

·论著·

# BNP 对 CRT 后期疗效的临床评价

郭俊林<sup>1</sup>, 张 立<sup>2</sup>

(1.四川省广安市人民医院/四川大学华西广安医院,四川 广安 638000;

2.四川大学华西医院心内科,四川 成都 610041)

**摘要:**目的 观察 B-型脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 对心脏再同步化起搏器治疗慢性心功能不全 (chronic heart failure, CHF) 的临床评价。方法 选择 2010 年 3 月~2017 年 1 月于我院顺利完成心脏再同步化治疗的慢性心功能不全患者 46 例。在治疗前及治疗后 6 个月,对患者进行 NYHA 分级标准评估,通过采取心脏超声来对相应患者的 LVEF (左室射血分数), LVESVI (左室收缩末期容量指数) 相关指数进行评价,并且采取酶联免疫法 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定研究对象手术前后 BNP 的表达水平,随后运用统计学软件分析检验结果。结果 终点观察达到 6 个月,研究对象 LVEF, LVESVI 及心脏功能 NYHA 分级标准均较治疗前明显表达上调,且有统计学差异 ( $P<0.05$ );患者 BNP 的浓度较治疗前显著降低,且有统计学差异 ( $P<0.05$ )。结论 CRT 明显改善慢性心衰的心功能,通过检测患者 BNP 水平可对其做出有效评价。

**关键词:**心力衰竭;心脏再同步化治疗;心脏功能;BNP;超声心动描记术

中图分类号:R541

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.01.024

文章编号:1006-1959(2018)01-0067-03

## Clinical Evaluation of BNP in Treatment of Late CRT

GUO Jun-lin<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>2</sup>

(1.Guang'an People's Hospital of Sichuan Province/Guang'an Hospital of West China,Sichuan University,Guang'an 638000,Sichuan, China;

2.Department of Cardiology,West China Hospital,Sichuan University,Chengdu 610041,Sichuan,China)

**Abstract:** Objective To observe the clinical evaluation of B-brain natriuretic peptide (BNP) in the treatment of chronic cardiac insufficiency (chronic heart failure) with cardiac cardiac (cardiac resynchronization therapy). Methods From March 2010~2017 year in January in our hospital, the successful completion of cardiac resynchronization therapy of the patients with chronic heart failure in 46 cases. In 6 months before and after treatment, the patients were evaluated by NYHA grading standards, LVEF (LVEF) and LVESVI (relative index of left ventricular end-systolic index) of the corresponding patients were evaluated by using echocardiography. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) BNP expression level before and after surgery, and then use the statistical software analysis of test results. Results The end point of observation reached 6 months, the study objects LVEF, LVESVI and cardiac function NYHA grade were significantly higher than the treatment of expression, and there was a significant difference ( $P<0.05$ ); patients with BNP concentrations were significantly lower than before treatment, and statistically difference ( $P<0.05$ ). Conclusion CRT significantly improves cardiac function in patients with chronic heart failure, which can be effectively assessed by measuring BNP levels in patients. Key words: Heart failure; Cardiac resynchronization therapy; Cardiac function; BNP; Echocardiography

心脏再同步治疗 (cardiac resynchronization therapy, CRT) 是目前临床中治疗宽 QRS 波群充血性心力衰竭患者的有效方式之一, 现已成为药物难治性心力衰竭的重要治疗方式<sup>[1]</sup>。CRT 能够显著提高心功能, 改善生活质量和运动耐量, 与此同时 CRT 也能够明显逆转左室重构, 降低心衰患者再住院率和病死率<sup>[2]</sup>。采用有效的方式对 CRT 心衰患者术后疗效评估非常重要, 临床常采用的评价标准是 CRT 术后 6 y 左室收缩末期容积 (LVESV) 的减少, 术后临床症状、心功等的改善情况<sup>[3]</sup>。除此之外, 某些

临床研究采用患者生化学指标的变化来评价 CRT 临床疗效。根据我院 46 例成功植入 CRT 患者随访资料, 探讨 BNP 对其评价价值。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 实施研究前与受试对象或受试对象的委托人签订相关的知情同意, 本研究经我院伦理委员会审核通过。纳入的患者选自 2010 年 3 月~2017 年 1 月于我院成功植入 CRT 的慢性心力衰竭患者 46 例, 男 21 例, 女 25 例, 年龄 55~88 岁, 平均年龄 ( $61.3\pm 10.4$ ) 岁, 随访时间 6 个月; 46 例患者中 NYHA 心功能 III 级 28 例, NYHA 心功能 IV 级 18 例, 服用  $\beta$  受体阻滞剂 42 例, 服用 ACEI/ARB 的 41 例, 服用螺内酯 45 例。所有患者均具备 CRT 植入 I 类指征。纳入的患者均符合中华医学会心血管病分

基金项目: 1.四川省科技支撑计划项目 (编号: 2012SZ0208); 2.四川省医学会科研课题计划 (编号: S15031)

作者简介: 郭俊林 (1981.12-), 男, 四川岳池人, 硕士, 主治医师, 研究方向: 心血管疾病内科治疗及心血管疾病介入诊断与治疗

会推荐的心力衰竭临床评定标准<sup>[4]</sup>。

**1.2 观察与随访指标** 纳入的患者都给予  $\beta$ -受体阻滞剂(琥珀酸美托洛尔)、利尿剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)或者血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、螺内酯及洋地黄类制剂等治疗。对纳入研究范围的患者于术前和术后 6 y 进行随访研究。随访的相关指标包含 CRT 程控参数、常规进行心电图检查、Simpsons 法测量 LVEF、LVESVI 及患者术前和术后 6 y 的 BNP 水平。

**1.3 方法** 常规消毒后,通过透视下左侧的锁骨下静脉或者腋静脉进行成功穿刺,采取冠状静脉的相关导引装置和冠状静脉窦的造影管,通过在透视下准确锁定冠状静脉窦口位置。同时依靠术前心脏超声确认的左室延迟收缩的部位和术中冠状静脉造影的结果确定左室电极导线的靶静脉。本研究所纳入的 46 例患者左室电极置于冠状静脉侧支、侧后支或后支。其后经左侧锁骨下静脉植入右心室和心房电极。右心室电极置于右心室心尖部及三尖瓣下,右心房电极置于心房前壁。固定后测试起搏阈值、阻抗和感知性能,各项参数满意且给予 10 V 起搏不引起膈肌跳动。连接双室三腔脉冲发生器,然后将其埋藏于皮下囊袋中,逐层缝合切口。

**1.4 运用心脏超声检查和 ELISA 测试患者血清 BNP** 采用德国西门子公司生产的 SONOLINE 型超声诊断仪测定左室射血分数(LVEF),超声仪所用技术参数对所有的测试对象相同。纳入的患者均空腹 10~12 h,晨起仰卧位,静息状态时使用真空采血管取肘静脉血 5 ml;运用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定患者血清中 BNP 的浓度水平。试剂盒由美国 Ray Biotech 公司提供,具体步骤遵从原试剂盒操作说明书进行。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件对相关检测结果进行统计处理,其中连续变量采用 $(\bar{x} \pm s)$ 或  $M(Q_1 \sim Q_3)$ 表达,对计量资料进行组间分析时使用单因素方差分析;对分类变量统计分析运用  $\chi^2$  检验。对相关分析运用 Pearson 或 spearman 相关分析。对非正态分布资料运用自然对数转换(ln)法逐一转换后,进而使用多元线性回归模型进行统计检验血浆 BNP 自然对数值跟其它变量间的相关性水平。检验水准  $\alpha=0.05$ ,  $P<0.05$  为有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 术前与术后 6 y 有关指标的变化** 患者术后 6 y 心脏超声 LVEF  $(35.2 \pm 7.9)\%$ 较术前 $(28.5 \pm 7.9)\%$ 明显增加( $P<0.05$ );术后 6 y 心脏超声 LVESVI(ML/M2)

$(57.3 \pm 11.8)$ ml 较术前  $(68.3 \pm 16.4)$ ml 明显降低( $P<0.05$ );术后 6 y 血清中 BNP 水平 $(557.4 \pm 169.3)$ pg/ml 较术前  $(1321.1 \pm 251.3)$ pg/ml 明显降低( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 患者术前及术后 6 y 相关指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

指标	术前	术后 6 y	t	P
LVEF(%)	28.5 $\pm$ 7.9	35.2 $\pm$ 7.9	2.574	0.013
LVESVI(ML/M2)(ml)	68.3 $\pm$ 16.4	57.3 $\pm$ 11.8	3.143	0.003
BNP(pg/ml)	1321.1 $\pm$ 251.3	557.4 $\pm$ 169.3	11.672	0.000

**2.2 LVESVI 和 BNP 的评估价值** 患者的 LVESVI 下降 15%以上是评价 CRT 有效的重要指标之一<sup>[4]</sup>。使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析基线评价 CRT 术后 6 y 患者 LVESVI 和 BNP 的有效的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.848( $SE=0.078$ ,  $P=0.002$ , 95%CI 0.703~0.992), 0.766 ( $SE=0.097$ ,  $P=0.016$ , 95%CI 0.576~0.958),见图 1。

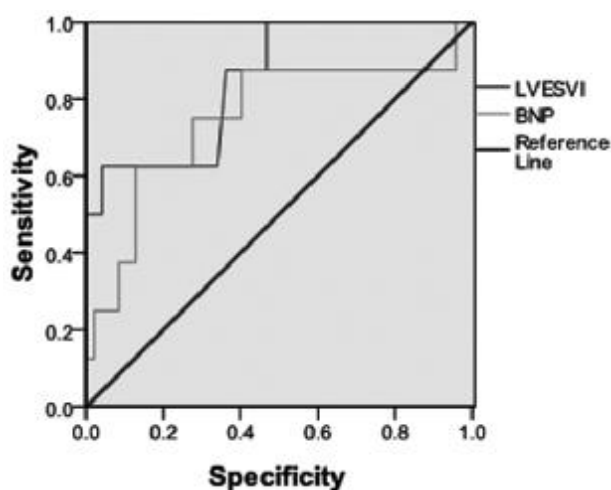


图 1 基线 LVESVI 和 BNP 评价患者 CRT 有效性的 ROC 曲线

**3 讨论** 目前用来治疗心力衰竭患者的药物可以改善临床症状,降低患者住院率和患者的死亡率,然而经过规范化药物治疗后,心力衰竭患者的 5 a 存活率仍然与恶性肿瘤类似。针对部分慢性心衰患者经优化药物治疗后仍有严重的心衰症状,且 NYHA 心功能 III、IV 级伴 LVEF 明显降低并存在 QRS 时间明显延长,此类患者存在房室收缩顺序不协调、左右心室收缩不同步,致使心衰患者病死率增加,作为慢性充血性心力衰竭患者的非药物治疗手段,CRT 发挥了极为有效的作用。CRT 术后设置合理的房室间期能够达到房室的协调运动,降低二尖瓣返流,增加左室充盈间期,提高心房收缩对左室充盈的价值,进而可导致左室舒张末充盈量显著提升;经过对 VV 间期

进行适当的调整,能够有效的改善左心室与右心室收缩的时间差,进而改善室间隔的矛盾运动,提高心室的收缩力。除此之外,通过有效刺激左心室相对较晚激动靶点的心肌细胞,心脏再同步化治疗促进左心室内同步运动,协调的向心运动以提高左心室射血分数,也有效上调左室舒张功能。CRT 的临床治疗效果得到了许多临床试验的论证,例如:Path-CHF、InSync、MUSTIC、MIRACLE 等。CAR-HF 研究指出,通过 CRT 治疗,能够部分防止心源性猝死的出现,从而明显降低心力衰竭患者的总死亡率。COMPANION、CARE2HF 研究也充分说明 CRT 不仅能够显著改善心功能、提高患者的生活质量,而且还能够降低患者住院率和死亡率。

目前临床工作中,较为常用的心功能评价方法是美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级,通过对患者心脏再同步化治疗心功能疗效评价,常用标准为 CRT 术后表达上调 I 级以上,但该标准受纳入患者的主观性和随访时间的影响较大。超声心动图技术在心脏再同步化治疗适应症选择、术后疗效评估及术后优化治疗中仍扮演重要的角色。大多认为心脏再同步化治疗的有效指标为左室收缩末期容积较术前降低>15%,LVEF 绝对值增加>5%。

慢性心衰进程是一个渐进的过程,在这演变阶段,不但包括了神经内分泌因子,而且还包括了循环系统相关组织因子,在这诸多细胞因子共同表达上调左心室重构进而促进心力衰竭的演变进程。当心肌细胞在负荷显著增加时,例如室壁张力增加,心力衰竭时,BNP 的表达明显上调。BNP 的合成大部分依靠心室肌细胞完成,其主要生理功能为具有神经内分泌抑制效能,发挥其除具有利尿跟利钠之外,还具有典型的 RAAS 系统的拮抗功效。BNP 水平较低与更多的逆重构和更好的预后相关<sup>[6]</sup>。BNP 水平反映心衰严重程度,对 CRT 远期效果较好的预测指标<sup>[7-9]</sup>。

受试者工作特征曲线的曲线下面积在 0.5 以下无诊断价值,AUC 在 0.5~0.7 时有较低的准确性,AUC 在 0.7~0.9 时有一定的准确性,AUC 在 0.9 以上有较高的准确性<sup>[9-10]</sup>。本研究随访 6 y 结果显示:植入 CRT 后,除了心功能 NYHA 分级得到明显改善之外,反映左室功能参数的相关指标也有显著提升,BNP 表达水平与治疗之前相比明显下调。通过 ROC 曲线分析发现,CRT 术后 6 y 患者 LVESVI 和 BNP 的 AUC 均处于 0.7~0.9 的范围,表明其良好的预测价值。BNP 作为 CRT 术后治疗效果评估的实验室

生化参数有重要价值。此研究在通过运用超声心动图作为评价预后指标的基础上,再加以采用 BNP 这项参数来检测 CRT 术后患者的治疗效果,最终为临床工作中 CRT 术后的治疗效果评估系统添加了新的成员。

#### 参考文献:

- [1]European Society of Cardiology (ESC),European Heart Rhythm Association (EHRA),Brignole M,et al.2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy:The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) [J].Europace,2013,15(8):1070-1118.
- [2]Knackstedt C,Arndt M,Mischke K,et al.Depression,psychological distress,and quality of life in patients with cardioverter defibrillator with or without cardiac resynchronization therapy [J].Heart Vessels,2014,29(3):364-374.
- [3]Slyngstad T,Huth Ruwald AC,Kutyifa V,et al.Cardiac resynchronization therapy is associated with reductions in left atrial volume and inappropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in MADIT-CRT [J].Heart Rhythm,2014,11(6):1001-1007.
- [4]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.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [5]De Boeck BW,Teske AJ,Meine M,et al.Septal rebound stretch reflects the functional substrate to cardiac resynchronization therapy and predicts volumetric and neurohormonal response[J].Eur J Heart Fail,2009,11(9):863-871.
- [6]Felker GM,Anstrom KJ,Adams KF,et al.Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction:A Randomized Clinical Trial[J].JAMA. 2017,318(8):713-720.
- [7]Leenders GE,De Boeck BWL,Teske AJ,et al.Septal Rebound Stretch is a Strong Predictor of Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy [J].J Card Fail,2012,18(5):404-412.
- [8]Oeing CU,Tschpe C,Pieske B.The new ESC Guidelines for acute and chronic heart failure 2016[J].Her,2016,41(8):655-663.
- [9]Swets JA.Measuring the accuracy of diagnostic systems[J].Science,1988(240):1285-1293.
- [10]Chen JY,Lin KH,Chang KC,et al.The Shortest QRS Duration of an Electrocardiogram Might Be an Optimal Electrocardiographic Predictor for Response to Cardiac Resynchronization Therapy[J].Int Heart J,2017,58(4):530-535.

收稿日期:2017-9-5;修回日期:2017-9-13

编辑/雷华