

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.029

◇临床医学◇

左心室射血分数保留的老年心力衰竭病人心率变异性与血浆氨基末端脑钠肽前体的相关性分析

许波, 蒲世军, 蒲国俭, 杨军, 沈媚嘉, 蒲阳

作者单位: 阆中市人民医院心内科, 四川 南充 637000

摘要:目的 探讨左心室射血分数保留的老年心力衰竭(HFpEF)病人心率变异性(HRV)与血浆氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的相关性,为HFpEF的诊断提供参考指标。方法 选取阆中市人民医院2014年1月至2017年5月住院的98例慢性心力衰竭(CHF)老年病人为心衰组,男性54例,女性44例,年龄(70.0±6.3)岁;根据美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级分为心功能Ⅱ级组、心功能Ⅲ级组、心功能Ⅳ级组。选择同期住院的41例无CHF老年病人为对照组,男性22例,女性19例,年龄(71.5±4.4)岁。完善NT-proBNP及动态心电图等相关检查。结果 心衰组的尿酸(385.5±93.4)mmol/L、NT-proBNP(2 294.9±626.2)高于对照组(308.4±89.5)mmol/L、(196.2±59.9),差异有统计学意义($P<0.05$);心衰组的正常RR间期标准差(SDNN)[(88.9±15.0)比(140.4±17.9)]、5 min均值标准差(SDANN)[(77.2±13.6)比(127.5±12.7)]、全程相邻RR间期之差的平方根(RMSSD)[(21.6±4.6)比(36.6±10.2)]、相邻RR间期相差>50 ms的个数占总心跳数的百分比(PNN50)[(6.4±2.3)比(17.5±6.2)]低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);随着心功能减退,SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50逐渐降低,NT-proBNP逐渐升高。NT-proBNP与SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50呈负相关($r=-0.854, P<0.01$; $r=-0.876, P<0.01$; $r=-0.737, P<0.01$; $r=-0.698, P<0.01$)。结论 NT-proBNP与HRV的相关指标均能反映心力衰竭,随着心力衰竭加重NT-proBNP逐渐增高,而HRV的相关指标逐渐降低,NT-proBNP与HRV的相关指标呈负相关。

关键词:心力衰竭; 利钠肽, 脑; 心率; 尿酸; 心脏功能试验; 心电图记录, 便携式; 老年人; 氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP); 心率变异性

Correlation analysis of heart rate variability and N-terminal probrain natriuretic peptide precursor in elderly patients with heart failure with left ventricular ejection fraction

XU Bo, PU Shijun, PU Guojian, YANG Jun, SHEN Meijia, PU Yang

Author Affiliation: Department of Cardiology, Langzhong People's Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between heart rate variability (HRV) and plasma N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in elderly heart failure with left ventricular ejection fraction preserved (HFpEF), and to provide reference for the diagnosis of HFpEF. **Methods** A total of 98 chronic heart failure (CHF) elderly patients who were hospitalized in Langzhong People's Hospital from January 2014 to May 2017 were selected as CHF group, there were 54 male and 44 female patients, the average age of the patients was (70.0±6.3) years. According to the American Heart Association New York heart function NYHA grade, they were assigned into three groups including group II of cardiac function, group III of cardiac function, group IV of cardiac function. 41 cases of heart failure in elderly patients without CHF hospitalized during the same period were selected as control group, there were 22 male and 19 female patients, the average age was (71.5±4.4) years. All people should do NT-proBNP and dynamic electrocardiogram examination. **Results** The uric acid [(385.5±93.4) mmol/L vs. (308.4±89.5) mmol/L], NT-proBNP [(2 294.9±626.2) vs. (196.2±59.9)] in CHF group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). SDNN [(88.9±15.0) vs. (140.4±17.9)], SDANN [(77.2±13.6) vs. (127.5±12.7)], RMSSD [(21.6±4.6) vs. (36.6±10.2)] and PNN50 [(6.4±2.3) vs. (17.5±6.2)] in CHF group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). With the decrease of cardiac function, SDNN, SDANN, RMSSD and PNN50 gradually decreased, while NT-proBNP gradually increased. Nt-probnp was negatively correlated with SDNN, SDANN, RMSSD and PNN50 ($r=-0.854, P<0.01$; $r=0.876, P<0.01$; $r=0.737, P<0.01$; $r=-0.698, P<0.01$). **Conclusion** The related indicators of NT-proBNP and HRV can reflect heart failure. With the increase of the heart failure, NT-proBNP gradually increases, while the relevant indicators of HRV gradually decrease, and the related indicators of NT-proBNP and HRV are negatively correlated.

Key words: Heart failure; Natriuretic peptide, brain; Heart rate; Uric acid; Heart function tests; Electrocardiography, ambulatory; Aged; N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP); Heart rate variability

随着医疗技术的提高以及中国人口老龄化进程,心血管疾病患病率明显增多,严重威胁人类生命、影响生活质量。慢性心力衰竭(CHF)作为各种心脏疾病的终末阶段,具有患病率、住院率和致残率均高等特征。氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)是人体内重要的神经内分泌肽类激素,具有调节水钠盐平衡、扩张外周血管等功能,是目前心力衰竭的重要参考指标,尤其对左心室射血分数保留的老年心力衰竭(HFpEF)病人。人体自主神经系统对心脏窦房结自律性的调节引起心搏间期出现几十毫秒的差异称为心率变异性(HRV),人体神经体液调节的相关信息可以通过HRV反映,故我们通常使用HRV来评价心脏自主神经系统活性及其调节功能,尤其是交感神经及迷走神经之间的相互作用。近年来国内外学者对心率变异性与心力衰竭严重程度相关性关注度越来越高。本研究以HFpEF为研究对象,探讨HRV与血浆氨基末端脑钠肽前体的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集阆中市人民医院心内科2014年1月至2017年5月住院的98例HFpEF病人为心衰组,其中男性54例,女性44例,年龄(70.0 ± 6.3)岁;根据美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级分成心功能Ⅱ级组(27例),心功能Ⅲ级组(45例),心功能Ⅳ级组(26例)。

选择同期住院41例无心力衰竭老年病人为对照组,其中男性22例女性19例,年龄(71.5 ± 4.4)岁。排除标准:急性心力衰竭、心源性休克、急性心肌梗死、肾功能不全、瓣膜性心脏病、缩窄性心包炎、肥厚型或限制型心肌病、慢性活动性心肌炎、脑卒中、肝硬化、免疫性疾病、恶性肿瘤、服用类固醇激素者、心率 < 50 次/分、 $\geq$ Ⅱ度房室传导阻滞、植入起搏器、房颤、房扑、病态窦房结综合征、甲状腺疾病等疾病病人。HFpEF参考《2016年欧洲急慢性心力衰竭诊断治疗指南》的相关诊断标准:(1)因心功能下降导致的各种临床症状,包括不同程度呼吸困难及体力下降,伴或不伴肺底湿啰音、水肿等体征;(2)左心室射血分数(LVEF) $\geq 50\%$;(3)NT-proBNP升高;(4)至少符合舒张功能受损或相关结构性心脏病,如左心室肥厚和(或)左心房扩大。病人或其近亲属对本研究知情同意,签署了知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的收集 调查包括人口学特征(如姓名、性别、年龄等)。

1.2.2 实验室检查 清晨空腹抽血,采用罗氏C701全自动生化分析仪进行检测并记录空腹血糖、血脂、肝功能、肾功能等生化全套;迈瑞6800五分类血球计数仪检测血常规。

1.2.3 动态心电图测定 由专人负责使用H-scribe 7.0记录分析动态心电图,并记录HRV相关时域指标,其中HRV指标包括:正常RR间期标准差(SDNN),5 min均值标准差(SDANN),相邻RR间期相差 > 50 ms的个数占总心跳数的百分比(PNN50),全程相邻RR间期之差的平方根(RMSSD)。

1.2.4 NT-proBNP测量 采用美国生产的Nano-Checker710型免疫层析检测仪用固相免疫层析法原理定量测定血浆NT-proBNP水平。

1.2.5 超声心动图检查 由不了解本研究内容的、有经验的同一位超声医师,应用GE-VIVID7型彩色多普勒诊断仪测定并记录LVEF。LVEF由左室舒张末容量(EDv)和左室收缩末容量(Es)计算得出,计算公式为: $LVEF = (EDv - Esv) / Dv \times 100\%$,EDv及Esv的测定采用simpson法。

1.2.6 NYHA心功能分级方法 I级:病人有心脏病,日常活动量不受限制,一般体力活动不引起乏力、呼吸困难等心力衰竭症状。II级:病人有心脏病,体力活动轻度受限,休息时无自觉症状,一般活动下可出现心力衰竭症状。III级:病人有心脏病,体力活动明显受限,低于平时一般活动即可引起心力衰竭症状。IV级:病人有心脏病,不能从事任何体力活动,休息状态下也存在心力衰竭症状,活动后加重。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件进行统计分析。计数资料以例数及率表示,采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均通过正态性检验。两组间比较为独立样本 t 检验,多组间比较为单因素方差分析+LSD多重比较。两变量间关系采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组性别、年龄、血红蛋白、肌酐、三酰甘油、胆固醇、空腹血糖差异无统计学意义($P > 0.05$),心衰组尿酸水平高于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组HRV及NT-proBNP比较 心衰组的SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50均低于对照组,NT-proBNP高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 不同心功能分级的HRV及NT-proBNP比较 整体比较:各指标整体差异有统计学意义($P <$

0.05)。多重比较并结合主要数据分析:心力衰竭程度按 NYHA 心功能分级,随着心力衰竭程度加重,SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 逐渐降低,而 NT-proBNP 逐渐增高,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 NT-proBNP 与 HRV 的相关性 对 NT-proBNP 与 HRV 的相关指标进行 Pearson 相关分析显示,NT-proBNP 与 SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 呈负相关($r = -0.854, P < 0.01; r = -0.876, P < 0.01; r = -0.737, P < 0.01; r = -0.698, P < 0.01$)。

3 讨论

心力衰竭是高血压、冠心病、扩张性心肌病等多种疾病的终末阶段。国外流行病学调查结果^[1]显示心脏彩超射血分数(EF)值正常病人也可出现心力衰竭,HFpEF 病人约占心力衰竭人群的 50%,且呈不断增多的趋势^[2]。随着中国老龄化的进程及医疗技术的进步,老年心力衰竭病人会逐渐增多,对于 HFpEF 病人心脏彩超不能准确反映心功能情况。

此时,其他心力衰竭指标(如脑钠肽)则显得尤为重要。

研究表明脑钠肽是慢性心力衰竭时的生化标志物^[3]。心力衰竭病人由于充血及各种因子分泌,使心肌细胞受到张力增高或直接刺激心肌细胞,贮存在心肌细胞中的脑钠肽前体(proBNP)被释放,在体内分解为由 32 个氨基酸组成的有生物活性的脑钠肽及由 76 个氨基酸组成的无生物活性的血浆氨基末端脑钠肽前体。相对于脑钠肽前体,血浆氨基末端脑钠肽前体的半衰期更长且体外更稳定,在临床上更具操作性。Richards 等专家于 1998 年提出将血浆氨基末端脑钠肽前体作为慢性心力衰竭的早期诊断的标志物,其后在 2005 年被 ACC/AHA 作为心力衰竭标记物列入指南。Masson 等^[4]通过对 3 916 例慢性心力衰竭病人研究发现,血浆氨基末端脑钠肽前体和 proBNP 在对 LVEF、LVEDD 方面有类似的相关性,但血浆氨基末端脑钠肽前体在预后判断方面更具优势。Panagopoulou 等^[5]通过研究发现,

表 1 心衰组与对照组一般临床资料

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	血红蛋白/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	肌酐/ ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	空腹血糖/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	胆固醇/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	三酰甘油/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	尿酸/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
		男	女							
对照组	41	22	19	71.5 $\pm$ 4.4	137.3 $\pm$ 16.1	81.9 $\pm$ 29.8	4.8 $\pm$ 0.6	4.3 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 0.7	308.4 $\pm$ 89.5
心衰组	98	54	44	70.0 $\pm$ 6.3	136.6 $\pm$ 15.5	84.1 $\pm$ 20.9	4.9 $\pm$ 0.7	4.5 $\pm$ 1.0	1.7 $\pm$ 0.8	385.5 $\pm$ 93.4
$t(\chi^2)$ 值		(0.024)		1.602	0.240	0.430	0.800	1.137	1.393	4.492
P 值		0.876		0.112	0.811	0.668	0.425	0.258	0.166	0.000

表 2 心衰组与对照组 HRV 及 NT-proBNP 比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	SDNN	SDANN	RMSSD	PNN50	NT-proBNP
对照组	41	140.4 $\pm$ 17.9	127.5 $\pm$ 12.7	36.6 $\pm$ 10.2	17.5 $\pm$ 6.2	196.2 $\pm$ 59.9
心衰组	98	88.9 $\pm$ 15.0	77.2 $\pm$ 13.6	21.6 $\pm$ 4.6	6.4 $\pm$ 2.3	2 294.9 $\pm$ 626.2
t 值		16.188	20.852	11.942	15.374	21.419
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:SDNN 为正常 RR 间期标准差;SDANN 为 5 min 均值标准差;RMSSD 为全程相邻 RR 间期之差的平方根;PNN50 为相邻 RR 间期相差 > 50 ms 的个数占总心跳数的百分比;NT-proBNP 为血浆氨基末端脑钠肽前体;HRV 为心率变异性

表 3 不同心功能分级的 HRV 及 NT-proBNP 比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	SDNN	SDANN	RMSSD	PNN50	NT-proBNP
心功能 II 级	27	102.4 $\pm$ 8.2	89.8 $\pm$ 6.1	25.1 $\pm$ 3.6	7.6 $\pm$ 1.6	1 243.2 $\pm$ 290.7
心功能 III 级	45	86.5 $\pm$ 10.7 ^a	77.0 $\pm$ 10.8 ^a	21.2 $\pm$ 3.7 ^a	6.6 $\pm$ 2.1	2 155.8 $\pm$ 502.3 ^a
心功能 IV 级	26	77.1 $\pm$ 12.8 ^{ab}	64.8 $\pm$ 11.2 ^{ab}	18.2 $\pm$ 3.8 ^{ab}	4.9 $\pm$ 2.3 ^{ab}	3 517.1 $\pm$ 953.5 ^{ab}
三组比较	F 值	38.486	42.708	23.404	12.051	91.614
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:整体分析为单因素方差分析。多重比较为 LSD- t 检验,显著性标记 a、b 分别为和心功能 II、III 组相比 $P < 0.05$;SDNN 为正常 RR 间期标准差;SDANN 为 5 min 均值标准差;RMSSD 为全程相邻 RR 间期之差的平方根;PNN50 为相邻 RR 间期相差 > 50 ms 的个数占总心跳数的百分比;NT-proBNP 为血浆氨基末端脑钠肽前体;HRV 为心率变异性

与 proBNP 相比,血浆氨基末端脑钠肽前体与心力衰竭具有更好的相关性。本研究结果显示:与对照组相比,心力衰竭组病人 NT-proBN 明显增高,差异有统计学意义;按照 NYHA 心功能分级,随着心力衰竭程度加重,NT-proBNP 逐渐增高,差异有统计学意义。

HRV 是监测支配心脏自主神经系统活性的无创性指标。SDNN 体现 HRV 的总体情况,它可反映自主神经系统总的活动状态;SDANN 是评估交感神经功能的敏感指标;RMSSD 和 PNN50 是评估副交感神经的敏感指标。本研究结果表明,与对照组相比,心衰组病人 SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 均显著降低,提示交感神经或迷走神经调节功能发生紊乱。心力衰竭程度按 NYHA 心功能分级,随着心力衰竭程度加重,SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 逐渐降低,差异有统计学意义。提示老年 HFpEF 者存在自主神经功能受损和失衡,即:老年 HFpEF 病人心脏自主神经功能受损,出现交感神经系统张力增高及迷走神经张力下降^[6],继而进一步加重心力衰竭,形成恶性循环。这与以往文献报道一致^[7]。对老年 HFpEF 病人的 HRV 进行对比分析,有助于了解其自主神经受损的程度,是临床判断心力衰竭病人预后的一个重要指标。NT-proBNP 与 HRV 各时域指标均能反映老年 HFpEF 的程度,通过 Pearson 相关分析显示,NT-proBNP 与 SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50 呈负相关。

Sharaf 等^[8]研究发现,尿酸心血管疾病的一项独立危险因素。Iliesiu 等^[9]研究结果显示,病人的心力衰竭严重程度与尿酸水平呈正相关。Palazzuoli 等^[10]研究发现,急性心力衰竭病人的尿酸水平与肺淤血程度有关。尿酸由黄嘌呤和次黄嘌呤通过黄嘌呤氧化酶的作用产生,而通过黄嘌呤氧化酶催化作用产生的反应是氧自由基的重要来源,可导致内皮损害及心肌细胞损伤。尿酸作为炎症因子共同参与了心衰的发生发展过程,其可能的机制为随着血尿酸的增高,自由基释放增加,导致心室肌细胞肥大、纤维化坏死凋亡,使左心室壁变薄和心室重构,促进心力衰竭的发生发展,本研究发现,心衰组尿酸明显增高,于此相符。

综上所述,血浆氨基末端脑钠肽前体与 HRV 的相关指标均能反映心力衰竭。随着心力衰竭加重,血浆氨基末端脑钠肽前体逐渐增高,而 HRV 的相关指标逐渐降低,血浆氨基末端脑钠肽前体与 HRV 的相关指标呈负相关。

参考文献

- [1] MCMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8): 803-869.
- [2] 田桂芳, 杨秀玲, 戴妍妍, 等. 射血分数保留的老年慢性心力衰竭患者的 N 末端脑钠肽前体水平及超声特点[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(3): 345-347.
- [3] 崔洁, 周京敏. 心力衰竭生物标志物的研究[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2015, 3(2): 83-85. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-6568.2015.2.003.
- [4] MASSON S, LATINI R, ANAND IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the valsartan heart failure (Val-HeFT) data [J]. Clin Chem, 2006, 52(8): 1528-1538.
- [5] PANAGOPOULOU V, DEFTEREOS S, KOSSYVAKIS C, et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases [J]. Curr Top Med Chem, 2013, 13(2): 82-94.
- [6] BRACK KE, WINTER J, NG GA. Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2013, 18(4): 389-408.
- [7] KOSHELEVA NA, REBROV AP. Prognostic significance of cardiac rhythm variability in patients with chronic heart failure [J]. Klin Med (Mosk), 2012, 90(5): 21-24.
- [8] SHARAF EL DIN UAA, SALEM MM, ABDULAZIM DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: a review [J]. J Adv Res, 2017, 8(5): 537-548.
- [9] ILIESIU A, CAMPEANU A, MARTA D, et al. Uric Acid, Oxidative stress and inflammation in chronic heart failure with reduced ejection fraction [J]. Rev Rom De Med De Lab, 2015, 23(4): 397-406.
- [10] PALAZZUOLI A, RUOCCO G, PELLEGRINI M, et al. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with acute heart failure [J]. Am J Cardiol, 2016, 117(10): 1616-1621.

(收稿日期: 2018-06-08, 修回日期: 2018-10-10)