维普资讯 http://www.cqvip.com

心功能，心脏利钠肽，NT-proANP

第24卷 第1期 重庆医科大学学报 Vol.24 No.1
1999 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1999

96-98 (36)

N末端心房利钠肽原:一种新的心功能判断指标

第二临床学院心内科 邓建川* 综述 罗开良 审校

R540.4

中图分类号 R541.8

心脏利钠肽是近年发现的一组心脏内分泌激素，具有强大的利钠、利尿、扩张血管、抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统的功能，在充血性心力衰竭发生发展中起明显有益的代偿作用。心脏利钠肽包括主要由心室分泌的脑利钠肽(BNP)、主要由心房分泌的C末端心房利钠肽原(CT－proANP)及N末端心房利钠肽原(NT－proANP)[1,2]。其中NT－proANP不具生物活性，但血浆水平的测定及反映心功能变化方面具有比CT－proANP更多的优点，本文就此进行综述。

1 CT—proANP、NT－proANP的产生及清除

1981年，De Bold等[3]发现静注来自大鼠的心房提取物可使大鼠产生快速、短暂的排钠利尿作用，随后亦从人体心脏分离、纯化出类似作用物质，命名为心房利钠肽(ANP)。ANP的发现揭开了心脏内分泌研究的序幕，进一步的研究表明，ANP只是其前体物质心房利钠肽原(proANP)的一部分。Glembostki等[2]发现人体心房肌细胞中储存有含126个氨基酸的proANP，当心房容量或压力负荷过重引起牵张刺激时，膜蛋白酶裂解proANP为等摩尔的含28个氨基酸的C末端肽和含98个氨基酸的N末端肽，并同时释放入血。前者称为C末端心房利钠肽原(CT－proANP，即一般所称的ANP)，后者称为N末端心房利钠肽原(NT－proANP)。

循环中的CT—proANP通过与靶细胞膜特异性利钠肽受体结合产生生物效应，并主要被肾脏的中性内肽酶降解，故其生物半衰期短，约为2.5分钟[4]；而循环中NT－proANP不具生物活性，其清除可能主要是通过肾脏排泌，生物半衰期较长，大约为1～2小时[5]。

2 CT－proANP、NT－proANP血浆水平检测

由于NT－proANP清除缓慢，使其血浆水平比CT－proANP高10～50倍[6,7]。同时，从实验技术看，NT－proANP是一稳定物质，其血浆浓度的测定还具有以下优点，表现在：1)测定方法 CT－proANP血浆浓度的准确测定需预先用色谱分离法对血浆标本进行提取，而NT－proANP可直接用放射免疫法(RIA)测定，不需经过色谱提取这一步骤，因而其测定方法简便、迅速[8]。2)抑肽酶的影响 CT－proANP的静脉血标本需加入EDTA和抑肽酶防止降解，而加入了EDTA的NT－proANP血标本是否加入抑肽酶，对测定结果无显著影响[6]，这就方便了临床检测。3)温度和时间的影响 离体室温保存3天情况下，NT－proANP不易降解，其测定结果稳定，另外在—80℃冰箱中还可保存2年[8,9]；而CT－proANP的血浆浓度在室温72小时后测定显著下降，在－80℃冰箱中保存亦会部分降解[10,11]。因而，从上述优点看，NT－proANP血浆浓度测定较CT－proANP经济、高效。

3 NT－proANP与充血性心力衰竭

* 男，1970－11出生，住院医师

维普资讯 http://www.cqvip.com

的关系

发生充血性心力衰竭(CHF)时，机体交感神经兴奋性、肾素—血管紧张素—醛固酮系统、精氨酸加压素及内皮素活性都增强，参与了心衰时水钠潴留、血容量增加、血管收缩等病理生理过程[12]。此外，受牵张刺激心脏分泌的CT－proANP及BNP因其强的利钠、利尿、扩血管效应在心衰发生发展中起重要的代偿作用。与此同时分泌的NT－proANP尽管无生物活性，但同CT－proANP、BNP一样，其血浆水平同心功能不全的程度成比例地增加，而且在增加的程度、反映早期心功能的改变及心衰预后的判断上、较之CT－proANP更有价值。

3.1 反映心功能的客观非侵入指标

NT－proANP的血浆水平是反映CHF患者心功能状况的非侵入指标。Lerman等[3,8]报道，CHF心功能NYHAI～IV级患者NT－proANP的浓度与心功能NYHA分级及静息射血分数存在显著相关性(分别为$r=0.66$、$P<0.001$，$r=0.52$、$P<0.001$)。Dickstein等[5]研究了202例门诊心衰病人血浆NT－proANP浓度，按心功能分级，I～IV级各组NT－proANP均值(pmol/L)分别为725、1527、1750和5172。其中，在左室射血分数(EF)＞40％组和≤40％组均值分别为1534和1993pmol/L($P<0.05$)；左室舒张末期内径(LVED)＜60mm组和≥60mm组均值分别为838和1751pmol/L($P<0.01$)。肺动脉收缩压(PAP)≥6kPa组和＜6kPa组均值分别为2660和1241pmol/L($P<0.05$)。若按NT－proANP的血浆水平分成四组，则NT－porANP越高，EF值越小而LVED越大、PAP越高。比数比计算证实：随着NT－proANP的血浆浓度增高，出现左室收缩功能不全、左室扩张、肺动脉高压、心功能Ⅲ或Ⅳ级的危险性增加。这些资料清楚显示，NT－proANP的血浆水平与心功能有密切的关系。

分析NT－proANP血浆水平的动态改变可作为临床随访观察心衰程度变化的客观标志，这也便于用来判断心衰病的预后及药物治疗效果。Hall等[6]观察了严重心衰患者(心功能Ⅳ级)入院时血浆NT－proANP水平与预后的关系，对照组6个月死亡率与NT－proANP水平呈正相关，依拉普利治疗组因降低了心衰死亡率而不存在这种相关性。然而，治疗6周时，两组患者的NT－proANP水平与死亡率均有相关关系、治疗后NT－proANP血浆浓度低者明显优于治疗后血浆浓度高者。

3.2 无症状左室衰竭的诊断标志

无症状左室衰竭是左室功能不全的早期表现，患者无明显心衰临床症状，心功能NYHA分级为Ⅰ级、但左室射血分数(EF)已降低(静息EF＜45％或峰运动EF＜55％)[14,15]。早期确定并早期药物治疗无症状左室衰竭具有重要的临床意义。SOLVD研究组的报告[16]指出，对这类患者采用ACEI依拉普利治疗可显著性地降低心衰的发生率及心衰住院率，并具有降低心源性死亡率的趋势。通过病史或体检单独诊断早期无症状左室衰竭是困难的、非侵入性的显影技术如核素心肌显影或超声心动图可估测射血分数值以诊断无症状左室衰竭，但目前尚不能作为广泛推广的办法。NT－proANP的血浆水平可作为反映无症状左室功能不全的有效标志。

Lerman等[13]最先研究了无症状左室衰竭患者血浆NT－proANP及CT－proANP水平，与对照组比较，血浆CT－proANP的平均浓度并无升高，而NT－proANP的浓度显著高于对照组($P<0.001$)。若以NT－proANP浓度＞54pmol/L为界，其诊断无症状左室衰竭的特异性为92％，敏感性为90％，Azizi等[17]亦证实血浆NT－proANP水平而非CT－proANP水平在心功能1级病人增高，认为血浆NT－proANP水平的升高可作为无症状左室衰竭标志。

3.3 急性心肌梗塞后心力衰竭的预测因子

急性心肌梗塞(AMI)后主要血流动力学变化是心室功能不全，这时增高的心脏充盈压可以刺激心脏分泌利钠肽，而NT－proANP的血浆水平可作为预测AMI后心功能变化的指标。

已有学者报道，AMI后血浆NT－proANP的水平上升先于心衰症状、体征的出现，而且其升高

维普资讯 http://www.cqvip.com

的程度直接与预后相关。Kettunen等[7]测定了41例发病12小时内的AMI患者和19例心绞痛病人入院时血浆CT－proANP与NT－proANP的浓度，并探讨与随后发生的心力衰竭的关系，发现AMI随后发生严重心衰者在入院时其血浆CT－proANP与NT－proANP水平均显著高于无心衰发生者。然而，在8例入院后出现明显心衰的患者在入院初期仅两人表现临床症状。可见，血浆CT－proANP与NT－proANP的水平高低可判断AMI后有无心衰发生的可能性。但CT－proANP与NT－proANP在AMI后并非同步变动，在入院后24h，血浆CT－proANP显著下降，而NT－proANP血浆浓度相对稳定。同入院时比较，血浆NT－proANP与CT－proANP的摩尔比率在无心衰组降低49%、轻度心衰组增加33%、明显心衰组增加250%。若以入院时NT－proANP＞1400pmol/L为界值，其诊断AMI病人将发生急性心衰的敏感性为88%，特异性为94%，优于CT－proANP。

AMI后血浆NT－proANP的水平是否是心血管死亡率和心衰发展的独立预测因子，尚有不同意见。在SAVE研究组的报告中[6]，246例AMI病人在梗塞后平均12天内测定了血浆NT－proANP和CT－proANP水平。结果表明，NT－proANP是比CT－proANP更强的预测死亡和其它心脏终点事件的指标。在包括了射血分数和其它临床变量的多变量分析中，NT－proANP仍是一个有力的独立预测因子，而且是此研究中的最好预测因子。Omland等[18]测定了131例确诊AMI病人发病第3天血浆CT－proANP、NT－proANP、BNP浓度，并对病人随访平均1293天，在单变量分析中，仅BNP是独立预测因子，这与SAVE研究组对NT－proANP是独立预测因子的结论不一致。Robet等[19]认为产生分歧的原因可能与两组研究中AMI病人左室功能状况不同有关，Omland等研究病人组EF值范围较宽，这可能减弱了在多变量分析中NT－proANP作为预测因子的独立性。

4 展望

NT－proANP可替代CT－proANP作为反映心功能的非侵入性客观指标，其血浆水平的上升先于心衰竭临床症状的出现，可协助预测心肌梗塞后心力衰竭的发生和对预后判断，加之其血浆水平的测定简便、快速、准确，因此在心血管临床上会有较大的实用前景。至于NT－proANP是否可比BNP作为心衰诊断与预后判断的更佳指标，值得今后进一步探讨。

参考文献

1.Glembotski CC, et al. J Biol Chem 1988;263:16073
2.Sudoh T, et al. Nature 1988;332:78
3.De Bold AJ, et al. Life Sci 1981;28:89
4.Yandle TG, et al. Life Sci 1981;28:95
5.Dickstein K, et al. Am J Cardiol 1995;76:679
6.Hall C, et al. Circulation 1994;89:1934
7.Kettunen RVJ, et al. Heart J 1994;127:1449
8.Boomsma F, et al. Clinica Chimica Acta 1996;252:41
9.Hall C, et al. Circulation 1995;91:911
10.Cleland JGF, et al. Br Heart J 1996;75:410
11.Nelesen RA, et al. Circulation 1992;86:463
12.Riegger A, et al. Br Heart J 1994;72(Suppl)s28
13.Lerman A, et al. Lancet 1993;341:1105
14.Gibbons RJ, et al. Circulation 1991;84(Suppl):I93
15.Gibbons RJ, et al. J Am Coll Cardiol 1987;10:33
16.The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1992;327:685
17.Azizi C, et al. J Endocrinol 1996;148:51
18.Omland T. et al. Circulation 1996;93:1963
19.Robert O. et al. Circulation 1996;93:1946

(收稿日期 1997－06－16)