· 临床研究 ·

心肌^{123}I标记苄基胍闪烁摄影与脑钠肽在评估慢性心力衰竭长期预后中的价值

曹雅旻 王士雯 滕利华

【摘要】 目的 探讨心肌^{123}I标记苄基胍(^{123}I-MIBG)闪烁摄影及血浆脑钠肽(BNP)浓度在评价慢性心力衰竭(CHF)远期预后中的价值。方法 64位CHF患者接受^{123}I-MIBG闪烁摄影,血浆BNP浓度检测,静息左室射血分数(rest-LVEF)测定和NYHA心脏功能分级的评估。根据各参数中位数分组,连续随访54个月,观察终点为心源性死亡。结果 随访期末发现^{123}I-MIBG闪烁摄影照片的心脏/纵膈(H/M)比值和血浆BNP浓度与CHF远期死亡有着显著的相关性(r分别为-0.592和0.421;P值分别为0.000和0.001);rest-LVEF和NYHA心脏功能分级与死亡没有相关性(r分别为-0.057和0.110;P值分别为0.652和0.384);^{123}I-MIBG闪烁摄影照片的H/M值低于中位数组(Ⅰ组)和高于及等于中位数组(Ⅱ组)之间死亡例数和血浆BNP值之间有明显的统计学差异(P值分别为0.001和0.003),两组的rest-LVEF和NYHA心脏功能分级之间没有统计学意义(P值分别为0.195和0.781);H/M和BNP值高于等于中位数组与低于中位数组死亡相对危险比分别为4.66和2.56(95%CI),差异有统计学意义(P分别为0.001和0.020),但是高于等于和低于中位数的rest-LVEF和NYHA心脏功能分级组之间死亡相对危险比没有统计学意义(P分别为1.000和0.738)。结论 心肌^{123}I-MIBG闪烁摄影及血浆BNP浓度与CHF远期死亡密切相关,可以用来评价CHF的远期预后。

【关键词】 心肌^{123}I标记苄基胍闪烁摄影;脑钠肽;慢性心力衰竭;长期预后

Long-term prognostic value of myocardial^{123}I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy and brain natriuretic peptide in chronic heart failure

CAO Yamin, WANG Shiwen, TENG Lihua, et al

Institute of Geriatric Cardiology, the Chinese PLA General Hospital Beijing 100853, *China*

【Abstract】 Objective To explore if myocardial ^{123}I-metaiodobenzylguanidine(^{123}I-MIBG) scintigraphy and plasma concentration of brain natriuretic peptide (BNP) play important long-term prognostic roles in chronic heart failure (CHF). Methods Sixty four enrolled patients underwent myocardial ^{123}I-MIBG scintigraphy, exeminations of plasma concentration of BNP, resting left ventricular ejection fraction (resting-LVEF) and New York Heart Association functional class (NYHA) assessment. They were divided into groups according to the median values of above parameters. Endpoint was cardiac death and was recorded for each group during average 54 month follow-up. Results At the end of the follow-up, the heart/mediastinum (H/M) ratio and BNP had close correlation with death ($r=-0.592$ and 0.421, $P=0.000$ and 0.001, respectively), but resting-LVEF and NYHA class had no correlation with death during 54 month follow-up($r=-0.057$ and 0.110, $P=0.652$ and 0.384, respectively). There were significant difference in the number of deaths and the plasma concentration of BNP between group Ⅰ (H/M ratio lower than median value) and group Ⅱ (H/M ratio higher than and equal to median value), but there was no difference in resting-LVEF and NYHA class. The relative risk ratio of death betweeen the groups with H/M and BNP above and below the median values had significant difference, but no significant difference between the groups with the resting-LVEF and NYHA class higher and lower than median values. Conclusion Myocardial ^{123}I-MIBG scintigraphy and BNP are related with the long-term prognosis of CHF, and may be used for evaluating the long-term prognosis of CHF, but the resting-LVEF and NYHA have no significance in long-term prediction of CHF.

收稿日期:2006-07-20

作者单位:100853北京市,解放军总医院老年心血管病研究所(曹雅旻、王士雯),150000哈尔滨市,哈尔滨商业大学医院(滕利华)

作者简介:曹雅旻,女,1964年5月生,黑龙江省哈尔滨市人,医学博士,副主任医师。Tel:010-66936934

万方数据

【Key words】 myocardial ^{123}I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy; brain natriuretic peptide; chronic heart failure; long-term prognosis

近年来,循证医学改变了慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的治疗理念,使得CHF患者的生存率和生活质量都有了明显的改善[1,2],但是如何客观地对CHF患者的预后做出评价,尤其是对长期预后的判断在临床仍然是个难题。交感神经系统的过度激活在CHF的病理生理中起着重要作用[3],它和CHF的病情恶化和死亡有着密切的相关性[4,5]。苄基胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)的分子结构和去甲肾上腺素(norepinephrine ,NE)的分子结构很相似,在心肌组织内被交感末梢摄取和释放的机制与NE也大致相同,已经有文献报道在静脉注射同位素^{123}I标记的MIBG(^{123}I-MIBG)后数小时,对心肌进行闪烁摄影,观察其在心肌组织内被洗脱(被心肌内交感神经末梢摄取后在交感驱动作用下再释放的速度)情况,以此来评估心肌组织中交感神经驱动的强度[6~10],并据此对CHF患者的预后进行评价。本文系作者在法国学习期间所做的相关观察,总结出来供同道们参考。

1 资料与方法

1.1 *研究对象* 入选64位经超声(LVEF<45%,左室舒张末径>55mm)以及临床表现确诊的CHF患者,所有病例都是1999年1月至2000年12月之间在法国巴黎Pontois中心医院心内科住院患者,平均年龄(61±12)岁,其中扩张性心肌病25例,缺血性心肌病39例。病人入选后进行临床状态的评价以及心肌^{123}I-MIBG闪烁摄影,血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)检测和超声心动检查。

1.2 *心肌^{123}I-MIBG闪烁摄影* 因为拟交感神经的药物可以干扰心肌^{123}I-MIBG的摄取,所以在行检查前要停用3周,口服碘化钾3d,每日40 mg,用之来阻断甲状腺对^{123}I的摄取。拍片以前,首先休息15min,然后静脉注射^{123}I-MIBG 111 MBq,4h后进行闪烁摄影。由不知情的核医学科医生进行心脏/纵膈(heart/mediastinum,H/M,heart表示心肌内交感神经末梢摄取^{123}I-MIBG后在交感驱动作用下不断排除,4h后在心肌组织内剩余的^{123}I-MIBG量;mediastinum表示作为背景的纵膈组织在交感驱动作用下排除所摄取的^{123}I-MIBG后,剩余的^{123}I-MIBG量)计算。

1.3 *BNP的检测* 使用经EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid)抗凝试管收集患者的清晨空腹静脉血,在1h内于-4℃条件下以4000 r/min离心10 min,然后将血浆储存在-80℃冰箱里待用,采用放射免疫分析方法(CIEs Bio International Kit, France)进行BNP检测,该检测在医院中心实验室进行。

1.4 *静息左室射血分数*(rest-left ventricular eject fraction, rest-LVEF) 超声仪为Hewlett-Packard 3500型,检测操作完全按照American Society of Echocardiography (ASE)的[7]要求进行,使用修改后的Simpson法,即通过心尖部4腔和2腔切面获得。

1.5 *患者分组* 根据心肌^{123}I-MIBG闪烁摄影照片的H/M中位数,将患者分为两组:Ⅰ组 H/M<1.68;Ⅱ组 H/M ≥1.68;再根据BNP,rest-LVEF和NYHA的中位数进行分组,计算各参数组间死亡相对危险比(death relative risk ratio, RR)。

患者入选以后均接受理想的药物治疗包括血管紧张素Ⅱ转化酶抑制剂和卡维地洛(carvedilol),及在必要时给予利尿剂和地高辛。每2个月对患者进行1次随访,每次随访均记录身体和实验室的检查情况,登记死亡患者;观察终点为心源性死亡(定义为猝死或者死于心衰恶化),随访持续54个月。

1.6 *统计学处理* 整理资料建立数据,使用SSPS 11软件包进行统计学分析。H/M, BNP, LVEF和NYHA用均数±标准差表示;Ⅰ组和Ⅱ组的BNP,rest-LVEF和NYHA心脏功能分级之间的不同使用独立样本 t 检验进行分析;根据H/M, BNP, rest-LVEF和NYHA中位数进行分别分组,每个参数的组间死亡差别采用 χ^2 检验,RR通过 χ^2 检验中危险比计算得到;H/M, BNP, LVEF和NYHA与死亡的关系使用相关性分析,$P<0.05$ 定义为差异有统计学意义。

2 结 果

共入选64位患者,根据H/M值的中位数1.68将患者分成两组,Ⅰ组 H/M<1.68,29例,Ⅱ组 H/M ≥1.68,35例,两组间年龄、性别及扩张性心肌病的比例没有显著性差异;随访期末发现两组的死亡例数及BNP值有统计学差异,P 分别为0.001和0.003,但是rest-LVEF和NYHA心功能分级没有

万方数据

统计学差异，P 值分别为 0.195 和 0.781（表 1）。

相关性分析结果表明患者心肌^{123}I-MIBG 闪烁摄影照片 H/M 值与 54 个月心脏死亡的例数呈负相关（$r=-0.592$，$P=0.000$）；患者血浆 BNP 浓度和死亡也具有相关性（$r=0.421$）；rest-LVEF 及 NYHA 心脏功能分级和死亡的相关性分别为 −0.057 和 0.110，无统计学意义（P 分别为 0.652 和0.384）。

根据 H/M，BNP，rest-LVEF 和 NYHA 中位数进行分组，分别计算相对危险比，结果显示^{123}I-MIBG 低于中位数组的死亡危险高于中位数组的 4.66 倍（95% CI）；对 BNP 来说，大于中位数组的死亡危险比小于中位数组增加 2.56 倍（95% CI）；而 rest-LVEF 以及 NYHA 心脏功能分级，用中位数分组后死亡相对危险性没有增加，未显示统计学意义（表 2）。

3 讨 论

CHF 初期的生理反应是心脏交感神经系统的激活，随着疾病的进展，将转变成为病理过程，且反过来使病情进一步恶化。交感神经兴奋性增强，刺激心肌内交感神经释放 NE，导致循环中 NE 的明显增加而心肌内交感神经末梢内 NE 储备耗竭，据报道这一病理生理变化和 CHF 的恶化及死亡密切相关[10~14]。因为^{123}I-MIBG 和 NE 分子结构相似，可以被心肌内交感神经末梢摄取，而后在交感神经驱动下，再被释放出来，所以用^{123}I-MIBG 闪烁摄影，拍摄经过一定时间释放后心肌组织内剩余的^{123}I-MIBG 的量，并和纵膈组织内的^{123}I-MIBG 的量比较，即心脏/纵膈（H/M）就可以反应出心脏交感系统激活的程度[6~10]。CHF 患者^{123}I-MIBG 闪烁摄影照片（^{123}I-MIBG 注射后 4h 拍摄）的 H/M 值的下降是因心衰导致交感神经兴奋性增强，使^{123}I-MIBG 从交感神经末梢释放进入循环加快，导致心肌组织内^{123}I-MIBG 剩余减少[8,9,15]。

本研究使用心肌^{123}I-MIBG 闪烁摄影照片中 H/M 的比值作为评价 CHF 时交感神经活性的手段，探索其对 CHF 远期预后的价值。结果表明 H/M 较低组（H/M<1.68，表明交感活性明显加强，心肌内^{123}I-MIBG 被交感神经末梢快速释放进入循环）有着更多的死亡事件，和 H/M 较高组（H/M>1.68，表明交感活性增加不明显，心肌内^{123}I-MIBG 被交感神经末梢以较慢的速度释放进入循环）比较死亡相对危险比为 4.66，两组之间死亡事件发生率有着明显的统计学差异（$P=0.001$）；虽然本研究持续 4 年零 6 个月之久，但相关性分析表明 H/M 值和死亡呈密切负相关，r 高达 −0.592；足以说明心肌^{123}I-MIBG 闪烁摄影是一个有价值的评价 CHF 预后的方法，尤其是长期预后。在有条件的医院开展心肌^{123}I-MIBG 闪烁摄影检查，对评价 CHF 具有十分重要的意义。

表 1 Ⅰ组和Ⅱ组各参数之间的比较

组别	年龄（岁）	性别（F/T）	扩张性心肌病（%）	死亡（例）	BNP（ng/L）	Rest-LVEF（%）	NYHA
Ⅰ组（$n=29$）	61±14	0.21	42.74	15	261.02±313.77	31.96±7.72	2.41±0.68
Ⅱ组（$n=35$）	61±10	0.26	40.00	4	131.38±157.26	33.67±7.91	2.26±0.44
P 值	0.890	0.125	1.000	0.001	0.003	0.195	0.781

注：H/M：心肌和纵膈组织内交感神经末梢摄取^{123}I-MIBG 后，在交感神经驱动下不断排出^{123}I-MIBG，4h 后组织内剩余的^{123}I-MIBG 量的比率；BNP：脑钠肽；Rest-LVEF：静息状态下的左室射血分数；NYHA：纽约心脏功能分级；F/T：女性/全组人数

表 2 根据中位数分组的相对危险比

项目	中位数	＞中位数 D/T	＜中位数 D/T	RR（95%CI）	P 值
H/M	1.68	4/36	15/29	4.66（1.73～12.51）	0.001
BNP	189.00（5.0，1300.00）（ng/L）	11/22	8/41	2.56（1.21～5.42）	0.020
RestLVEF	32.90（11.40，44.20）%	11/38	8/27	1.01（0.74～1.39）	1.000
NYHA	2.31（2.00，4.00）	3/15（Ⅲ）	13/45（Ⅱ）	1.13（0.82～1.54）	0.738

D/T：死亡数/组内所有例数；RR：相对危险比

万方数据

大量的文献[16~20]报道CHF患者血浆BNP浓度的增加是CHF患者死亡的独立危险因素，和CHF的病因和病情所处的阶段无关；BNP浓度每增加10%，CHF患者死亡的危险性将增加3%，有研究[2]分析了1994－2004年内被MEDLINE and EMBASE收录的以CHF和BNP为关键词的文章，得出的结论为：BNP在CHF各个阶段都具有预后意义。本研究结果和先前的研究结果是一致的，并为先前的研究提供了支持[16~22]；同时将BNP对CHF预后的意义与心肌^{123}I-MIBG闪烁摄影对CHF的预后意义进行了比较，结果显示不论从死亡相关系数，还是从死亡相对危险比，心肌^{123}I-MIBG闪烁摄影对CHF的预后意义都大于血浆BNP浓度（r分别为－0.592和0.421；RR分别为4.66和2.56）；所以我们有理由重视心肌^{123}I-MIBG闪烁摄影，并关注它的研究进展。

rest-LVEF是否可以用于评价CHF预后还存在争议，绝大部分文献支持rest-LVEF是评价CHF预后的重要参数[21,23~25]，但是也有相反的报道[26]。本研究结果表明rest-LVEF较高组（＞中位数32.9%，＜45%）与rest-LVEF较低组（＜中位数32.9%）之间死亡危险比为1.01（95%CI，P＝1.000）；其与死亡的相关系数也仅有－0.057，两者之间没有任何统计学意义。所有的rest-LVEF都是通过心脏超声检查得到的，其影响因素很多，比如，心肌可能因为严重的心肌缺血出现顿抑或（和）冬眠，而导致暂时的rest-LVEF的下降；心肌缺血改善后，rest-LVEF就会得到相应的改善，由此看来LVEF更可能反映心脏短期内的功能，如果其对CHF预后有意义，更可能和短期的预后相关。NYHA心功能分级是根据患者的症状和体征得到的，虽然近年增加了一些客观的体格检查结果，但是和完全客观的血浆BNP浓度比较，预后价值是有限的。虽然有些研究证明它和CHF预后有相关性，但是它们来自早期的研究[24,25]，随着CHF预后研究的进展，出现了更多的更有意义的预后指标。

总之，心肌^{123}I-MIBG闪烁摄影及血浆BNP浓度在CHF的长期预后中有着重要的价值。但本研究因条件所限很难收录大量的样本，期盼未来大样本量的研究能进一步证实我们的研究结果。

参考文献

1 Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. N Engl J Med, 2001, 344:1651-1658.

2 The CONSENSUSS Trail Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUSS). N Engl J Med, 1987, 316:1429-1435.

3 Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, et al. Cardiac sympathetic nervous function in congestive heart failure. Circulation, 1996, 93:1667-1676.

4 Cohn JN, Levine B, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med, 1984; 311:819-823.

5 Cohn JN, Retor TS. The prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. Am J Cardiol, 1988, 62:25A-30A.

6 Dae MW, Connell O, Botvinick EH, et al. Scintigraphic assessment of regional cardiac innervations. Circulation, 1989, 79:694-698.

7 Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, et al. MIBG as an index of adrenergic nervous system integrity and function. J Nucl Med, 1987, 28: 1620-1624.

8 Imamura Y, Ando H, Mitsuoka W, et al. Iodine-^{123}-MIBG imagines reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure independent of underlying cause. J Am Coll Cardiol, 1995, 26:1594-1599.

9 Lotze U, Kaepplinger S, Kober A, et al. Recovery of the cardiac adrenergic nervous system after long-term β-blocker therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy: assessment by increasing cardial MIBG. J Nucl Med, 2001, 42: 49-54.

10 American Society of Echocardiography Committee on Standards, subcommittee on quantification of two dimensional echocardiograms. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr, 1989, 2:358-367.

11 Jourdain P, Funck F, Fulla Y, et al. Myocardial contractile reserve under low dose of dobutamine and improvement of left ventricular ejection fraction with treatment by carvedilol. Eur J Heart Fail, 2002, 4:269-276.

12 Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, et al. Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human HF. Circulation, 1997, 95: 169-175.

13 Port JD, Gilber EM, Larrabee P, et al. Neurotransmitter depletion compromises the ability of indirect-acting amines to provide inotropic support in the failure human heart. Circulation, 1990, 81: 929-938.

14 Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with heart failure. N Engl J Med, 1984, 311:819-823.

万方数据

15 Fukuyama T. MIBG as an indicator of the severity of heart failure. 1st Virtual Congress of Cardiology. http://pcvc. sminter. com. ar

16 Yasue H, Yoshimura M, Sumidan H, et al. Localisation and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of ANP in normal subjects and patients with heart failure. Circulation, 1994, 90:195-203.

17 Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. N Engl J Med, 1990, 323:757-758.

18 Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Eur Heart J, 1999, 20: 1799-1807.

19 Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in CHF/ prognostic role of BNP concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. Circulation, 1997, 96:509-516.

20 Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, et al. NT-pro-BNP: a new gold standard in predicting mortality in patients with advanced HF. Eur Heart J , 2003, 24:1735-1743.

21 Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, et al. How well does BNP predict death and cardiac events in patients with HF: systematic review? Br Med J, 2005, 330:625-629.

22 Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. BNP predict sudden death in patients with chronic heart failure. Circulation, 2002, 114:266-270.

23 Drozdz J, Krzeminska-Pakula M, Krecki R, et al. Prognostic value of the parameters of left ventricular systolic function in patients with heart failure. Przegl Lek, 2004, 61:664-668.

24 Scrutinio D, Lagioia R, Clemente M, et al. Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction. Eur Heart J, 1994, 15: 1089-1095.

25 Van den Broek SA, Van Veldhuisen DJ, De Graeff PA, et al. Comparison between NYHA classification and peak consumption in assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate CHF secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol, 1992, 70:359-363.

26 Fujimoto S, Inoue A, Hisatake S, et al. Usefulness of meta-^{123} MIBG myocardial scintigraphy for predicting cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy who received long-term beta-blocker treatment. Nucl Med Commun, 2005, 26: 97-102.

(上接第257页)

覆盖面积不足,髋臼缘骨赘增生。骨赘容易造成盂唇磨损,诱发疼痛的姿势是髋膝关节屈曲、外展、外旋位,特别是上轿车时髋关节疼痛明显。早期MRI检查有助于鉴别诊断。

对于髋关节影像学检查显示关节软骨退变不太严重、关节间隙没有变窄、保守治疗无效、人工关节置换尚不成熟的患者,采用关节镜检查,有助于了解关节内结构和软骨退变程度,同时进行关节镜下微创治疗。作者发现髋关节骨性关节炎患者的滑膜组织有增生、肥厚、充血水肿,关节内有浑浊悬浮的微小颗粒,有的患者股骨头与髋臼软骨磨损,有的软骨下骨裸露。髋关节骨性关节炎的病理改变如同膝关节骨性关节炎一样,关节软骨磨损后产生大量碎屑和微结晶、软骨降解微粒和大分子炎性因子,滞留在关节腔内,造成髋关节内环境紊乱,刺激滑膜组织充血、水肿、增生和炎性渗出[4]。早期关节镜下清理术,可清除关节内微结晶和磨损的颗粒、减轻炎性致痛物质引起的关节内环节紊乱、防止软骨磨损加重,延缓病情发展,具有重要意义。

术后疗效与病变程度、手术适应证的选择密切相关。我们主张选择早期手术,不要等关节软骨磨损相当严重之后再手术。关节镜清理术为姑息性手术治疗,并不能替代人工关节和截骨手术,由于开展本方法的时间较短,从目前的疗效来看短期效果较好,其远期疗效尚待观察。

参考文献

1 Dorfmann H, Boyer T. Arthroscopy of the hip: 12 years of experience. Arthroscopy, 1999,15:1, 57-72.

2 Dienst M, Seil R, Gde S, et al. Arthroscopy for diagnosis and therapy of early osteoarthritis of the hip. Orthopade ,1999,28:812-818.

3 Sekiya JK, Wojtys EM,Loder RT, et al. Hip arthroscopy using a limited anterior exposure: an alternative approach for arthroscopic access. Arthroscopy, 2000,16: 16-20.

4 刘玉杰,李众利,王志刚,等. 关节镜在诊断和治疗髋关节疾患中的应用. 中华外科杂志, 2002,40:912-915.

万方数据