

# 缺血性心力衰竭中医证候与 NT - proBNP 及心肌损伤的相关性研究

王鹏军<sup>1</sup> 苗 阳<sup>2</sup> 刘玲玲<sup>2</sup>

(1 天津中医药大学第一附属医院老年病科,天津,300193; 2 中国中医科学院西苑医院心血管病中心,北京,100091)

**摘要** 目的:探索缺血性心力衰竭气虚血瘀证和阳虚水停证与 N 端钠尿肽前体(N - terminal pro - brain natriuretic peptide, NT - proBNP)及心肌损伤的相关性。方法:收集 2011 年 11 月至 2012 年 12 月于中国中医科学院西苑医院心血管科住院的缺血性心力衰竭患者 36 例,气虚血瘀证和阳虚水停证各 18 例,检测患者血中 NT - proBNP 及心肌肌钙蛋白 T(Cardiac troponin T, cTnT)的含量,比较气虚血瘀证和阳虚水停证 NT - proBNP 及 cTnT 含量的差异,进一步对差异指标进行 ROC 曲线分析,计算 ROC 曲线下面积,分析差异指标与阳虚水停证的相关性。结果:缺血性心力衰竭阳虚水停证较气虚血瘀证 NT - proBNP 及 cTnT 含量升高( $P < 0.05$ );阳虚水停证与气虚血瘀证 NT - proBNP 及 cTnT 的 ROC 曲线分析显示,NT - ProBNP 曲线下面积 0.91, cTnT 曲线下面积 0.79( $P < 0.05$ );cTnT 及 NT - ProBNP 与阳虚水停证呈正相关,相关系数分别为 0.50、0.72( $P < 0.05$ )。结论:NT - proBNP 及 cTnT 可以为缺血性心力衰竭气虚血瘀证和阳虚水停证的辨证分型提供检测依据。

**关键词** 缺血性心力衰竭;气虚血瘀证;阳虚水停证;NT - ProBNP; cTnT

## Correlative Study on NT-ProBNP/cardiac Injury and TCM Syndromes of Ischemia Heart Failure

Wang Pengjun<sup>1</sup>, Miao Yang<sup>2</sup>, Liu Lingling<sup>2</sup>

(1 The First Hospital Affiliated to Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2 Cardiovascular Center, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**Abstract Objective:** To study the relation between NT-ProBNP/cardiac injury and syndrome of blood stasis caused by qi deficiency (QDBS) and syndrome of accumulation of fluid caused by yang deficiency (YDFA) of ischemia heart failure. **Methods:** Altogether 36 patients were treated with QDBS ( $n = 18$ ) and YDFA ( $n = 18$ ) for ischemia heart failure and the serum levels of NT-proBNP and cTnT were detected and compared. ROC curve for different parameters of the two TCM syndromes were analyzed. The relation between the different parameters of the two TCM syndromes and YDFA was studied. **Results:** NT-proBNP and cTnT levels were higher in YDFA than in QDBS; area under curve (AUC) of NT-proBNP was 0.91, AUC of cTnT was 0.79; NT-proBNP / cTnT and YDFA was positively correlated, related coefficient was 0.72/0.50 respectively ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** NT-proBNP and cTnT could be the objective basis for distinguish QDBS and YDFA of ischemia heart failure.

**Key Words** Ischemia heart failure; Syndrome of blood stasis caused by qi deficiency; Syndrome of accumulation of fluid caused by yang deficiency; NT-ProBNP; cTnT

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.12.005

心力衰竭(heart failure, HF)是一种常见的临床综合征,当前冠心病居各种病因之首<sup>[1-2]</sup>。随着老龄化社会的到来,心力衰竭的发病率将越来越高,预计到 2030 年美国的发病率将达到 25%<sup>[3]</sup>。因此,对心力衰竭的防治显得尤为迫切。中西医结合治疗心力衰竭具有明显优势<sup>[4-5]</sup>,然而心力衰竭的中医辨证缺乏检测依据,影响了临床医师的辨证施治。本试验研究缺血性心力衰竭气虚血瘀证和阳虚水停证与 NT - ProBNP 及 cTnT 的相关性,以期对缺血性心力衰竭的中医辨证提供客观化依据。

## 1 资料与方法

1.1 病例来源 病例来源于 2011 年 11 月至 2012 年

12 月因缺血性心力衰竭于中国中医科学院西苑医院心血管科住院的患者。

## 1.2 诊断标准

### 1.2.1 西医诊断标准

1.2.1.1 心力衰竭诊断标准 参照美国心力衰竭协会 2010 年《心力衰竭治疗指南》<sup>[6]</sup>、中华医学会心血管病学分会 2010 年《急性心力衰竭诊断与治疗指南》<sup>[7]</sup>及 2007 年《慢性心力衰竭诊断与治疗指南》<sup>[8]</sup>标准进行。

1.2.1.2 心功能判断标准 参照 1928 年 NYHA 心功能分级方案,分为 4 级。

1.2.1.3 心力衰竭分期(分阶段)标准 采用中华医

学会心血管病分会 2007 年《慢性心力衰竭诊断与治疗指南》<sup>[8]</sup>,将心力衰竭分为四个阶段。

1.2.1.4 冠心病诊断依据 参照 ACCF/AHA2011 年《不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高性心肌梗死患者管理指南》<sup>[9]</sup>、欧洲心脏病学会 2011《非 ST 段抬高性急性冠脉综合征处理指南》<sup>[10]</sup>及中华医学会心血管病分会 2010 年《急性 ST 段抬高性心肌梗死诊断治疗指南》<sup>[11]</sup>制定。

1.2.2 中医诊断标准 中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》(2002.5 试行)<sup>[12]</sup>证候诊断标准执行。

1.3 纳入标准 1)年龄 40~85 岁的缺血性心力衰竭患者;2)心力衰竭的基础病因是冠心病或合并高血压;3)LVEF $\leq$ 50%;4)NYHA 心功能分级为Ⅲ级或Ⅳ级(心力衰竭分期为 C 期或 D 期);5)中医辨证为气虚血瘀证和阳虚水停证;6)签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)急性冠脉综合征、肺栓塞和急性脑血管病;2)其他心脏病:瓣膜心脏病、扩心病、高心病、肺心病和先心病;3)糖尿病、肝功能不全者(ALT、AST 升高超过正常值的 3 倍)、肾功能不全(血肌酐超过 3mg/dL);4)恶性肿瘤终末阶段恶病质状态患者;5)拒绝接受此项研究或近 1 月参加其他研究的患者。

1.5 观察指标及检测方法 检测患者血中 NT-ProBNP 及 cTnT 含量。受试者入组后次日清晨空腹采集肘静脉血,随即送至中国中医科学院西苑医院检验科进行检测。采用荧光免疫法测定 NT-ProBNP 浓度,采用酶联免疫法测定 cTnT 浓度。

1.6 资料采集 受试者入组后 24 h 内,由三名主治医师及以上医师对其进行中医辨证;由经过培训的课题组成员进行患者一般资料如姓名、性别、年龄、合并疾病及用药等的采集,并及时准确客观地填写病例报告表。

1.7 统计分析 采用 SPSS15.0 软件进行统计分析。检验水准  $P$  值 $<0.05$ 认为有统计意义。

计量资料,符合正态分布者,采用均数 $\pm$ 标准差进行描述( $\bar{x}\pm s$ ),采用  $t$  检验比较两组的差异,用 Pearson 积差相关系数  $R$  来说明两变量间相关的密切程度与相关方向。偏态分布者,采用中位数 $\pm$ 四分位数间距进行描述,采用秩和检验比较两组在分布上的差异,采用 Spearman 秩相关系数说明两变量间的密切程度及相关方向。计数资料采用卡方检验、Fisher 精确检验等。

采用 ROC 曲线对相关指标输出 AUC(曲线下面积),AUC $>0.5$ 且 $P<0.05$ 认为有诊断意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入 36 例缺血性心力衰竭

患者,中医辨证为气虚血瘀证组及阳虚水停证组各 18 例,两组患者在年龄、性别、合并疾病等方面具有可比性,差异没有统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

2.2 两组患者 NT-ProBNP 及 cTnT 含量比较 经正态性检验,NT-ProBNP 及 cTnT 均不满足正态分布,故采用中位数与四分位数间距进行描述,采用秩和检验进行比较。结果显示,阳虚水停证组患者血中 NT-ProBNP 含量中位数及四分位数间距为(11 079.5 $\pm$ 14 360.75)pg/mL,cTnT 含量中位数及四分位数间距为(0.08 $\pm$ 0.13)ng/mL。气虚血瘀证患者血中 NT-ProBNP 含量中位数及四分位数间距为(1 957 $\pm$ 2 878.58)pg/mL,cTnT 含量中位数及四分位数间距为(0.02 $\pm$ 0.04)ng/mL,阳虚水停证较气虚血瘀证 NT-ProBNP 及 cTnT 含量升高( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较

| 分组     | 样本量<br>(例) | 年龄(岁)             | 性别   |      | 高血压  |      |
|--------|------------|-------------------|------|------|------|------|
|        |            |                   | 男(例) | 女(例) | 有(例) | 无(例) |
| 气虚血瘀证组 | 18         | 68.33 $\pm$ 10.97 | 11   | 7    | 11   | 7    |
| 阳虚水停证组 | 18         | 73.94 $\pm$ 8.37  | 12   | 6    | 12   | 6    |

表 2 两组患者 NT-ProBNP 及 cTnT 含量比较

| 分组    | NT-ProBNP(pg/mL)           | cTnT(ng/mL)       |
|-------|----------------------------|-------------------|
| 气虚血瘀证 | 1957 $\pm$ 2 878.58        | 0.02 $\pm$ 0.04   |
| 阳虚水停证 | 11 079.5 $\pm$ 14 360.75** | 0.08 $\pm$ 0.13** |

注:与气虚血瘀证相比,\*\* $P<0.01$ 。

2.3 阳虚水停证与气虚血瘀证差异指标的 ROC 曲线分析 阳虚水停证与气虚血瘀证相比,NT-ProBNP 曲线下面积 0.91( $P<0.01$ ),cTnT 曲线下面积 0.79( $P<0.01$ ),均有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 1。

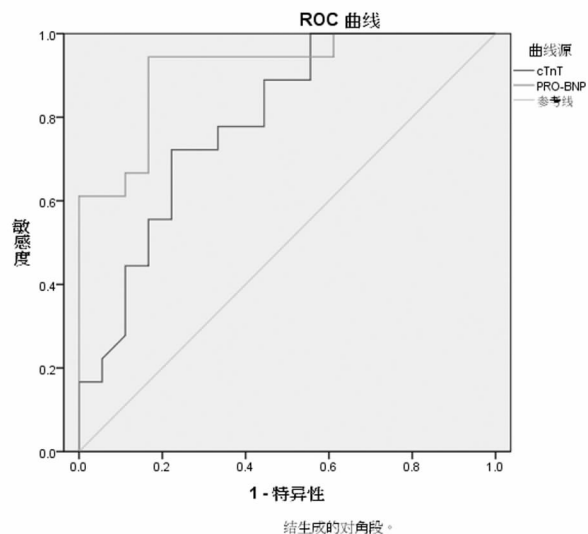


图 1 阳虚水停证与气虚血瘀证 NT-ProBNP 及 cTnT 的 ROC 曲线图

2.4 cTnT 及 NT-ProBNP 与阳虚水停证的相关性分

析 cTnT 及 NT-ProBNP 与缺血性心力衰竭阳虚水停证的相关性。结果显示, cTnT 及 NT-ProBNP 与阳虚水停证呈正相关, 相关系数分别为 0.50、0.72 ( $P < 0.01$ ), 见表 3; cTnT 及 NT-ProBNP 含量越高, 则越倾向于阳虚水停证。

表 3 cTnT 及 NT-ProBNP 与阳虚水停证的 Spearman 秩相关

| 变量        | 与阳虚水停证的相关系数 | $P$     |
|-----------|-------------|---------|
| cTnT      | 0.50        | $<0.01$ |
| NT-ProBNP | 0.72        | $<0.01$ |

### 3 讨论

BNP 及 NT-ProBNP 在心力衰竭中具有非常广泛的应用。急性呼吸困难患者中 BNP 及 NT-ProBNP 的检测, 可以快速判断是否为心源性哮喘, 2012 欧洲心脏病学会《急慢性心力衰竭诊断治疗指南》中指出, BNP 及 NT-ProBNP 在急性心力衰竭中的诊断中, 其敏感性和特异性较高, BNP 及 NT-ProBNP 的最佳排除切点为分别为 100 pg/mL 和 300 pg/mL<sup>[13]</sup>。BNP 及 NT-ProBNP 可以用于心力衰竭的危险分层, 是心力衰竭预后如死亡、再住院率及心血管不良事件的独立预测因子。段文慧、苗阳<sup>[14]</sup>等的研究显示, NT-ProBNP 与 NYHA 心功能分级呈正相关( $r=0.498, P < 0.05$ ), NT-ProBNP 越高, NYHA 心功能分级越高, 病情越重。BNP 及 NT-ProBNP 还可用于指导心力衰竭的治疗。在 Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP (STARS-BNP) 研究中, Jourdain 等研究发现, 以降低 BNP 至 100 pg/mL 为目标的治疗方案的患者, 其心力衰竭死亡率和再住院率为 24%, 明显低于常规治疗组的 52% ( $P < 0.001$ )<sup>[15]</sup>。钠尿肽还可用于发现老年人、高血压、糖尿病、无症状的冠心病患者中发生心力衰竭的危险人群<sup>[16]</sup>。

心肌肌钙蛋白是心肌损伤特异性和敏感性较强的生物标记物。很多学者进行了心力衰竭患者中肌钙蛋白升高的相关性研究, 无论是急性失代偿性心力衰竭, 还是慢性稳定性心力衰竭, 肌钙蛋白都有不同程度的升高。然而其发生率差别很大。总体来说, 心力衰竭越严重, 肌钙蛋白阳性的发生率则越高。最近对于 ADHERE 研究(Acute Decompensated Heart Failure National Registry)的分析显示, 急性心力衰竭住院患者中, 75% 的患者肌钙蛋白升高(cTnI  $>0.4$  ng/mL 或者 cTnT  $>0.01$   $\mu$ g/mL)<sup>[17]</sup>。

肌钙蛋白浓度的升高与心力衰竭的预后具有显著的相关性。ADHERE 研究显示, 急性心力衰竭住院患者中, 肌钙蛋白浓度升高者其病死率显著高于肌钙蛋

白正常者(8.0% 与 2.7%,  $P < 0.001$ )<sup>[18]</sup>。同样, You 等对 EFFECT(Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment)研究的分析显示, 肌钙蛋白升高与病死率升高有紧密联系。心力衰竭患者血中心肌钙蛋白浓度越高, 其预后越差<sup>[19]</sup>。最近一项纳入 16 篇文献的 META 分析显示, 慢性稳定性心力衰竭患者肌钙蛋白升高者死亡率明显高于肌钙蛋白正常者, 风险比 HR 为 2.85; 合并恶性心血管事件发生率亦明显高于肌钙蛋白正常者, 风险比 HR 为 2.38<sup>[20]</sup>。

本研究显示, 心力衰竭阳虚水停证患者 NT-ProBNP 及 cTnT 浓度高于气虚血瘀证, 并且 cTnT 及 Pro-BNP 与中医证候严重程度呈正相关, 中医证候越严重, cTnT 及 Pro-BNP 浓度越高。本研究结果符合中医的基本理论, 气虚为阳虚之渐, 阳虚为气虚之甚, 阳虚者必兼气虚, 阳虚者病情重于气虚。因此, NT-ProBNP 及 cTnT 可以为缺血性心力衰竭阳虚水停证和气虚血瘀证的辨证提供客观依据。然而本研究样本含量小, 缺血性心力衰竭中医证候复杂, 临床上不可能见到单纯的气虚血瘀证或阳虚水停证, 且单一的或几个指标并不能反映证候的本质。因此仍需更多大样本的深入研究为缺血性心力衰竭的中医辨证提供客观化依据。

### 参考文献

- [1] 程康安, 吴宁. 中国部分地区 1980、1990、2000 年慢性心力衰竭住院病例回顾性调查[J]. 中华心血管杂志, 2002, 30(8): 450-454.
- [2] 苗阳, 赵文静, 荆鲁, 等. 中西医结合治疗慢性心力衰竭的回顾性分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(5): 406-409.
- [3] Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2011, 123(8): 933-44.
- [4] 玛俊波, 牛志红, 贾秀兰. 慢性心力衰竭的中医药治疗进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(2): 197-198.
- [5] 徐强, 张伯礼, 高秀梅. 慢性心力衰竭的中医治疗进展[J]. 天津中医药, 2004, 21(3): 260-262.
- [6] HEART FAILURE SOCIETY OF AMERICA. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline[J]. J Card Fail, 2010, 16(6): e1-194.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 3(38): 195-208.
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 12(35): 1076-1095.
- [9] American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline) [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(19): 1920-59.

等)<sup>[4]</sup>均证实,当阿司匹林与氯吡格雷联合应用时,消化道出血的危险性会比阿司匹林进一步增加(OR 值为 7.4)。

阿司匹林引起消化道损伤的机制有二<sup>[5]</sup>:一是直接作用,表现为阿司匹林口服入胃后,直接作用于黏膜的磷脂层,破坏胃黏膜的疏水保护屏障;另外在胃内崩解使白三烯等细胞毒性物质释放增多,进而刺激并损伤胃黏膜。二是间接作用,阿司匹林吸收后进入全身,抑制了环氧化酶(COX)活性,干扰胃十二指肠黏膜产生前列腺素,从而减少胃黏膜血流量,减少黏液和碳酸氢盐的合成分泌,减少上皮细胞增生,从而破坏胃黏膜。而对于已有消化道黏膜损伤的患者因为阿司匹林抑制了血小板 COX 活性,减少血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)合成,降低了血小板凝集能力,更容易被诱发消化道出血<sup>[6]</sup>。

与阿司匹林不同,氯吡格雷通过抑制血小板膜上的 ADP 受体发挥抗血小板作用,本身并不直接引起消化道损伤。动物实验证实,血小板减少可导致溃疡组织血管生长受到抑制并使溃疡愈合延迟。氯吡格雷可抑制血小板释放具有促进内皮增生和加速修复溃疡作用的血管内皮生长因子,其抗血管生长作用可能阻碍已受损消化道黏膜的修复。在酸存在的情况下,这可能会导致一些较轻的胃黏膜损害延迟愈合,甚至加重成为溃疡和出血<sup>[7]</sup>。

本研究结果表明在反酸烧心单项症状发生率、消化道不良反应总体发生率及积分方面,双抗组要明显高于单抗组( $P < 0.05$ ),且在 1 年随访时消化道不良反应总体发生率及积分高于 6 个月随访时,提示长期服用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板药物,消化道

不良反应发生率高于单独服用阿司匹林或氯吡格雷,而且随着用药时间的延长,消化道的不良反应发生有增高的趋势。限于本研究已排除合并消化道疾病病史的冠心病患者,加之随访时间仅为 1 年,尚未观察到消化性溃疡、上消化道出血等消化道的严重不良反应。但笔者认为,冠心病患者长期口服双联抗血小板药物,广大医生和患者都应该加强对消化道不良反应的重视,减少消化道常见不良反应,避免消化道严重不良反应的发生。

#### 参考文献

- [1] 王贵松,曹静,周传敬.《中国介入心脏病杂志》药物涂层支架临床应用专家研讨会纪要[J]. 中国介入心脏病学杂志,2003,11:227-229.
- [2] Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation[J]. JAMA, 2007,297:159-168.
- [3] Bhatt DL, Topol EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial[J]. Am Heart J, 2004,148:263-268.
- [4] Venerito M, Kandulski A, Malfertheiner P. Dilemma between gastroprotection and cardiovascular prevention[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2010, 135(44):2193-2198.
- [5] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2009,48(7):607-611.
- [6] 曹余生,杨大明. 阿司匹林肠溶片致胃肠黏膜损伤 42 例分析[J]. 南通医学院学报,2002,22(4):441-442.
- [7] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2009,48(7):607-611.

(2013-11-07 收稿)

(上接第 1399 页)

- [10] 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[J]. Eur Heart J, 2011, Aug 26. [Epub ahead of print].
- [11] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010,38(8):675-676.
- [12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:79-80.
- [13] The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.
- [14] 段文慧,郑思道,苗阳,等. 慢性心力衰竭中医证型与心功能关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(5):511-513.

- [15] Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007,49:1733-1739.
- [16] Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides[J]. J Am Coll Cardiol, 2007,50:2357-68.
- [17] Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure[J]. N Engl J Med, 2008,358:2117-26.
- [18] Peacock WF, De Marco T, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure[J]. N Engl J Med, 2008,358:2117-26.
- [19] You JJ, Austin PC, Alter DA, Ko DT, Tu JV. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure[J]. Am Heart J, 2007,153:462-70.
- [20] Vijaianesh N, Adrian V H, W H Wilson T. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review[J]. Heart, 2012,98:1778-1786.

(2013-11-07 收稿)