论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201503037

风湿性心脏病继发三尖瓣关闭不全患者血清BNP、sST2蛋白水平的变化

傅晓晓,陈 林,王学锋,王 咏,马瑞彦,陈柏成,陈劲进,肖颖彬 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军心血管外科研究所)

[摘要] **目的** 观察风湿性心脏病继发不同程度三尖瓣关闭不全患者血清B型脑钠肽(B-type natriuretic peptide)和可溶性ST2蛋白(sST2)水平,探讨血清BNP、sST2蛋白与继发性三尖瓣关闭不全程度的相关性及意义。**方法** 选取2014年3-5月在我院心血管外科单纯行二尖瓣置换术,伴或不伴三尖瓣手术的患者80例,其中男性20例,女性60例,中位年龄50(18~73)岁,按超声心动图测定的三尖瓣返流面积分为四组:①返流面积<2.0 cm^2 为无或局限性返流组(A组),②2.0 cm^2 ≤返流面积<5.0 cm^2 为轻度返流组(B组),③5.0 cm^2 ≤返流面积<10.0 cm^2 为中度返流组(C组),④返流面积≥10.0 cm^2 为重度返流组(D组)。用酶联免疫吸附法检测四组患者血清BNP及sST2蛋白水平,比较不同程度三尖瓣返流患者之间血清BNP及sST2蛋白水平的差异。**结果** C组血清BNP水平为(422.52±376.62)pg/mL,D组为(436.90±290.40)pg/mL,较A组(142.71±83.71)pg/mL明显升高,差异具有统计学意义($P<0.01$),但C、D组间差异无统计学意义($P>0.05$),B组为(210.62±181.83)pg/mL,与A组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。C组血清sST2蛋白水平为(74.90±57.51)ng/L,A、B、D组分别为(35.25±23.33)、(48.76±32.83)、(56.87±34.46)ng/L,C组较A、B、D组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),A、B、D三组组间差异无统计学意义($P>0.05$)。血清BNP水平与三尖瓣返流面积($r=0.54$,$P<0.01$)、左房径($r=0.28$,$P=0.01$)、右房径($r=0.40$,$P<0.01$)、右室径($r=0.32$,$P<0.01$)呈正相关,血清sST2蛋白水平与三尖瓣返流面积($r=0.35$,$P<0.01$)、右房径($r=0.32$,$P<0.01$)呈正相关。**结论** 继发性三尖瓣中重度返流患者血清BNP及sST2蛋白水平明显高于三尖瓣无或局限性返流患者,且二者水平三尖瓣返流面积、右房径、右室径具有显著相关性。

[关键词] 风湿性心脏病;继发性三尖瓣关闭不全;sST2蛋白;B型脑钠肽

[中图法分类号] R446.61; R541.2; R542.53 [文献标志码] A

Serum levels of brain natriuretic peptide and soluble ST2 in patients with tricuspid regurgitation secondary to rheumatic left heart valve disease

Fu Xiaoxiao, Chen Lin, Wang Xuefeng, Wang Yong, Ma Ruiyan, Chen Baicheng, Chen Jingjin, Xiao Yingbin (Center of Cardiovascular Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To detect the serum levels of brain natriuretic peptide (BNP) and soluble ST2 (sST2) in the patients with tricuspid regurgitation secondary to rheumatic heart disease and estimate the correlation of the BNP and sST2 levels with the severity of secondary tricuspid regurgitation. **Methods** A total of 80 patients with rheumatic heart disease undergoing mitral valve replacement with or without tricuspid surgery in our center from March to May 2014 were enrolled in this study. They were 20 males and 60 males, at a median age of 50 (ranging from 18 o 73 years old). Based on the regurgitation area measured by echocardiography, they were divided into 4 groups ($n=20$), that is, local regurgitation group (regurgitation area <2.0 cm^2, group A), mild regurgitation group (2.0 cm^2 ≤ area < 5.0 cm^2, group B), moderate

[基金项目] 国家科技支撑计划(2011BAI11B19)

[通信作者] 肖颖彬,E-mail:xiaoyb@vip.sina.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150910.1105.003.html(2015-09-10)

regurgitation group (5.0 cm^2 area < 10.0 cm^2, group C), and severe regurgitation group (area ≥ 10.0 cm^2, group D). The serum levels of BNP and sST2 were measured by ELISA, and the differences were compared among the 4 groups. **Results** Compared with group A (142.71 ± 83.71 pg/mL), the serum level of BNP was significantly increased in groups C and D (422.52 ± 376.62 and 436.90 ± 290.40 pg/mL, $P < 0.01$), but no statistical difference was seen between the latter 2 groups ($P > 0.05$) and between group B (210.62 ± 181.83 pg/mL) and group A. The serum level of sST2 was the highest in group C (74.90 ± 57.51 ng/L) when compared with the other 3 groups ($P < 0.05$), and was 35.25 ± 23.33, 48.76 ± 32.83 and 56.87 ± 34.46 ng/L respectively in the groups A, B and D, without significant difference among them ($P > 0.05$). Correlation analysis showed that the serum level of BNP had positive correlation with tricuspid regurgitation area ($r = 0.54$, $P < 0.01$), left atrium diameter ($r = 0.28$, $P < 0.01$), right atrium diameter ($r = 0.40$, $P < 0.01$) and right ventricular diameter ($r = 0.32$, $P < 0.01$), meanwhile that of sST2 was positively correlated with tricuspid regurgitation ($r = 0.35$, $P < 0.01$) and right atrium diameter were ($r = 0.32$, $P < 0.01$). **Conclusion** Serum BNP and sST2 levels are significantly higher in the patients with moderate and severe tricuspid regurgitation than those with local tricuspid regurgitation, and are positively correlated with the regurgitation area, right atrium diameter and right ventricular diameter.

[**Key words**] rheumatic heart disease; secondary tricuspid; soluble ST2; brain natriuretic peptide

Supported by the National Key Technology R&D Program of China (2011BAI11B19). Corresponding author: Xiao Yingbin, E-mail: xiaoyb@vip.sina.com

在接受外科手术治疗的风湿性心脏左心瓣膜疾病患者中，接近60%继发不同程度的三尖瓣关闭不全[1]，其病情的评估和治疗时机是心脏外科治疗的重点。B型脑钠肽(B-type natriuretic peptide，BNP)是一种含有32个氨基酸的多肽，作为利钠肽家族成员之一，具有利尿、排钠、扩张血管的作用[2]。BNP在心肌牵张时被大量释放入血，是诊断心力衰竭、评价预后的重要血清学指标[3-5]，但其与继发性三尖瓣返流的关系及右心功能的评估等相关研究较少。ST2是白介素-1(IL-1)受体基因超家族成员，分为跨膜型受体ST2L和可溶性ST2(sST2)。可溶性ST2是ST2基因在心肌细胞、心肌成纤维细胞受到机械应力时分泌的一种血清蛋白[6]，它可以抑制IL-33/ST2L信号通路保护心肌和抗心肌纤维化的作用[6-7]。可溶性ST2蛋白作为新型的心衰标志物和心肌牵张标志物，在冠心病、扩张型心肌病、心力衰竭的预后评价和危险分层中具有较高的临床价值[6-8]，但其与风湿性心脏瓣膜病合并三尖瓣关闭不全的研究不多。本研究着重观察术前血清BNP和sST2蛋白水平，以及其表达水平与三尖瓣关闭不全程度的相关性，以期为风湿性心脏左心瓣膜病合并继发三尖瓣关闭不全的临床评估和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料与分组

选取2014年3-5月在我院心血管外科单纯行二尖瓣置换术患者80例，同期伴或不伴三尖瓣手术，排除冠状动脉粥样硬化性心脏病、自身免疫性疾病、急性感染性疾病、恶性肿瘤等疾病，其中男性20例，女性60例，年龄18~73岁，平均51.13岁，按三尖瓣返流面积分为四组，每组20例：①返流面积 < 2.0 cm^2 为无或局限性返流组(A组)；②2.0 cm^2 ≤ 返流面积 < 5.0 cm^2 为轻度返流组(B组)；③5.0 cm^2 ≤ 返流面积 < 10.0 cm^2 为中度返流组(C组)；④返流面积 ≥ 10.0 cm^2 为重度返流组(D组)。

1.2 方法

患者于入院后次日清晨抽取肘部静脉血4 mL置于EDTA抗凝管中，950 × *g* 离心10 min，取上层血清分置于EP离心管中，放入-20 ℃冰箱中保存待测。患者术前使用美国产HP5500型超声仪进行超声心动图检查，测定心脏各腔室大小、左室缩短分数、三尖瓣返流面积等指标，完善心电图、胸片及常规生化检查。患者在全麻体外循环心脏停跳下手术，其中单纯行二尖瓣置换术28例，同期行三尖瓣成型术24例，三尖瓣成型环植入术24例，三尖瓣置换术4例。使用酶联免疫吸附法检测血清BNP、sST2蛋白水平，试剂盒为上海鑫乐生物公司生产，具体实验操作步骤按说明书执行。患者签署知情同意书。本研究通过医院伦理委员会审核。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析，计数资料采用 χ^2 检验，相关性比较采用Spearman相关系数检验。

2 结果

2.1 临床资料比较

对四组患者各项临床指标进行比较,发现各组间年龄、性别、体表面积等差异无统计学意义($P>0.05$),而房颤发生率及手术方式组间差异有统计学意义($P<0.01$)。与A组相比,D组患者行MVR+三尖瓣成型环植入术的人数明显增多($P<0.01$);A组患者房颤发生率低于其他三组($P<0.01$)。见表1。

2.2 组间血清BNP、sST2蛋白水平的比较

血清BNP水平,C组(422.52±376.62)pg/mL、D组(436.90±290.40)pg/mL,明显高于A组(142.71±83.71)pg/mL,差异具有统计学意义($P<0.01$),但C、D组间差异无统计学意义($P>0.05$);B组为(210.62±181.83)pg/mL,与A组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但与C、D组差异有统计学意义($P<0.05$)。

C组血清sST2蛋白水平为(74.90±57.51)ng/L,较A、B、D[分别为(35.25±23.33)、(48.76±32.83)、(56.87±34.46)ng/L]三组明显升高($P<0.05$),A、B、D组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 血清BNP、sST2蛋白水平与三尖瓣返流面积、心脏各腔室大小的相关性

运用Spearman相关系数分析显示:患者术前血清BNP水平[(303.18±284.35)pg/mL]与三尖瓣返流面积[(7.01±6.81)cm^2]、左房径[(53.54±10.38)mm]、右房径[(41.96±7.16)mm]、右室径[(38.79±5.61)mm]呈正相关($r=0.54$,$P<0.01$;$r=0.28$,$P<0.01$;$r=0.40$,$P<0.01$;$r=0.32$,$P<0.01$),血清sST2蛋白水平[(53.94 ±40.99)ng/L]与三尖瓣返流面积和右房径呈正相关性($r=0.35$,$P<0.01$;$r=0.32$,$P<0.01$)。

3 讨论

继发性三尖瓣关闭不全是风湿性心脏左心瓣膜疾病常见的并发症,以功能性居多。长期左心瓣膜功能障碍导致左房增大和左房压升高,引起肺动脉高压,致使右心室、右心房扩张、三尖瓣瓣环扩大,造成继发性三尖瓣关闭不全。三尖瓣关闭不全又进一步加重右心室和右心房的扩张和功能障碍,导致右心功能衰竭和体循环障碍。轻度的继发性三尖瓣返流在左心瓣膜手术后可减轻或消失,但中重度的三尖瓣返流即使在左心瓣膜手术成功后仍可能存在,并最终导致右心衰竭,增加患者死亡风险。目前临床上对于继发性三尖瓣关闭不全的手术方式和时机暂无统一的标准,且在术前诊断、治疗方式及术后评估方面无可靠的血清学指标进行监测,值得进一步探讨。

BNP对心力衰竭的诊断、治疗及预后评价具有重要意义,常用于充血性心力衰竭的诊断和评估[5,9]。本研究中,C组及D组患者的血清BNP水平较A组患者明显升高($P<0.05$),且心室扩大更明显,提示患者出现右心功能衰竭的可能性更高。在心脏各腔室中,心房分泌BNP多于心室,而右房多于左房。当心脏的容积和心室压力升高,刺激血清BNP合成增加,并以NT-pro BNP的形式释放,再分解成有活性的BNP。Casaclang-Verzosa等[10]研究发现BNP水平与左心房容积有关,可能参与左心房重构。El-Zayat[11]研究发现活动后有症状的二尖瓣狭窄患者的血清BNP水平和左房径的大小都比无症状者高。Nagaya等[12]研究发现在右室容量和压力超负荷的情况下,血浆BNP浓度越高,肺动脉压力越高,右室功能不全程度越重。Yamasaki等[13]研究发现三尖瓣关闭不全与心房扩大和三尖瓣瓣环扩张相关,心房扩大与心房BNP的分泌有关。本研究中相关性分析表明血清BNP水平与三尖瓣返流面积、左房径、右房径、右室径呈正相关,与前述研究相符,提示血清BNP与继发于左心瓣膜疾病的三尖瓣返流造成的左房、右房、右室扩大有一定关系,其水平对三尖瓣关闭不全的严重程度及右心功能的评价有一定临床意义。

sST2蛋白是IL-1受体基因超家族成员ST2分泌的可溶性蛋白。sST2蛋白可竞争性与IL-33结合,阻断IL-33与ST2L的结合,抑制其抗心肌肥大和纤维化的作用,导致心肌重构和心肌纤维化的产生。Rehman

表1 四组风湿性心脏病继发三尖瓣关闭不全患者临床资料对比($n=20$)

组别	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(例)	体表面积($\bar{x}\pm s$,m^2)	手术方式				心律	
				单纯MVR($n=28$)	MVR+TVP($n=24$)	MVR+三尖瓣成型环植入($n=24$)	MVR+TVR($n=4$)	房颤心律($n=59$)	窦性心律($n=21$)
A组	48.65±8.90	5/15	1.51±0.14	17	3	0	0	8	12
B组	54.35±10.25	7/13	1.53±0.17	10	9	1	0	18[b]	2
C组	51.85±8.68	4/16	1.49±0.16	1	10	8[a]	1	19[b]	1
D组	49.60±11.05	4/16	1.48±0.16	0	2	15[a]	3	14[b]	6

MVR:二尖瓣置换术;TVP:三尖瓣成型术;TVR:三尖瓣置换术 a:$P<0.01$,与B组比较;b:$P<0.01$,与A组比较

等[14]研究发现急性心衰患者的血清 sST2 水平明显升高。1 项关于 593 例急性呼吸困难患者血清 sST2 水平的研究发现其水平越高,失代偿心力衰竭的发生率越高,预后越差[15]。另一项关于失代偿心力衰竭患者的研究表明,在急性心衰的治疗过程中,即使 sST2 水平出现 1% 的变化也能预测患者 90 d 的死亡率[16]。本研究中,与 A 组相比,C 组患者血清 sST2 蛋白水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),相关性分析示血清 sST2 蛋白水平与三尖瓣返流面积、右房呈正相关($r=0.35$,$P<0.01$;$r=0.32$,$P<0.01$),提示血清 sST2 蛋白可能与右房心肌重构有关,对三尖瓣关闭不全严重程度的评价有辅助意义。

有研究证明心肌重构和心肌纤维化是导致心房纤颤的重要原因。心房纤颤导致心房收缩功能下降,造成血流淤滞,使心房扩大,是引起继发性三尖瓣关闭不全的原因之一。本研究中,A 组患者房颤发生率明显低于其他三组($P<0.05$),提示随着三尖瓣返流程度的加重,患者出现心房纤颤的可能性越大。

综上所述,BNP 和 sST2 蛋白同为反应心肌负荷的血清学指标,能诊断心力衰竭和评估治疗效果,提示危险分层和预后信息。本研究结果显示,中度及重度三尖瓣返流患者的血清 BNP 和 sST2 蛋白水平明显升高,二者与三尖瓣返流面积、右房径、右室径等有良好的正相关性,我们相信二者联合有助于继发性三尖瓣关闭不全的临床病情和预后评估,为三尖瓣治疗时机选择、危险分层及预后评估提供客观依据。

参考文献:

[1] Boyaci A, Gokce V, Topaloglu S, *et al*. Outcome of significant functional tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement for predominant rheumatic mitral stenosis[J]. Angiology, 2007, 58(3): 336 – 342.

[2] Januzzi J L, Troughton R. Are serial BNP measurements useful in heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are useful in heart failure management[J]. Circulation, 2013, 127(4): 500 – 507.

[3] Vanderheyden M, Vrints C, Verstreken S, *et al*. B-type natriuretic peptide as a marker of heart failure: new insights from biochemistry and clinical implications[J]. Biomark Med, 2010, 4(2): 315 – 320.

[4] Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert N M, *et al*. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline.[J]. J Card Fail, 2010, 16(6): e1 – e194.

[5] Troughton R W, Lewis L K, Yandle T G, *et al*. B-type natriuretic peptides: looking to the future[J]. Ann Med, 2011, 43(3): 188 – 197.

[6] 张堃, 张新超. ST2 与心肌梗死和心力衰竭的关系[J]. 中国心血管杂志, 2012, 17(4): 314 – 316.

[7] Miller A M, Liew F Y. The IL-33/ST2 pathway--A new therapeutic target in cardiovascular disease[J]. Pharmacol Ther, 2011, 131(2): 179 – 186.

[8] Dieplinger B, Egger M, Koehler W, *et al*. Prognostic value of soluble ST2 in an unselected cohort of patients admitted to an intensive care unit- The Linz Intensive Care Unit (LICU) study[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(5/6): 587 – 593.

[9] Di-Somma S, Magrini L, Pittoni V, *et al*. In-hospital percentage BNP reduction is highly predictive for adverse events in patients admitted for acute heart failure: the Italian RED Study[J]. Crit Care, 2010, 14(3): R116.

[10] Casaclang-Verzosa G, Gersh B J, Tsang T S. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(1): 1 – 11.

[11] El-Zayat A. Potential use of Brain Natriuretic Peptide in patients with asymptomatic significant mitrial stenosis[J]. Egyptian Heart Journal, 2014, 66(3): 269 – 275.

[12] Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, *et al*. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31(1): 202 – 208.

[13] Yamasaki N, Kondo F, Kudo T, *et al*. Severe tricuspid regurgitation in the aged: atrial remodeling associated with long-standing atrial fibrillation[J]. J Cardiol, 2006, 48(6): 315 – 323.

[14] Rehman S U, Mueller T, Januzzi J L Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(18): 1458 – 1465.

[15] Januzzi J L Jr, Peacock W F, Maisel A S, *et al*. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(7): 607 – 613.

[16] Boisot S, Beede J, Isakson S, *et al*. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure[J]. J Card Fail, 2008, 14(9): 732 – 738.

(**收稿**:2015-03-06;**修回**:2015-04-11)

(编辑 栾 嘉)