

• 论 著 •

血清 BNP、D-D 水平及 24 h 室性期前收缩负荷对心力衰竭患者心源性不良事件发生的预测价值研究

刘月宾, 刘 红, 周金锋

安徽医科大学附属阜阳医院心血管内科, 安徽阜阳 236000

摘要:目的 探讨血清脑钠肽(BNP)、D-二聚体(D-D)水平及 24 h 室性期前收缩(PVC)负荷对心力衰竭患者心源性不良事件发生的预测价值。方法 将该院 2017 年 7 月至 2020 年 12 月收治的 82 例心力衰竭患者作为观察组, 同期 50 例入院排除心力衰竭的患者作为对照组。检测患者血清 BNP 和 D-D 水平, 行 24 h 心电图检查, 记录 24 h PVC 负荷。比较观察组与对照组、发生心源性不良事件与未发生心源性不良事件心力衰竭患者的 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷, 分析血清 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷与心源性不良事件发生的关系及其预测心源性不良事件发生的价值。结果 观察组血清 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷均明显高于对照组($P < 0.05$); 发生心源性不良事件心力衰竭患者血清 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷均明显高于未发生心源性不良事件者($P < 0.05$); 心力衰竭患者血清 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷与心源性不良事件发生均呈正相关($r = 0.743, 0.611, 0.658, P < 0.05$); BNP、D-D 及 24 h PVC 负荷联合检测预测心源性不良事件发生的灵敏度、特异度及曲线下面积均明显高于各项指标单独检测($P < 0.05$)。结论 联合分析 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷变化可有效预测心力衰竭患者心源性不良事件的发生, 具有较高的临床应用价值。

关键词: 脑钠肽; D-二聚体; 24 h 室性期前收缩负荷; 心力衰竭; 心源性不良事件

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.019 **中图法分类号:** R541.6

文章编号: 1673-4130(2022)01-0094-04

文献标志码: A

Study on the predictive value of the levels of serum BNP and D-D and 24-hour premature ventricular contraction load on the occurrence of adverse cardiogenic events in patients with heart failure

LIU Yuebin, LIU Hong, ZHOU Jinfeng

Department of Cardiovascular Medicine, Fuyang Hospital of Anhui Medical University, Fuyang, Anhui 236000, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of the levels of serum brain natriuretic peptide (BNP) and D-Dimer (D-D) and 24-hour premature ventricular contraction (PVC) load on adverse cardiogenic events in patients with heart failure. **Methods** A total of 82 patients with heart failure admitted to this hospital from July 2017 to December 2020 were taken as the observation group, and 50 patients hospitalized at the same time to rule out heart failure were taken as the control group. The levels of serum BNP and D-D in the patients were detected. A 24-hour electrocardiogram was performed, and the 24-hour PVC load was recorded. The levels of serum BNP and D-D and the 24-hour PVC load were compared between the observation group and the control group, patients with heart failure with and without cardiogenic adverse events. The relationship between the levels of serum BNP and D-D and 24-hour PVC load and the occurrence of adverse cardiogenic events and their value in predicting the occurrence of adverse cardiogenic events were analyzed. **Results** The levels of serum BNP and D-D and 24-hour PVC load in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum BNP and D-D and 24-hour PVC load in heart failure patients with cardiogenic adverse events were significantly higher than those without cardiogenic adverse events ($P < 0.05$). The levels of serum BNP and D-D and 24-hour PVC load in patients with heart failure were positively correlated with the occurrence of cardiogenic adverse events ($r = 0.743, 0.611, 0.658, P < 0.05$). The sensitivity, specificity and area under the curve of the combined detection of BNP, D-D and 24-hour PVC load in predicting the occurrence of cardiogenic adverse events were significantly higher than those of in-

作者简介: 刘月宾, 女, 主治医师, 主要从事心血管疾病预防方面的研究。

本文引用格式: 刘月宾, 刘红, 周金锋. 血清 BNP、D-D 水平及 24 h 室性期前收缩负荷对心力衰竭患者心源性不良事件发生的预测价值研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 94-97.

dividual detection of various indicators ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined analysis of BNP, D-D and 24-hour PVC load can effectively predict the occurrence of cardiogenic adverse events in patients with heart failure, and has a high clinical application value.

Key words: brain natriuretic peptide; D-dimer; 24-hour premature ventricular contraction load; heart failure; adverse cardiogenic events

心力衰竭是临床中常见的具有一系列复杂病理生理状态的疾病,临床中涉及多个不同过程^[1]。有研究指出,心力衰竭患者的预后相对较差,患者再次入院及病死率较高^[2]。如何有效地实现早期诊断并行危险分层,早期识别和预测可能出现不良终点事件高风险,对心力衰竭患者来说具有十分重要的临床应用价值。对心力衰竭患者进行早期筛选,并采用合理的干预方案进行干预,有助于延缓患者心力衰竭病情,改善患者结局^[3]。脑钠肽(BNP)是目前临床中应用最为广泛的预测心力衰竭的生物学指标,但有研究发现,肥胖或其他心源性疾病患者体内可能出现 BNP 水平异常波动,因而限制了其临床应用^[4]。D-二聚体(D-D)可有效预测心脑血管疾病的临床预后,有助于辅助诊断血栓性疾病,是临床中评估体内凝血状态的特异性指标^[5]。24 h 室性期前收缩(PVC)负荷是近年来临床中逐渐推广应用的评估心脏状态的指标^[6],但与传统指标的联合应用价值仍少见相关报道。因而笔者以本院收治的心力衰竭患者作为研究对象,分析血清 BNP、D-D 联合 24 h PVC 负荷对心力衰竭患者心源性不良事件发生的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2017 年 7 月至 2020 年 12 月间收治的 82 例心力衰竭患者作为观察组,另选择同期 50 例入院排除心力衰竭的患者作为对照组。纳入标准:(1)所有患者均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》亮点解读中的心力衰竭诊断标准^[7];(2)患者临床资料及随访资料完整;(3)无慢性感染性疾病;(4)血清肌酐 $< 300 \mu\text{mol/L}$ 。排除标准:(1)存在恶性肿瘤等疾病患者;(2)合并血液系统疾病患者;(3)肝肾功能异常患者;(4)主动申请退出本研究或随访资料缺失患者。观察组中男 38 例,女 44 例;平均年龄 (72.96 ± 10.30) 岁;平均体质指数 $(24.23 \pm 1.28) \text{kg/m}^2$;心功能分级:Ⅱ级 6 例、Ⅲ级 51 例、Ⅳ级 25 例。对照组中男 24 例,女 26 例;平均年龄 (68.10 ± 10.35) 岁;平均体质指数 $(23.98 \pm 1.57) \text{kg/m}^2$ 。2 组患者性别构成、年龄及体质指数差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审议并批准,所有患者均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法 采集所有患者空腹静脉血 5 mL,离心收集血清,采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 BNP 和 D-D 水平,所用试剂盒均购自杭州联科生物科技有

限公司,并严格遵照试剂盒说明书进行操作。所有患者均接受 24 h 心电图检查,记录患者 24 h PVC 负荷(24 h PVC 数量占 24 h 内总心率的百分比)。此外,对患者进行定期随访,记录患者心源性不良事件发生情况,包括心源性再入院和心源性死亡。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验分析组间数据差异;计数资料以频数、率表示,采用 χ^2 检验比较组间数据差异。采用 Spearman 相关分析各项指标与心源性不良事件发生的关系,采用 Logistics 回归建立 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷联合应用预测心源性不良事件的预测模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析观察指标预测不良事件发生的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷比较 观察组患者 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷均明显高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP(pg/mL)	D-D($\mu\text{g/L}$)	24 h PVC 负荷(%)
观察组	82	323.19 $\pm$ 83.29	364.21 $\pm$ 48.93	23.43 $\pm$ 5.19
对照组	50	48.93 $\pm$ 12.21	152.38 $\pm$ 31.29	7.32 $\pm$ 1.43
<i>t</i>		29.306	31.762	26.507
<i>P</i>		0.001	0.007	0.044

2.2 不同预后心力衰竭患者 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷结果比较 根据随访期间是否发生心源性不良事件,将心力衰竭患者分为非心源性不良事件组 54 例,心源性不良事件组 28 例,心源性不良事件组 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷均明显高于非心源性不良事件组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷与心源性不良事件的关系 Spearman 相关分析显示,心力衰竭患者血清 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷与心源性不良事件均呈正相关($P < 0.05$),见表 3。

2.4 BNP、D-D 及 24 h PVC 负荷联合检测预测心源性不良事件的联合预测模型 采用 Logistics 回归建立 BNP、D-D 及 24 h PVC 负荷联合检测预测心源性不良事件的预测模型,结果为 $\text{Log}(P) = 0.584 \times \text{BNP} + 0.601 \times \text{D-D} + 0.614 \times 0.614$,见表 4。

2.5 BNP、D-D 及 24 h PVC 负荷单独及联合检测预

测心源性不良事件的价值 采用 BNP、D-D、24 h PVC 负荷及联合检测预测模型预测心源性不良事件

时,联合检测的灵敏度、特异度及曲线下面积(AUC)均明显高于各项指标单独检测($P<0.05$),见表 5。

表 2 不同预后心力衰竭患者 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP(pg/mL)	D-D(μ g/L)	24 h PVC 负荷(%)
非心源性不良事件组	54	309.67 $\pm$ 21.93	352.12 $\pm$ 18.94	19.82 $\pm$ 4.32
心源性不良事件组	28	349.26 $\pm$ 23.08	387.53 $\pm$ 12.48	30.39 $\pm$ 3.88
<i>t</i>		16.515	10.136	17.912
<i>P</i>		0.012	0.019	0.015

表 3 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷与心源性不良事件的关系

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
BNP	0.743	<0.05
D-D	0.611	<0.05
24 h PVC 负荷	0.658	<0.05

表 4 血清 BNP、D-D 及 24 h PVC 负荷联合检测预测心源性不良事件的联合预测模型

指标	β	SE	χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
BNP	0.584	0.183	10.184	0.001	1.793	1.253~2.567
D-D	0.601	0.201	8.940	0.003	1.824	1.230~2.705
24 h PVC 负荷	0.614	0.223	7.581	0.006	1.848	1.194~2.861

表 5 BNP、D-D 及 24 h PVC 负荷单独及联合检测预测心源性不良事件的价值

指标	灵敏度 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	特异度 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	AUC	AUC 的 95%CI
BNP	75.00(21/28)	83.33(45/54)	0.861	0.782~0.940
D-D	67.86(19/28)	79.63(43/54)	0.794	0.697~0.890
24 h PVC 负荷	78.57(22/28)	85.19(46/54)	0.896	0.829~0.963
3 项联合	92.86(26/28)	94.44(51/54)	0.983	0.962~1.000

3 讨 论

近年来,随着我国人口结构的改变,人口老龄化趋势日益显现,临床中心力衰竭的发病率也呈现明显的逐年升高趋势。有学者指出,心力衰竭是由心肌纤维化、心肌梗死等多种因素共同作用、相互影响所导致的心肌损伤性疾病^[8]。一般情况下,临床中导致心力衰竭患者死亡的直接原因主要为猝死、心律失常、泵衰竭^[9]。因此,临床中如何有效地对心力衰竭患者进行及时诊断、治疗以及预后的评估成为目前临床研究热点之一。

心力衰竭指心脏功能或结构异常引起心脏负荷增加,或静息时心腔内压力增高,或心排血量减少而导致的临床综合征。随着心脏负担加重会激活体内交感神经系统,引起肾素分泌过多,影响血流动力学,

活化肾素-血管紧张素-醛固酮系统,产生全身性或心脏局部组织的反应。随着体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活,会进一步增强交感神经兴奋性,过度活化其他神经内分泌,进而可能导致机体形成恶性循环,促进心力衰竭的发生、发展。在心力衰竭发生、发展中 BNP 起到了十分重要的调控作用,其是临床中最为常用的血清学标志物,当机体出现心内血容积增加及左心室压力负荷增大时,BNP 的合成和分泌量均明显提高^[10]。有研究发现,BNP 是具有调节体内钠平衡、血压和体液平衡作用的重要多肽类激素,并与心力衰竭患者病情呈正相关^[11]。有研究指出,BNP 可有效抑制系膜细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞增生,局部调节心室重构,属于抗纤维化的心源性因子^[12]。BNP 也是体内重要的利钠肽家族成员,属于经典的肽类激素,在肺、心、脑与脊髓等多种组织中均可见表达,其中心脏表达水平最高。生理状态下,血液中 BNP 降解速度较快,可明显减弱 BNP 的生理效应,因此临床中也可使用外源性重组 BNP 对心力衰竭患者进行治疗,并取得了较理想的临床疗效。使用外源性重组 BNP 对心力衰竭患者进行治疗时具有明显的扩张动脉、静脉及冠状动脉的作用,可有效降低前后负荷,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促进利尿和钠排泄,抑制交感神经系统作用,有效改善患者血流动力学。此外,由于 BNP 不存在正性肌力作用,因而并不会增加心肌耗氧量,对急性失代偿性心力衰竭患者进行治疗时可有效降低肺动脉楔压、肺动脉收缩压、肺动脉压、肺动脉平均压,改善呼吸困难等临床症状,疗效优于传统的硝酸甘油。

D-D 是纤维蛋白发生交联反应,并被纤溶系统激活后而产生的纤溶过程特异性的生物标志物,也是目前公认的最小的纤维蛋白降解产物片段。有研究发现,在粥样硬化的动脉腔内可见明显的交联纤维蛋白存在,并在纤溶作用下降解,引起 D-D 水平升高,动脉粥样硬化程度与 D-D 水平密切相关,且心力衰竭的严重程度可能与 D-D 水平相关^[13]。D-D 是可直接评估和反映机体凝血酶原和血浆素生成的重要标志物,已在临床中广泛用于评估和筛选心脑血管疾病。此外,心力衰竭可导致体内纤维蛋白降解产物明显升高,促

进活化单核细胞和中性粒细胞,加速诱导并释放白细胞介素-6 等炎症因子,而所释放的炎症因子会诱导心室重构,加重患者病情。心室内异位起搏点发出过早冲动引起的心脏异常搏动在临床中常称为 PVC。一般情况下,随着 PVC 的增加可能导致患者出现迷走神经和交感神经系统失调,并增加机体迷走神经和交感神经活性,导致神经兴奋性增强,进而可能加重患者室性期前收缩的负荷。有学者发现,PVC 可有效提高机体心脏的兴奋性及外周交感神经兴奋性,改变机体血流动力学^[14]。研究发现,PVC 发生时,PVC 与窦性心律短联律间期可能导致钙离子交换异常和钙离子处理能力降低,而 PVC 后会出现长时间间歇,引起心室灌注量增加,导致心室舒张及收缩功能异常^[15]。PVC 与心力衰竭患者病情密切相关,且 24 h PVC 负荷可有效评估患者 PVC 状态,因而在临床中逐渐受到医护人员的重视。本研究结果显示,观察组患者 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷均明显高于对照组患者($P<0.05$),且发生心源性不良事件的患者明显高于未发生心源性不良事件的患者($P<0.05$)。进一步分析发现,心力衰竭患者血清 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷与心源性不良事件发生均呈正相关($r=0.743, 0.611, 0.658, P<0.05$),而且 BNP、D-D、24 h PVC 负荷联合检测预测心源性不良事件发生的灵敏度、特异度及 AUC 均明显高于各项指标单独检测($P<0.05$)。笔者分析认为,血清 BNP、D-D 水平的变化可反映患者心肌细胞状态及血流动力学指标变化情况,24 h PVC 负荷可反映患者心电状态,这些指标联合分析可有效提高预测心力衰竭患者发生心源性不良事件的价值。但本研究并未对患者进行长期随访追踪,有待后续持续追踪。

综上所述,联合分析 BNP、D-D 水平及 24 h PVC 负荷变化可有效预测心力衰竭患者心源性不良事件的发生,具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] YU Y, ZHANG H Z, LI X, et al. The China Patient-centered Evaluative Assessment of Cardiac Events (China PEACE) retrospective heart failure study design[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(5): e020918.
- [2] ZHANG J, LIU W X, LYU S Z. Predictive value of electromechanical activation time for in-hospital major cardiac adverse events in heart failure patients[J]. *Cardiovasc Ther*, 2020, 2020: 4532596.
- [3] CHANG K F, LIN G, HUANG P C, et al. Left ventricular function and myocardial triglyceride content on 3T cardiac MR predict major cardiovascular adverse events and readmission in patients hospitalized with acute heart failure[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 169.
- [4] 孙印, 徐亚杰, 韦海燕, 等. 探讨 BNP、TNI、D-Dimer 及心脏彩超在老年慢性肺源性心脏病患者病情评估中的临床价值[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(9): 1645-1648.
- [5] OTANI K, HIGA Y, KITANO T, et al. Prediction of cardiac events using fully automated GLS and BNP titers in patients with known or suspected heart failure[J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0234294.
- [6] PAVASINI R, SERENELLI M, CELIS-MORALES C A, et al. Grip strength predicts cardiac adverse events in patients with cardiac disorders: an individual patient pooled meta-analysis[J]. *Heart*, 2019, 105(11): 834-841.
- [7] 张洪颖, 石可, 王绍久, 等. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》亮点解读[J]. *中国血液流变学杂志*, 2019, 29(1): 124-126.
- [8] HUANG B, LI Y J, SHEN J, et al. D-dimer level and long-term outcome in patients with end-stage heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(8): 621-629.
- [9] ZHANG Y, LIANG M M, SUN C Y, et al. Effect of intensive lowering of systolic blood pressure treatment on heart failure events: a meta-analysis of randomized controlled studies[J]. *J Hum Hypertens*, 2019, 33(9): 648-657.
- [10] 杨杰孚, 王华, 柴珂. 2018 中国心力衰竭诊断和治疗指南亮点[J]. *中国心血管病研究*, 2018, 16(12): 1057-1060.
- [11] NAKADA Y, KAWAKAMI R, MATSUI M, et al. Value of placental growth factor as a predictor of adverse events during the acute phase of acute decompensated heart failure[J]. *Circ J*, 2019, 83(2): 395-400.
- [12] LIDBRINK E, CHMIELOWSKA E, OTREMBA B, et al. A real-world study of cardiac events in >3700 patients with HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab: final analysis of the OHERA study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(1): 187-196.
- [13] MICHEL L, RASSAF T, TOTZECK M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (Suppl 35): S4282-S4295.
- [14] 展庆垒, 李健, 林琨, 等. 不同心电图特征对特发性室性期前收缩右室流出道起源部位诊断价值比较[J]. *心脏杂志*, 2018, 30(5): 528-531.
- [15] CAMM C F, TICHNELL C, JAMES C A, et al. Premature ventricular contraction variability in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(1): 53-57.

(收稿日期: 2021-02-04 修回日期: 2021-10-11)