平变化可以对 CRT 临床疗效做出评价。

关键词 心力衰竭;心脏再同步化治疗;氨基末端 B 型脑钠肽前体;肌钙蛋白 T

中图分类号 R 542.7

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)10-1448-04

心力衰竭是由于心脏的收缩功能和舒张功能发生障碍,从而导致呼吸困难、体力活动受限等临床表现,严重者致心源性休克或心源性猝死。作为治疗慢性充血性心力衰竭患者的一种有效的非药物治疗方法,心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy,CRT)能够改善心衰患者心功能,提高其生活质量和运动耐量;同时 CRT 可逆转左室重构,降低再住院率和病死率^[1-3]。但 CRT 疗效差异较大,临床只有 60%~70% 的患者对 CRT 反应较好^[4],而其余患者并不能从 CRT 中获益。目前对于 CRT 疗效评价方法主要集中在患者术后临床症

状、心功能分级、二维或三维心脏超声等改善情况。由于这些判断标准容易受随访医师和(或)患者主观因素或操作技术水平的影响,从而影响其疗效的评价。采用血清生化学指标的变化作为评估 CRT 临床疗效相关的研究,则相对较少。该研究利用 ELISA 法检测 CRT 前后血清氨基末端 B 型脑钠肽前体(N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide,NT-proBNP)及肌钙蛋白 T(troponin T,TnT)的动态变化,并观察与 CRT 术后心功能恢复的相关性,旨在为 CRT 临床疗效评价提供简便可靠的血清生化指标。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2010 年 3 月~2012 年 6 月因慢性充血性心力衰竭在我院接受心脏再 CRT 的 117 例患者,其中男 66 例,女 51 例,年龄 40~75(56.9±17.6)岁。入选患者均符合中华医学会心血管病分会推荐的再 CRT 的 I 类适应证^[5]:①缺血性或非缺血性心肌病;②充分抗心衰药物治疗后,心功能仍然在 III 级或 IV 级(NYHA 分级);③窦性心律;④左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)≤35%;⑤左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension,LVEDD)≥55 mm;⑥ QRS 波时限≥120 ms 或伴有心脏机械不同步。根据行心脏再 CRT 效果,分为有反应组和无反应组。患者均完成随访,无死亡事件发生,临床资料比较差异无统计学意义。见表 1。

1.2 试剂 NT-proBNP ELISA 试剂盒、TnT ELISA 试剂盒均购自上海逸晗生物科技有限公司。

1.3 三腔起搏器植入治疗 117 例患者均经左侧锁骨下静脉穿刺或头静脉切开途径,将起搏导线分别放置于右心耳部、右心室心尖部或室间隔及冠状静脉的侧后或侧静脉。在植入起搏器后所有患者继续使用抗心衰药物,出院后定期随访。在起搏器置入前及置入后 6 个月和 12 个月对患者进行临床症状和体征,以及 NYHA 分级的评估,以及采用超声心动图测定 LVEF、LVEDD、LVESV 等相关指标,判定 CRT 效果。

2014-06-14 接收

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金(编号:KJ2012Z145)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院心内科,合肥 230001

作者简介:苏浩,男,主治医师;

严激,男,主任医师、教授,博士生导师,责任作者,E-

mail:yanji11111@163.com

表1 两组患者基本临床资料

项目	有反应组 (n=76)	无反应组 (n=41)	P 值
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	56.8 ± 18.4	57.1 ± 16.6	0.32
性别(男/女 %)	43/33(56.6/43.4)	23/18(56.1/43.9)	0.62
缺血性心脏病[n(%)]	17(22.4)	9(22.0)	0.81
高血压心脏病[n(%)]	12(15.8)	7(17.1)	0.12
扩张型心肌病[n(%)]	47(61.8)	25(60.9)	0.16
NYHA 分级Ⅲ级[n(%)]	60(78.9)	33(80.5)	0.54
NYHA 分级Ⅱ级[n(%)]	16(21.1)	8(19.5)	0.48
QRS 波 ≥ 120 ms[n(%)]	70(92.1)	38(92.7)	0.67
QRS 波 < 120 ms[n(%)]	6(7.9)	3(7.3)	0.16
口服 ACEI/ARB[n(%)]	61(80.3)	38(92.7)	0.08
口服地高辛[n(%)]	73(96.1)	39(95.1)	0.27
口服 β 受体阻滞剂[n(%)]	62(81.6)	33(80.5)	0.39
口服利尿剂[n(%)]	75(98.7)	40(97.6)	0.88

1.4 血清标本的采集 所有患者在起搏器置入前及置入后 6 个月和 12 个月分别采集血清。采集前患者均空腹 10 ~ 12 h 过夜,晨起仰卧位,静息状态下真空采血管采肘静脉血 5 ml 4 000 r/min 离心 15 min,分离血清,分装置于 -80 °C 冰箱中冻存备测。

1.5 ELISA 测定血清 NT-proBNP 和 TnT 水平 从 2 ~ 8 °C 中取出试剂盒,室温平衡 30 min,按说明书稀释标准品,配制成不同浓度,检测时分别设空白孔、标准品孔和待测样品孔。待测样品即上述起搏器置入前及置入后 6 个月和 12 个月分别采集的血清;以空白孔调零,使用酶标仪测 450 nm 波长下各孔的吸光度(optical density, OD)值,根据标准品的浓度及对应的 OD₄₅₀ 值,计算出标准曲线的直线回归方程,再根据样品的 OD₄₅₀ 值在回归方程上计算出对应的样品浓度。

1.6 统计学处理 数据录入 Excel 2003,采用 SPSS 13.0 软件进行分析;数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 三腔起搏器植入结果及临床资料分组的差异比较 所有患者在手术植入过程中状态良好,无术中急性左心衰竭情况发生。术后复查显示,所有植入的三腔起搏器均工作正常。根据治疗效果将患者分为有反应组和无反应组。有反应者定义为术后 LVESV 缩小 ≥ 15%,心功能分级 NYHA 下降 ≥ 1 级;无反应者为术后 LVESV 缩小 < 15%,NYHA 下降 < 1 级,因心衰再入院或心源性死亡。患者均于出院后定期程控和随访。CRT 治疗总有效率 65.0% (76/117),无效组 35.0% (41/117)。根据患

者 CRT 术后 LVESV 下降情况分为 2 组:有反应组 76 例;无反应组 41 例。患者年龄、性别、病因、NYHA 分级、口服药物等临床资料比较差异无统计学意义。见表 1。

2.2 CRT 治疗前患者血清 NT-proBNP 和 TnT 水平及其随访 CRT 治疗前,ELISA 检测两组患者血清 NT-proBNP 和 TnT 水平差异无统计学意义。患者术前同时进行的左室功能参数(LVEF、LVESV 和 LVEDD)同样显示,CRT 治疗有反应组和无反应组之间差异无统计学意义。见表 2。

CRT 治疗后 6 个月和 12 个月,与无反应组相比较,有反应组血清 NT-proBNP 和 TnT 水平出现显著下降($P < 0.05$)。两组患者术后 6 个月和 12 个月随访检测显示,左室整体功能参数较术前均有明显改善($P < 0.05$)。

2.3 CRT 术前及术后 6 个月和 12 个月反应组血清 NT-proBNP 和 TnT 比较 CRT 术前和术后 6 个月以及 12 个月,血清中 NT-proBNP 和 TnT 水平检测发现,随着时间的延长,CRT 有反应组患者血清 NT-proBNP 和 TnT 均呈现明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

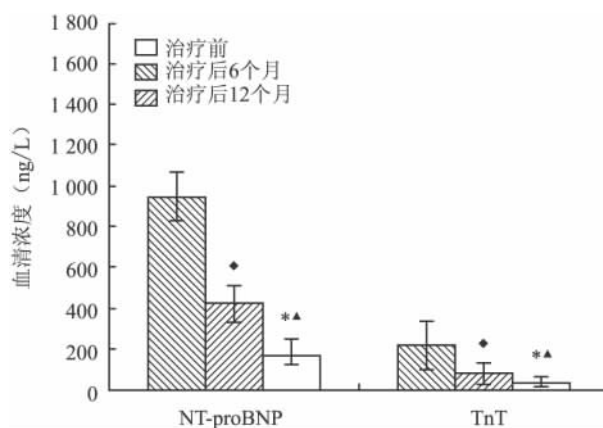


图1 CRT 术前及术后 6 个月和 12 个月反应组血清 NT-proBNP 和 TnT 比较

与 CRT 治疗前比较:♦ $P < 0.05$; 与 CRT 治疗前比较:* $P < 0.05$; 与 CRT 后 6 个月比较:▲ $P < 0.05$

3 讨论

心力衰竭是一种复杂的临床综合征,其中心脏运动的不同步导致心功能下降。CRT 是根据心脏起搏原理,分别起搏右心房、左右心室,通过优化起搏器来纠正心房、房室、心室间失同步,使左心室的

表2 两组患者 CRT 术前和术后血清 NT-proBNP 和 TnT 水平和心脏彩超参数比较($\bar{x} \pm s$)

项目	CRT 有反应组			CRT 无反应组		
	术前	术后 6 个月	术后 12 个月	术前	术后 6 个月	术后 12 个月
LVEF (%)	27.6 ± 8.1	30.2 ± 5.8	34.8 ± 8.6	28.4 ± 7.9	27.7 ± 7.4*	27.5 ± 8.1 [▲]
LVESV (ml)	242.3 ± 77.6	205.4 ± 74.6	183.8 ± 68.2	239.8 ± 81.3	241.7 ± 94.5*	243.6 ± 78.3 [▲]
LVEDD (mm)	73.1 ± 8.4	60.6 ± 9.1	56.3 ± 9.5	72.5 ± 8.2	75.9 ± 9.2*	75.2 ± 8.7 [▲]
NT-proBNP (ng/L)	979.6 ± 228.4	454.7 ± 139.1	182.1 ± 89.6	983.7 ± 249.5	918.4 ± 279.1*	854.9 ± 132.5 [▲]
TnT (ng/L)	227.4 ± 139.1	67.4 ± 35.7	25.3 ± 15.4	235.9 ± 156.7	189.2 ± 98.7*	138.3 ± 57.6 [▲]

与 CRT 有反应组术后 6 个月比较: * $P < 0.05$; 与 CRT 有反应组术后 12 个月比较: [▲] $P < 0.05$

充盈时间延长,避免了室间隔的矛盾运动,恢复室间隔与左室壁的不同步收缩,减少收缩期前的二尖瓣反流,心功能改善。临床上仍有 1/3 的患者对 CRT 治疗无反应,因此准确预测患者的反应性,并对 CRT 效果进行评价仍是临床亟待解决的课题。目前国内外的评价标准主要有 QRS 时限、心功能 NYHA 分级、LVEF、LVESV 等,但对 CRT 临床疗效的预测价值并非理想^[6]。因此,寻找其他的筛选指标评价 CRT 临床疗效成为研究热点,而目前对于 CRT 心衰的疗效评价,在生化学方面指标相对较少。

研究^[7]表明,血清 NT-proBNP 水平随着心功能损伤程度的增加而升高,随心功能的改善而降低,且与左心室功能参数 LVEF 具有负相关性。CRT 后患者心功能和 LVEF 有所改善,反应心功能的 NT-proBNP 表达水平亦有降低。由此推测,NT-proBNP 做为 CRT 临床疗效评价的生化学指标具有一定可行性。Aksoy et al^[8]分析了 CRT 术后舒张功能与 NT-proBNP 的关系,发现 CRT 有反应组左室舒张功能改善明显,同时伴随 NT-proBNP 水平的下降,无反应组左室舒张功能及 NT-proBNP 水平均无变化。研究^[9-10]表明,患者 CRT 术后血清 NT-proBNP 水平持续升高,提示患者心血管事件发生率、再住院率和死亡率高,总体疗效差。

TnT 只存在于心肌组织中,当心肌受损时,心肌细胞膜通透性增高,导致血清 TnT 水平增高。TnT 分子量小、胞质浓度较高,反映心肌损伤较为敏感。利用 TnT 的监测可以发现一些轻度及小范围的心肌损伤。有研究^[11-12]显示:非缺血性心脏病并发慢性充血性心力衰竭患者的血浆 TnT 水平亦明显升高,提示非缺血性心脏病并发充血性心力衰竭时,同样存在心肌细胞损伤。其原因可能由于心衰时心肌细胞缺氧,氧自由基及细胞因子介导的免疫反应等因素导致心肌细胞损伤,心肌细胞膜通透性升高,心肌细胞胞质中游离 TnT 外渗并释放于血液。有研究^[13]提示,心衰伴 TnT 增高的患者行 CRT 后,心源

性死亡及无应答发生率明显升高。Aarones et al^[14]发现基线 TnT:15 ng/L 是预测 CRT 疗效和心血管严重事件的有效指标,多元分析显示:心脏 MRI 显示的透壁纤维化和瘢痕范围和基线的 TnT 水平相关。

本研究显示血清中 NT-proBNP 和 TnT 水平变化与患者心功能改善,左室内径缩小,左室射血分数提高等临床指征的变化密切相关,提示血清 NT-proBNP 和 TnT 浓度变化可以用于评价 CRT 临床疗效。上述的生化学指标的检查,较之超声心动图等评价方法,具有以下优势:① 生化指标的检查对医院的硬件要求不高,便于患者就地实施术后的复查;② 生化指标的变化较为灵敏,可以及时监测患者的心功能变化;③ 生化的检查采用的标准稳定,可有效避免在超声心动图等检查时,不同人检查而导致的主观的判断误差。随着临床研究的不断深入,以及临床样本量的不断增加,生化指标检测作为 CRT 疗效评价方法,将会不断完善,使更多的心衰患者能够获益于心脏再 CRT。

参考文献

- [1] Bristow M R, Saxon L A, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure [J]. *N Engl J Med* 2004, 350(21): 2140-50.
- [2] Cleland J G, Daubert J C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure [J]. *N Engl J Med* 2005, 352(15): 1539-49.
- [3] Moss A J, Hall W J, Cannom D S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events [J]. *N Engl J Med* 2009, 361(14): 1329-38.
- [4] Chung E S, Leon A R, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial [J]. *Circulation* 2008, 117(20): 2608-16.
- [5] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议 [J]. *中华心血管病杂志* 2002, 30(1): 7-23.

- [6] Hawkins N M ,Petrie M C ,Macdonald M R ,et al. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy :electrical or mechanical dyssynchrony? [J]. *Eur Heart J* 2006 27(11) : 1270 – 81.
- [7] Suzuki T , Yamazaki T , Yazaki Y. The role of the natriuretic peptide in the cardiovascular system [J]. *Cardiovasc Res* ,2001 , 51 (3) : 489 – 94.
- [8] Aksoy H , Okutucu S , Kaya E B , et al. Clinical and echocardiographic correlates of improvement in left ventricular diastolic function after cardiac resynchronization therapy [J]. *Europace* 2010 ,12 (9) :1256 – 61.
- [9] Pitzalis M V , Iacoviello M , Di Serio F , et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in the management of patients receiving cardiac resynchronization therapy [J]. *Eur J Heart Fail* ,2006 , 8 (5) : 509 – 14.
- [10] Kubůnek M , Můlek I , Bytesník J , et al. Decrease in plasma B-type natriuretic peptide early after initiation of cardiac resynchronization therapy predicts clinical improvement at 12 months [J]. *Eur J Heart Fail* ,2006 , 8(8) : 832 – 40.
- [11] Setsuta K , Seino Y , Ogawa T , et al. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure [J]. *Am J Med* 2002 , 113(9) : 717 – 22.
- [12] Horwich T B , Patel J , MacLellan W R , et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics , progressive left ventricular dysfunction , and increased mortality rates in advanced heart failure [J]. *Circulation* ,2003 , 108(7) : 833 – 8.
- [13] 王冬梅 韩雅玲 臧红云 等. 血清肌钙蛋白异常与 CRT 的效果 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志* 2010 24(2) : 137 – 9.
- [14] Aaronson M , Gullestad L , Aakhus S , et al. Prognostic value of cardiac troponin T in patients with moderate to severe heart failure scheduled for cardiac resynchronization therapy [J]. *Am Heart J* , 2011 , 161(6) :1031 – 7.

The dynamic of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and troponin T in pre- and post-cardiac resynchronization therapy

Su Hao , Yan Ji , Xu Jian , et al

(Dept of Cardiology ,The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230001)

Abstract Objective To study the dynamic changes of serum N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and troponin T (TnT) , and its value for the assessment of curative effect of cardiac resynchronization therapy (CRT) on the patients with heart failure. **Methods** One hundred and seventeen patients were divided into responder group and no-responder group based on the therapeutic effect of CRT. Concentrations of NT-proBNP and TnT were measured in sera of patients before CRT , and 6 and 12 months after CRT by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) . At the same time , two groups of patients with NYHA grading assessment , the parameters of left ventricular ejection fraction (LVEF) , left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD) , and left ventricular end systolic volume (LVESV) were measured with echocardiography. **Results** The levels of NT-proBNP and TnT were significantly reduced in responder group compared with no-responder group at 6th and 12th month after CRT , and the patients before CRT ($P < 0.05$) . The LVEF obviously increased in non-responder group , while LVEDV and LVESV decreased in responder group after 6 and 12 months treatment of CRT when compared with the no-responder group ($P < 0.05$) . The function of left ventricle did not show any difference between the two groups before CRT. More significantly , the dynamic alterations of sera NT-proBNP and TnT were found to be closely associated with improvement of cardiac function in the responder group after 6 and 12 months of CRT ($P < 0.05$) . **Conclusion** Kinetic concentrations of serum NT-proBNP and TnT are valuable for assessment of clinical curative effect of CRT.

Key words congestive heart failure; cardiac resynchronization therapy; N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide; troponin T