

BNP 或 NT-proBNP 对冠心病的临床意义

李立健¹, 饶绍奇², 田镭钢³, 梁岩³

(1. 广东医科大学研究生院, 广东 湛江 524023;

2. 广东医科大学医学系统生物学研究所与公共卫生学院, 广东 东莞 523808;

3. 茂名市人民医院心内科, 广东 茂名 525000)

【摘要】 冠心病是最常见的心血管疾病, 其发病率、死亡率一直居高不下, 甚至有人预测到 2020 年冠心病将成为全球人口最主要的死亡病因。因此早期识别、诊断冠心病, 并及时干预、治疗以阻止冠心病进一步发展显得尤为重要。关于 BNP 或 NT-proBNP 与冠心病(CHD)的关系, 不少人进行了研究, 表明 BNP 或 NT-proBNP 能反映冠心病的危重程度, 并有助于冠心病的诊断及预后判断。

【关键词】 BNP; NT-proBNP; 冠心病; 临床意义

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)05-0784-04

Clinical significance of BNP or NT-proBNP in coronary heart disease. LI Li-jian¹, RAO Shao-qi², TIAN Lei-gang³, LIANG Yan³. 1. Graduate School, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, CHINA; 2. Institute of Systems Biomedicine and School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, Guangdong, CHINA; 3. Department of Cardiology, Maoming People's Hospital, Maoming 525000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Coronary heart disease, the most common cardiovascular disease, has always been characterized with high morbidity and mortality. It is predicted that coronary heart disease would become the main cause of death in the world by 2020. Therefore, early recognition and diagnose of coronary heart disease, and timely intervention and treatment to prevent further development of the disease have become very important. Many experts have studied the relationship between brain natriuretic peptide (BNP) or N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and coronary heart disease (CHD), which shows that BNP or NT-proBNP could reflect the severity of coronary heart disease and provide useful information about diagnose and prognosis of coronary heart disease.

【Key words】 BNP; NT-proBNP; Coronary heart disease; Clinical significance

心血管疾病在发达国家人口的死亡病因中占首位, 据预测到 2020 年也将成为发展中国家人口健康的“头号杀手”, 而其中冠心病又是心脏相关死亡的“罪魁祸首”^[1]。在过去的研究中已经证实了大量导致冠心病的危险因素, 这些危险因素为冠心病的预防、治疗及风险评估提供了很大的帮助。然而, 仅依靠这些传统的危险因素将导致很多人患冠心病的风险被低估, 这些人也因此得不到更及时的预防和治疗。所以除了传统的危险因素, 我们还需要找出新的生物标志物去帮助我们更好地预测冠心病。近年来, B 型脑钠肽(BNP)或氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)因具有良好的敏感性及特异性而被迅速应用于心衰的诊断和预后评估。同时越来越多的研究也发现 BNP 或 NT-proBNP 与冠心病关系密切。

1 BNP 或 NT-proBNP 的产生与调节

BNP 或 NT-proBNP 的产生方式与心房钠尿肽(ANP)不同。ANP 是先合成和贮存在细胞颗粒中, 当心房肌受刺激后再释放到血循环中。BNP 或 NT-proBNP 则主要受 BNP 基因表达水平的调控从心

肌细胞分泌产生而直接释放到血液中。BNP 基因主要是在心肌受到牵拉后被大量激活, 由于左心室占据了心脏的绝大部分, 所以牵拉力的强弱很大程度上取决于左心室容量负荷或压力负荷的大小。心肌所受的牵拉力被认为是 BNP 产生的最重要的刺激因素^[2]。然而研究发现还有其他因素同样参与了 BNP 基因的激活, 如炎症、内分泌系统激活和心肌缺血等^[2-3]。BNP 基因被激活后最初产生的是 BNP 原(又称 BNP 前体), 在 BNP 前体释放到血循环前会先裂解为 BNP 和 NT-proBNP 两种形式, 然后再释放入血。不同人群的 BNP 及 NT-proBNP 水平往往不同, 造成它们水平不同的原因有很多。例如二者的代谢机制不同, 造成 BNP 的半衰期短于 NT-proBNP, 所以虽然理论上它们是 1:1 分泌产生, 但 NT-proBNP 的水平却高于 BNP。NT-proBNP 主要的代谢途径是肾脏, 而 BNP 的代谢途径则复杂得多, 除了经肾脏, 还有溶酶体、中性肽链内切酶等。所以相对于 BNP, NT-proBNP 受肾功能损害的影响往往更大。然而慢性肾脏疾病和肾脏功能的大量丢失均可导致二者的升高, 这也可能会给心力衰

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 31071166、81373085); 广东省科技计划攻关项目(编号: 2009A030301004); 广东省东莞市科技重点项目(编号: 201108101015); 广东医学院基金(编号: XG1001、JB1214、XZ1105、STIF201122)

通讯作者: 梁岩。E-mail: lye30668@163.com

竭的诊断带来错误的信息。除了肾功能不全外,影响二者的非心脏因素还有很多,例如老年人的BNP和NT-proBNP水平普遍比年轻人的水平高,这可能是由于老年人的心脏结构的改变如舒张功能不全等导致。此外,BMI水平对二者也有一定影响,非肥胖的心力衰竭患者的BNP平均水平比肥胖的心力衰竭患者的BNP水平高^[4]。由于肥胖患者更容易发生心力衰竭,因此对于肥胖患者即使其NT-proBNP水平只是轻度升高,其发生心力衰竭的风险也会大大增加^[5]。导致肥胖患者的BNP或NT-proBNP水平更低的机理目前尚未明确,有学说认为是因为脂肪组织上有大量的BNP清除受体。总之,BNP和NT-proBNP主要是由心肌细胞分泌产生,同时还可能受年龄、BMI,尤其肾脏等因素影响。

2 BNP或NT-proBNP与心力衰竭

急性心力衰竭的临床诊断是建立在症状和体征基础上的。事实上单靠病史的询问、体格检查和常规检查诊断心力衰竭容易造成误诊,尤其是对于老年人、肾功能不全等患者。引起呼吸困难的原因有很多。对明显气促而又诊断不明确的患者,BNP或NT-proBNP的测定能帮助我们快速地判断气促是否为心源性因素引起^[6]。BNP或NT-proBNP水平与心衰症状的严重性、心功能不全的程度呈正相关^[7]。Maisel等^[8]通过对1586例因呼吸困难急诊入院的患者行BNP检测,发现临床诊断为急性心力衰竭患者的BNP水平明显高于非心力衰竭患者的BNP水平。BNP的水平与心衰症状的严重程度直接相关。BNP>100 pg/mL对心衰诊断的正确率超过了其他任何一项传统的检查手段,包括病史、体格检查、胸片等。BNP或NT-proBNP还可以用于判断心衰患者的预后。有研究发现心衰患者NT-proBNP水平与后期生存率呈负相关,NT-proBNP对心衰患者后期生存率具有很好的预测价值^[9]。2013年ACCF/AHA联合指南推荐BNP或NT-proBNP不仅可用于住院患者或门诊患者心力衰竭的诊断,还可用于其心衰严重性评估及预后预测^[10]。

3 BNP或NT-proBNP与冠心病

3.1 BNP或NT-proBNP与冠心病的诊断 心肌梗死后心肌细胞膜的破坏导致了细胞内物质释放到细胞外,导致了血中如肌钙蛋白、肌红蛋白、肌酸激酶等细胞结构蛋白的升高,在这些细胞结构物质中肌钙蛋白被认为是诊断急性心肌梗死最具有金标准意义的生物标志物^[11]。有趣的是,BNP和NT-proBNP作为传统意义上心力衰竭的“特异性指标”,在急性冠脉综合征患者中也出现升高。Tuxunguli等^[12]通过对440例患者行BNP检测,发现确诊为急性冠脉综合征患者的NT-proBNP水平比非急性冠脉综合征患者的水平更高,且NT-proBNP升高的程度与冠状动脉病变的程度有关,NT-proBNP对急性冠脉综合征有早期诊断价

值。冠心病患者BNP或NT-proBNP为什么会升高,最为人接受的解释是心肌缺血后心脏收缩或舒张功能不全引起心室壁压力增高从而激活了BNP基因。但是也有数据表明BNP和NT-proBNP是心肌缺血后直接从心肌细胞产生释放,而与心室壁压力无关^[13]。为证明心肌缺血与BNP的关系,Wei等^[14]对133例不稳定型心绞痛患者行冠脉造影术及NT-proBNP检测,其中把左主干狭窄>50%或至少一支冠脉大血管(直径>2 mm)狭窄>70%定义为“冠脉造影阳性”,结果发现冠脉造影阳性组的NT-proBNP水平明显高于冠脉造影阴性组,NT-proBNP的水平越高,则提示心肌缺血越严重。张金春^[15]也发现不典型胸痛患者行运动负荷试验后,BNP水平若升高明显,则行冠脉造影术提示冠脉血管病变的可能性也更大。既然BNP的升高与心肌缺血密切相关,所以如果把BNP水平与发作时的心电图等传统方法结合起来用于冠心病的诊断,相信对提高临床诊断的正确率会有所帮助。如已有研究发现把BNP与cTNT结合起来用于急性冠脉综合征的诊断,能提高诊断的敏感性和阴性预测价值,若二者均为阴性则患者CT下冠状动脉粥样硬化、冠状动脉狭窄、局灶性室壁运动异常的比例也最低^[16-17]。

3.2 BNP或NT-proBNP与冠心病的严重程度 BNP或NT-proBNP的水平可反映冠心病的严重程度^[18]。有研究发现非ST段抬高型心肌梗死组BNP水平高于不稳定型心绞痛组,受累的血管数越多则BNP的水平越高,更重要的是,BNP>80 pg/mL提示三支血管病变或双血管病变的可能性大,在单支血管病变中受累血管为前降支的BNP高于其他血管受累的BNP,且BNP>80 pg/mL的患者Gensini评分也更高^[19-20]。Niu等^[21]研究发现BNP的浓度与急性心肌梗死患者的心肌梗死面积呈正相关,与左心室射血分数呈负相关。BNP的浓度与心肌梗死患者心肌梗死的面积密切相关,可用于临床评估心肌梗死面积的大小。

3.3 BNP或NT-proBNP在冠心病治疗方面的作用 BNP是否可用于指导冠心病的治疗呢?众所周知,高血压是冠心病的主要危险因素之一,冠心病的防治也包括积极控制高血压。大量研究表明大部分抗高血压药物如ACEI、ARB、利尿剂,以及钙通道拮抗剂均能够降低高血压患者的BNP水平^[22-24],但 β 受体阻滞剂却不能降低BNP的水平^[22-23]。有研究发现 β 受体拮抗剂在减少心血管意外方面劣于其他抗高血压药物^[24]。而这恰好与 β 受体拮抗剂不能像其他降压药物一样降低BNP的水平结论相一致。这更能说明BNP的水平能为冠心病的治疗提供有用信息。已有研究探讨BNP或NT-proBNP的升高能否帮助确定哪部分冠心病患者能从早期干预治疗中获益,但结果却不太一致。有研究发现入院时NT-proBNP和白介素-6水平升高的急性冠脉综合征患者若能早期给予干预治疗则其2年死亡率将下降7.3%,而对NT-proBNP不

升高的患者早期治疗却不能减少其死亡率^[25]。但也有研究认为 NT-proBNP 的水平与替罗非班治疗的临床获益无关^[26]。因此,目前还没有足够的证据证明 BNP 或 NT-proBNP 可用于指导冠心病的临床治疗。

3.4 BNP 或 NT-proBNP 对冠心病患者的预后判断 有研究表明 BNP 或 NT-proBNP 能为急性冠脉综合征患者预后评估提供重要的信息。急性冠脉综合征患者 NT-proBNP 若持续不降,意味着难治性的心肌缺血及预后效果欠佳^[27]。在确定为急性冠脉综合征的患者中, BNP>250 ng/mL 的患者生存率低于 BNP<250 ng/mL 的患者^[28]。BNP 的水平越高提示后期的死亡率便越高^[29]。BNP 对急性冠脉综合征患者的预后有很好的预测价值^[30]。此外, Pesaro 等^[31]通过对心肌梗死患者 BNP 的动态检测发现住院期间 BNP 的最大值比其他变化值更能预测心肌梗死患者的近期死亡率。因此动态观察急性冠脉综合征患者住院期间的 BNP 变化显得十分必要。

虽然目前已有大量研究证明 BNP 或 NT-proBNP 与冠心病关系密切,但 BNP 或 NT-proBNP 要作为新的生物标志物用于冠心病的临床指导,还需证明其比其他危险因素在预后评估等方面更具优越性。此外, BNP 或 NT-proBNP 对冠心病患者预后判断的研究目前主要集中在急性冠脉综合征方面, BNP 或 NT-proBNP 对稳定型心绞痛患者预后判断的研究至今仍少见报道。

参考文献

- [1] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23): 2999-3054.
- [2] Xia W, Huang Y, Chen Y, et al. Acute myocardial ischemia directly modulates the expression of brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels via inflammatory cytokines [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2011, 670(1): 7-12.
- [3] Nakada Y, Takahama H, Kanzaki H, et al. The predictability of renin-angiotensin-aldosterone system factors for clinical outcome in patients with acute decompensated heart failure [J]. *Heart and Vessels*, 2016, 31(6): 925-931.
- [4] Stavrakis S, Pakala A, Thomas J, et al. Obesity, brain natriuretic peptide levels and mortality in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular systolic function [J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345(3): 211-217.
- [5] Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide and heart failure risk among individuals with and without obesity: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. *Circulation*, 2016, 133(7): 631-638.
- [6] Kovacs LG, Nyolczas N, Habon T, et al. Measurement of natriuretic peptides in heart failure: the good laboratory and clinical practice [J]. *Orv Hetil*, 2015, 156(31): 1235-1245.
- [7] 周小曼. 脑钠肽在心力衰竭患者诊断中的应用价值[J]. *海南医学*, 2013, 24(13): 1998-1999.
- [8] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(3): 161-167.
- [9] Chuang CP, Jong YS, Wu CY, et al. Impact of triiodothyronine and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide on the long-term survival of critically ill patients with acute heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(5): 845-850.
- [10] 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, 62(16): e147-e239.
- [11] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2012, 126(16): 2020-2035.
- [12] Tuxunguli T, Aierken A, Xie X, et al. Association study of plasma NT-proBNP levels and severity of acute coronary syndrome [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(3): 5754-5757.
- [13] Szardien S, Nef HM, Mollmann H, et al. Transient elevation of NT-pro-BNP as a predictor for myocardial ischemia [J]. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(12): 857-859.
- [14] Wei G, Ningfu W, Xianhua Y, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with severity of the coronary lesions in unstable angina patients with preserved left ventricular function [J]. *J Interv Cardiol*, 2012, 25(2): 126-131.
- [15] 张金春. 运动负荷试验阳性的胸痛患者运动前后 NT-proBNP 变化与冠脉病变关系的临床分析[J]. *中国医药科学*, 2015, 5(6): 156-158.
- [16] Truong QA, Bayley J, Hoffmann U, et al. Multi-marker strategy of natriuretic peptide with either conventional or high-sensitivity troponin-T for acute coronary syndrome diagnosis in emergency department patients with chest pain: from the "Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography" (ROMICAT) trial [J]. *Am Heart J*, 2012, 163(6): 972-979.
- [17] Bhardwaj A, Truong QA, Peacock WF, et al. A multicenter comparison of established and emerging cardiac biomarkers for the diagnostic evaluation of chest pain in the emergency department [J]. *Am Heart J*, 2011, 162(2): 276-282.
- [18] 封红灵. 冠心病患者冠脉病变程度与脑钠肽及和肽素水平的相关性[J]. *海南医学*, 2012, 23(7): 22-23.
- [19] Goyal BM, Sharma SM, Walia M. B-type natriuretic peptide levels predict extent and severity of coronary artery disease in non-ST elevation acute coronary syndrome and normal left ventricular function [J]. *Indian Heart J*, 2014, 66(2): 183-187.
- [20] Wei P, Wang HB, Fu Q, et al. Levels of BNP and stress blood glucose in acute coronary syndrome patients and their relationships with the severity of coronary artery lesion [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68(3): 535-539.
- [21] Niu JM, Ma ZL, Xie C, et al. Association of plasma B-type natriuretic peptide concentration with myocardial infarct size in patients with acute myocardial infarction [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(3): 6177-6183.
- [22] Anan F, Takahashi N, Ooie T, et al. Candesartan, an angiotensin II receptor blocker, improves left ventricular hypertrophy and insulin resistance[J]. *Metabolism*, 2004, 53(6): 777-781.
- [23] Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, et al. Opposite effects of losartan and atenolol on natriuretic peptides in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE substudy [J]. *J Hypertens*, 2005, 23(5): 1083-1090.
- [24] Anan F, Takahashi N, Ooie T, et al. Effects of valsartan and perindopril combination therapy on left ventricular hypertrophy and

DNMT3A R882 突变在成人急性髓系白血病中的研究进展

王蕾, 杨艳丽

(蚌埠医学院第一附属医院血液科, 安徽 蚌埠 233000)

【摘要】 DNA 甲基化转移酶 3A (DNMT3A) 是重要的 DNA 甲基化转移酶之一, 与血液系统恶性肿瘤的发生发展密切相关。近几年研究发现 DNMT3A R882 在成人急性髓系白血病(AML) 中高频突变, 并且成为研究热点。DNMT3A R882 突变通过改变 DNMT3A 结构, 使 DNMT3A 酶活性下降、全基因组 DNA 低甲基化, 促进成人 AML 发生发展。DNMT3A R882 突变在成人 AML 患者完全缓解(CR) 时的长期存在, 是预后不良的主要生物分子学标志, 同时也意味着常规的微小残留病灶监测(MRD) 不能作为 R882 突变的分子标志。现就近几年对成人 AML 患者中 DNMT3A R882 突变的研究进展做一综述。

【关键词】 急性髓系白血病; DNA 甲基化转移酶 3A; 突变

【中图分类号】 R733.71 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2017)05—0787—04

Advances of DNMT3A R882 mutation in acute myeloid leukemia. WANG Lei, YANG Yan-li. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, CHINA

【Abstract】 DNA methyltransferase 3A (DNMT3A), one of important DNA methyltransferases, is closely related to the occurrence and development of hematologic malignancies. In recent years, studies have founded that there are more frequently DNMT3A R882 mutations in adult acute myeloid leukemia (AML), which becomes a hot topic. DNMT3A R882 mutation decreases the DNMT3A enzyme activity, makes genome-wide showing DNA hypomethylation and promotes the occurrence and development of adult AML by altering the structure of DNMT3A. The long-term presence of DNMT3A R882 mutations in complete remission (CR) of adult AML is a biological marker of poor prognosis, and it also indicates that routine monitoring of minimal residual disease (MRD) can not be used as a molecular marker of R882 mutation. Now this paper reviews the advances in study on DNMT3A R882 mutations of adult AML patients.

【Key words】 Acute myeloid leukemia; DNA methyltransferase 3A; Mutation

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是髓系造血前体细胞增殖失控的恶性克隆性疾病, 发病率占我国成人白血病首位, 预后凶险。细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学是白血病中的MICM分型, 是白血病分型及预后的重要依据。随着时代的发展, 基因测序、PCR 等各种技术的完善, 成人 AML 中基因突变及表观遗传学改变日益受到关注。

DNA 甲基化修饰是重要的表观遗传学机制, 参与基因表达调控等生物学过程。DNA 甲基化与恶性肿瘤之间的关系在过去 20 年已被大量报道, 最初研究的重点在于启动子区域 CpG 岛高甲基化导致肿瘤抑制基因表达沉默, 而 DNA 甲基化转移酶 3A(DNA methyltransferase 3A, DNMT3A) 在 DNA 甲基化修饰中起到重要作用。近几年越来越多的研究发现在成人

通讯作者: 杨艳丽。E-mail: yangyanli0702@126.com

aortic arterial stiffness in patients with essential hypertension [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61(5-6): 353-359.

[25] Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(11): 1909-1916.

[26] Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes [J]. Circulation, 2004, 110(20): 3206-3212.

[27] Huang FY, Huang BT, Tsao JY, et al. The influence of age on the clinical implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome [J]. Intern Emerg Med, 2016, 25. [Epub ahead of print]

[28] Reesukumal K, Pratumvinit B. B-type natriuretic peptide not TIMI risk score predicts death after acute coronary syndrome [J]. Clin Lab, 2012, 58(9-10): 1017-1022.

[29] Garcia-Alvarez A, Regueiro A, Hernandez J, et al. Additional value of B-type natriuretic peptide on discrimination of patients at risk for mortality after a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2014, 3(2): 132-140.

[30] Bassan F, Bassan R, Esparcatte R, et al. Very long-term prognostic pole of admission BNP in non-ST segment elevation acute coronary syndrome [J]. Arq Bras Cardiol, 2016, 106(3): 218-225.

[31] Pesaro AE, Katz M, Caixeta A, et al. Prognostic value of serial brain natriuretic Peptide measurements in patients with acute myocardial infarction [J]. Cardiology, 2015, 131(2): 116-121.

(收稿日期: 2016-07-08)