



(OSID 码)

· 论著 ·

青海高原地区不同海拔世居藏族和汉族慢性心力衰竭患者血清 N 末端脑钠肽前体、超敏 C 反应蛋白及炎症因子水平变化及其与预后的关系研究

祝存奎, 朱芳一, 戴婧, 邓勇, 马生龙, 刘楠楠, 马元凤, 库广东, 霍建霞, 桑明敏, 张生红, 马旭莲

【摘要】 背景 心力衰竭患者血清 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 及炎症因子水平存在明显异常, 但关于其在青海高原地区不同海拔世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者中变化研究报道较少见。**目的** 探讨青海高原地区不同海拔世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP、hs-CRP 及炎症因子水平变化及其与预后的关系。**方法** 选取 2013 年 6 月—2015 年 6 月于青海省心脑血管病专科医院住院治疗及高原健康体检中心体检的藏族、汉族慢性心力衰竭患者 180 例, 比较不同海拔、民族患者一般资料 (包括性别、年龄、体质量、收缩压、舒张压) 及血清 NT-proBNP、hs-CRP、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6) 水平; 随访 3 年, 比较不同临床特征患者 3 年生存率; 青海高原地区世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者预后的影响因素分析采用多因素 Cox 比例风险回归分析, 并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线以分析青海高原地区世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者生存情况。**结果** 不同海拔、民族患者舒张压及血清 NT-proBNP、hs-CRP、TNF- α 水平及不同海拔患者 IL-6 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同纽约心脏病协会 (NYHA) 分级, 血清 NT-proBNP、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平, 海拔及有无高血压、糖尿病、冠心病、高原性心脏病、慢性肾衰竭、贫血患者 3 年生存率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示, NT-proBNP [$HR=0.02$, $95\%CI(0, 0.23)$]、TNF- α [$HR=6.45$, $95\%CI(1.47, 28.25)$] 及海拔 {3 001~4 000 m [$HR=0.23$, $95\%CI(0.06, 0.89)$], >4 000 m [$HR=0.31$, $95\%CI(0.11, 0.84)$] } 是青海高原地区世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, 血清 NT-proBNP 水平 <258 ng/L 患者 3 年累积生存率高于血清 NT-proBNP 水平 ≥ 258 ng/L 者 ($\chi^2=7.824$, $P < 0.05$), 血清 TNF- α 水平 <32 ng/L 患者 3 年累积生存率高于血清 TNF- α 水平 ≥ 32 ng/L 水平者 ($\chi^2=13.817$, $P < 0.01$); 不同海拔患者 3 年累积生存率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=55.445$, $P < 0.01$)。**结论** 青海高原地区海拔越高则世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平越高, 且汉族患者高于藏族患者; 高血清 NT-proBNP、TNF- α 水平及高海拔是青海高原地区世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者预后不良的危险因素。

【关键词】 心力衰竭; 海拔; 藏族; 汉族; N 末端脑钠肽前体; 超敏 C 反应蛋白; 炎症因子; 预后; 青海

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.04.007

祝存奎, 朱芳一, 戴婧, 等. 青海高原地区不同海拔世居藏族和汉族慢性心力衰竭患者血清 N 末端脑钠肽前体、超敏 C 反应蛋白及炎症因子水平变化及其与预后的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (4): 28-33. [www.syxnf.net]

ZHU C K, ZHU F Y, DAI J, et al. Changes and relations to prognosis of serum levels of NT-proBNP, hs-CRP and inflammatory cytokines in Zang and Han nationality chronic heart failure patients with different living altitude in Qinghai Plateau [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (4): 28-33.

Changes and Relations to Prognosis of Serum Levels of NT-proBNP, hs-CRP and Inflammatory Cytokines in Zang and Han Nationality Chronic Heart Failure Patients with Different Living Altitude in Qinghai Plateau ZHU Cunkui, ZHU Fangyi, DAI Jing, DENG Yong, MA Shenglong, LIU Nannan, MA Yuanfeng, SHE Guangdong, HUO Jianxia, SANG Mingmin, ZHANG Shenghong, MA Xulian

Qinghai Provincial Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases Hospital, Xining 810012, China

Corresponding author: ZHU Cunkui, E-mail: 2706153232@qq.com

【Abstract】 Background Serum levels of NT-proBNP, hs-CRP and inflammatory cytokines are obviously abnormal

基金项目: 青海省卫生系统科研重点课题 (2017-wjzd-13)

810012 青海省西宁市, 青海省心脑血管病专科医院

通信作者: 祝存奎, E-mail: 2706153232@qq.com

in patients with heart failure, but there are few reports about changes of the above index in Zang and Han nationality chronic heart failure patients with different living altitude in Qinghai Plateau. **Objective** To investigate the changes and relations to prognosis of serum levels of NT-proBNP, hs-CRP and inflammatory cytokines in Zang and Han nationality chronic heart failure patients with different living altitude in Qinghai Plateau. **Methods** From June 2013 to June 2015, a total of 180 Zang and Han nationality chronic heart failure patients were selected in Qinghai Provincial Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases Hospital, including some patients receiving physical examination in the Plateau Health Physical Examination Center. General information (including gender, age, body mass, SBP and DBP) as well as serum levels of NT-proBNP, hs-CRP, TNF- α and IL-6 were compared in patients with different living altitude and nationalities; 3-year survival rate was compared in patients with different clinical characteristics after the 3-year follow-up; multivariate Cox proportional hazards regression analysis was used to analyze the influencing factors of prognosis in Zang and Han nationality chronic heart failure patients living in Qinghai Plateau, and Kaplan-Meier survivorship curve was draw to analyze the survival situation. **Results** There was statistically significant differences in DBP, serum levels of NT-proBNP, hs-CRP, TNF- α in patients with different living altitude and nationalities, respectively, and there was statistically significant differences in IL-6 in patients with different living altitude and nationalities, respectively ($P<0.05$). There was statistically significant difference in 3-year survival rate in patients with different NYHA grades, serum level of NT-proBNP, of hs-CRP, of TNF- α , of IL-6, living altitude, merged with hypertension, diabetes, coronary heart disease, high altitude heart disease, chronic renal failure and anemia or not, respectively ($P<0.05$). Multivariate Cox proportional hazards regression analysis results showed that, NT-proBNP [$HR=0.02$, 95%CI (0, 0.23)], TNF- α [$HR=6.45$, 95%CI (1.47, 28.25)] and living altitude{3 001~4 000 m [$HR=0.23$, 95%CI (0.06, 0.89)], >4 000 m [$HR=0.31$, 95%CI (0.11, 0.84)]} were independent influencing factors of prognosis in Zang and Han nationality chronic heart failure patients living in Qinghai Plateau ($P<0.05$). Kaplan-Meier survivorship curve showed that, 3-year cumulative survival rate in patients with serum NT-proBNP level <258 ng/L was statistically significantly higher than that in patients with serum NT-proBNP level ≥ 258 ng/L ($\chi^2=7.824$, $P<0.05$), meanwhile 3-year cumulative survival rate in patients with TNF- α level <32 ng/L was statistically significantly higher than that in patients with serum TNF- α level ≥ 32 ng/L ($\chi^2=13.817$, $P<0.01$), moreover there was statistically significantly difference in 3-year cumulative survival rate in patients with different living altitude ($\chi^2=55.445$, $P<0.01$). **Conclusion** As the living altitude increase, serum levels of NT-proBNP, hs-CRP, TNF- α and IL-6 increases in Zang and Han nationality chronic heart failure patients in Qinghai Plateau, and the above four in Han nationality are significantly higher than those in Zang nationality patients; elevated serum levels of NT-proBNP and TNF- α as well as high altitude are risk factors of poor prognosis in Zang and Han nationality chronic heart failure patients in Qinghai Plateau.

【Key words】 Heart failure; Altitude; Zang nationality; Han nationality; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Hypersensitive C-reactive protein; Inflammatory cytokines; Prognosis; Qinghai

心力衰竭是由高血压、冠心病等引起的心血管疾病^[1], 其已成为全球发病率和病死率最高的疾病之一。随着病情发展, 心力衰竭患者心肺功能日益衰竭, 严重影响患者生活质量、威胁生命安全^[2-4]。高原地区的低压、低氧、寒冷、干燥等独特的气候特征使心力衰竭的患病率升高^[5], 且患者预后较差^[6]。有研究表明, 心力衰竭患者血清 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 及炎性因子水平异常^[7-9], 但对不同海拔世居藏族、汉族人群心力衰竭患者血清 NT-proBNP、hs-CRP 及炎性因子水平研究的报道较少。本研究旨在探讨青海高原地区不同海拔世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP、hs-CRP、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6)) 水平变化及其与预后的关系, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 6 月—2015 年 6 月于青海

省心脑血管病专科医院住院治疗及高原健康体检中心体检的藏族、汉族慢性心力衰竭患者 180 例, 均符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[10]和《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[11]中的慢性心力衰竭诊断标准。纳入标准: (1) 生活在 1 800~3 000 m、3 001~4 000 m 及 >4 000 m 的患者; (2) 年龄 >18 岁。排除标准: (1) 伴发昏迷或严重感染者; (2) 合并严重先天性心脏病或瓣膜病者; (3) 近 1 个月内发生急性心肌梗死、终末期肾病者。本研究经青海省心脑血管病专科医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 收集所有患者的性别、年龄、体质量、血压、纽约心脏病协会 (NYHA) 分级^[5]、高血压、糖尿病、冠心病、高原性心脏病、慢性肾衰竭、贫血、居住海拔高度、民族等。

1.2.2 血清 NT-proBNP、hs-CRP 水平 采集所有患者

空腹静脉血 5 ml, 采用酶联免疫吸附试验法 (ELISA) [11] 检测血清 NT-proBNP、hs-CRP 水平, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, 严格按照说明书进行操作。

1.2.3 血清 TNF- α 、IL-6 水平 采集所有患者空腹静脉血 5 ml, 4 °C 820 r/min 离心 10 min (离心半径 50 mm), 留取血清并置于 -80 °C 冰箱中保存待测, 采用 ELISA 检测血清 TNF- α 、IL-6 水平, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, 严格按照说明书进行操作。

1.3 随访 对所有患者进行 6 月一次的上门随访或电话随访, 共随访 3 年, 记录患者生存情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料比较采用 χ^2 检验; 青海高原地区世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者预后的影响因素分析采用多因素 Cox 比例风险回归分析; 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线以评价青海高原地区世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者生存情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同海拔、民族患者一般资料及血清 NT-proBNP、hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平比较 不同海拔、民族患者的舒张压及血清 NT-proBNP、hs-CRP、TNF- α 水平及不同海拔患者 IL-6 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同海拔、民族患者的男性比例、年龄、体质量、收缩压及不同民族患者 IL-6 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1~2)。

2.2 不同临床特征患者随访 3 年生存率比较 随访

3 年共有 140 例患者生存。不同性别、年龄、民族慢性心力衰竭患者 3 年生存率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同 NYHA 分级、NT-proBNP、hs-CRP、TNF- α 、IL-6、海拔及有无高血压、糖尿病、冠心病、高原性心脏病、慢性肾衰竭、贫血慢性心力衰竭患者 3 年生存率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.3 青海高原地区世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者预后影响因素分析 以 NYHA 分级 (赋值: I 级 = 0, II 级 = 1, III 级 = 2)、高血压 (赋值: 有 = 0, 无 = 1)、糖尿病 (赋值: 有 = 0, 无 = 1)、冠心病 (赋值: 有 = 0, 无 = 1)、高原性心脏病 (赋值: 有 = 0, 无 = 1)、慢性肾衰竭 (赋值: 有 = 0, 无 = 1)、贫血 (赋值: 有 = 0, 无 = 1)、NT-proBNP (赋值: ≥ 258 ng/L = 0, < 258 ng/L = 1)、hs-CRP (赋值: ≥ 10 mg/L = 0, < 10 mg/L = 1)、TNF- α (赋值: ≥ 32 ng/L = 0, < 32 ng/L = 1)、IL-6 (赋值: ≥ 28 ng/L = 0, < 28 ng/L = 1)、海拔 (赋值: 1 800~3 000 m = 0, 3 001~4 000 m = 1, $> 4 000$ m = 2) 和民族 (赋值: 汉族 = 0, 藏族 = 1) 为自变量, 预后为因变量 (赋值: 生存 = 1, 死亡 = 2) 进行多因素 Cox 比例风险回归分析, 结果显示, NYHA 分级、高血压、糖尿病、冠心病、高原性心脏病、NT-proBNP、TNF- α 及海拔是青海高原地区世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.4 生存分析 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, 血清 NT-proBNP 水平 < 258 ng/L 患者 3 年累积生存率高于血清 NT-proBNP 水平 ≥ 258 ng/L 者, 差异有统计学

表 1 不同海拔患者一般资料及血清 NT-proBNP、hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平比较

Table 1 Comparison of general information, serum levels of NT-proBNP, hs-CRP, TNF- α and IL-6 in patients with different living altitude

海拔 (m)	例数	男性 [n (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	NT-proBNP ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	TNF- α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	IL-6 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)
1 800~3 000	60	29 (48.3)	66.5 $\pm$ 11.3	62.5 $\pm$ 5.8	128 $\pm$ 11	75 $\pm$ 8	674 $\pm$ 102	43 $\pm$ 4	7.7 $\pm$ 0.7	10.5 $\pm$ 1.6
3 001~4 000	60	30 (50.0)	63.6 $\pm$ 8.0	59.1 $\pm$ 5.3	130 $\pm$ 13	71 $\pm$ 7	728 $\pm$ 129	49 $\pm$ 4	8.6 $\pm$ 0.9	11.4 $\pm$ 2.0
$> 4 000$	60	31 (51.7)	64.8 $\pm$ 6.3	63.4 $\pm$ 6.1	133 $\pm$ 10	80 $\pm$ 4	809 $\pm$ 126	54 $\pm$ 6	9.6 $\pm$ 1.0	12.8 $\pm$ 2.4
$F (\chi^2)$ 值		0.133 ^a	0.632	0.381	-1.746	-4.843	-3.943	-5.454	-6.348	-4.733
P 值		0.936	0.299	0.707	0.098	< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: NT-proBNP= N 末端脑钠肽前体, hs-CRP= 超敏 C 反应蛋白, TNF- α = 肿瘤坏死因子 α , IL-6= 白介素 6; 1 mm Hg=0.133 kPa; ^a 为 χ^2 值

表 2 不同民族患者一般资料及血清 NT-proBNP、hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平比较

Table 2 Comparison of general information, serum levels of NT-proBNP, hs-CRP, TNF- α and IL-6 in patients with different nationalities

民族	例数	男性 [n (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	NT-proBNP ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	TNF- α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	IL-6 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)
汉族	90	47 (52.2)	65.3 $\pm$ 5.8	60.6 $\pm$ 6.2	133 $\pm$ 10	80 $\pm$ 6	781 $\pm$ 120	55 $\pm$ 2	9.3 $\pm$ 0.8	12.5 $\pm$ 3.1
藏族	90	43 (47.8)	64.9 $\pm$ 7.2	64.5 $\pm$ 6.4	128 $\pm$ 9	74 $\pm$ 7	749 $\pm$ 101	45 $\pm$ 4	7.9 $\pm$ 0.8	11.2 $\pm$ 2.0
$t (\chi^2)$ 值		0.356 ^a	0.253	0.632	-1.746	2.407	-3.224	-6.319	-6.793	1.832
P 值		0.551	0.153	0.299	0.098	0.027	0.001	< 0.001	< 0.001	0.084

注: ^a 为 χ^2 值

表3 不同临床特征患者随访3年生存率比较〔n(%)〕

Table 3 Comparison of three-year survival rate in patients with different clinical characteristics

临床特征	例数	随访3年生存	χ^2 值	P值
性别			0.129	0.720
男	90	69 (76.7)		
女	90	71 (78.9)		
年龄(岁)			2.709	0.100
<60	79	66 (83.5)		
≥60	101	74 (73.3)		
NYHA 分级(级)			8.596	0.014
I	46	39 (84.8)		
II	78	65 (83.3)		
III	56	36 (64.3)		
高血压			5.596	0.018
有	35	22 (62.7)		
无	145	118 (81.4)		
糖尿病			10.436	0.001
有	32	18 (56.3)		
无	148	122 (82.4)		
冠心病			6.058	0.014
有	24	14 (58.3)		
无	156	126 (80.8)		
高原性心脏病			10.045	0.002
有	20	10 (50.0)		
无	160	130 (81.3)		
慢性肾衰竭			21.265	<0.001
有	62	36 (58.1)		
无	118	104 (88.1)		
贫血			19.485	<0.001
有	53	30 (56.6)		
无	127	110 (86.6)		
NT-proBNP (ng/L)			6.145	0.013
≥258	114	82 (71.9)		
<258	66	58 (87.9)		
hs-CRP (mg/L)			4.904	0.027
≥10	103	74 (71.8)		
<10	77	66 (85.7)		
TNF- α (ng/L)			5.448	0.020
≥32	121	88 (72.7)		
<32	59	52 (88.1)		
IL-6 (ng/L)			5.448	0.020
≥28	121	88 (72.7)		
<28	59	52 (88.1)		
海拔(m)			14.721	0.001
1 800~3 000	60	54 (90.0)		
3 001~4 000	60	49 (81.7)		
>4 000	60	37 (61.7)		
民族			3.214	0.073
汉族	90	65 (76.7)		
藏族	90	75 (83.3)		

注: NYHA= 纽约心脏病协会

表4 青海高原地区世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者预后影响因素的多因素 Cox 比例风险回归分析

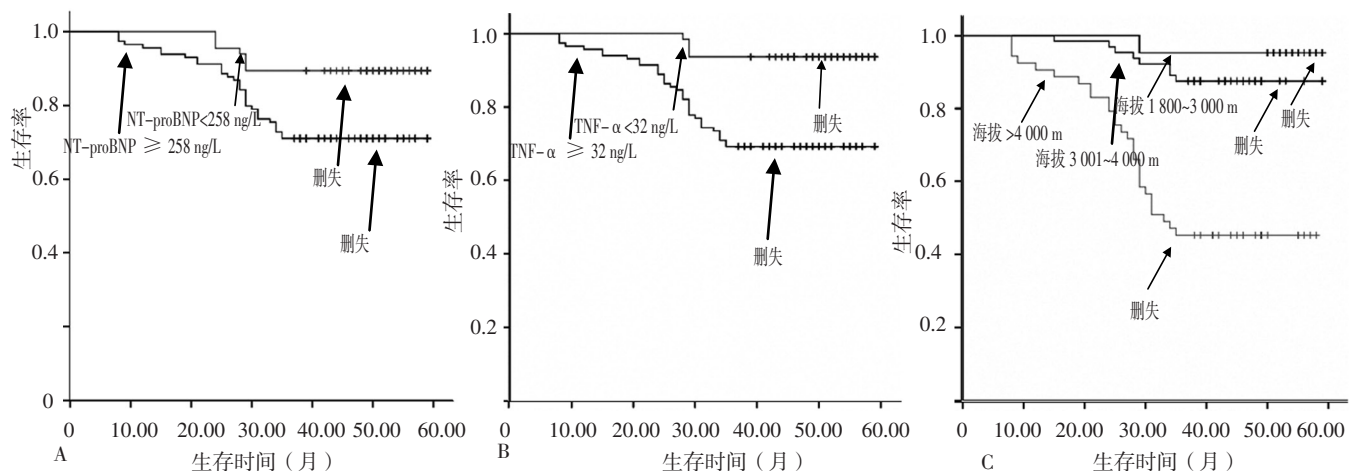
Table 4 Multivariate Cox proportional hazards regression analysis on influencing factors of prognosis in Zang and Han nationality chronic heart failure patients in Qinghai Plateau

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	HR 值(95%CI)
NYHA 分级(以 I 级为对照)					
II 级	-1.55	1.078	2.07	0.150	0.21 (0.03, 1.75)
III 级	-2.60	0.997	6.82	0.009	0.07 (0.01, 0.52)
高血压	1.75	0.840	5.02	0.025	5.74 (1.24, 26.50)
糖尿病	2.54	0.691	14.62	<0.001	12.62 (3.44, 46.30)
冠心病	1.17	0.476	6.48	0.011	3.24 (1.31, 7.99)
高原性心脏病	1.33	0.567	5.74	0.017	0.26 (0.09, 0.78)
慢性肾衰竭	0.88	1.228	1.43	0.232	2.40 (0.57, 10.09)
贫血	0.94	1.001	0.92	0.338	2.56 (0.37, 17.60)
NT-proBNP	6.42	1.448	6.50	0.011	0.02 (0, 0.23)
hs-CRP	1.60	1.102	2.09	0.149	4.97 (0.56, 43.76)
TNF- α	1.86	1.598	6.12	0.013	6.45 (1.47, 28.25)
IL-6	0.95	0.665	2.06	0.151	2.58 (0.71, 9.37)
海拔(以 1 800~3 000 m 为对照)					
3 001~4 000 m	1.47	0.700	4.52	0.033	0.23 (0.06, 0.89)
>4 000 m	1.19	0.512	5.22	0.022	0.31 (0.11, 0.84)
民族	0.78	1.412	0.28	0.597	0.46 (0.03, 8.23)

意义($\chi^2=7.824$, $P<0.05$, 见图 1A), 血清 TNF- α 水平 <32 ng/L 患者 3 年累积生存率高于血清 TNF- α 水平 ≥ 32 ng/L 者, 差异有统计学意义($\chi^2=13.817$, $P<0.01$, 见图 1B); 不同海拔患者 3 年累积生存率比较, 差异有统计学意义($\chi^2=55.445$, $P<0.01$, 见图 1C)。

3 讨论

心力衰竭是世界范围内的主要死亡原因之一^[12], 且随着医疗技术的进步, 心力衰竭发病率逐年上升、病死率逐年下降^[13]。心力衰竭发生的主要原因为心肌损伤和心脏负荷增大, 均使室壁应力增加, 心室重量、大小和形状随之发生不可逆的改变, 且心室发生重塑, 进而导致心肌结构和功能发生变化。有研究表明, 慢性心力衰竭患者发病率与种族^[14]和海拔^[15]有关, 且患者血清 NT-proBNP^[16]、hs-CRP^[8]及炎症因子^[17]水平异常。相关研究表明, 慢性心力衰竭患者血清 TNF- α 水平升高会导致心肌细胞肥大、变形, 继而心室发生扩张, 产生重构, 加重心脏功能障碍^[18]。hs-CRP 与心血管疾病有关, 可作为心血管疾病的独立危险因素, 在心血管疾病的诊断及预后中也具有重要价值。NT-proBNP 具有 $t_{1/2}$ 长、灵敏度高、稳定性好等优点, 且其与心室壁压力、心功能、心肌缺血程度和左心室重构有关, 目前亦被认为是评价冠心病、心力衰竭危险分层、病情严重程度和预后的重要生化标志物, 并与 NYHA 心功能分级呈正



注: NT-proBNP=N 末端脑钠肽前体, TNF- α = 肿瘤坏死因子 α

图 1 不同血清 NT-proBNP、TNF- α 水平及海拔青海高原地区世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survivorship curves for Zang and Han nationality chronic heart failure patients with different serum level of NT-proBNP, of TNF- α and living altitude in Qinghai Plateau

相关^[19]。本研究结果显示,不同海拔、民族患者的收缩压、舒张压及血清 NT-proBNP、hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平间有差异,且高海拔患者血清 NT-proBNP、hs-CRP 及 TNF- α 、IL-6 水平高于低海拔,汉族患者血清 NT-proBNP、hs-CRP 及 TNF- α 、IL-6 水平高于藏族,提示青海高原地区不同海拔世居藏族、汉族人群慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP、hs-CRP 和炎症因子水平有关,与既往研究结果一致^[20-21]。

本研究经多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示,NT-proBNP、TNF- α 及海拔是青海高原地区心力衰竭患者 3 年生存的独立影响因素。分析其原因如下: (1) NT-proBNP 是公认的心力衰竭的诊断标准,在心脏搏出量不变的情况下,心室前负荷越大,心室舒张末期容积越大,心肌受牵拉力度增加,NT-proBNP 水平也会相应升高,且在治疗后其持续升高,将预示患者预后死亡风险越大。金怀双等^[22]研究表明 NT-proBNP 水平和心率变异性 (HRV) 各项时域指标均对慢性心力衰竭患者诊断、治疗及预后具有重要临床应用价值。韩萍等^[23]研究结果显示,慢性心力衰竭患者的心功能与 NT-proBNP 水平有关,且心功能越差 NT-proBNP 水平越高,与周华三^[24]、朱信坤^[25]的研究结果一致。(2) 超声心动图提示部分严重感染心力衰竭患者会出现心肌抑制,包括收缩功能和舒张功能的下降;而炎症因子可损伤心肌进而释放 NT-proBNP,导致血流动力学负荷过重使心肌产生 TNF- α ,而 TNF- α 亦可降低心肌细胞的收缩力,扩张心室,造成心肌肥大,影响心功能^[26]。(3) 高原地区因独特的气候特点(包括低压、低氧、寒冷、干燥、强烈的紫外线辐射等)必然使机体发生一系列变化以适应相应环境,如缺氧刺激交感神经活动、通气、心率、心肌收缩力和心搏出量^[27],

这些机制导致血流动力学负荷增加,并有可能诱发急性心脏失代偿。且高海拔可激活交感肾上腺系统和呼吸性碱中毒等^[28]。本研究经 Kaplan-Meier 生存分析结果显示,NT-proBNP < 258 ng/L 患者 3 年累积生存率高于 NT-proBNP $\geq$ 258 ng/L, TNF- α < 32 ng/L 患者 3 年累积生存率高于 TNF- α $\geq$ 32 ng/L 水平,且不同海拔患者 3 年累积生存率比较有统计学差异,提示青海高原地区不同海拔世居藏族、汉族人群慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP、TNF- α 水平以及海拔越高患者病死率越高。

综上所述,青海高原地区海拔越高则世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平越高,且汉族患者高于藏族患者;高血清 NT-proBNP、TNF- α 水平及高海拔是青海高原地区世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者预后不良的危险因素;但本研究样本量有限、随访时间较短且未能界定出血清 NT-proBNP、TNF- α 水平预测青海高原地区不同海拔世居藏族、汉族慢性心力衰竭患者预后的界值,结果及结论仍有待扩大样本量联合多中心进一步证实。

致谢:感谢青海省心脑血管病专科医院内科二病区全体护士在标本收集过程中所付出的劳动,感谢青海省心脑血管临床医学研究中心工作人员为本研究提供的部分设备支持及技术指导!

作者贡献:祝存奎进行文章的构思与设计,结果的分析与解释,论文的修订,负责文章的质量控制及审核,对文章整体负责,监督管理;朱芳一、马生龙进行研究的实施与可行性分析;刘楠楠、马元凤、张生红、马旭莲收集数据;库广东、霍建霞、桑明敏整理数据;祝存奎、朱芳一、戴婧、邓勇进行统计学处理;祝存奎、库广东撰写论文。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 李翔. 胺碘酮对心力衰竭合并室性心律失常的疗效观察[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2018, 32(6): 493-495. DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2018.06.0493.
- [2] 汤玲. 比索洛治疗慢性肺源性心脏病合并心力衰竭的疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(2): 179-181. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2019.02.019.
- [3] CELANO C M, VILLEGAS A C, ALBANESE A M, et al. Depression and anxiety in heart failure: a review[J]. Harv Rev Psychiatry, 2018, 26(4): 175-184. DOI: 10.1097/HRP.000000000000162.
- [4] GABRIEL-COSTA D. The pathophysiology of myocardial infarction-induced heart failure[J]. Pathophysiology, 2018, 25(4): 277-284. DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.04.003.
- [5] 何林盈. 不同海拔慢性心力衰竭 TNF- α 、Ang II 和 BNP 的差异及其对心力构型的影响[D]. 西宁: 青海大学, 2015.
- [6] MCLELLAN J, BANKHEAD C. Natriuretic peptide guided therapy for management of patients with heart failure does not show improvement compared with usual medical therapy alone[J]. BMJ Evid-Based Med, 2018, 23(2): 74-75. DOI: 10.1136/bmjebm-2017-110880.
- [7] LINSSEN G C M, JAARSMA T, HILLEGE H L, et al. A comparison of the prognostic value of BNP versus NT-proBNP after hospitalisation for heart failure[J]. Neth Heart J, 2018, 26(10): 486-492. DOI: 10.1007/s12471-018-1145-x.
- [8] NURSYAMIAH, HASAN R. High-sensitivity c-reactive protein (hs-CRP) value with 90 days mortality in patients with heart failure[J]. IOP Conf Ser: Earth Environ Sci, 2018, 125: 012124. DOI: 10.1088/1755-1315/125/1/012124.
- [9] 翟虎, 刘迎午, 王禹, 等. 老年心力衰竭合并肺部感染患者病原菌分布及其对炎症因子水平影响研究[J]. 天津医药, 2018, 46(9): 952-955. DOI: 10.11958/20180378.
- [10] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095. DOI: 10.3760/j.issn.0253-3758.2007.12.002.
- [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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
- [12] 何凯, 张伦碧. 老年慢性心力衰竭患者胆红素与 NT-proBNP、hs-CRP 的临床意义[J]. 重庆医学, 2019, 48(1): 156-158.
- [13] KIM W, KIM E J. Heart failure as a risk factor for stroke[J]. J Stroke, 2018, 20(1): 33-45. DOI: 10.5853/jos.2017.02810.
- [14] WITTE K K, PATEL P A, WALKER A M N, et al. Socioeconomic deprivation and mode-specific outcomes in patients with chronic heart failure[J]. Heart, 2018, 104(12): 993-998. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312539.
- [15] YANCY C W, FOWLER M B, COLUCCI W S, et al. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure[J]. N Engl J Med, 2001, 344(18): 1358-1365. DOI: 10.1056/NEJM200105033441803.
- [16] SCHMID J P, NOBEL D, BRUGGER N, et al. Short-term high altitude exposure at 3454 m is well tolerated in patients with stable heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(2): 182-186. DOI: 10.1002/ehf.227.
- [17] ZUZARTE P, SCOLA G, DUONG A, et al. NT-proBNP is a potential mediator between reduced ejection fraction and depression in patients with heart failure[J]. J Psychiatr Res, 2018, 104: 8-15. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.06.010.
- [18] FENG J, ZHANG Y, CAO H M. Effect of rosuvastatin on inflammatory factor, oxidative stress and cardiac function in patients with chronic heart failure[J]. Journal of Hainan Medical University, 2017, 23(13): 18-21.
- [19] 付志华, 李素平. TNF- α 诱导心肌成纤维细胞增殖的信号转导机制研究[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(2): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5552.2013.02.0001.
- [20] DON-WAUCHEPE A C, MCKELVIE R S. Evidence based application of BNP/NT-proBNP testing in heart failure[J]. Clin Biochem, 2015, 48(4/5): 236-246. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.11.002.
- [21] MARTINS T, VITORINO R, MOREIRA-GONÇALVES D, et al. Recent insights on the molecular mechanisms and therapeutic approaches for cardiac Cachexia[J]. Clin Biochem, 2014, 47(1/2): 8-15. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.10.025.
- [22] WANG Q L, ZHAO L, FENG N, et al. Lacidipine attenuates TNF- α -induced cardiomyocyte apoptosis[J]. Cytokine, 2015, 71(1): 60-65. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.08.004.
- [23] 金怀双, 薛礼, 陈鸿武. 心率变异性和 NT-proBNP 对慢性心力衰竭患者病情评估及预后的临床应用价值[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2019, 13(1): 17-21.
- [24] 韩萍, 杨静文, 宋丽萍, 等. NT-ProBNP 对心力衰竭患者再入院率的预测价值[J]. 北京医学, 2018, 40(5): 435-438. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2018.05.016.
- [25] 周华三. 检测 NT-proBNP 用于心力衰竭诊断的价值分析与评估[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2(3): 89-90.
- [26] 朱信坤. NT-proBNP 在老年慢性心力衰竭诊断及预后判断的临床分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(17): 59-60. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2018.17.042.
- [27] CALEGARI L, NUNES R B, MOZZAQUATTRO B B, et al. Exercise training improves the IL-10/TNF- α cytokine balance in the gastrocnemius of rats with heart failure[J]. Braz J Phys Ther, 2018, 22(2): 154-160. DOI: 10.1016/j.bjpt.2017.09.004.
- [28] GHEORGHIADE M, VADUGANATHAN M, FONAROW G C, et al. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): 391-403. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.038.

(收稿日期: 2019-10-22; 修回日期: 2020-01-16)

(本文编辑: 刘新蒙)