

• 论 著 •

慢性肺源性心脏病患者心功能分级与 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-二聚体的相关性分析

韦珍珍, 黄 丹

(中国人民解放军福州总院 476 医院检验科, 福建福州 350001)

摘 要:目的 探讨慢性肺源性心脏病(CHPD)患者心功能分级与同型半胱氨酸(HCY)、氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)、纤维蛋白原(Fbg)、D-二聚体(D-D)的相关性。方法 135 例 CHPD 患者依据美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级进行分级:心功能 I 级(A 组 33 例)、心功能 II 级(B 组 39 例)、心功能 III 级(C 组 36 例)、心功能 IV 级(27 例),同期选择 50 名健康体检者作为对照组,比较各组血清 HCY、NT-proBNP 及血浆 Fbg、D-D 水平。同时,绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积(AUC),以评价各指标对 CHPD 的诊断价值,并对心功能分级、HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 进行相关性分析。结果 在 A 组中 HCY、Fbg、D-D 升幅不显,与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$),而 B、C、D 组 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。NT-proBNP 在疾病组中升幅较大,并且随着心功能分级增加而明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 诊断 CHPD 的 AUC 分别为 0.710、0.919、0.782、0.864。CHPD 心功能分级与 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 具有明显的相关性($P<0.01$)。结论 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 可用于 CHPD 的监测和早期诊断。

关键词:慢性肺源性心脏病; 同型半胱氨酸; 氨基末端 B 型脑钠肽前体; 纤维蛋白原; D-二聚体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)20-2852-03

Correlation analysis between cardiac function classification of NYHA and homocysteine,

N-terminal pro-brain natriuretic peptide, fibrinogen, D-dimer in patients with chronic pulmonary heart disease

WEI Zhenzhen, HUANG Dan

(Department of Clinical Laboratory, 476th Hospital, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou, Fujian 350001, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between cardiac function classification and homocysteine(HCY), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), fibrinogen (Fbg), D-dimer (D-D) in patients with chronic pulmonary heart disease (CPHD). **Methods** A total of 135 cases of CHPD were divided into 4 groups by cardiac function classification of New York Heart Association(NYHA): NYHA class I group(group A, 33 cases), NYHA class II group(group B, 39 cases), NYHA class III group (group C, 36 cases), NYHA class IV group(group D, 27 cases). Meanwhile 50 healthy subjects were recruited into HC group. The level of HCY, NT-proBNP, Fbg and D-D were detected and compared between different groups. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn, the area under ROC curves(AUCs) were calculated to assess the diagnostic value of each item, the correlation between cardiac function classification and HCY, NT-proBNP, Fbg, D-D in CHPD was analyzed. **Results** Compared with HC group, the level of HCY, Fbg and D-D in group A didn't rise significantly($P>0.05$). The level of HCY, NT-proBNP, Fbg and D-D in group B, C, D were significant with those of the control group($P<0.05$). NT-proBNP increased higher in CHPD as the duration of cardiac function classification of NYHA processed($P<0.05$). The AUCs of HCY, NT-proBNP, Fbg, D-D were respectively 0.710, 0.919, 0.782, 0.864 in CHPD patients. There were significant correlations between cardiac function classification of NYHA and HCY, NT-proBNP, Fbg, D-D($P<0.01$). **Conclusion** The level of HCY, NT-proBNP, Fbg, D-D could be considered as monitoring and diagnostic indexes of CHPD.

Key words: chronic pulmonary heart disease; homocysteine; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; fibrinogen; D-dimer

慢性肺源性心脏病(CHPD)是由于缺氧、呼吸性酸中毒、高碳酸血症等造成肺血管痉挛、收缩,导致血管增生及血管重构等病理生理变化,使得肺循环阻力增大,形成肺动脉高压^[1-2],最终导致机体心室负荷增大而引发心力衰竭。随着社会经济的飞速发展和人口老龄化的到来,吸烟、空气污染所导致的 CHPD 已逐渐成为临床常见的呼吸性疾病^[3-4]。本文选取 135 例 CHPD 患者作为研究对象,对其进行 NYHA 心功能分级,同时测定血同型半胱氨酸(HCY)、氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)、纤维蛋白原(Fbg)、D-二聚体(D-D),研究

心功能分级与 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 10 月至 2016 年 8 月本院的 CHPD 患者 135 例,其中男 78 例,女 57 例,年龄 57~83 岁,病程 6~15 年,所有病例均严格按照 CHPD 诊断标准进行筛选^[5]。同时,根据 1928 年美国纽约心脏病学会(NYHA)提出的心功能分级标准,将 135 例 CHPD 患者分为 4 组:A 组,心功能 I 级,33 例,年龄 57~82 岁,平均(71.28±5.76)岁;B 组,心功能 II 级,39 例,年龄 57~81 岁,平均(70.79±5.11)岁;C

组, 心功能Ⅲ级, 36 例, 年龄 68~83 岁, 平均(73.80±4.03)岁; D 组, 心功能Ⅳ级, 27 例, 年龄 63~81 岁, 平均(72.41±4.50)岁。同期选择 50 名健康体检者作为对照组, 其中男 30 例, 女 20 例, 平均年龄(70.71±5.65)岁。

1.2 仪器与试剂 HCY 采用美国贝克曼 AU5811 生化分析仪检测, 试剂和校准品购自宁波美康公司; NT-proBNP 采用日本三菱 PATHFAST 化学发光免疫分析仪检测, 试剂和校准品为日本 LSI Medience 公司生产的配套试剂; 血浆 Fbg 和 D-D 采用日本 Sysmex CS5100 凝血分析仪及其配套校准品和试剂进行检测。

1.3 方法 所有患者于入院后采集当日或次日清晨静脉血, 对照组在入组后均禁食 10 h 以上, 次日采集空腹静脉血。采用促凝管采集静脉血 3 mL 用于 HCY、NT-proBNP 检测; 采用枸橼酸钠抗凝管(1:9)采集静脉血 3 mL, 样本收集后, 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清或血浆, 用于 Fbg、D-D 检测, 所有检测均在采样当天完成。血清 HCY 检测采用循环酶法, NT-proBNP 检测采用免疫荧光干式定量法, Fbg、D-D 检测采用比浊法。所有检测严格按照相关标准操作程序(SOP)、仪器或者试剂说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 IBM SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。采用 Koomogorov-Smirnov(K-S)检验对所有定量资料进行正态性检验, 若满足, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并进一步采用 LSD 法进行两两比较; 若各组资料不满足正态分布, 采用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 同时采用非参数检验(Kruskal-Wallis H 检验), 若有统计学意义则应用 Mann-Whitney U 检验进行两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 ROC 曲线判断 4 个项目在慢性 CHPD 中的诊断价值, 以 ROC 曲线下面积(AUC)评估诊断效能。对各指标进行 Pearson 相关性分析, 计算相关系数。

2 结果

2.1 各组 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 水平比较 各组除 D-D 数据呈非正态分布外($Z = 3.144, P < 0.05$), 余者指标均符合正态分布(Z 为 0.617~1.485, $P > 0.05$)。NT-proBNP 在疾病组中升幅较大, 并且随着心功能分级增加而明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时, HCY、Fbg、D-D 在 A 组中升幅不显, 与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 B、C、D 组 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 水平 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	HCY($\mu\text{mol/L}$)	NT-proBNP(ng/L)	Fbg(g/L)	D-D($\mu\text{g/L}$)
对照组	50	21.12±6.81	167.01±102.38	2.91±1.07	0.84(0.46, 1.09)
A 组	33	22.44±3.41	292.84±123.84 ^a	3.04±0.98	0.98(0.56, 1.31)
B 组	39	24.02±4.38 ^{ab}	349.21±102.39 ^{ab}	4.06±1.22 ^{ab}	1.90(1.23, 2.52) ^{ab}
C 组	36	27.36±5.42 ^{abc}	560.72±120.33 ^{abc}	4.74±1.38 ^{abc}	3.95(3.45, 4.64) ^{abc}
D 组	27	35.62±5.92 ^{abcd}	788.31±186.22 ^{abcd}	5.77±1.97 ^{abcd}	4.53(3.92, 5.81) ^{abcd}

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 A 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 B 组比较, ^c $P < 0.05$; 与 D 组比较, ^d $P < 0.05$ 。

2.2 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 对 CHPD 诊断价值比较 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 诊断 CHPD 的 ROC 曲线见图 1, 其曲线下面积(AUC)分别为 0.710、0.919、0.782、0.864, 见表 2。

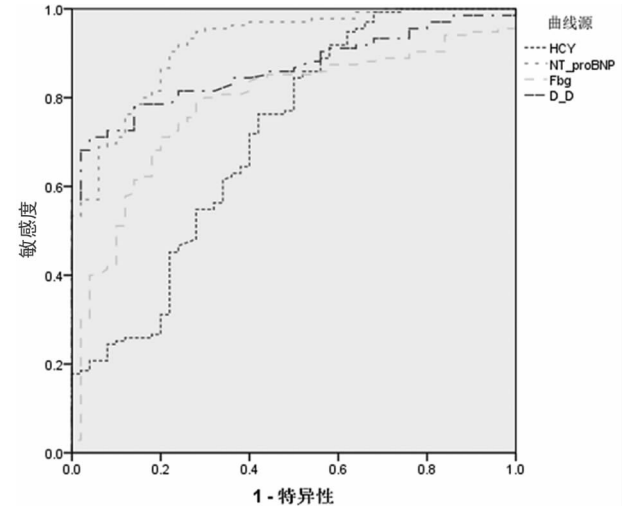


图 1 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 诊断 CHPD 的 ROC 曲线

2.3 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 与心功能分级的相关性分析 对 135 例 CHPD 患者 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 水平

与心功能分级具有明显的正相关性($P < 0.01$), 见表 3。

表 2 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 的 AUC 及置信区间

检验参数	AUC	标准误	<i>P</i>	渐近 95% 置信区间	
				下限	上限
HCY	0.710	0.046	0.000	0.620	0.800
NT-proBNP	0.919	0.021	0.000	0.878	0.960
Fbg	0.782	0.036	0.000	0.711	0.854
D-D	0.864	0.026	0.000	0.814	0.815

表 3 HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 与心功能分级的相关性

项目	检测结果	<i>r</i>	<i>P</i>
HCY	(26.84±6.73) $\mu\text{mol/L}$	0.661	0.000
NT-proBNP	(479.65±227.27) ng/L	0.791	0.000
Fbg	(4.33±1.67) g/L	0.564	0.000
D-D	(2.83±1.74) ng/mL	0.807	0.000

3 讨论

HCY 是甲硫氨酸代谢的中间产物, 因其在人体内不能合成, 仅来源于甲硫氨酸的分解代谢。血清 HCY 水平与环境、遗传、年龄及饮食等诸多因素密切相关。近年来, 众多研究认

为 HCY 在损伤血管内皮细胞的同时,调整并改变其基因表达水平,诱导凋亡。此外,HCY 在刺激心血管平滑肌细胞增生和抑制一氧化氮合成酶生成方面也有一定的作用^[6-8]。本文结果表明,HCY 在心功能Ⅱ~Ⅳ级时较对照组和 A 组显著升高,且随着心功能分级的增加,HCY 水平明显升高($P<0.05$)。CHPD 患者 HCY 升高的原因可能为,CHPD 随着心功能分级的升高,其组织缺氧、氧化、炎性反应越严重,造成胱硫醚缩合酶和甲硫氨酸合成酶的合成减少,且降低两者活性,导致 HCY 在体内蓄积。同时,研究发现,HCY 在 CHPD 下的 AUC 为 0.710,心功能分级与 HCY 浓度呈正相关,这提示了 HCY 水平在 CHPD 诊断和监测其疾病发展过程中具有一定的临床价值。

NT-proBNP 作为评价心血管疾病的重要参考指标之一,其敏感性 & 特异性较高,可在心血管疾病发生前期客观地反映心脏的代偿能力,评价心功能受损情况^[9]。CHPD 随着疾病进程的推进,肺动脉高压及右心室负荷进一步加重,继而刺激心肌细胞合成脑钠肽前体(proBNP),其在蛋白水解酶作用下,被水解成 NT-proBNP 和脑钠肽(BNP)。因 NT-proBNP 相对分子质量较大,且半衰期较长,影响因素少,在血液中含量比较稳定,测定其浓度水平可作为衡量右心室功能变化的敏感指标^[10-11]。本研究结果表明,随着 CHPD 心功能分级的升高,NT-proBNP 水平显著升高,且其 AUC 最为突出,表明 NT-proBNP 参与了 CHPD 的病理生理过程,在 CHPD 的诊断、疾病进展的临床监测中有一定价值。

CHPD 时,因血管内皮细胞受损,激活内源性凝血系统,并释放凝血因子Ⅷ相关抗原,使得血液处于高凝状态^[12-13]。此外,CHPD 患者由于长期缺氧,导致红细胞代偿性增生,全血黏度升高,加剧了血液的高凝状态,且本身老年性 CHPD 患者血管弹性降低,血管壁不光滑,容易发生血小板聚集,继而促进血栓的形成;加之 CHPD 患者因缺氧、感染,促使 Fbg 浓度升高,导致纤溶亢进,促使血栓形成及 D-D 浓度升高,进一步加重血液高凝状态^[14-15]。文中结果显示,Fbg 和 D-D 在心功能Ⅰ级时,与对照组比较未表现出明显差异性,而随着心功能分级的增加,其浓度显著升高($P<0.05$),且两者在 CHPD 的诊断效能上也具有较大的优势,其 AUC 仅次于 NT-proBNP 且与心功能分级显著相关。两者在 CHPD 继发性血液高凝状态的形成中起到一定的促进作用,表明 Fbg、D-D 可以作为 CHPD 的预测因子。

综上所述,HCY、NT-proBNP、Fbg、D-D 对 CHPD 具有重要的诊断价值,且与其心功能分级呈显著正相关,可用于 CHPD 的早期诊断和监测,为后期的治疗和疗效观察提供有力的临床依据。

参考文献

[1] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease (revised 2011) [EB/OL]. [2016-12-16]. <http://www.goldcopd.com>.
[2] ReZaee ME, Nichols EL, Sidhu M, et al. Combined Post-

and Precapillary Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure[J]. Clin Cardiol, 2016, 39(11): 658-664.
[3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志, 2014, 36(2): 67-79.
[4] Guan WJ, Zheng XY, Chung KF, et al. Impact of air pollution on the burden of chronic respiratory disease in China: time for urgent action[J]. Lancet, 2016, 388(10054): 1939-1951.
[5] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学[M]. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1565-1570.
[6] Mazza A, Cicero F, Ramazzina E, et al. Nutraceutical approaches to homocysteine lowering in hypertensive subjects at low cardiovascular risk: a multicenter, randomized clinical trial[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30(3): 921-927.
[7] Sahu A, Gupta T, Kavishwar A, et al. Cardiovascular diseases risk prediction by homocysteine in comparison to other markers: a study from madhya pradesh[J]. J Assoc Physicians India, 2015, 63(10): 37-40.
[8] Sun L, Sun S, Li YF, et al. Potential biomarkers predicting risk of pulmonary hypertension in congenital heart disease: the role of homocysteine and Hydrogen sulfide[J]. Chin Med J(Engl), 2014, 127(5): 893-899.
[9] 郑咏仪, 郑国雄, 朱建宏, 等. 高敏肌钙蛋白及氨基末端脑钠肽前体在老年肺心病患者早期诊断及预后评估的临床意义[J]. 河北医学, 2014, 20(8): 1240-1243.
[10] Suzuki T, Lyon A, Saggarr R, et al. Editor's Choice-Biomarkers of acute cardiovascular and pulmonary diseases[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2016, 5(5): 416-433.
[11] 赵燕霞, 黄相增. NT-proBNP 及 D-Dimer 在急性加重期 COPD 患者的相关性研究[J]. 2014, 34(5): 341-346.
[12] Duvoix A, Dickens J, Haq I, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2013, 68(7): 670-676.
[13] 顾翔, 陈玉玲, 左丽娜, 等. Hs-CRP, Fib, NT-proBNP 在 CPOD 合并肺动脉高压中的研究意义[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(11): 1969-1971.
[14] Agterof J, Van Bladel R, Schutgens E, et al. Risk stratification of patients with pulmonary embolism based on pulse rate and D-dimer concentration[J]. Thromb Haemost, 2009, 102(4): 683-687.
[15] 刘善利, 崔伟华, 刘斌, 等. 血浆 D-二聚体检测在加重期肺心病患者临床诊断中的意义[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(1): 42-44.