

心肾综合征患者心脏结构功能、BNP、Cys-C 变化与 CKD 分期的相关性

朱 琼 张道友 李 娟 汪裕伟 高潮清 杨沿浪 杨利才 葛 俊 张胜楠

(皖南医学院附属弋矶山医院 肾内科 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨心肾综合征(cardiorenal syndrome ,CRS) 患者超声心动图变化及全血脑钠肽(brain natriuretic peptide , BNP)、胱抑素 C(Cystatin C ,Cys-C) 水平等与慢性肾脏病(chronic kidney disease ,CKD) 分期的关系。方法: 我院肾内科符合标准的 84 例 CRS 患者 检测入院时的全血 BNP、Cys-C 水平 ,并检测超声心动图及心电图 ,收集相关参数进行分析。结果: CKD3、4、5 期 CRS 患者之间 ,全血 BNP、Cys-C 水平有显著差异 ,各组之间左室舒张末期内径(LVDd)、左室后壁厚度(LVPW)、E 峰、E/A、心率差异有统计学意义($P < 0. 05$) ,而 BNP 和 LVDd 与 CKD 分期的相关性更加密切。结论: CKD 3 ~ 5 期 CRS 患者心脏结构改变主要表现在左室舒张末期内径、左室后壁厚度增加等 ,心功能障碍主要表现在舒张功能受累。联合全血 BNP、Cys-C 水平、超声心动图及心电图检查可以作为观察 CRS 病情的有效指标 ,有利于预防及早期治疗。

【关键词】心肾综合征; 脑钠肽; 胱抑素 C; 超声心动图

【中图分类号】R 541. 6 **【文献标识码】**A

【DOI】10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2015. 01. 007

Association of changes of heart structure and brain natriuretic peptide and cystatin C levels with chronic kidney disease staging in patients with cardiorenal syndrome

ZHU Qiong ZHANG Daoyou LI Juan WANG Yuwei GAO Chaoqing YANG Yanlang YANG Licai GE Jun ZHANG Shengnan

Department of Nephrology ,Yijishan Hospital ,Wannan Medical College ,Wuhu 241001 ,China

【Abstract】Objective: To explore the relationship between the staging of chronic kidney disease (CKD) and changes of heart structure and brain natriuretic peptide(BNP) and cystatin C(Cys-C) in patients with cardiorenal syndrome(CRS) . **Methods:** Total of 84 eligible patients with CKD were included between January 2011 and June 2012. All patients were undergone determination of whole blood BNP and cys-C levels as well as echocardiogram and electrocardiogram examination at admission. The data were gathered for analysis of the relationship among the indicators. **Results:** Of the patients in stage of CKD 3 ,4 and 5 ,the BNP and cys-C levels ,left ventricular end diastolic diameter(LVDd) ,left ventricular posterior wall thickness(LVPW) and flow velocity at peak E and E/A ratio were statistically different($P < 0. 01$) . **Conclusion:** CRS patients in stage CKD 3 to 5 primarily demonstrated LVDd change and thickened posterior left ventricular wall and diastolic function impairment. Combined determination of whole blood BNP and cys-C with echocardiogram and electrocardiogram examination may be effective indicators for prevention and early treatment of this disease.

【Key words】cardiorenal syndrome; brain natriuretic peptide; cystatin C; color doppler ultrasound

心力衰竭和肾功能不全均是临床上常见的综合征。心力衰竭患者出现肾功能不全或肾功能不全患者出现心力衰竭称为心肾综合征(cardiorenal syndrome ,CRS)。广义上 CRS 是指心脏和肾脏中一个器官对另一个器官的功能损害不能代偿 ,最终导致心脏和肾脏功能的共同损害。CRS 发生率较高、预后较差 ,治疗较困难^[1-2] ,近年来引起了人们广泛重视。早期发现心脏病变及肾脏损害并及时干预 ,可改善患者预后^[3-4]。为此 ,我们将本科 84 例 CRS

患者根据肾小球滤过率(glomerular filtration rate , GFR) 分成 CKD 3 ~ 5 期 3 组 ,对各组患者的心脏结构和功能作了检查 ,并探讨 BNP、Cys-C 与各组患者心脏病变的关系。

1 资料与方法

1.1 对象 本院肾脏内科 2012 年 1 月 ~ 2013 年 6 月住院 CKD 患者 84 例 ,男 46 例 ,女 38 例 ,均符合美国肾脏病基金会(K/DOQI) 2002 年 CKD 3 ~ 5 期

收稿日期: 2014-06-01

作者简介: 朱 琼(1987-) ,女 ,住院医师 ,硕士 (电话) 13955618862 (电子信箱) 530555207@ qq. com;

张道友 ,男 ,主任医师 ,教授 (电子信箱) yjszhangdaoyou@ sina. com 通讯作者。

诊断标准^[5]。其中 CKD 3 期患者 13 例,CKD 4 期患者 15 例,CKD 5 期患者 56 例,病因包括慢性肾小球肾炎 46 例,高血压肾病 30 例,糖尿病肾病 6 例,多囊肾 2 例。诊断标准符合 Ronco 等^[3]于 2007 年世界肾脏病学会议上提出的 CRS 定义。CKD 3~5 期分期按照 2002 年 NKF-K/DOQI 指南,分为:3 期 GFR 为 30~59 mL/min/1.73 m²;4 期,GFR 为 15~29 mL/min/1.73 m²;5 期,GFR 为 <15 mL/min/1.73 m²或已行透析患者。GFR 根据 SPECT 检查或计算得出,GFR 值的估算即 MDRD 的简化公式:GFR = 186 × (SCr)^{-1.154} × 年龄^{-0.203} (0.742 女性) × 1.210^[6]。排除标准:①3 个月内因病情危重行抢救治疗者;②伴有严重感染性疾病者;③伴有恶性肿瘤者;④有明显肝脏、血液系统、呼吸系统疾病者。

1.2 方法 患者入院后第 2 日清晨抽取空腹静脉血检测尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、尿酸(UA)、Cys-C、血红蛋白(HGB)、BNP 等;12 导联心电图常规检查;应用飞利浦 IE33 多普勒超声检查仪检测左心房内径(LAD)、左室舒张末期内径(LVDd)、室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(LVPW)、左室短轴缩短率

(FS)、射血分数(EF)、二尖瓣舒张早期与舒张晚期血流峰值速度 E 峰与 A 峰的比值(E/A)。

1.3 数据处理 所有计量资料数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组数据的比较用 F 检验。BNP、Cys-C 与各组患者心脏病变相关性因素分析采用相关分析。

2 结果

2.1 各期 CRS 患者相关实验指标 3 组之间 BUN、SCr、Cys-C、GFR、HGB、BNP 差异有显著性(P < 0.01),其中 BUN、SCr、Cys-C、BNP 随着 CKD 加重而升高,GFR、HGB 随着病情加重而下降。而 3 组之间 UA 的差异无统计学意义(见表 1)。

2.2 各期 CRS 患者超声心动图及心电图参数 3 组之间 LVDd、LVPW、E 峰、E/A、心率差异有统计学意义(P < 0.05),并且随着 CKD 病情加重,患者 LVDd、LVPW、E 峰、E/A、心率均升高。而 LAD、IVST、FS、EF、A 峰、P-R 间期、QRS 间期、Q-T 间期差异无统计学意义(见表 2)。

表 1 各期 CRS 患者相关实验指标

变量	CKD 3 期(n=13)	CKD 4 期(n=15)	CKD 5 期(n=56)	F 值	P 值
BUN(mmol/L)	13.67 ± 5.46	22.72 ± 10.25	30.68 ± 12.05	13.750	<0.001
SCr(umol/L)	206.82 ± 37.08	392.06 ± 91.02	991.49 ± 332.87	58.598	<0.001
UA(mmol/L)	519.69 ± 165.46	526.87 ± 150.21	538.18 ± 152.61	0.583	0.561
Cys-C(mg/L)	4.03 ± 1.99	5.18 ± 1.78	8.05 ± 3.36	12.814	<0.001
HGB(g/L)	110.69 ± 24.45	87.53 ± 15.83	75.09 ± 18.75	18.598	<0.001
BNP(pg/mL)	200.62 ± 78.72	458.07 ± 98.44	938.54 ± 347.42	42.470	<0.001
GFR(mL/min/1.73 m ²)	37.74 ± 9.85	17.29 ± 2.48	6.11 ± 2.28	286.973	<0.001

表 2 各期 CRS 患者超声心动图及心电图参数

变量	CKD 3 期(n=13)	CKD 4 期(n=15)	CKD 5 期(n=56)	F 值	P 值
LAD(mm)	37.770 ± 7.47	38.670 ± 7.37	41.180 ± 7.11	1.593	0.210
LVDd(mm)	48.080 ± 5.33	50.070 ± 4.82	54.110 ± 6.18	7.141	0.001
IVST(mm)	8.920 ± 1.38	9.400 ± 1.77	9.680 ± 2.17	0.780	0.462
LVPW(mm)	8.850 ± 1.35	9.330 ± 1.54	0.110 ± 1.84	3.423	0.037
FS(%)	35.080 ± 5.12	32.270 ± 6.17	33.320 ± 7.36	0.595	0.554
EF(%)	63.770 ± 7.89	58.200 ± 12.49	61.110 ± 11.19	0.899	0.411
E 峰	0.599 ± 0.174	0.835 ± 0.281	0.916 ± 0.305	6.544	0.002
A 峰	0.746 ± 0.156	0.807 ± 0.217	0.873 ± 0.257	1.692	0.191
E/A	0.807 ± 0.207	1.046 ± 0.264	1.126 ± 0.467	3.237	0.044
心率(次/min)	69.540 ± 11.87	78.670 ± 11.27	83.200 ± 13.60	5.983	0.004
P-R 间期(ms)	174.380 ± 32.93	159.000 ± 20.45	157.480 ± 30.13	1.795	0.173
QRS 间期(ms)	03.210 ± 11.21	102.000 ± 18.18	102.090 ± 19.51	0.025	0.975
Q-T 间期(ms)	396.460 ± 36.48	391.470 ± 31.74	389.380 ± 37.67	0.201	0.818

2.3 实验数据、超声心动图及心电图相关性等相关参数分析

2.3.1 BNP、Cys-C 水平与 CKD 分期的相关分析 经相关分析 ,BNP 与 CKD 分级相关系数 $r=0.709$ ($P < 0.001$) ; Cys-C 水平与 CKD 分级相关系数 $r = 0.481$ ($P < 0.001$) 。

2.3.2 超声心动图、心电图相关参数与 CKD 分期的相关分析 经相关分析显示 ,CKD 分期与 LVDD、LVPW、E 峰、E/A、心率的相关系数分别为 0.383、0.278、0.361、0.263 和 0.354 ,呈正相关 (P 值均 < 0.05) ,其余参数与 CKD 分级无显著相关性 ($P > 0.05$) 。

3 讨论

3.1 CRS 分型 根据不同的病因、临床表现、病理生理学特征可将 CRS 分为 5 个亚型。①急性心肾综合征:急性心功能衰竭导致急性肾功能衰竭;②慢性心肾综合征:慢性心功能不全导致慢性肾脏损害;③急性肾心综合征:急性肾脏病导致急性心功能损伤;④慢性肾心综合征:慢性肾脏病导致慢性心脏病变;⑤继发性心肾综合征:由全身系统性疾病(如系统性红斑狼疮、糖尿病等)导致心脏与肾脏的共同损伤。

3.2 CRS 心脏病变特点 CRS 患者心脏结构及功能常有改变。本研究通过对 84 例 CRS 患者的心电图及心脏彩超分析发现:心脏结构改变主要表现在 LVDD、LVPW 等的增加 ,心功能异常主要表现在舒张功能受累。随着 GFR 下降 ,E 峰、A 峰以及 E/A 均有所上升 ($P < 0.001$) 。CRS 患者左心舒张功能减低是由于高血压及贫血的发生率较高 ,同时存在毒素蓄积 ,使心肌细胞内环境发生紊乱 ,影响其正常代谢 ,从而造成心肌的顺应性下降及充盈障碍 ,导致舒张功能障碍。心脏结构及功能受损 ,导致血流动力学及心脏供血异常 ,又进一步加重肾脏损害 ,形成恶性循环。

3.3 BNP 与 CRS BNP 的生理功能主要包括:①通过调节血管渗透压 ,使冠脉血管舒张 ,抑制冠脉痉挛 ,增加冠脉血流量;②直接作用于肾小球及髓质内的集合管 ,抑制肾素释放和醛固酮分泌 ,引起尿钠排泄增多;③舒张血管平滑肌 ,扩张血管 ,使血管容量增加而降低心脏后负荷;④抑制心肌细胞纤维化 ,抑制血管平滑肌、纤维母细胞及系膜细胞的增生 ,减缓或逆转心肌重构 ,从而改善心功能^[7-8]。Van Kimmenade 等对 165 例高血压患者的实验数据研究分析发现 ,血压、LVPW 和 GFR 与 BNP 浓度显著相关^[9]; Niizuma 等对伴有心功能损害的 CKD 及终末期肾脏

病患者的心脏改变与 BNP 浓度研究分析发现 ,心衰类型、LVDD、贫血、肥胖都与血浆 BNP 浓度密切相关^[10]。

本研究发现 CRS 患者血浆 BNP 水平随 GFR 下降而显著增加 ,且 CKD 3 ~ 5 期 3 组之间有显著差异 ,说明 CRS 患者随着肾脏损害的加重心室压力及负荷亦相应增加。而且 CRS 患者血浆 BNP 水平的增高多早于临床症状及心脏彩超、心电图指标的异常 ,故血浆 BNP 浓度亦是反映 CRS 患者心脏及肾脏损害的较早期、敏感指标之一^[11-16]。

综上所述 ,CRS 患者 CKD 3 ~ 5 期心脏结构改变主要表现在 LVDD、LVPW 等的增加 ,心功能异常主要表现在舒张功能受累;此外 ,血液中 Cys-C、BNP 水平与 CRS 患者 CKD 分期密切相关。在 CRS 早期 ,心脏病变表现并不十分明显 ,但结构改变则已发生 ,超声心动图及心电图作为便捷且无创性的辅助检查 ,可在 CRS 早期判断患者的心脏结构及功能改变。因此 ,结合 Cys-C、BNP 水平及超声心动图、心电图检查能够更加客观准确地判断患者的心脏结构、功能及肾脏损害 ,并及时干预 ,有助于减缓 CRS 病情进展。

【参考文献】

- [1] Ronco C ,McCullough P ,Anker SD ,et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative [J]. Eur Heart Jour 2010 ,31(6) :703 - 711.
- [2] Ronco C ,Haapio M ,HDuSe AA ,et al. Cardiorenal syndrome [J]. J Am Coll Cardiol 2008 ,52(19) :1527 - 1539.
- [3] Kosaku Nitta. Pathogenesis and therapeutic implications of cardiorenal syndrome [J]. Clin Exp Nephrol 2011 ,15(2) :187 - 194.
- [4] Shrestha K ,Tang WH. Cardiorenal syndrome: diagnosis ,treatment , and clinical outcomes [J]. Curr Heart Fail Rep 2010 ,7(4) :167 - 174.
- [5] Cynda AJ ,Andrews L ,Josef C ,et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation ,classification ,and stratification [J]. Am J Kidney Dis ,2002 ,39(2 Suppl 1) :S1 - 266.
- [6] Eloit S ,Van Vlem B ,De Meester J. Simple assessment of patient's stage of chronic kidney disease using eGFR-MDRD nomograms [J]. Int Urol Nephrol 2012 ,44(1) :207 - 212.
- [7] 宋康兴 ,卢才兴. 脑利钠肽在神经内分泌系统和心肌重构中的作用 [J]. 中国全科医学 2009 ,12(4) :614.
- [8] Huntley BK ,Ichiki T ,Sangaralingham SJ ,et al. B-type natriuretic peptide and extracellular matrix protein interaction in human cardiac fibroblasts [J]. J Cell Physiol 2010 ,225(1) :251 - 255.
- [9] DeFilippi C ,Van Kimmenade RR ,Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease [J]. Am J Cardiol 2008 ,101(3A) :82 - 88.
- [10] Van Kimmenade RR ,Januzzi JL Jr ,Bakker J A ,et al. Renal clear-

- ance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects [J]. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53(10) : 884 – 890.
- [11] Niizuma S ,Iwanaga Y ,Yahata T ,*et al.* Impact of left ventricular end-diastolic wall stress on plasma B-type natriuretic peptide in heart failure with chronic kidney disease and end-stage renal disease [J]. *Clin Chem* 2009, 55(7) : 1347 – 1353.
- [12] Emdin M ,Pronger C ,Passino C ,*et al.* Comparison of brain natriuretic peptide and amino-terminal ProBNP for early diagnosis of heart failure [J]. *Clin Chem* 2007, 53(7) : 1289 – 1297.
- [13] Yamashita T ,Seino Y ,Ogawa A ,*et al.* N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency [J]. *J Cardiol* , 2010, 55(3) : 377 – 383.
- [14] Park S ,Cho GY ,Kim SG ,*et al.* Brain natriuretic peptide levels have diagnostic and prognostic capability for cardio-renal syndrome type 4 in intensive care unit patients [J]. *Crit Care* 2009, 13(3) : R70.
- [15] Palazzuoli A ,Silverberg DS ,Jovine F ,*et al.* Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling ,systolic function , and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome [J]. *Am Heart J* 2007, 154(4) : 645. e9 – 15.
- [16] Yasuda K ,Kimura T ,Sasaki K ,*et al.* Plasma B-type natriuretic peptide level predicts kidney prognosis in patients with predialysis chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant* ,2012, 27(10) : 3885 – 3891.

(上接第 20 页)

综上所述,本研究的结果表明对脊柱终板软骨细胞进行较短时间的机械循环压力刺激后细胞的 ANK 基因和 TGF - β 1 表达量上调。较短时间的机械循环压力刺激并不影响终板软骨细胞的活死,同时通过上调 TGF - β 1 来调控细胞 ANK 基因的表达,从而促进细胞外焦磷酸生成的增加,抑制细胞外碱性磷酸钙结晶的沉积,进而阻碍细胞钙化现象的发生及发展,研究结果可以为椎间盘退变的治疗提供一种新的方法。

【参考文献】

- [1] Lindblom K. Intervertebral-disc degeneration considered as a pressure atrophy [J]. *J Bone Joint Surg Am* ,1957, 39-A: 933-945.
- [2] Higuchi M ,Abe K ,Kaneda K. Changes in the nucleus pulposus of the intervertebral disc in bipedal mice. A light and electron microscopic study [J]. *Clin Orthop Relat Res* ,1983, 175: 251 – 257.
- [3] 俞云飞,徐宏光,王弘,等. 自噬在张力诱导终板软骨细胞退变过程中的变化 [J]. *中华骨科杂志* 2014, 34(3) : 317 – 322.
- [4] 俞云飞,徐宏光,宋俊兴. 力学刺激对软骨细胞影响研究进展 [J]. *国际骨科学杂志* 2012, 05(33) : 297 – 299.
- [5] BIAN Qin , LIANG Qiangqian , WAN Chao ,*et al.* Prolonged upright posture induces calcified hypertrophy in the cartilage end-plate in rat lumbar spine [J]. *Spine (Phila Pa 1976)* ,2011, 36(24) : 2011 – 2020.
- [6] 俞云飞,徐宏光,王弘,等. 自噬在不同年龄大鼠终板软骨中的变化 [J]. *中华医学杂志* 2013, 93(45) : 3632 – 3635.
- [7] Adams MA ,Roughley PJ. What is intervertebral disc degeneration and what causes it [J]? *Spine (Phila Pa 1976)* ,2006, 31(18) : 2151 – 2161.
- [8] Costello JC ,Rosenthal AK ,Kurup IV ,*et al.* Parallel regulation of extracellular ATP and inorganic pyrophosphate: roles of growth factors ,transduction modulators ,and ANK [J]. *Connect Tissue Res* , 2011, 52(3) : 139.
- [9] Keorochana G ,Johnson JS ,Taghavi CE ,*et al.* The effect of needle size inducing degeneration in the rat caudal disc: evaluation using radiograph ,magnetic resonance imaging ,histology ,and immunohistochemistry [J]. *Spine J* 2010, 10(11) : 1014 – 1023.
- [10] Shahin K ,Doran PM. Tissue engineering of cartilage using a mechanobioreactor exerting simultaneous mechanical shear and compression to simulate the rolling action of articular joints [J]. *Biotechnol Bioeng* 2012, 109(4) : 1060 – 1073.
- [11] Ho AM ,Johnson MD ,Kingsley DM. Role of the mouse ank gene in control of tissue calcification and arthritis [J]. *Science* 2000, 289(5477) : 265 – 270.
- [12] XU Hongguang ,ZHANG Xiaohai ,WANG Hong ,*et al.* Intermittent Cyclic Mechanical Tension-Induced Calcification and Downregulation of ank Gene Expression of End Plate Chondrocytes [J]. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012, 37(14) : 1192 – 1197.
- [13] Blaney Davidson EN ,Scharstuhl A ,Vitters EL ,*et al.* Reduced transforming growth factor-beta signaling in cartilage of old mice: role in impaired repair capacity [J]. *Arthritis Res Ther* ,2005, 7(6) : 1338 – 1347.
- [14] Derfus BA ,Camacho NP ,Olmez U ,*et al.* Transforming growth factor beta-1 stimulates articular chondrocyte elaboration of matrix vesicles capable of greater calcium pyrophosphate precipitation [J]. *Osteoarthritis Cartilage* 2001, 9(3) : 189 – 194.
- [15] XU Hongguang ,ZHANG Xiaohai ,WANG Hong ,*et al.* Continuous cyclic mechanical tension increases ank expression in endplate chondrocytes through the TGF- β 1 and p38 pathway [J]. *Eur J Histochem* 2013, 2557(3) : e28.