

·论著·

慢性心力衰竭患者血脂、血浆 NT-ProBNP、CTnI 和 hs-CRP 水平测定的临床分析

郑青 鲍逸民 杨永青

【摘要】目的 测定慢性心力衰竭(CHF)患者的血脂、血浆 N 氨基末端脑钠肽前体(NT-ProBNP)、心肌肌钙蛋白 I(CTnI)和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平并进行临床分析。**方法** 采用生化法、荧光免疫分析法和放射免疫分析法测定 165 例 CHF 患者和 60 名正常对照者的血脂和血浆 NT-ProBNP、CTnI 和 hs-CRP 水平, 并进行比较性分析。**结果** 165 例 CHF 患者血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平较 60 名正常对照者明显降低 (TC: $t_{II}=2.214$, $P<0.05$; $t_{III}=2.873$, $P<0.01$; $t_{IV}=3.146$, $P<0.01$; TG: $t_{II}=2.167$, $P<0.05$; $t_{III}=2.863$, $P<0.01$; $t_{IV}=3.063$, $P<0.01$; LDL-C: $t_{II}=2.147$, $P<0.05$; $t_{III}=2.056$, $P<0.05$; $t_{IV}=2.184$, $P<0.05$; HDL-C: $t_{II}=2.137$, $P<0.05$; $t_{III}=2.256$, $P<0.05$; $t_{IV}=3.148$, $P<0.01$)。在生物标志物的测定中, 165 例 CHF 患者的血浆 NT-ProBNP、CTnI 和 hs-CRP 水平与正常对照者之间的差异有统计学意义 (NT-proBNP: $t_{II}=2.096$, $P>0.05$; $t_{III}=2.813$, $P<0.01$; $t_{IV}=4.135$, $P<0.001$; CTnI: $t_{II}=2.736$, $P<0.01$; $t_{III}=2.962$, $P<0.01$; $t_{IV}=3.816$, $P<0.001$; hs-CRP: $t_{II}=2.103$, $P<0.05$; $t_{III}=2.956$, $P<0.01$; $t_{IV}=4.452$, $P<0.001$), 而且随左心室射血功能(LVEF)的降低而逐步升高。**结论** CHF 患者血脂水平(TC、TG、LDL-C 和 HDL-C)随 LVEF 的降低而降低, 具有血脂代谢紊乱的现象; 血浆生物标志物水平(NT-ProBNP、CTnI 和 hs-CRP)随 LVEF 的降低而升高。

【关键词】 心力衰竭, 充血性; 肌钙蛋白 I; C 反应蛋白质; 血浆 N 氨基末端脑钠肽前体; 放射免疫测定; 荧光免疫测定

The clinical analysis of blood lipid and plasma NT-proBNP, CTnI and hs-CRP levels determined in patients with chronic heart failure Zheng Qing*, Bao Yimin, Yang Yongqing. *Department of Emergency, Suzhou Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China

Corresponding author: Yang Yongqing, Email: yangyongqing2009@163.com

【Abstract】 Objective To measure the levels of blood lipid and plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin I (CTnI) and high sensitive C-reaction protein (hs-CRP) in patients with chronic heart failure (CHF), and carry out clinical analysis. **Methods** The blood lipid and plasma NT-proBNP, CTnI and hs-CRP levels in 165 patients with CHF and 60 controls were analyzed by chemistry, fluorescent immunoassay and radioimmunoassay, and then the results were analyzed and compared. **Results** The serum TC, TG, LDL-C and HDL-C levels in 165 patients with CHF were significantly lower than those of 60 controls (TC: $t_{II}=2.214$, $P<0.05$; $t_{III}=2.873$, $P<0.01$; $t_{IV}=3.146$, $P<0.01$; TG: $t_{II}=2.167$, $P<0.05$; $t_{III}=2.863$, $P<0.01$; $t_{IV}=3.063$, $P<0.01$; LDL-C: $t_{II}=2.147$, $P<0.05$; $t_{III}=2.056$, $P<0.05$; $t_{IV}=2.184$, $P<0.05$; HDL-C: $t_{II}=2.137$, $P<0.05$; $t_{III}=2.256$, $P<0.05$; $t_{IV}=3.148$, $P<0.01$). In biomarkers determining, the plasma NT-proBNP, CTnI and hs-CRP levels in 165 patients with CHF were significantly higher than those of 60 controls (NT-proBNP: $t_{II}=2.096$, $P>0.05$; $t_{III}=2.813$, $P<0.01$; $t_{IV}=4.135$, $P<0.001$; CTnI: $t_{II}=2.736$, $P<0.01$; $t_{III}=2.962$, $P<0.01$; $t_{IV}=3.816$, $P<0.01$ and hs-CRP: $t_{II}=2.103$, $P<0.05$; $t_{III}=2.956$, $P<0.01$; $t_{IV}=4.452$, $P<0.001$), and the plasma three biomarker levels were increased with decreasing left ventricular ejection function(LVEF). **Conclusion** The blood lipid(TC, TG, LDL-C and HDL-C) levels were decreased with decreasing LVEF and showing abnormal metabolism, but the plasma biomarkers levels were increased with decreasing LVEF.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.04.006

作者单位: 215002 苏州, 南京医科大学附属苏州市立医院急诊科(郑青, 鲍逸民), 核医学科(杨永青)

通信作者: 杨永青(Email: yangyongqing2009@163.com)

【Key words】 Heart failure, congestive; Troponin I; C-reactive protein; Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Radioimmunoassay; Fluoroimmunoassay

目前,慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的发病率呈现上升趋势,病死率仍然很高,CHF发生时,除神经内分泌的过度激活外,还存在着广泛的免疫活动异常、血脂代谢紊乱、炎性系统的慢性激活、单核-巨噬细胞和淋巴细胞活化等^[1]。门诊、急诊上 CHF 患者不断增加,一般病程高危,故早期诊断、及时治疗和改善症状是延长患者寿命的重要课题,为此,本研究进行了 165 例 CHF 患者血脂、血浆 N 氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-ProBNP)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, CTnI)和高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reaction protein, hs-CRP)水平测定的临床分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2005 年 1 月至 2012 年 12 月在我院急诊科门诊和住院首发的 CHF 患者 165 例(男性 103 例、女性 62 例),平均年龄(63.2 ± 11.8)岁,按美国纽约心脏病协会标准进行心功能分级:I 级 0 例;II 级 59 例,其中男性 35 例、女性 24 例,左心室射血功能(left ventricular ejection function, LVEF)为(56.2 ± 16.3)%;III 级 57 例,其中男性 31 例、女性 26 例, LVEF 为(41.3 ± 6.1)%;IV 级 49 例,其中男性 37 例、女性 12 例, LVEF 为(27.0 ± 2.3)%。正常对照者 60 名,男、女各 30 名,均为我院体检合格的健康人,平均年龄(53.2 ± 16.3)岁,经临床内外体检、影像学(胸片、B 超等)、心电图和常规生化(心肌酶谱等)检查,排除心、肝、肾等重要脏器疾患。

1.2 方法

1.2.1 样本采集

165 例 CHF 患者均于入院后首日、60 名正常对照者于空腹 12 h 以上肘静脉采全血 5 ml,立即注入含有 40 μ l 10%二乙胺四乙酸二钠和 40 μ l 抑肽酶的试管中,混匀,4 $^{\circ}$ C 下 1500 \times g 离心 15 min。分离血浆,储存于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱内,一周内测试完毕。

1.2.2 血浆的测定

血脂总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三

酯(triglylipoprotein, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)的水平测定采用生化法,仪器为日本日立 7080 型全自动生化分析仪及其配套试剂;NT-proBNP 采用荧光免疫分析(锐普 R 荧光干式定量分析仪,加拿大瑞邦生物医学有限公司提供);CTnI 和 hs-CRP 采用放射免疫分析,试剂分别由北京 401 所和北京北方生物技术研究所提供。批内变异系数 <4.8%,批间变异系数 <9.9%。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学分析,数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

165 例 CHF 患者血脂水平较 60 名正常对照者明显降低,以 TC 和 TG 降低最为明显,其次为 HDL-C 和 LDL-C;正常对照者血浆生物标志物随 LVEF 的降低而逐步升高,以 IV 级 49 例 CHF 患者的升高最为显著(表 1)。165 例 CHF 患者和 60 名正常对照者的血脂水平比较,差异有统计学意义(TC: $t_{II}=2.214$, $P < 0.05$; $t_{III}=2.873$, $P < 0.01$; $t_{IV}=3.146$, $P < 0.01$; TG: $t_{II}=2.167$, $P < 0.05$; $t_{III}=2.863$, $P < 0.01$; $t_{IV}=3.063$, $P < 0.01$; LDL-C: $t_{II}=2.147$, $P < 0.05$; $t_{III}=2.056$, $P < 0.05$; $t_{IV}=2.184$, $P < 0.05$; HDL-C: $t_{II}=2.137$, $P < 0.05$; $t_{III}=2.256$, $P < 0.05$; $t_{IV}=3.148$, $P < 0.01$); 165 例 CHF 患者和 60 名正常对照者的生物标志物比较,差异有统计学意义(NT-proBNP: $t_{II}=2.096$, $P > 0.05$; $t_{III}=2.813$, $P < 0.01$; $t_{IV}=4.135$, $P < 0.001$; CTnI: $t_{II}=2.736$, $P < 0.01$; $t_{III}=2.962$, $P < 0.01$; $t_{IV}=3.816$, $P < 0.001$; hs-CRP: $t_{II}=2.103$, $P < 0.05$; $t_{III}=2.956$, $P < 0.01$; $t_{IV}=4.452$, $P < 0.001$)。

3 讨论

Rauchhaus 等^[2]研究发现,血脂 TC 水平与 CHF 的预后相关,而且 TC 低水平与 CHF 的病死率呈正相关。本研究发现,165 例 CHF 患者血脂(TC、

表 1 165 例 CHF 患者和 60 名正常对照者的血脂和血浆生物标志物水平($\bar{x}\pm s$)

Table 1 The serum blood lipid and plasma biomarkers levels in 165 patients with chronic heart failure and 60 healthy controls($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血脂水平 (mmol/L)				血浆生物标志物		
		TC	TG	LDL-C	HDL-C	NT-proBNP(pg/ml)	CTnI(ng/ml)	hs-CRP(pg/ml)
正常对照者	60	4.83±1.51	2.19±0.95	2.94±1.00	1.58±0.39	250.22±113.60	0.012±0.006	2.25±0.48
CHF 患者								
Ⅱ级	59	4.26±1.40	1.85±0.94	2.43±0.87	1.01±0.31	263.26±121.34	0.048±0.010	3.25±1.30
Ⅲ级	57	4.10±1.43	1.66±0.80	2.53±0.98	0.94±0.28	364.27±176.65	0.065±0.012	4.56±1.58
Ⅳ级	49	3.90±1.22	1.33±0.82	2.34±0.84	0.81±0.21	483.26±201.34	0.087±0.015	7.86±2.67

注：表中，CHF：慢性心力衰竭；TC：总胆固醇；TG：甘油三酯；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C：高密度脂蛋白胆固醇；NT-proBNP：血浆 N 氨基末端脑钠肽前体；CTnI：心肌肌钙蛋白 I；hs-CRP：高敏 C 反应蛋白。

TG、LDL-C、HDL-C)水平随 LVEF 的降低(即从心功能Ⅱ级至Ⅳ级而逐步降低)，CHF 越严重，TC 和 TG 降低的幅度越大。Rudolf 和 Lewandowski^[3]认为，血脂 HDL-C 水平的降低是心血管疾病的危险因素，低 HDL-C 血症是冠心病强有力的预测指标。为此，我们认为，血清 TC、TG 和 HDL-C 水平与 CHF 的严重程度呈负相关，表明血脂水平可以用于监测 CHF 的发生和发展，反映 CHF 的严重程度，可用于早期诊断心脏疾病引起的左室功能不全，指导临床的诊断和治疗。故 Rauchhaus 等^[4]的研究提示，在 CHF 晚期应保持适度升高的 TC 水平，究其原因：①CHF 患者具有营养代谢障碍，从而影响血脂的代谢；②发病后长期限制食盐的摄入量，合成脂质原料减少；③胃肠道淤血和肝淤血，进食动物性食物减少，胆固醇合成减少；④消化吸收不良，也不利于胆固醇的合成。总之，CHF 患者存在着血脂代谢异常的现象，为 CHF 的发病率不断提高提供佐证。

在临床上，重度心力衰竭易于诊断，早期则易于疏忽，一旦急性发作，会导致患者病情迅速恶化甚至造成心源性死亡。这主要是由于 CHF 引起的脑组织缺氧、循环骤停、恶性心律失常、胃肠黏膜淤血、食欲不振、营养物质缺乏加之肝、肾功能减退、各种蛋白质合成减少之故。NT-proBNP 是心室容积扩张和压力负荷增加时由心室释放的心脏神经内分泌激素，它对 CHF 患者 LVEF 障碍的严重程度、危险分级和预后判断具有重要作用。亦有研究表明，血浆 NT-proBNP 的释放与 LVEF 具有极好的负相关性^[9]。Yoneyama 等^[9]通过对 165 例 CHF 患者的研究发现，血浆 NT-proBNP 水平随着心功能级别的增高而逐步升高，从而可以定量和客观地反

映患者出院前 NT-proBNP>250 ng/L (即 250 pg/ml)是出院后发生心源性死亡左心衰竭再入院的独立预测因子^[5]。Miller 等^[6]认为，NT-proBNP 水平是诊断 CHF 的最佳生物标志物，并且是 CHF 和急性心肌梗死患病率和病死率的最佳预后指标。CTnI 仅存在于心肌细胞内，正常人血中含量极少，当心肌细胞缺血受损时，CTnI 即迅速通过细胞膜释放入血，且在血液中增高的持续时间长，具有较宽的诊断时间窗口，24 h 达高峰，5~10 d 后降至正常水平。本研究中的 165 例 CHF 患者血浆 CTnI 较 60 例正常对照者明显升高 ($t_{II}=2.736$, $P<0.01$; $t_{III}=2.962$, $P<0.01$; $t_{IV}=3.816$, $P<0.001$)。其升高的原因是：在 CHF 患者心肌缺血损伤的过程中，由于细胞膜受损，通透性增加，从而导致肌钙蛋白外漏，游离于胞质中的 CTnI 释放至细胞外，尤其是重症 CHF 时，心肌细胞坏死，CTnI 是反映 CHF 患者心肌损伤的高度敏感、高度特异的生物标志物，结合心功能分级可以更客观地评价心衰的严重程度、危险分层、预后判断并指导临床^[7-8]，有利于纠正顽固性心力衰竭，缩短病程，在抗 CHF 药物治疗的过程中一旦发生药物的不良反应，可减量或停药。

已有研究表明，CHF 患者血浆 hs-CRP 水平的升高可能是由 CHF 的免疫活动异常造成的，它可能通过改变肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的活性而参与 CHF 的发生和发展过程^[9]。本研究结果表明，血浆 hs-CRP 水平可以作为临床观察心力衰竭严重程度的客观指标之一。近年来的研究显示，血浆 hs-CRP 水平与动脉硬化性疾病的发生过程直接相关，它可诱导单核细胞表达组织因

(下转第 265 页)

- er: preliminary results[J]. Radiology, 2006, 240(2): 440-448.
- [25] Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(10): 1207-1213.
- [26] Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: Clinical applications[J]. J Comput Assist Tomogr, 2013, 37(6): 887-896.
- [27] Godfrey EM, Patterson AJ, Priest AN, et al. A comparison of MR elastography and 31p MR spectroscopy with histological staging of liver fibrosis[J]. Eur Radiol, 2012, 22(12): 2790-2797.
- [28] 石喻, 郭启勇, 张兰, 等. 3.0 TMR 弹性成像评价健康者及慢性肝病患者肝弹性值的初步研究[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(11): 1005-1008.
- [29] Huwart L, Sempoux C, Salameh N, et al. Liver fibrosis: Noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index[J]. Radiology, 2007, 245(2): 458-466.
- [30] Nedredal GI, Yin M, McKenzie T, et al. Portal hypertension correlates with splenic stiffness as measured with MR elastography[J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 34(1): 79-87.
- [31] Yin M, Kolipaka A, Woodrum DA, et al. Hepatic and splenic stiffness augmentation assessed with MR elastography in an in vivo porcine portal hypertension model[J]. J Magn Reson Imaging, 2013, 38(4): 809-815.
- [32] Talwalkar JA, Yin M, Venkatesh S, et al. Feasibility and significance of *in vivo* mean spleen stiffness measurement by magnetic resonance elastography for assessing portal hypertension [J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(1): 122-127.
- [33] Morisaka H, Motosugi U, Ichikawa S, et al. Association of splenic MR elastographic findings with gastroesophageal varices in patients with chronic liver disease [J/OL]. J Magn Reson Imaging, 2013 [2014-01-10]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.24505/pdf>. [published online ahead of print Nov 14, 2013].
- [34] Mannelli L, Godfrey E, Joubert I, et al. MR elastography: Spleen stiffness measurements in healthy volunteers—preliminary experience[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(2): 387-392.
- [35] Sakamoto M, Hirohashi S, Shimozato Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: Adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma[J]. Hum Pathol, 1991, 22(2): 172-178.
- [36] Motosugi U, Ichikawa T, Koshiishi T, et al. Liver stiffness measured by magnetic resonance elastography as a risk factor for hepatocellular carcinoma: A preliminary case-control study[J]. Eur Radiology, 2013, 23(1): 156-162.
- [37] Anaparthi R, Talwalkar J, Yin M, et al. Liver stiffness measurement by magnetic resonance elastography is not associated with developing hepatocellular carcinoma in subjects with compensated cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(1): 83-91.
- [38] Venkatesh SK, Yin M, Glockner JF, et al. MR elastography of liver tumors: Preliminary results[J]. AM J Roentgenol, 2008, 190(6): 1534-1540.
- [39] Garteiser P, Doblaz S, Daire JL, et al. MR elastography of liver tumours: Value of viscoelastic properties for tumour characterisation [J]. Eur Radiol, 2012, 22(10): 2169-2177.
- [40] Doblaz S, Garteiser P, Haddad N, et al. Magnetic resonance elastography measurements of viscosity: A novel biomarker for human hepatic tumor malignancy?[J]. Proc Intl Soc Mag Reson Med, 2011, 19: 389.
- [41] Chen J, Woodrum DA, Glaser KJ, et al. Assessment of *in vivo* laser ablation using MR elastography with an inertial driver [J]. Magn Reson Med, 2014, 72(1): 59-67.

(收稿日期: 2014-01-10)

(上接第 234 页)

子、激活凝血和补体系统、增加心血管事件发生的危险性, 血浆 hs-CRP 水平升高是冠心病发生的独立危险因素^[10]。

参 考 文 献

- [1] 李海霞, 朱军, 罗心平, 等. 慢性心力衰竭 194 例患者血脂分析的临床分析[J]. 中华现代内科学杂志, 2008, 5(3): 204-208.
- [2] Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(11): 1933-1940.
- [3] Rudolf J, Lewandrowski KB. Cholesterol, lipoprotein, High-sensitivity C-reactive protein, and other risk factors for atherosclerosis[J]. Clin Lab Med, 2014, 34: 113-127.
- [4] Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis[J]. Lancet, 2000, 356(9233): 930-933.
- [5] Yoneyama A, Koyama J, Tomita T, et al. Relationship of longitudinal function in patients with congestive heart failure assessed by strain Doppler imaging[J]. Int J Cardiol, 2008, 130(1): 56-63.
- [6] Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, et al. Biomarker responses during and after treatment with nesiritide infusion in patients with decompensated chronic heart failure[J]. Clin Chem, 2005, 51(3): 569-577.
- [7] Lorigados CB, Soriano FG, Szabo C. Pathomechanisms of myocardial dysfunction in sepsis[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2010, 10(3): 274-284.
- [8] 卢丰才. 肌钙蛋白 I 与肌钙蛋白 T 敏感性的比较和分析[J]. 医学检验与临床, 2010, 21(1): 41-43.
- [9] Monteiro CM, Pinheiro LF, Izar MC, et al. Highly sensitive C-reactive protein and male gender are independently related to the severity of coronary disease in patients with metabolic syndrome and an acute coronary event[J]. Braz J Med Biol Res, 2010, 43(3): 297-302.
- [10] Scrutinio D, Passantino A, Di Serio F, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular events and myocardial damage after surgery[J]. J Vasc Surg, 2011, 54(2): 474-479.

(收稿日期: 2013-09-21)