

肝硬化患者血浆前脑利钠肽水平变化及其临床意义

陈峰松, 邢卫松, 王松柳, 赵建妹

作者单位: 226100 江苏,海门市人民医院消化内科(陈峰松,邢卫松,王松柳); 213003 江苏,常州市第一人民医院消化内科(赵建妹)

作者简介: 陈峰松(1976-),男,医学硕士,副主任医师,研究方向:消化系统疾病的诊治。E-mail: cfs@sina.com

【摘要】 目的 探讨血浆前脑利钠肽(proBNP)对肝硬化心肌病的判断价值。**方法** 对38例肝硬化患者(LC组)和20名健康体检者(CG组),用ELISA法测定血浆proBNP水平,并行心电图检查。比较两组proBNP水平及心电图改变(QTc、QTd、QTcd和Pd)的差异;对肝硬化患者,分析心电图改变与CTP积分、MELD评分、proBNP的关系。**结果** LC组proBNP水平为 (228.0 ± 83.4) fmol/ml,显著高于CG组 (127.4 ± 21.1) fmol/ml。LC组QTc、QTd、QTcd、Pd分别为 (446.9 ± 28.0) ms^{1/2}、 (36.4 ± 6.6) ms、 (40.6 ± 9.0) ms^{1/2}、 (22.8 ± 4.8) ms,均显著长于CG组 (417.2 ± 21.5) ms^{1/2}、 (29.6 ± 4.9) ms、 (31.1 ± 4.9) ms^{1/2}、 (19.0 ± 4.1) ms,且与CTP、MELD、proBNP水平呈正相关。**结论** 肝硬化患者存在心肌受损,血浆proBNP可较好地反映肝硬化心肌病病情。

【关键词】 肝硬化; 肝硬化心肌病; 前脑利钠肽; 心电图

【中图分类号】 R 575.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2013)12-1163-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.12.11

The change of plasma pro B-type natriuretic peptide level and its clinical significance in patients with liver cirrhosis CHEN Feng-song, XING Wei-song, WANG Song-liu, et al. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Haimen, Jiangsu 226100, China

【Abstract】 Objective To investigate the value of plasma pro B-type natriuretic peptide level in diagnosis of cirrhotic cardiomyopathy (CCM). **Methods** Plasma proBNP levels, the changes on ECG (QTc, QTd, QTcd and Pd) were measured and evaluated in 38 patients with cirrhosis and 20 healthy controls, and compared between the two groups. In patients with cirrhosis, the association between the changes on ECG and CTP score, MELD score, proBNP levels were analyzed. **Results** ProBNP was significantly higher in patients with cirrhosis (228.0 ± 83.4) fmol/ml than in healthy controls (127.4 ± 21.1) fmol/ml. And in patients with cirrhosis, the changes on ECG, QTc, QTd, QTcd and Pd, were (446.9 ± 28.0) ms^{1/2}, (36.4 ± 6.6) ms, (40.6 ± 9.0) ms^{1/2}, (22.8 ± 4.8) ms respectively and significantly increased compared with healthy subjects (417.2 ± 21.5) ms^{1/2}, (29.6 ± 4.9) ms, (31.1 ± 4.9) ms^{1/2}, (19.0 ± 4.1) ms, and positively related to CTP score, MELD score and proBNP level. **Conclusion** The plasma level of proBNP was valuable for diagnosis of CCM, and correlated with the severity of CCM.

【Key words】 Liver cirrhosis (LC); Cirrhotic cardiomyopathy (CCM); Pro B-type natriuretic peptide (proBNP); Electrocardiogram (ECG)

肝硬化心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)是一种常为临床医师忽视的肝硬化(liver cirrhosis, LC)并发症。近年来,随着LC患者接受各种手术、介入等治疗机会的增加,CCM逐渐引起重视,但如何早期发现、诊断CCM,仍缺乏有效方法。B型利钠肽又称脑利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)是利钠肽家族成员之一,其血浆水平检测在心功能不全及心力衰竭的诊断中具有重要价值^[1],其也被

认为是CCM的标志物之一^[2,3]。但其半衰期短,易受体位等因素影响,最近研究发现前脑利钠肽(pro-BNP)作为BNP的前体,可以更好地反映BNP在心肌的合成分泌情况,在心功能不全的诊断上同样具有较好价值^[4,5]。本研究通过对LC患者血浆proBNP水平进行检测,结合心电图(electrocardiogram, ECG)分析,探讨proBNP检测在CCM诊断中的价值。

1 对象与方法

1.1 对象 肝硬化组(LC组)38例,均来自常州第一人民医院消化内科的住院患者。其中男22例,女16例,年龄(59.0 ± 13.0)岁。LC诊断符合2000年西安全国传染病和寄生虫病学术会议修订的诊断标准^[6]。将有呼吸循环系统疾病、肾功能不全、甲状腺疾病、电解质紊乱、糖尿病和高脂血症、长期饮酒史及3个月内有上消化道出血者排除在外。最近1周内均未使用 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、利尿剂等可引起血浆proBNP浓度改变和心电异常的药物。对照组(CG组)20名来自健康体检人群,其中男14名,女6名,年龄(58.5 ± 16.0)岁;无心肺肝肾等重大脏器疾病,常规生化正常,乙肝三系阴性,近期无用药史,长期饮酒者除外。两组间年龄和性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 proBNP检测 血浆proBNP采用ELISA法检测,该法灵敏度为1.0 fmol/ml,正常参考值上限为150.0 fmol/ml。同时行肝肾功能等检测。

1.2.2 心电图分析 在清晨、清静、温暖情况下,行标准12导联同步心电图检测,QT间期,以Q波起点水平为等电位线,终点判断:(1)T波回到等电位线;(2)T波与U波之间切迹;(3)双相T波最后回到等电位线的交点。测得QT间期时间,并用Bazett公式 $QTc = QT / (R - R)^{1/2}$ 计算校正QT间期时间(Rate-corrected Q-T interval, QTc),QTc $> 440 \text{ ms}^{1/2}$ 为异常。测量后找出QT间期时间最大导联值(QTmax)与最小导联值(QTmin),根据公式计算QT间期离散度(QT dispersion, QTd) = QTmax - QTmin,并用公式校正QT间期离散度(Rate-corrected QTd, QTcd) = QTd / $(R - R)^{1/2}$ 。选择P波起点与等电位线交点处为P波测量起点,其终点与等电位线交点处为P波测量终点,计算P波时间;与QTd检测类似,测出P波离散度(P-wave dispersion, Pd) = Pmax - Pmin。

1.2.3 CTP和终末期肝病模型(model for end stage

liver disease, MELD)评分 结合患者入院体检和24 h内相关检测按照文献^[7,8]计算。

1.3 统计学方法 应用SPSS15.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,如数据正态分布且方差齐性,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 q 检验;否则,多组间行非参数秩和检验。计数资料比较采用行 $\times$ 列表 χ^2 检验;相关分析采用Spearman秩相关检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 LC组患者中,乙肝后肝硬化33例,乙肝和血吸虫混合性肝硬化2例,胆汁淤积性肝硬化2例,血吸虫性肝硬化1例。CTP分级:A级6例,B级21例,C级11例。组间及不同CTP分级间年龄、性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 LC组和CG组血浆proBNP测定结果 LC组和CG组proBNP水平分别为(228.0 ± 83.4)fmol/ml和(127.4 ± 21.1)fmol/ml,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 LC组和CG组心电图分析结果 LC组QTc、QTd、QTcd、Pd分别为(446.9 ± 28.0) $\text{ms}^{1/2}$ 、(36.4 ± 6.6)ms、(40.6 ± 9.0) $\text{ms}^{1/2}$ 、(22.8 ± 4.8)ms;CG组QTc、QTd、QTcd、Pd分别为(417.2 ± 21.5) $\text{ms}^{1/2}$ 、(29.6 ± 4.9)ms、(31.1 ± 4.9) $\text{ms}^{1/2}$ 、(19.0 ± 4.1)ms;两组各指标比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。LC组QTc $> 440 \text{ ms}^{1/2}$ 者20例(52.6%),CG组QTc $> 440 \text{ ms}^{1/2}$ 者2例(10%),两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 10.115, P = 0.001$)。

2.4 不同CTP分级患者心电图分析及其与CTP、MELD积分的相关性 不同分级患者QTc、QTd、QTcd、Pd及QTc异常率见表1。QTc、QTd、QTcd、Pd与CTP相关系数 r 分别为0.652、0.574、0.724、0.508,差异均有统计学意义($P < 0.05$);QTc、QTd、QTcd、Pd与MELD相关系数 r 分别为0.474、0.560、0.635、0.425,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 对照组和不同CTP分级肝硬化患者性别、年龄和ECG分析结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别		年龄(岁)	QTc($\text{ms}^{1/2}$)	QTd(ms)	QTcd($\text{ms}^{1/2}$)	Pd(ms)	QTc异常率
		男	女						
对照组	20	14	6	58.5 ± 16.0	417.2 ± 21.5	29.6 ± 4.9	31.1 ± 4.9	19.0 ± 4.1	2(10)
A级组	6	3	3	55.3 ± 6.8	425.8 ± 21.9	31.0 ± 5.5	31.5 ± 6.1	18.7 ± 3.5	1(16.7)
B级组	21	13	8	60.0 ± 12.4	$439.8 \pm 19.6^*$	$34.5 \pm 5.1^*$	$38.6 \pm 6.3^{**}$	$22.3 \pm 4.0^*$	9(42.9) [*]
C级组	11	6	5	59.0 ± 16.9	$472.0 \pm 28.6^{**\Delta}$	$42.8 \pm 5.1^{**\Delta}$	$49.4 \pm 7.5^{**\Delta}$	$26.0 \pm 5.1^{**\Delta}$	10(90.9) ^{**\Delta}
F/χ^2	-	1.13	0.172	14.761	17.154	23.981	7.832	21.11	
P	-	0.75	0.92	0	0	0	0	0.01	

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与A级组比较,^{*} $P < 0.05$;与B级组比较,^{\Delta} $P < 0.05$

2.5 LC 组 proBNP 与心电图变化的相关性 LC 组 proBNP 与 QTc、QTd、QTcd、Pd 相关系数 r 分别为 0.687、0.641、0.690、0.569, 差异均有统计学意义。

3 讨论

从最早发现 LC 患者存在心血管功能、心肌结构等异常至今, 已逾半个世纪, 但一直未引起重视, 并将其归咎于酒精对心肌的损害。后续研究发现不同病因 LC 患者均存在类似的心血管病理生理改变, 并和 LC 病情轻重、预后相关。现将这种存在于 LC 患者中的心肌结构改变, 收缩、舒张功能减弱, 心功能下降现象称为 CCM。

3.1 LC 患者 ECG 变化及其与病情的关系 ECG 是心脏兴奋发生、传播、恢复过程的客观指标, 能反映心肌电活动过程, 对心脏功能及病理研究具有重要价值, 可反映心肌受损程度和发展过程以及心房、心室功能结构情况。Pd 是心房内存在部位依从性非均质电活动的标志, Pd 异常提示心房肌电生理特性改变, 易诱发房性心律失常。QT 间期代表心室肌细胞除极过程, 而 QTc 可消除心率对 QT 间期的影响, 更好地反映病情。复极时间延长是 QT 间期延长的主要原因, 与心肌损害、细胞膜流动性降低、离子通道功能受损、电解质紊乱等有关^[9]。QTd、QTcd 可反映心室肌复极不同步性或电活动不稳定性, 在广泛性心肌损害或某些药物影响下出现增加。QTd 增加的患者易发生折返性室速 (RVT), 是重要的致心律失常机制。研究^[10]表明 LC 患者心肌受损、心肌细胞膜流动性异常, 可致 K^+ 、 Ca^{2+} 等离子通道功能异常, 从而引起心脏传导功能异常, 复极延迟, 心肌电生理异常。在排除冠心病、高血压、糖尿病、高血脂、电解质紊乱等情况的患者中, ECG 异常率依然高达 46.7%, 且异常者和正常者的预后差异有统计学意义。其异常在 ECG 上, 表现为 QT、QTc、QTd 延长等, 尤以 QTc 延长多见, 并和病情轻重及预后相关^[10]。目前认为, QT 间期延长等 ECG 改变是 CCM 重要标志之一。在本研究中, LC 组 Pd、QTc、QTd、QTcd 值较 CG 组显著增加, 且 QTc 异常率亦显著高于对照组, 表明患者心肌电生理异常, 提示患者存在心肌受损。CTP 是传统 LC 病情严重程度评估方法, 而 MELD 是近年创立的判断终末期肝病病情的评分方法。在研究中, 患者 Pd、QTc、QTd、QTcd 和 CTP、MELD 评分呈正相关, 同时随着 LC 病情加重, QTc 异常率显著升高, 表明患者心肌受损程度随着病情加重而加重。在临床工作中, 尤其是在患者接受各种麻醉、手术治疗或应激情况下, 应重视患

者的 ECG 改变, 对其存在的心律失常甚至猝死的风险要有足够的认识, 及时纠正水电解质平衡失调, 减少或避免致心律失常药物使用, 以防患者病情加重。

3.2 LC 患者血浆 proBNP 水平变化及其与 ECG 改变的关系 BNP 主要由心室产生和分泌, 具有扩血管、降压、减少水钠潴留、调节心肌重构等效应。BNP 检测在心功能不全和心力衰竭的诊断和病情判断中具有重要价值。如今, 血浆 BNP、NT-proBNP 检测已广泛应用于心功能不全、心力衰竭的诊断和鉴别诊断。CCM 患者常无明显心功能不全表现, 缺乏特异性诊断手段, 易被临床医师忽视。BNP 作为心功能不全血浆标志物之一, 可有助于早期发现 CCM 患者。在研究中我们发现 LC 组 proBNP 浓度显著高于 CG 组, 且和患者 Pd、QTc、QTd、QTcd 显著相关, 提示 proBNP 水平与患者心肌结构和功能改变显著相关。随着 LC 病情加重, ECG 异常程度、proBNP 浓度显著升高, 提示患者心肌受损和 CCM 的存在, 而血浆 proBNP 可较好地反映 CCM 的存在和病情程度。

综上所述, LC 患者存在心肌受损, 并和 LC 病情相关; 血浆 proBNP 可以较好地反映其改变, 在一定程度上检测血浆 proBNP 可以反映 LC 患者心肌受损和 CCM 病情的存在及严重程度。

参考文献

- 1 Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases [J]. *Congest Heart Fail*, 2004, 10(5 Suppl 3): 1-30.
- 2 La Villa G, Romanelli RG, Casini Raggi V, et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 1992, 16(1): 156-161.
- 3 Wong F, Siu S, Liu P, et al. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2001, 101(6): 621-628.
- 4 Asmussen I. ProBNP in heart failure: A prospective study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2003, 2(Suppl 1): 129.
- 5 Mogelvang R, Goetze JP, Schnohr P, et al. Discriminating between cardiac and pulmonary dysfunction in the general population with dyspnea by plasma pro-B-type natriuretic peptide [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(17): 1694-1701.
- 6 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(1): 62-68.
- 7 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. *Hepatology*, 2001, 33(2): 464-470.
- 8 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oe-

- sophagus for bleeding oesophageal varices [J]. Br J Surg, 1973, 60 (8): 646-649.
- 9 Ward CA, Ma Z, Lee SS, et al. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis [J]. Am J Physiol, 1997, 273 (2 Pt 1): G537-G544.
- 10 Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, et al. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis [J]. J Hepatol, 2006, 44 (5): 994-1002.
- [收稿日期 2013-02-05][本文编辑 刘京虹 吕文娟]

博硕论坛·论著

凯时联合托拉塞米治疗高血压性慢性肾功能衰竭疗效观察

贺仙光, 迟少杰

作者单位: 264002 山东烟台, 解放军第一〇七中心医院老年病科(贺仙光); 265600 山东烟台, 蓬莱第二干休所(迟少杰)

作者简介: 贺仙光(1970-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 心血管内科疾病的诊治。E-mail: hexingguang@tom.com

[摘要] 目的 观察凯时注射液联合托拉塞米对高血压引起的慢性肾功能衰竭的疗效。方法 选择在该科住院由高血压引起的慢性肾功能衰竭患者66例, 随机分为观察组(凯时联合托拉塞米组)和对照组(单用凯时组), 每组33例。两组在常规治疗基础上, 治疗组给予凯时注射液10 μg加入0.9%氯化钠注射液10 ml中缓慢静推, 托拉塞米注射液20 mg加入0.9%氯化钠注射液10 ml中缓慢静推; 对照组给予凯时注射液10 μg加入0.9%氯化钠注射液10 ml中缓慢静推, 14 d为1个疗程。治疗前后检测24 h尿蛋白定量、血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)。结果 两组治疗前后SCr、BUN和24 h尿蛋白比较差异均有统计学意义($P < 0.01$); 两组治疗后三项指标均降低($P < 0.01$), 但观察组降幅大于对照组($P < 0.01$)。结论 凯时注射液与托拉塞米联合应用对高血压引起的慢性肾功能衰竭有良好的疗效。联合应用比单用凯时疗效更好。

[关键词] 高血压性慢性肾衰; 凯时注射液; 托拉塞米注射液; 疗效

[中图分类号] R 543.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)12-1166-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.12.12

Effects of kaishi injection combined with torasemide in the treatment of hypertensive chronic renal failure

HE Xian-guang, CHI Shao-Jie. Department of Gerontology, 107th Hospital of PLA, Yantai Shandong 264002, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effects of kaishi injection combined with torasemide in the treatment of patients with hypertensive chronic renal failure. **Methods** Sixty-six patients with hypertensive chronic renal failure were enrolled and randomly divided into observation group and control group, thirty-three cases for each group. Patients in the observation group were treated with kaishi injection combined with torasemide, the patients in the control group were treated with kaishi injection only. After fourteen days' treatment, SCr, BUN and 24h urinary protein were measured. **Results** After treatment the levels of SCr, BUN and 24h urinary protein decreased in two groups, but the reduction of above indexes in the research group was much lower than the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Kaishi injection combined with torasemide has more positive effect in the treatment of hypertensive chronic renal failure than kaishi injection only.

[Key words] Hypertensive chronic renal failure; Kaishi injection; Torasemide injection; Clinical effect

高血压是一种常见病, 发病率高, 与遗传因素、环境因素、饮食结构等相关。改革开放以来, 随着人们生活节奏逐渐加快和营养条件不断改善, 患病率急剧上升, 全国患病人数已达1.6亿^[1]。高血压性

慢性肾脏病作为原发性高血压的三大并发症之一, 患病率也明显提高。我科为老年病科, 高血压性损害病人较多, 我们对凯时注射液与托拉塞米联合应用对高血压引起的慢性肾功能衰竭治疗效果进行