

# 单纯收缩期高血压患者血浆 B 型钠尿肽水平与左心室肥厚、舒张功能变化的关系

蒋春英<sup>1</sup>, 王蕊<sup>2</sup>, 李旭东<sup>1</sup>, 吴强<sup>1</sup>, 韩冰<sup>1</sup>

(1. 徐州市中心医院心内科, 江苏省徐州市 221009; 2. 徐州医学院附属第三医院彩超室, 江苏省徐州市 221003)

[关键词] 单纯收缩期高血压病; B 型钠尿肽; 左心室肥厚; 舒张功能

[摘要] **目的** 观察非高血压病者和单纯收缩期高血压病(ISH)伴或不伴左心室肥厚(LVH)者血浆 B 型钠尿肽(BNP)水平,及血管紧张素受体阻滞剂(ARB)治疗前后 BNP、左心室肥厚及舒张功能变化情况,探讨 BNP 变化与左心室肥厚、舒张功能改变的关系。**方法** 筛选非高血压病者(正常对照组)33 例,ISH 患者 38 例,ISH + LVH 患者 42 例,予高血压病患者口服缬沙坦片 80 ~ 120 mg/d,治疗前后采用超声心动图测定左心室质量指数(LVMI),E/A 比值;放射免疫分析法测定血浆 BNP 水平。**结果** 高血压病各组血浆 BNP 水平明显高于正常对照组( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ );与 ISH 组相比,ISH + LVH 组 LVMI 增高( $P < 0.05$ ),而 E/A 值降低( $P < 0.01$ );经 ARB 治疗后,血浆 BNP 水平在高血压病各组中均表现降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),LVMI 值在 ISH + LVH 组表现为下降( $P < 0.01$ ),而 E/A 值表现为增高( $P < 0.01$ );治疗前,血浆 BNP 水平与 LVMI 呈显著正相关( $r^2 = 0.61, P < 0.01$ ),与 E/A 值呈显著负相关( $r^2 = 0.26, P < 0.01$ )。**结论** 血浆 BNP 水平可作为判断 ISH 左心室肥厚、舒张功能改善的敏感指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Correlation Between the Levels of Plasma B-type Natriuretic Peptide and Change of Left Ventricular Hypertrophy or Diastolic Function in Patients with Isolated Systolic Hypertension

JIANG Chun-Ying<sup>1</sup>, WANG Rui<sup>2</sup>, LI Xu-Dong<sup>1</sup>, WU Qiang<sup>1</sup>, and HAN Bing<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China; 2. Department of Ultrasound, the Third Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221003, China)

[KEY WORDS] Isolated Systolic Hypertension; B-type Natriuretic Peptide; Left Ventricular Hypertrophy; Diastolic Function

[ABSTRACT] **Aim** To observe the levels of plasma B-type natriuretic peptide(BNP) in people of non-hypertension (non-HP) and patients of isolated systolic hypertension(ISH) with or without left ventricular hypertrophy(LVH) and the changes of BNP, LVH and diastolic function before and after administration of angiotensin receptor blocker(ARB), and to investigate the associations between the changes of BNP and LVH or diastolic function. **Methods** Thirty-three were designed to non-HP group, thirty-eight patients with ISH, and forty-two patients with ISH and LVH served as HP groups. Echocardiography was performed to determine left ventricular mass index (LVMI) and E/A ratio, and radioimmunoassay was used to detect plasma BNP levels. **Results** Plasma BNP was significantly higher in two ISH groups than that in non-HP group( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). LVMI was significantly increased( $P < 0.05$ ) while E/A ratio reduced( $P < 0.01$ ) in patients of ISH with LVH compared with those without LVH. After administration of ARB-valsartan, BNP levels lowered in HP groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), and LVMI reduced while E/A ratio increased in patients of ISH with LVH( $P < 0.01$ ). The BNP levels correlated positively with LVMI( $r^2 = 0.61, P < 0.01$ ) and negatively with E/A ratio( $r^2 = 0.26, P < 0.01$ ) before treatment. **Conclusion** The plasma BNP may be a sensitive biomarker for reverse remodeling in LVH and improvement in diastolic dysfunction.

[收稿日期] 2014-03-17

[修回日期] 2014-05-15

[作者简介] 蒋春英, 硕士, 医师, 研究方向为高血压病的基础与临床治疗, E-mail 为 junsyng@gmail.com。王蕊, 主治医师, 研究方向为超声心动图与高血压病之间的联系。通讯作者韩冰, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心律失常的发病机制及治疗, E-mail 为 dj\_xz@163.com。

B型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP)是一种心脏合成分泌的神经激素<sup>[1,2]</sup>,是心力衰竭(heart failure)的血浆标志物<sup>[2]</sup>。近年来,研究发现,BNP在原发性高血压病(primary hypertension)中亦有轻度升高,与左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)及左心室舒张功能不全(left ventricular diastolic dysfunction, LVDD)密切相关<sup>[3]</sup>。但有关BNP在中老年单纯收缩期高血压病(isolated systolic hypertension, ISH)患者中血浆分泌变化及其与左心室肥厚、舒张功能变化的关系研究缺乏。收缩压增高是心血管事件重要的独立预测因子<sup>[4]</sup>。故研究ISH具有十分重大的临床意义。本研究拟探讨血浆BNP水平与单纯收缩期高血压左心室肥厚、舒张功能变化的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 病例选择

(1)纳入标准:根据2010年中国高血压病管理指南中ISH的定义:收缩压 $\geq 140$  mmHg,舒张压 $< 90$  mmHg<sup>[5]</sup>,选择2012年我院收治的ISH患者80例作为高血压组,正常血压者33例作为正常对照组。左心室肥厚诊断标准为:左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)男 $> 125$  g/m<sup>2</sup>,女 $> 110$  g/m<sup>2</sup>(Devereux标准)<sup>[6]</sup>。据此,高血压病组进一步分为ISH+LVH组42例,及ISH组38例。(2)排除标准:排除继发性高血压病、心脏瓣膜病、心力衰竭、感染、心肌病及其他原因可能影响心肌肥厚及BNP数值的因素。所有对象均行告知,征得同意,并且获得我院医学伦理会同意。

### 1.2 LVMI及E/A测定

由专人负责操作HD-15彩色多普勒超声诊断仪(Philips,荷兰)。使用频率为2.5 MHz探头,在左心室长轴切面上测量并记录5个心动周期的指标取平均值:左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、舒张期室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、舒张早期速度峰值(E值)和舒张晚期速度峰值(A值),计算E/A值。测量患者身高、体重,计算体表面积(body surface area, BSA),根据Devereux校正公式: $LVM(g) = 0.8 \times 1.04 [(LVST + LVPWT + LVEDD)^3 - LVEDD^3] + 0.6$ ,计算左心室质量(left ventricular mass, LVM),再计算LVMI,即

$(g/m^2) = LVM/BSA$ 。

### 1.3 标本采集及BNP测定

经充分休息一夜后,次日清晨空腹抽取静脉血约3 mL,加入含依地酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)1.5 g/L及抑肽酶(trasylol)  $5 \times 10^8$  IU/L的塑料试管中,迅速予以离心,3 000 r/min,3 min后吸取上清液即血浆1~2 mL,放入-20℃冰箱保存待检。检测时,血浆样品室温溶解后,取1 mL,遵循试剂盒(Shionogi,日本)说明书,采用放射免疫法测定血浆BNP水平,记录数值。

### 1.4 药物服用

所有的高血压患者均予以口服缬沙坦片80~120 mg/d,使血压降至正常并予以维持。服药前1天及1年后再次分别测定LVMI、E/A及血浆BNP水平。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件对数据进行处理。所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 $t$ 检验,治疗前后自身对照采用配对 $t$ 检验,多变量之间采用回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

各组之间年龄、性别无明显差异。高血压病各组的收缩压、脉压差较正常对照组增高( $P < 0.05$ ),差异具有统计学意义(表1)。

表1. 一般临床特征

Table 1. Patients characteristics

临床特征	正常对照组 ( $n=33$ )	ISH组 ( $n=38$ )	ISH+LVH组 ( $n=42$ )
男/女(例)	18/15	18/20	23/19
年龄(岁)	$52 \pm 10$	$51 \pm 13$	$55 \pm 14$
收缩压(mmHg)	$118 \pm 11$	$146 \pm 15^a$	$152 \pm 12^{ab}$
脉压差(mmHg)	$45 \pm 10$	$73 \pm 11^a$	$76 \pm 13^{ab}$

a为 $P < 0.05$ ,与正常对照组比较;b为 $P < 0.05$ ,与ISH组比较。

### 2.2 治疗前后血浆BNP水平及LVMI、E/A值变化

治疗前,与正常对照组比较,ISH组血浆BNP水平增高( $P < 0.05$ ),而ISH+LVH组增高更显著( $P < 0.01$ ),差异有统计学意义。使用缬沙坦药物治疗后,血浆BNP水平在高血压病各组中均较治疗

前显著降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ; 表 2)。

治疗前,对 ISH + LVH 组与 ISH 组 LVMI 和 E/A 值进行比较,发现 ISH + LVH 组的 LVMI 较 ISH 组增高( $P < 0.01$ ),而 E/A 值降低( $P < 0.05$ ),差异均具有统计学意义(表 3)。使用缬沙坦药物治疗后,ISH + LVH 组 LVMI 较治疗前显著下降( $P < 0.01$ ),而 E/A 值则较治疗前增高( $P < 0.01$ );ISH 组治疗后 LVMI 及 E/A 值较治疗前无显著变化(表 3)。

表 3. 高血压病各组 LVMI 和 E/A 值变化

Table 3. Change of LVMI and E/A in two hypertension groups

指 标	ISH 组		ISH + LVH 组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
E/A 值	1.041 ± 0.411	1.043 ± 0.196	0.563 ± 0.212 <sup>a</sup>	0.993 ± 0.151 <sup>e</sup>
LVMI(g/m <sup>2</sup> )	112.40 ± 6.46	110.40 ± 6.53	145.40 ± 12.94 <sup>b</sup>	121.30 ± 8.75 <sup>e</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与 ISH 组治疗前比较; c 为  $P < 0.01$ , 与本组治疗前比较。

### 2.3 血浆 BNP 水平与 LVMI、E/A 比值的相关分析

为阐明血浆 BNP 水平与 LVMI、E/A 值可能存在的关系,分别以 BNP 与 LVMI、E/A 值作散点图,结果发现,治疗前,血浆 BNP 水平与 LVMI 呈显著正相关( $r^2 = 0.61, P < 0.01$ ; 图 1),与 E/A 值呈显著负相关( $r^2 = 0.26, P < 0.01$ ; 图 2);治疗后血浆 BNP 水平与 LVMI、E/A 无显著相关性( $P > 0.05$ )。

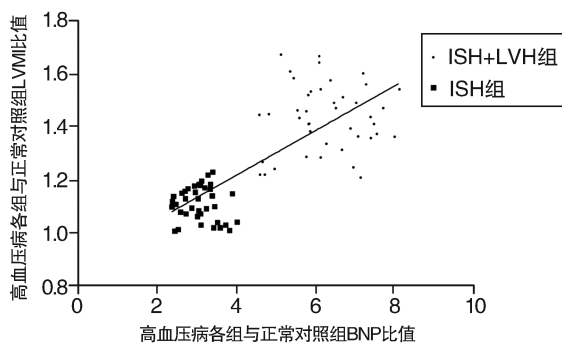


图 1. 高血压病各组血浆 BNP 水平与 LVMI 的关系 ( $n = 113$ )

Figure 1. Correlation of plasma B-type natriuretic peptide with left ventricular mass index in subgroups of hypertension ( $n = 113$ )

### 3 讨论

原发性高血压是人类常见的心血管疾病之一,其发生率约 30% ~ 45%,威胁人类的健康,给个人、社会造成了巨大的负担<sup>[7]</sup>。高血压病发生率随年

表 2. 血浆 BNP 水平 (ng/L)

Table 2. Levels of plasma B-type natriuretic peptide (ng/L)

分 组	n	治疗前	治疗后
正常对照组	33	58.22 ± 13.19	-
ISH 组	38	99.91 ± 14.36 <sup>a</sup>	67.58 ± 12.17 <sup>c</sup>
ISH + LVH 组	42	203.4 ± 31.69 <sup>b</sup>	70.65 ± 12.08 <sup>d</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与正常对照组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与本组治疗前比较。

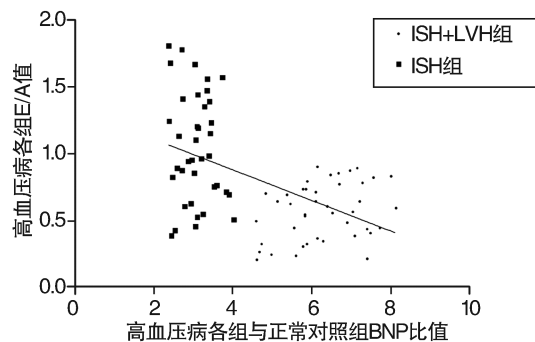


图 2. 高血压病各组血浆 BNP 水平与 E/A 值的关系 ( $n = 113$ )

Figure 2. Correlation of B-type natriuretic peptide with E/A in subgroups of hypertension ( $n = 113$ )

龄增长而大幅度增加,早期血压偏高造成左心室肥厚,导致心脏舒张功能障碍,长期进而诱发或加重心血管事件发生<sup>[4,8,9]</sup>,甚至增加猝死发生率<sup>[5,7,8]</sup>。对于中老年患者,相当一部分表现为单纯收缩期高血压<sup>[7,10]</sup>。

在高血压病构成的元素中,收缩压、舒张压、脉压差及平均动脉压均为心血管重要的危险因素<sup>[4,10]</sup>,其中最重要的是收缩压<sup>[4]</sup>。在高血压心脏病发生发展过程中,左心室肥厚和舒张功能障碍是重要的环节<sup>[7]</sup>。研究资料显示,高血压左心室肥厚是高血压病患者心血管并发症的独立危险因素,可以增加高血压病患者的心血管意外事件及死亡率<sup>[11]</sup>;高血压病同时伴随着血浆 B 型钠尿肽分泌水平增加<sup>[12]</sup>。

B型钠尿肽主要是心室肌分泌的32个氨基酸组成的多肽类神经内分泌激素,1988年由日本学者Sudoh等从猪脑分离出来而发现并且得名。当循环血容量负荷重,室壁张力增加时调节心肌分泌<sup>[1,2]</sup>,由108个氨基酸组成的pro-BNP分解为无活性的NT-proBNP及有生物学活性的B型钠尿肽。B型钠尿肽具有十分重要的生物学活性,起着利钠、血管扩张、抑制交感神经活性、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的作用<sup>[1]</sup>。因而,它是心力衰竭鉴别诊断、危险分层及判断预后的重要检测手段<sup>[1,2]</sup>,是心血管发展过程中里程碑的事件。

近年来,国外研究发现血浆B型钠尿肽水平变化与多种心血管病理因素相关,如:心肌缺血、高血压、心肌炎等<sup>[1]</sup>。在原发性高血压研究中,血浆B型钠尿肽水平变化与左心室心肌肥厚密切相关,为左心室肥厚的诊治提供又一重要实验依据。Suzuki等<sup>[12]</sup>早期研究中发现:部分血浆B型钠尿肽水平增高患者存在高血压病,其左心室心肌指数偏高,提示左心室肥厚,多变量回归分析证明最初的B型钠尿肽水平与随后发生的左心室肥厚有关;孔洪等<sup>[13]</sup>人进一步研究证实,相对高血压伴左心室肥厚患者,合并左心室舒张功能障碍时,B型钠尿肽升高更明显,B型钠尿肽是反映高血压伴左心室肥厚早期舒张功能不全的敏感指标。然而,Shipilova等对56~65岁女性人群研究发现,在伴有或不伴有左心室肥厚人群中,NT-pro-BNP水平相似,因而得出结论:对于无临床疾病表现的56~65岁女性人群而言,NT-pro-BNP水平增高对左心室肥厚诊断意义有限<sup>[14]</sup>。因为NT-pro-BNP和B型钠尿肽同时分泌产生,B型钠尿肽水平与高血压左心室肥厚密切相关这一观点受到挑战。本研究证实在不同疾病情况下,B型钠尿肽分泌具有敏感性,其分泌水平与收缩期高血压病左心室肥厚及舒张功能障碍密切相关,左心室肥厚是高血压病患者心血管并发症的独立危险因素,甚至增加致残率、死亡率。因而,B型钠尿肽作为判断高血压病是否伴有左心室肥厚,甚至左心室舒张功能不全的预后指标是可行的。同时,由于收缩压作为高血压病组成部分中最重要的心血管危险因素,B型钠尿肽检测作为判断指标更具有临床现实意义,为临床诊断和治疗提供参考,是除心脏彩超检测外的一大重要补充手段。

研究表明,高血压病血浆B型钠尿肽水平升高的原因可能有:外周动脉血管阻力增高导致心脏后负荷增加;血容量增多,舒张期心室壁压力负荷增加,心脏舒张功能减退;长期压力超负荷下,心室重

构,可导致左心室肌肥厚,顺应性下降;心室肌肥厚,单位心肌毛细血管缺血降低顺应性,进一步刺激心肌B型钠尿肽的分泌。

临床研究证明,ARB药物在抑制心脏重构方面起着重要作用,在心血管疾病中有着广泛应用<sup>[15]</sup>,对于高血压病伴有心室肥厚具有逆转心肌重构的作用。本研究中,高血压病伴有左心室肥厚的大部分患者在应用ARB药物后表现为心室逆重构,血浆B型钠尿肽水平均表现下降趋势,提示随着左心室肥厚恢复至正常,在左心室舒张功能改善的同时,心脏内分泌功能恢复到正常状态。使用ARB治疗后,B型钠尿肽与左心室质量指数、E/A无显著相关性,可能是由于各组的B型钠尿肽水平、左心室质量指数及E/A值均趋于改善,差异性减少导致。因而血浆B型钠尿肽水平亦可作为判断ARB药物治疗效果的观测指标。微观结构上,心室肥厚伴随单位心肌容积毛细血管的血液供应减少。随着心室肥厚改善甚至消除,B型钠尿肽分泌水平下降。可以推测,B型钠尿肽水平下降可能为单位心肌毛细血管缺血改善的标志物之一。

因此,BNP作为判断单纯收缩期高血压是否伴有左心室肥厚,甚至左心室舒张功能不全的预后指标是可行的。其亦可能为单位心肌毛细血管缺血改善的标志物之一,但仍需进一步临床相关方面的研究。

#### [参考文献]

- [1] Dadu RT, Nambi V, Ballantyne CM. Developing and assessing cardiovascular biomarkers[J]. *Transl Res*, 2012, 159(4): 265-276.
- [2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 485-510.
- [3] de Lemos JA, McGuire DK, Khera A, et al. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(4): 746-753.
- [4] Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2009, 119(2): 243-250.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7):

- 579-616.
- [6] Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings[J]. Am J Cardiol, 1986, 57(6): 450-458.
- [7] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. J Hypertens, 2013, 31(7): 1 281-357.
- [8] 赵瑞英, 韦铁民, 曾春来, 等. 急性心肌梗死患者 B 型钠尿肽的变化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(2): 223-224.
- [9] 傅坤发, 刘乃丰. B 型钠尿肽与急性冠状动脉综合征预后评价 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(3): 376-378.
- [10] Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III [J]. Hypertension, 2001, 37(3): 869-874.
- [11] Rostoff P, Gackowski A, Nessler J, et al. Left ventricular hypertrophy-current views on the pathophysiology, association with cardiovascular risk, and therapeutic options [J]. Kardiolog Pol, 2010, 68(7): 815-823.
- [12] Suzuki M, Yamamoto K, Watanabe S, et al. Association between elevated brain natriuretic peptide levels and the development of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension[J]. Am J Med, 2000, 108(8): 627-633.
- [13] 孔洪, 姜荣建, 舒燕, 等. 高血压左心室肥厚患者 B 型钠尿肽与早期舒张功能不全的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(7): 694-697.
- [14] Shipilova T, Pshenichnikov I, Anier A, et al. Arterial hypertension, echocardiographically determined left ventricular hypertrophy and N-terminal pro-B type natriuretic peptide levels in women population aged 56-65 years[J]. Kardiologia, 2009, 49(7-8): 56-61.
- [15] Akazawa H, Yabumoto C, Yano M, et al. ARB and cardioprotection[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2013, 27(2): 155-160.

(此文编辑 许雪梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊计量单位的使用

本刊使用下列计量单位(各类单位中,第一个单位为基本单位):

- ①长度:m, cm, mm,  $\mu\text{m}$ , nm, pm, fm;
- ②质量:g, kg, mg,  $\mu\text{g}$ , ng, pg;
- ③时间:s, ms,  $\mu\text{s}$ , ns, min, h, d;
- ④电流:A, mA,  $\mu\text{A}$ , nA;
- ⑤热力学温度: $^{\circ}\text{C}$ , 也可用 K;
- ⑥物质的量: mol, mmol,  $\mu\text{mol}$ , nmol, pmol;
- ⑦频率: Hz, kHz, MHz, GHz, THz;
- ⑧力、重力: N, kN, MN;
- ⑨压力、压强和应力: Pa, kPa, mPa;
- ⑩能量、功和热: J, kJ;
- ⑪电位、电压和电动势: V, mV, kV;
- ⑫放射性活度: Bq, kBq, MBq, GBq;

- ⑬容积、体积: L, mL,  $\mu\text{L}$ , nL;
- ⑭转速: r/min, r/s, kr/min, Mr/min;
- ⑮密度: kg/L;
- ⑯级差: dB;
- ⑰溶液浓度: mol/L, mmol/L,  $\mu\text{mol/L}$ , nmol/L, pmol/L; 也可用 g/L, mg/L,  $\mu\text{g/L}$ , ng/L, pg/L;
- ⑱一种物质含有另一种物质的量: mol/kg, mmol/g,  $\mu\text{mol/g}$ , nmol/g, pmol/g; 也可用 mg/g,  $\mu\text{g/g}$ , ng/g;
- ⑲血压: kPa, 也可用 mmHg (1 mmHg = 0.133 3 kPa); 其它生理压用 Pa, 也可用  $\text{cmH}_2\text{O}$  (1  $\text{cmH}_2\text{O}$  = 98 Pa)。

注意: 不得使用分母带词头的单位, 如/ml、 $\mu\text{g}/\text{dl}$  等请修改为/L、 $\mu\text{g}/\text{L}$ , 但/kg 例外。