论著

文章编号:1000-5404(2008)16-1572-03

脑利钠肽降低心力衰竭患者血清C反应蛋白

刘 虹,杨 宇,吴悦陶,黄谷香 (中南大学湘雅二医院老年病科,长沙 410011)

摘 要:目的 观察重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)对心力衰竭患者血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的影响。**方法** 40例充血性心力衰竭患者(NYHA心功能分级Ⅳ级)用抛硬币随机分组法分为试验组($n=20$)和对照组($n=20$)。在其他抗心力衰竭治疗基础上,分别接受rhBNP与硝酸异山梨醇酯治疗。观察2组患者血压、中心静脉压(CVP)等指标的变化,检测治疗前和治疗1周后血清超敏CRP水平。**结果** 试验组各时相点血压与治疗前比较无显著性差异(收缩压 $P=0.804$,舒张压 $P=0.492$), CVP显著下降($P=0.016$);试验组治疗后1周,CRP水平较治疗前明显下降($P=0.013$),与对照组比较治疗前后差值有明显差异($P=0.044$);CRP变化与CVP变化显著正相关(Pearson相关系数 $r=0.469$, $P=0.043$)。**结论** BNP治疗能有效降低心力衰竭患者血清CRP水平,有助于改善心力衰竭的炎症应激状态。

关键词: 脑利钠肽;心力衰竭;C反应蛋白;充血性
中图法分类号: R541.605;R969;R972.1 **文献标识码:** A

Brain natriuretic peptide decreases serum C reactive protein level in congestive heart failure

LIU Hong, YANG Yu, WU Yue-tao, HUANG Gu-xiang (Department of Geriatrics, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract: Objective To observe the influence of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) treatment on serum C-reactive protein (CRP) level in patients with congestive heart failure. Methods Forty patients with congestive heart failure (NYHA class Ⅳ) were divided into experimental group ($n=20$) receiving rhBNP and control group ($n=20$) receiving isosorbide dinitrate. Blood pressure and central venous pressure were observed and hypersensitive CRP was checked before and one week after treatment in both groups. Results No obvious change of blood pressure at each time point was found after BNP treatment (systolic blood pressure: $P=0.804$; diastolic blood pressure: $P=0.492$) while significant decrease of CVP was noted ($P=0.016$). Serum CRP level was significantly decreased one week after BNP treatment (10.1 ± 7.4 mg/L *vs* 7.7 ± 5.0 mg/L; $P=0.013$) in experimental group, obviously different from that in the control group ($P=0.044$). hsCRP change was positively related to CVP change (Pearson correlation: 0.469, $P=0.043$). Conclusion Brain natriuretic peptide effectively decreases serum C-reactive protein level in the patients with congestive heart failure, indicating its possible role in relieving inflammation in heart failure.

Key words: brain natriuretic peptide; heart failure; C-reactive protein; conjestive

脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是一种由心脏分泌的利钠激素。临床试验证实重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)能显著改善心力衰竭患者的各项血流动力学指标和临床症状[1,2]。已有研究表明心力衰竭患者C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平升高,与心力衰竭严重程度、病死率和再住院率相关[3,4]。而关于rhBNP治疗对心力衰竭患者CRP的影响尚少见报道。本研究比较rhBNP与硝酸异山梨酯治疗心力衰竭对患者血清CRP的影响,从细胞因子水平了解BNP的作用。

作者简介:刘 虹,女,湖南省安化县人,硕士,副主任医师,主要从事心血管疾病方面的研究。电话:(0731)5294318, E-mail: katharinehong@163.com

收稿日期:2007-10-29;修回日期:2007-12-04

表 1　试验组和对照组临床资料比较($n=20$)

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	疾病				动脉压(mmHg)	射血分数(%)	相关药物使用				血清肌酐(μmol/L)	CRP(mg/L)	药物使用时间(h)
			A	B	C	D			阿司匹林	多巴胺	ACEI/ARB	他汀类			
试验组	66.5±6.0	17/3	11	4	4	1	92.5±18.2	24.0±4.8	13	3	9	15	148.4±40.0	10.1±7.4	37.2±20.4
对照组	67.8±6.6	19/1	12	6	1	1	95.3±18.7	22.0±3.5	9	2	10	10	162.1±54.2	9.8±6.3	36.7±18.3
P 值	0.534	0.605	0.616				0.635	0.128	0.341	1.000	1.000	0.191	0.366	0.903	0.942

A:缺血性心脏病;B:高血压;C:风湿性心瓣膜病;D:其他

1　资料与方法

1.1　入选标准

选取 2006 年 6 月至 2007 年 7 月在本院住院且有合并心力衰竭的基础心血管疾病患者 40 例,男性 36 例,女性 4 例,年龄(67.1±4.2)岁。排除发热、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、创伤、低血压患者。根据美国纽约心脏病协会(NYHA)分级方案,患者心功能分级为Ⅳ级。40 例患者在其他抗心力衰竭治疗基础上,通过抛硬币随机分组法将其纳入 rhBNP 试验组($n=20$)和硝酸异山梨酯对照组($n=20$)。

1.2　试验方法

1.2.1　试验用药和给药方法　　rhBNP 由西藏药业生产,商品名为新活素;硝酸异山梨酯由德国许瓦兹制药集团生产,商品名为异舒吉。首先将 rhBNP 以 1.5 μg/kg 静脉冲击后,以 0.007 5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$持续静脉滴注;硝酸异山梨酯给药速度 2~10 mg/h,根据血压情况调节。

1.2.2　一般临床资料比较　　收集所有患者一般临床资料,试验组和对照组年龄、性别、心血管疾病、动脉压、射血分数、相关药物、血肌酐和 CRP 比较均无显著性差异($P>0.05$,表 1)。

1.2.3　观察指标　　记录给药 0、30、60 min,2、4、24 h 的血压,监测 22 例患者的中心静脉压(central venous pressure, CVP)。记录给药前 24 h、给药期间的尿量。在日立 7600-020 生化分析仪上检测给药前和给药 1 周后的血清肌酐和超敏 CRP 水平。

1.3　统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,计数资料以频数表示,用 Fisher 精确概率法分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的采用独立样本 t 检验,配对 t 检验分析同组治疗前后和 2 组之间各指标的差异,单因素方差分析比较 2 组不同时相点观测值的差异;Bivariate 相关分析 CRP 与 CVP 变化的关系。

2　结果

2.1　用药期间不同时相点血压和 CVP 变化

单因素方差分析显示试验组和对照组各时相点血压变化无显著性差异($P>0.05$)。试验组用药后 CVP 下降,且较用药前有显著性差异($P=0.016$);对照组也有所下降,但较用药前无显著性差异($P=0.076$,表 2)。

表 2　用药期间各时相点血压和 CVP 比较($n=20$,$\bar{x}\pm s$)

时相点	试验组			对照组		
	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	CVP(mmH_2O)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	CVP(mmH_2O)
0	127.2±26.2	75.4±13.5	13.5±2.2	133.6±25.4	79.9±14.8	13.5±1.5
30 min	120.8±25.5	70.6±13.8	12.3±2.0	120.6±24.0	73.1±11.3	13.0±1.6
60 min	119.5±25.7	68.4±12.7	11.9±1.9	118.3±24.2	71.1±10.4	12.7±1.7
2 h	120.0±23.8	69.6±11.5	11.4±1.2	118.0±24.3	70.6±9.5	12.1±1.7
4 h	117.1±23.0	69.1±10.5	11.5±0.9	117.3±24.2	70.4±10.4	11.9±1.3
24 h	117.1±23.0	69.4±9.9	11.1±1.5	119.1±23.2	71.9±11.0	11.7±1.4
P 值	0.804	0.492	0.016	0.266	0.084	0.076

2.2　用药前后血清 CRP 变化

试验组用药后 1 周,血清 CRP 水平[(7.7±5.0)mg/L]比用药前[(10.1±7.4)mg/L]显著下降($P=0.013$);对照组用药前[(9.8±6.3)mg/L]与用药后[(8.4±5.1) mg/L]比较 CRP 水平无明显变化($P=0.292$)。试验组治疗前后 CRP 差值与对照组比较有显著性差异($P=0.044$)。

2.3　其他指标变化

用药期间,试验组尿量[(10.1±7.2) ml/h]较对照组显著增加($P=0.001$)。试验组治疗前后血清肌酐分别为(148.4±40.0)、(145.5±42.0)μmol/L,无显著性变化($P=0.544$);对照组治疗前后血清肌酐分别为(162.1±54.2)、(144.3±21.6)μmol/L,无显著差异($P=0.180$)。观察 1 周试验组死亡 2 例,对照组死亡 3 例,2 组死亡率比较无统计学差异($P=1.000$)。

2.4　相关性分析

在 19 例监测 CVP 的存活患者中,CRP 变化与 CVP 变化显著正相关(Pearson 相关系数 $r=0.469$,$P=0.043$)。

3　讨论

充血性心力衰竭(简称心衰)是各种病因所致心血管疾病的晚期临床表现。心力衰竭不仅表现为血流动力学异常,而且伴有神经内分泌系统功能紊乱,免疫系统激活也可能参与心衰的病理过程。心衰患者的血浆 CRP、白介素-6 和 E-选择素等炎性介质水平升高,心肌和循环白细胞的上述因子表达也增多,而抗炎作用的细胞因子,如白介素-10、转化生长因子 β 未见升高,提示存在炎性介质失衡[3-6]。研究者甚至尝试将

调节炎性因子的治疗策略应用于心衰患者[7]。这些研究说明炎性介质在心衰的病理损伤过程中发挥重要作用。

CRP 是公认的反映急慢性炎症的敏感标记物之一。心衰患者 CRP 水平升高,并且 CRP 与心衰的严重程度相关,表明他是心衰患病率和病死率的独立预测因子[8]。研究[4]表明血清 CRP 含量与高血压病心功能下降密切相关,提示炎性反应参与了高血压病心肌损害病理机制。本研究中所观测的血清 CRP 值也远大于正常上限值 3 mg/L。关于心衰患者 CRP 升高的机制尚未明确。心衰时由于左室功能失调,心输出量减少,全身多系统循环障碍,这些血流动力学紊乱所引起的低灌注、低氧和淤血均可引起肝、肾功能损伤,白介素-6 分泌增多[3],从而导致 CRP 水平升高。升高的 CRP 作为一种促炎因子,可激活补体和其他细胞因子表达,减少 NO 的生成,导致内皮功能紊乱,促进左室重构和功能紊乱。

BNP 是一种由 32 个氨基酸组成的多肽类容量敏感性激素。心衰时心室受容量扩张或压力负荷刺激,BNP 代偿性合成分泌增加。已有前瞻性临床试验证实 rhBNP 有效改善急性充血性心力衰竭的血流动力学状态[2]。本研究结果显示,BNP 试验组的血清 CRP 水平较治疗前明显降低,而对照组硝酸异山梨酯没有此效应。这种差异可能与以下两种因素相关。首先,BNP 与硝酸酯类药物比较,BNP 更好的降低肺毛细血管楔压和肺动脉压,并且促进利尿、排钠,而硝酸酯这一类传统的扩血管药物存在激活交感神经、增快心率从而增加心脏负担的可能。因此,BNP 在改善血流动力学方面具有更大的优越性。本研究中,试验组 CVP 下降明显,用药期间,尿量增加明显,亦提示 BNP 对血流动力学的益处。心衰患者在血流动力学改善的同时,其炎症应激状态也将缓解,CRP 水平随之降低。研究结果证实 CRP 水平变化与中心静脉压变化有一定相关性,进一步支持这一推论。心衰的其他治疗药物,如 ACEI 和 β-受体阻滞剂在改善心脏功能的同时,也降低血浆血管紧张素 Ⅱ,ET-1 等神经激素水平[9]。White 等[6]发现米力农和多巴酚丁胺经改善心衰患者心室收缩功能降低 CRP、白介素-6 水平及氧化应激。其次,鉴于 CRP 在急慢性炎症中的意义,BNP 治疗降低血清 CRP 水平,提示 BNP 可能具有潜在的抗炎作用,但是,这方面的证据尚不充分。一些关于败血症患者的研究显示血浆 BNP 水平改变与病情严重程度相关,对败血症的预后有一定预测价值,从而推测 BNP 与全身炎症反应可能存在内在联系[10,11],具体的机制有待深入研究。

rhBNP 在心衰治疗中已有一定地位,本研究中 BNP 试验组的血清 CRP 水平显著下降,提示其可能有助于改善心力衰竭的炎症应激状态。

参考文献:

[1] Belenkie. Nesiritide administration in patients with Left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass surgery[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49: 727 – 728.

[2] 重组人脑利钠肽临床研究协作组. 重组人脑利钠肽和硝酸甘油治疗急性失代偿性心力衰竭疗效和安全性的随机、开放、平行对照的多中心临床研究[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(3): 222 – 226.

[3] Tanner H, Mohacsi P, Fuller-Bicer G A, *et al*. Cytokine activation and disease progression in patients with stable moderate chronic heart failure[J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(6): 622 – 629.

[4] 但三利,邹晓霞. 血清 C 反应蛋白与高血压病心功能改变的关系及临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(15): 1604 – 1606.

[5] Vasan R S, Sullivan L M, Roubenoff R, *et al*. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2003, 107(11): 1486 – 1491.

[6] White M, Ducharme A, Ibrahim R, *et al*. Increased systemic inflammation and oxidative stress in patients with worsening congestive heart failure: improvement after short-term inotropic support[J]. Clin Sci (Lond), 2006, 110(4): 483 – 489.

[7] Gullestad L, Aukrust P. Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(11A): 17C – 23C.

[8] Anand I S, Latini R, Florea V G, *et al*. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan[J]. Circulation, 2005, 112(10): 1428 – 1434.

[9] 梅 霞, 郑向清, 田 颖, 等. 福辛普利和美托洛尔对心力衰竭患者心肌重构和血浆神经激素水平的影响[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(18): 1897 – 1899.

[10] Ueda S, Nishio K, Akai Y, *et al*. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock [J]. Shock, 2006, 26(2): 134 – 139.

[11] Brueckmann M, Huhle G, Lang S, *et al*. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis [J]. Circulation, 2005, 112(4): 527 – 534.

(编辑 张 维)