

善饮酒大鼠氧化应激、降低过氧化损害的作用。前期的研究结果显示玉米肽干预可以提高免疫抑制模型小鼠的抗氧化能力,降低还原性物质的消耗,这也与国际上玉米肽的研究结果相符^[8]。此外,体外实验证实玉米肽对多种自由基具有清除作用,其具有清除羟自由基、超氧阴离子和抑制MDA生成的能力,保护大鼠肝线粒体氧化损伤^[9]。这些证据表明玉米肽具有良好的改善机体氧化应激的能力,但是单纯的还原型物质(如维生素E)干预或者CYP2E1抑制并不能有效地纠正酒精性肝损伤,这也是当前研究的难题之一,原因尚不清楚,可能与酒精的免疫性或炎性损伤有关^[10]。这也表明玉米肽除缓解氧化应激外可能通过其他途径发挥保肝作用,需要进一步的研究证实。

综上所述,玉米肽对雌性大鼠酒精肝损伤具有一定的保护作用,可能与提高机体抗氧化水平有关。

参考文献

- 1 Wang FS, Fan JG, Zhang Z, *et al.* The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099 – 2108
- 2 Kang KH, Qian ZJ, Ryu B, *et al.* Antioxidant peptides from protein hydrolysate of microalgae *Navicula incerta* and their protective effects

- in HepG2/CYP2E1 cells induced by ethanol[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(10): 1555 – 1563
- 3 Lv J, Nie ZK, Zhang JL, *et al.* Corn peptides protect against thioacetamide – induced hepatic fibrosis in rats[J]. *J Med Food*, 2013, 16(10): 912 – 919
- 4 Yamaguchi M, Nishikiori F, Ito M, *et al.* The effects of corn peptide ingestion on facilitating alcohol metabolism in healthy men[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1997, 61(9): 1474 – 1481
- 5 林兵, 于永超, 陈禹, 等. 玉米肽对急性酒精中毒大鼠的作用研究[J]. *中国食物与营养*, 2014, 20(4): 66 – 68
- 6 Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(47): 17756 – 17772
- 7 Zhu H, Jia Z, Misra H, *et al.* Oxidative stress and redox signaling mechanisms of alcoholic liver disease: updated experimental and clinical evidence[J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(3): 133 – 142
- 8 Guo H, Sun J, He H, *et al.* Antihepatotoxic effect of corn peptides against *Bacillus Calmette – Guerin*/lipopolysaccharide – induced liver injury in mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(10): 2431 – 2435
- 9 朱艳华, 谭军. 玉米多肽对大鼠体外抗氧化作用的研究[J]. *食品科学*, 2008, 29(3): 463 – 465
- 10 Mandrekar P, Ambade A. Immunity and inflammatory signaling in alcoholic liver disease[J]. *Hepatol Int*, 2014, 8(2): 439 – 446

(收稿日期:2015-08-06)

(修回日期:2015-08-31)

血浆脑钠素水平对心血管病患者远期病死率的预测作用

张春红 黄党生 沈 东 张丽伟 孙红岩 马永江 王宇玫

摘 要 目的 本研究主要探讨血浆BNP水平对心血管患者远期病死率及预后的影响。**方法** 对笔者医院2003年5月~2005年2月期间住院的患者,共276例,失访2例,随访7年,根据BNP水平分为BNP<100ng/L、101~1000ng/L、1001~5000ng/L、>5000ng/L 4组,比较各组间病死率,绘制生存曲线。**结果** 随访期间,91例患者死亡,其中心源性死亡50例,非心源性死亡41例。4组比较,各组间病死率比较差异有统计学意义($P=0.000$),随BNP浓度的增加,病死率逐渐升高。在多因素比较中,BNP、年龄和EF值差异均有统计学意义($P<0.05$),BNP是影响患者预后的独立危险因素,BNP>5000ng/L组,3个月的病死率为超过50%,5年的病死率为100%。**结论** BNP水平是影响病死率的一个独立危险因素,BNP>5000ng/L,近期及远期预后均严重不良。

关键词 脑钠素 心力衰竭 病死率 心血管疾病

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** R510.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.036

Prediction of Long – term Mortality by Brain Natriuretic Peptide in Patients with Cardiovascular Diseases. Zhang Chunhong, Huang Dangsheng, Shen Dong, *et al.* Cardiovascular Department of First Affiliated Hospital to PLA General Hospital, Beijing 100048, China

作者单位:100048 北京,中国人民解放军总医院第一附属医院心内科

通讯作者:张春红,电子信箱:zhang_c_h700@sohu.com

Abstract Objective To explore the effect of brain natriuretic peptide (BNP) of long-term mortality and prognostic value in patients with cardiovascular diseases. **Methods** A total of 276 patients with cardiovascular diseases were enrolled, and followed up for 7 years. They were divided into three groups according to the level of plasma BNP: BNP < 100ng/L; group 2, 101 ~ 1000ng/L; 1001 ~ 5000ng/L; group 4, BNP > 5000ng/L. All causes of mortality were examined in relation to BNP levels during follow up. COX regression was used to assess the relevance of baseline characteristics to risk of death. **Results** All cause death occurred in 91 (33%) subjects. Higher levels of plasma BNP were related to higher mortality. COX regression showed BNP was significantly associated with a increased risk for all-cause mortality ($P=0.000$). In group 4, the mortality was 53.8% in three months and 100% in five years follow up. **Conclusion** BNP is a biochemical marker of increased risk of long-term all-cause mortality in patients with cardiovascular diseases.

Key words Brain natriuretic peptide; Heart failure; Mortality; Cardiovascular diseases

B 型脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 是由心室分泌的一种肽类激素, 心室容积扩张或压力负荷增加可引起 BNP 合成与分泌大量增加。初始分泌时是无活性的 BNP 前体 (proBNP), 然后分裂为有生物活性的 BNP 及无生物活性的 NT-pro-BNP (N-terminal fragment BNP)。目前 BNP 作为评价心力衰竭的一个指标应用越来越广泛, 特别是在判断患者的预后及治疗效果上, 具有重要的意义^[1,2]。BNP 的检测引入我国较晚, 关于 BNP 对心血管患者预后的研究均局限于短期和中期的观察, 很少有超过 5 年的相关研究。本研究观察在平均 7 年的随访中, BNP 对心血管病患者全因病死率的预测作用, 为临床工作提供借鉴。

资料与方法

1. 临床资料: 本研究入选了 2003 年 5 月 ~ 2005 年 2 月在笔者医院心内科住院的心脏病患者, 共 276 例, 患者年龄 68.13 ± 13.08 (17 ~ 94) 岁, NYHA 分级 I ~ IV 级, 临床疾病主要为高血压病 185 例 (67.13%)、冠心病 142 例 (51.45%)、心肌病 12 例 (4%)、瓣膜病 19 例 (6.9%)、心律失常 6 例 (2.2%)、心包疾病 2 例、房间隔缺损 1 例, 最常见合并症为糖尿病 70 例 (25.6%)、脑梗死病史 17 例 (6.16%)、肾功能不全 39 例 (14.13%) 等疾病, 多数为多种疾病患者。除外肺源性呼吸困难、急性心肌梗死及非心血管疾病患者。

2. 研究方法: 均于清晨或入院当时抽取患者静脉

血行 BNP 检测, 标本不留置, 立即送检, 行常规超声心动图检查。BNP 检测应用 BIOSITE (博适) 干氏快速心力衰竭/心肌梗死诊断仪进行 BNP 检测, 其检测范围为 5 ~ 5000ng/L, 于 0.5h 内完成。

3. 分组: 根据 BNP 检测结果, 将患者分为 4 组: BNP 分别为 < 100ng/L, $n = 123$; 101 ~ 1000ng/L, $n = 104$; 1001 ~ 5000ng/L, $n = 34$; > 5000ng/L, $n = 13$ 。

4. 随访: 对所有患者进行门诊及电话随访, 随访 6.5 ~ 8 年, 平均随访 7.2 年, 对生存率进行分析, 并分析 BNP、年龄、EF 值对全因病死率的影响。

5. 统计学方法: 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 对各组间性别、年龄、EF 值比较采用方差分析。用 Kaplan-Meier 分析法分析生存率, 绘制生存曲线, 各组之间采用 Log-Rank 检验比较病死率, 用 COX 回归分析各变量与病死率之间的关系, 所有分析方法均采用 SAS 8.2 软件, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计与意义。

结 果

1. 性别、年龄、左心室射血分数 (EF, %) 在各组间的比较: 276 例入选患者中, 有 2 例失访, 最后入选 274 例患者, 男性 140 例, 女性 134 例, 各组间性别比较差异无统计学意义, 各组间年龄两两比较中, 其他组与第 1 组相比年龄差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组 EF 值两两比较差异有统计学意义, 随 EF 值的降低, BNP 值升高 (表 1)。

表 1 性别、年龄、EF 值在各组间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BNP < 100ng/L	101 ~ 1000ng/L	1001 ~ 5000ng/L	> 5000ng/L	P
性别 (男性/女性)	72/51	43/61	18/16	7/6	0.077
年龄	63.5 $\pm$ 13.3	71.5 $\pm$ 12.3	72.7 $\pm$ 11.1	71.9 $\pm$ 8.7	0.000
EF (%)	62.2 $\pm$ 7.8	55.9 $\pm$ 11.3	39.5 $\pm$ 13.6	42.7 $\pm$ 13.4	0.000

2. 各组病死率比较: 7 年随访期间, 共死亡 91 例患者, 其中心源性死亡 50 例, 非心源性死亡 41 例, 第

1 组死亡 13 例患者, 第 2 组死亡 39 (39/104) 例, 第 3 组死亡 26 例, 第 4 组在 5 年随访结束时全部死亡 (表

2),从表2中还可以看出,随着BNP的升高,其心源性死亡的比例逐渐增加。*Kaplan-Meier*生存曲线显示随着BNP升高,生存率逐渐下降(图1),各组生存率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 137.45, P = 0.000$)。在各组两两比较中,生存率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 各组死亡例数及生存率统计

组别 (BNP, ng/L)	n	死亡 例数	心源性 死亡	生存率 (%)
<100	123	13	2	89.43
101~1000	104	39	21	62.50
1001~5000	34	26	20	23.53
>5000	13	13	7	0
总计	274	91	50	66.29

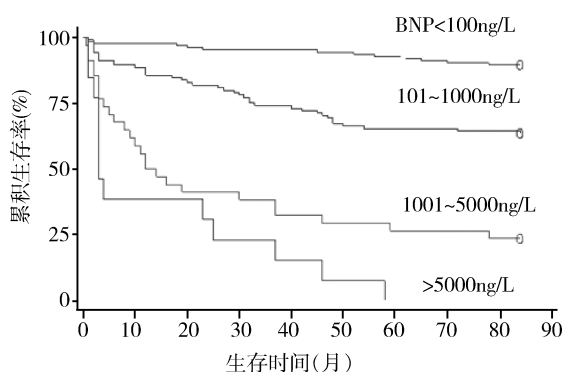


图1 各组BNP水平绘制的*Kaplan-Meier*生存曲线

3. 多因素分析(COX回归)对生存率的影响:对生存影响的多因素分析中,年龄、BNP和EF均是死亡的独立危险因素(表3),BNP值越小,死亡的风险越低,生存时间越长,因此BNP水平对患者的生存时间是保护性因素。随着年龄增加,病死率逐渐升高,这3个指标中,BNP、年龄对生存的影响比EF的影响更大,是主要的影响因素。

表3 各项指标对生存率的影响

因素	回归系数	标准差	危险比	95% CI	P
BNP	-1.617	0.313	0.235	0.13~0.42	0.000
年龄	0.638	0.124	1.894	1.48~2.42	0.000
EF	-0.118	0.042	0.889	0.82~0.96	0.005

4. 极高值BNP对病死率的影响:本研究发现极高值BNP(>5000ng/L)对近期及远期的病死率都有严重的影响。13例患者中3个月病死率53.8%,2年的病死率69.2%,而5年结束时患者全部死亡,生

存率为0,预后严重不良。

讨 论

BNP作为诊断心力衰竭的重要指标已经成为研究热点。它不仅是诊断心力衰竭的良好指标,并且因BNP与心力衰竭阶段的线性相关性,也是心力衰竭严重性的一个有力的标志物^[3]。多项研究证明BNP是心血管病患者死亡及心血管事件的独立危险因素,在冠心病患者中,BNP是6个月死亡及再入院的强有力的预测因子^[4,5]。在慢性心力衰竭患者,因高水平的BNP与反复住院及猝死风险相关,CHF病程中任何一次BNP检测对临床判断危险分层都是有用的^[6]。

本研究用BNP预测患者远期全因病死率,有两个很重要的特点,一是年龄跨度大(16~94岁),二是平均随访时间为7年,为国内报道中随访时间最长。从*Kaplan-Meier*生存曲线可以看出,随BNP升高,生存率下降,BNP>1000ng/L时,其7年生存率有明显的下降,只有23.53%,特别值得提出的是,BNP极高值(>5000ng/L)其近期及远期的死亡风险显著升高,3个月病死率53.8%,2年的病死率69.2%,而5年结束时全部死亡,其近期及远期的死亡风险均较其他组显著升高,考虑其原因有下列因素有关:①病情重,多为重症患者;②高龄;③病情复杂:此组患者有多种疾病并存,大多伴多器官衰竭;④终末期患者。本研究提示血浆BNP浓度是临床危险分层的1个生化指标,是影响临床预后的一个独立危险因素,有利于指导治疗,评估药物疗效及预后,是心力衰竭治疗过程中的一项简便实用、重复性好的观察指标。

血浆BNP重复检测有重要的意义,可以监测疾病的发展及帮助评价药物治疗的临床效果^[6,7]。BNP在临床中一直被认为是心力衰竭发作的严重程度,其实活性BNP具有重要的病理生理学意义,具较强的舒张血管作用,可以促进排钠、排尿,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的活性,抑制交感神经系统活性,在心脏受损发生衰竭时起着保护的作用^[8]。有研究者推荐动态监测BNP来进行心力衰竭的临床评价和治疗指导^[9,10]。本研究也观察到,部分患者经治疗后BNP水平下降较BNP增加的患者远期生存率要高,因此药物治疗后症状好转后BNP会发生生理性的下降。

最新的研究表明生理病理条件下有活性的BNP并不是血液中的主要成分,还有BNP(3~32)以及BNP(4~32),还有大量的BNP前体(proBNP)。部分严重的心力衰竭患者甚至监测不到活性BNP,这种现

象发生部分是因为 BNP1~32 很容易降解,另一个原因是糖基化。proBNP 在 8 个位点的氨基酸很容易发生糖基化,尤其发生在 Thr71 位点的糖基化会阻断 proBNP 的降解,不能形成有活性的 BNP(1~32)^[11]。因此 proBNP 不被糖基化而可以降解为活性 BNP(1~32)的能力才是真正反应了受损心脏对抗衰竭的潜力^[12]。今后的研究应该着重于心力衰竭时 proBNP 发生糖基化的程度以及糖基化 BNP 与非糖基化 BNP 的比率,有望通过这一指标可以更加精确地反映心力衰竭程度,监测疾病的发展及评价药物治疗效果。

参考文献

- 1 Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, *et al.* Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(19):1710-1718
- 2 Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(25):2357-2368
- 3 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, *et al.* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008; the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(10):933-989
- 4 Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, *et al.* BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure[J]. *J Heart Failure Reviews*, 2014, 19(4):471-505
- 5 Gaggin HK, Mohammed AA, Bhardwaj A, *et al.* Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-guided management in the elderly: results from the prospective, randomized ProBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study[J]. *J Cardiac Failure*, 2012, 18(8):626-634
- 6 Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, *et al.* Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis[J]. *Eu Heart J*. 2014, 35(23):1559-1567
- 7 Mohammed AA, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide guided heart failure management[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2009, 4(2):87-94
- 8 Masson S, Latini R, Anand IS, *et al.* Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure; the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(8):1528-1538
- 9 Faggiano P, Valle R, Aspromonte N, *et al.* How often we need to measure brain natriuretic peptide (BNP) blood levels in patients admitted to the hospital for acute severe heart failure? Role of serial measurements to improve short-term prognostic stratification[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 140(1):88-94
- 10 Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, *et al.* B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(6):507-514
- 11 Semenov AG, Sefrian KR. Biochemistry of the human B-type natriuretic peptide precursor and molecular aspects of its processing[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(11):850-860
- 12 Foo JY, Wan Y, Schulz BL, *et al.* Circulating fragments of N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in plasma of heart failure patients[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(10):1523-1531

(收稿日期:2015-04-13)

(修回日期:2015-05-04)

前列腺增生后逼尿肌结构功能改变对肌聚糖表达的影响及其临床意义

朱诗建 木海琦 魏文杰 程 魁 杨 森 王怡君 南存金 张 磊 陈映鹤

摘 要 **目的** 检测前列腺增生后不同逼尿肌结构功能状态下肌聚糖(sarcoglycan, SG)的表达,分析 SG 的表达与逼尿肌收缩功能改变的相关性及临床意义。**方法** 分析 56 例前列腺增生患者逼尿肌标本,其中,逼尿肌收缩力下降组 26 例,逼尿肌收缩力正常组 30 例,选择同期因膀胱肿瘤住院患者 25 例作为阴性对照组;常规检查收集患者年龄、前列腺体积、PSA 指标、Qmax 和 Pdet-Qmax 尿动力学参数等临床数据;所有膀胱逼尿肌均经 HE 染色病理学检查;用免疫组织化学技术和实时定量荧光 PCR(real-time PCR)技术分别检测逼尿肌中 SG 的 α 、 β 、 γ 亚基的 mRNA 和蛋白水平;用等级相关法分析各组之间的差异以及 SG 表

基金项目:温州市公益性科技计划项目(Y20150219)

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院泌尿外科

通讯作者:陈映鹤,电子邮箱:chenyh@wzhealth.com