

心力衰竭合并心房颤动患者 BNP 水平相关性研究进展

周 雪 综述 李 华* 审校

作者单位: 昆明医科大学第一附属医院 老年病科 650032

【摘要】 房颤具有较高的死亡率和严重的社会负担,心衰和房颤常同时存在并形成恶性循环。BNP/NT-proBNP 是目前广泛应用于心力衰竭诊断和预后的生物标志物,用于判断血流动力学性心脏应激和心衰的存在及其严重程度。近年来对心衰合并房颤患者血清 BNP/NT-proBNP 水平变化与患者病情发展、治疗及转归之间相关性研究逐渐增多,本文主要对心衰合并房颤患者中 BNP/NT-proBNP 的水平变化及其影响因素、诊断和预后价值进行综述。

【关键词】 心力衰竭 心房颤动 BNP/NT-proBNP

doi: 10.3969/j.issn.1672-2671.2020.02.034

心力衰竭(Heart Failure, HF) 是多种原因导致心脏结构和/或功能的异常改变,使心室收缩和/或舒张功能发生障碍,从而引起的一组复杂临床综合征^[1]。心房颤动(Atrial Fibrillation, AF) 是一种以快速、无序心房电活动为特征的室上性快速性心律失常^[2]。根据全球疾病负担(GBD) 2010 年研究,全球房颤患者男性死亡率(每 10 万人口)从 1990 年的 0.8 上升到 1.6(95% 不确定区间 1.0~2.4),女性从 0.9 上升至 1.7(95% 不确定区间 1.4~2.2)。男性和女性的死亡率分别增加了 2 倍。2010 年全球由于房颤引起年龄调整后的伤残调整生命年(DALYs)(每 10 万人口)男性和女性分别为 64.5(95% 不确定区间 46.8~84.2)和 45.9(95% 不确定区间 35.7~58.5),房颤具有较高的死亡率和严重的社会负担^[3]。心衰和房颤常同时存在^[4]并形成恶性循环,二者有相同的危险因素如高血压、糖尿病及心脏瓣膜病等^[5],房颤使心衰的患病率增加 3 倍且加重心衰的症状^[6]。Framingham 心脏研

究^[7]显示在新发心衰患者中半数合并房颤,在新发房颤患者中超过 1/3 合并心衰,二者同时存在死亡风险更高。大量国内外研究已证实心衰时血浆利钠肽[B-型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP) 或氨基末端脑钠肽前体(N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide, NT-proBNP)]水平升高,且与心衰程度成正比,BNP/NT-proBNP 是目前广泛应用于心力衰竭诊断和预后的生物标志物^[1],用于判断血流动力学性心脏应激和心衰的存在及其严重程度^[8]。大多数研究表明房颤导致血浆 BNP 水平升高^[9],但有一些研究发现房颤导致心衰加重,但并不改变心衰患者血浆 BNP 水平^[10]。近年来对心衰合并房颤患者血清 BNP/NT-proBNP 水平变化与患者病情发展、治疗及转归之间相关性研究逐渐增多,本文主要对心衰合并房颤患者中 BNP/NT-proBNP 的水平变化及其影响因素、诊断和预后价值进行综述。

* 为通讯作者

23 Guillon A, Joan Y, Brea D, et al. Neutrophil proteases alter the interleukin-22-receptor-dependent lung antimicrobial defence[J]. Eur Respir J 2015; 46(3): 771-782.

24 Sharan R, Perez-Cruz M, Kervoaze G, et al. Interleukin-22 protects against non-typeable Haemophilus influenzae infection: alteration during chronic obstructive pulmonary disease[J]. Mucosal Immunol 2017; 10(1): 139-149.

25 Starkey MR, Plank MW, Casolari P, et al. IL-22 and its receptors are increased in human and experimental COPD and contribute to pathogenesis[J]. Eur Respir J 2019; 54(1): 1800174.

26 Pichavant M, Sharan, Le Rouzic O, et al. IL-22 defect during Streptococcus pneumoniae infection triggers exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. EBioMedicine 2015; 2(11): 1686-1696.

27 Hirsch F R, Scagliotti G V, Mulshine J L, et al. Lung cancer: Current therapies and new targeted treatments [J]. The Lancet, 2016, 389(10066).

28 Bi Y, Cao J, Jin S, et al. Interleukin-22 promotes lung cancer cell proliferation and migration via the IL-22R1/STAT3 and IL-22R1/AKT signaling pathways [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2016, 415(1-2): 1-11.

29 Khosravi N, Caetano M D, Cumpian A M, et al. IL22 promotes kras-mutant lung cancer by induction of a protumor immune response and protection of stemness properties [J]. Cancer immunology research, 2018; 6(7): 788-797.

30 Kobold S, Volk S, Clauditz T, et al. Interleukin-22 Is Frequently Expressed in Small-and Large-Cell Lung Cancer and Promotes Growth in Chemotherapy-Resistant Cancer Cells [J]. Journal of Thoracic Oncology 2013; 8(8): 1032-1042.

31 Li C, Zhao X, Yang Y, et al. Interleukin-22 (IL-22) Regulates Apoptosis of Paclitaxel-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer Cells Through C-Jun N-Terminal Kinase Signaling Pathway [J]. Med Sci Monit. 2018; 24: 2750-2757.

收稿日期: 2020-1-18

1. BNP/NT-proBNP 在心衰中的临床应用及意义

BNP 又称脑钠肽,是钠肽家族(Natriuretic peptides, NPs)中的一员。1988 年 Sudoh T 等^[11]首先在猪脑中提取出 BNP,随后发现其主要由心脏合成和分泌,心房和心室均可产生,但主要由心室肌细胞分泌,当心室容量负荷和(或)压力负荷增加时,脑钠肽前体蛋白(Precursor protein of BNP, ProBNP)释放并分解加工成有活性的 BNP 和无活性 NT-proBNP,二者的半衰期分别为 15~20 分钟和 60~120 分钟。BNP 与 C 型利钠肽受体(C-type natriuretic peptide receptor, NPR-C)结合清除、被中性内肽酶分解清除以及通过肾脏排泄。NT-proBNP 缺乏主动清除机制,主要通过肾脏、肌肉、肝脏等高血流量器官被动清除^[12]。BNP 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的唯一天然拮抗剂,具有利尿排钠、抑制 RAAS 及交感神经系统(Sympathetic nervous system, SNS)等作用^[13,14]。

BNP/NT-proBNP 由心脏组织产生,因此 NPs 的产生反映了室壁应力,即心内容量和充盈压力的乘积^[8]。心力衰竭时,心室壁张力增加,心室肌内 BNP 合成与分泌增加,使血浆中的 BNP 水平升高,增高的程度与心衰的严重程度呈正相关^[15,16],可作为评判心衰进程和预后的指标^[17]。BNP/NT-proBNP 是预测急性心衰患者短期和长期不良临床事件(包括全因/心血管病死亡、全因/心衰、心血管病住院)的独立因素。2018 年《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[1]进一步指出 BNP 或 NT-proBNP 推荐用于心衰筛查、诊断和鉴别诊断、病情严重程度及预后评估,是心力衰竭诊断和预后判断的“金标准”生物标志物。指南同时指出 BNP < 100ng/L、NT-proBNP < 300ng/L 时通常可排除急性心衰。BNP < 35ng/L、NT-proBNP < 125ng/L 时可排除慢性心衰,但其敏感度和特异度较急性心衰低。诊断急性心衰时 NT-proBNP 水平应根据年龄和肾功能进行分层:50 岁以下患者 NT-proBNP 水平 > 450ng/L,50 岁以上 > 900ng/L,75 岁以上应 > 1800ng/L,肾功能不全(肾小球滤过率 < 60ml/min)时应 > 1200ng/L。除此外 BNP/NT-proBNP 有助于发现早期心衰患者、筛查心衰高危人群^[1,18-20]。动态监测 NPs 水平在心衰患者预后方面有较高的临床价值,但目前 BNP/NT-proBNP 评估心衰预后的临界值尚未完全明确^[12,21]。

BNP/NT-proBNP 不仅是反映左心室收缩功能的生物标志物;事实上广泛的心脏结构和功能异常可能导致 NPs 有意义的升高,包括左心室舒张功能障碍、右心室功能障碍、瓣膜功能障碍、肺动脉压升高和房性心律失常^[22-24]。其他非心血管疾病(如贫血、肾功能不全、睡眠呼吸暂停等)也会导致 BNP/NT-proBNP 水平增高^[1,8]。

研究认为 BNP 或 NT-proBNP 浓度越高,患者的预后越差,其预测的准确性高于年龄、性别、左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)和 NYHA 心功能分级,但易受非心源性因素(如年龄、性别、肾功能等)的影响,因而在应用 BNP 或 NT-proBNP 进行临床评估时,要同时考虑到非心源性的因素。先前多项研究发现 BNP 水平随着年龄的增长而

增加,且女性 BNP 水平往往高于男性,女性与 BNP 的相关性考虑与雌激素水平有关。而随着年龄的增长,心血管系统的变化可导致心脏腔室的扩张和/或心室壁肥厚,进一步引起收缩和/或舒张功能障碍导致 BNP/NT-proBNP 水平升高^[25,26]。血循环中 BNP/NT-proBNP 水平与体重指数(Body Mass Index, BMI)呈反比,特别是在 BMI > 30kg/m² 时明显,考虑可能与肥胖引起的心脏激素合成与分泌减少有关^[21,27,28]。2019 年 ESC 关于利钠肽检测使用的指南中强调肥胖患者的利钠肽浓度较低,因此必须使用较低的临界值(降低约 50%)^[8]。BNP/NT-proBNP 与肾小球滤过率估计值(Estimated glomerular filtration rate, eGFR)呈负相关。NT-proBNP 主要通过肾小球滤过清除,当 eGFR 降低时,血浆 NT-proBNP 的浓度会相应增高,而血浆 BNP 浓度却可保持相对稳定,建议当 eGFR < 60ml/(min · 1.73m²) 时,需调整 BNP/NT-proBNP 诊断心衰的临界值。目前数据表明肾功能障碍导致 NPs 浓度升高的原因是多因素的,不仅因为通过肾脏被动清除的减少,部分还反映了心脏对肾脏的反调节作用^[29]。

2. BNP/NT-proBNP 与心房颤动的相关性研究

心房颤动时心房节律绝对不齐,心房收缩功能丧失,心室充盈能力下降,LVEF 不同程度降低,但心室收缩力可不受损。目前关于房颤与 BNP/NT-proBNP 的相关性研究结果尚有争议。

2.1 心房颤动患者 BNP/NT-proBNP 的变化 有研究显示与健康受试者相比,房颤患者血浆 BNP 水平升高。2000 年 Inoue S-I^[30]等人对孤立性房颤患者中 BNP 水平研究,结果显示房颤患者与窦性心律患者相比 BNP 水平明显升高。2003 年 Silvet H 等人^[31]测定连续在心脏病门诊接受治疗且既往无心衰病史的 72 例慢性房颤患者和 49 例非房颤患者 BNP 水平,结果显示房颤患者血浆 BNP 水平升高且明显高于非房颤患者($P < 0.001$)。在调整控制包括冠心病、LVEF、左心室质量(Left ventricular mass, LVM)、二尖瓣返流的存在和噻嗪利尿剂的使用等影响 BNP 水平的临床变量后,慢性房颤与高 BNP 水平的相关性仍然存在。2005 年 Shin D-I 等人^[32]对 LVEF 正常的持续性房颤患者血浆 NT-proBNP 水平研究显示,34 例持续性心房颤动患者基线时血浆 NT-proBNP 水平均较对照组 49 例健康人升高中的诊断($P < 0.001$)。这一研究结果与其他作者的发现一致,即在心功能正常的房颤患者中血浆 BNP 水平升高^[33]。2007 年周京敏等人^[34]研究发现左室收缩功能正常(LVEF > 50%)且心室舒张内径无增大的阵发性和持续性房颤患者血清 NT-proBNP 水平升高,持续性房颤患者 NT-proBNP 水平高于阵发性房颤患者,左房内径和年龄是血清 NT-proBNP 升高的独立预测因子。该研究结果提示房颤类型、患者年龄和左房内径与 NT-proBNP 的水平相关,而伴随疾病、房颤的病程及 LVEF 与 NT-proBNP 无关。

一些研究显示房颤患者血浆 BNP 水平升高,恢复为窦性节律后,血浆 BNP 水平降低^[32,33,35]。2004 年 Wozakowskaka-plon B^[33]的一项前瞻性研究中选取 LVEF $\geq 50\%$ 且无心衰症状合并高血压或冠心病的房颤患者共 66 例,其中阵发性房颤

24 例(自发转复为窦律患者 18 例),持续性房颤 42 例,分别对两组患者进行电复律治疗,并测定入院时和转复窦律 24 小时后血浆 BNP 水平,最终 6 例阵发性房颤和 36 例持续性房颤患者恢复窦性心律,结果显示成功转复窦律 24 小时后,24 例阵发性房颤患者血浆 BNP 水平显著下降(由 $95 \pm 44 \text{ pg/ml}$ 降至 $28 \pm 22 \text{ pg/ml}$, $P < 0.01$);36 例恢复窦律的持续性房颤组血浆 BNP 水平有所下降(由 $75 \pm 40 \text{ pg/ml}$ 降至 $41 \pm 20 \text{ pg/ml}$, $P < 0.05$)。该研究显示无临床心力衰竭的房颤患者中,阵发性和持续性房颤患者 BNP 水平均有升高;恢复窦性心律导致血浆 BNP 浓度下降。2015 年 Lewicka E 等人^[36]对心功能正常的持续性非瓣膜病房颤患者植入双腔起搏器,然后进行电复律治疗,并测定电复律前 24 小时内、电复律 24 小时后及第 7 天的 BNP 水平,结果显示不伴心衰的持续性房颤患者 BNP 水平升高,窦性心律恢复导致 BNP 水平显著下降,但电复律后第 7 天 BNP 水平在 700 fmol/ml 以上是房颤复发的独立预测指标。

另有研究发现,房颤患者 BNP 水平变化与左心室功能有关。2000 年 Rossi A 等人^[37]认为 BNP 是左室功能障碍的独立标志物,BNP 与房颤并不是独立相关的,而是由左心室功能障碍决定。2004 年 Tsuchida K 等人^[35]对阵发性房颤患者发作前、发作时及自发或口服药物终止房颤后分别测定 BNP 水平,结果显示 BNP 水平在房颤发作时升高,转复窦律后恢复至原来的水平,因此认为房颤期间 BNP 水平是心室(反映左心室功能)和心房(由于房颤)共同作用的结果。

2.2 心房颤动患者 BNP/NT-proBNP 变化的机制探讨 心房颤动患者 BNP/NT-proBNP 水平升高的机制和来源尚未明确。有研究显示,房颤时升高的血浆 BNP 主要由心房产生。2000 年 Inoue 等人^[30]在孤立性房颤患者中检验 BNP 可能来源于心房的假设,研究纳入 21 例孤立性房颤患者和 16 例正常对照患者行心导管检查,分别在主动脉(Aorta, AO)、前室间静脉(Anterior interventricular vein, AIV)及冠状窦(Coronary sinus, CS)采取血样分别测定 BNP 和心钠素(Atrial natriuretic polypeptide, ANP)水平。该研究结果显示房颤组中所有采血样处的 ANP 和 BNP 水平均显著高于对照组,既往研究已明确 ANP 主要在心房分泌,该研究中结果显示 BNP 水平有相应的升高,表明房颤患者 BNP 升高主要由心房分泌,该研究首次验证心房本身可能是房颤患者 BNP 产生的主要场所。2000 年 Rossi A 等人^[37]的研究认为在慢性房颤患者中,BNP 水平升高可能与心房收缩消失导致的血流动力学改变和左室充盈方式改变有关。Wozakowskakaplon B^[33]对房颤患者进行电复律治疗转为窦性心律后,血浆 BNP 水平降低甚至恢复正常,而心脏电复律仅引起心房机械电活动变化,不影响心室功能的改变,这表明房颤状态会导致患者 BNP 合成和分泌增多,部分 BNP 可能是由心房分泌的。另有研究结果提示心房颤动时血浆 BNP 水平升高,可能与心房的增大及心房肌纤维化等病理变化有关^[38]。2019 年 Sramko 等人^[39]的研究结果则相反,该研究首次采用侵入性方法明确房颤时 BNP 的升高是否与左房结构和血流动力学改变有关,最初选取 106 名 LVEF

正常且血流动力学稳定的房颤患者,其中入选时房颤状态患者 32 名,窦性心律患者 74 名,排除扩张型、肥厚型或限制性心肌病、心脏严重瓣膜病以及先天性心脏病等患者。使用倾向-分数匹配后最终研究对象包括房颤组患者 31 例和窦律对照组 31 例,与房颤组患者具有相似临床表现、左房结构和血流动力学特征。所有患者进行超声心动图测定,并进行消融手术,手术开始时直接测量左心房压力,采血样评估 BNP 和中段心房利钠肽(Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP)浓度。随后对 18 例对照组患者,在窦律期间和从冠状静脉窦快速起搏诱导的房颤中断 20 分钟后进行血液采样和测量左房压力。研究结果显示处于窦律对照患者的左房平均压与对数转换后的 BNP 和 MR-proANP 浓度呈高度正相关($P < 0.001$),而房颤组患者 NPs 与左房平均压无相关性($P > 0.3$)。匹配后尽管临床和血流动力学特征相似,但房颤患者的 BNP 平均值仍是窦律患者的 2.6 倍,MR-proANP 未经调整的浓度是窦律患者的 2 倍。在 18 例窦律患者诱发房颤前后测量结果显示中心静脉压或平均左房压无明显变化,但两种 NPs 的血浆浓度在房颤期间均显著升高。该研究表明在 HFpEF 合并房颤患者 NPs 的增加与左房血流动力学改变无关,因为两组患者左房压力(Left atrial pressure, LAP)、左房容积(Left atrial volume, LAV)和左房壁应力(Left atrial wall stress, LAWS)结果相似。在实验性房颤诱导后,NPs 浓度显著增加,而左房压力无明显变化进一步验证上述结果。

另有研究表示房颤时高 BNP 水平可能是由心室产生。房颤时心房失去收缩功能,从而使心室充盈受损,心搏出量减少,而且不规则的心律可使部分心动周期中心室充盈时间延长,导致心室舒张末期压升高,从而引起心室分泌 BNP 增加^[34]。

3. 心衰合并房颤患者 BNP/NT-proBNP 水平相关性研究进展

3.1 心衰合并房颤患者 BNP/NT-proBNP 水平变化 有关心衰合并房颤患者血浆 BNP/NT-proBNP 水平变化与患者病情发展、治疗及转归关系的相关研究尚少。目前国内外研究^[40-44]均提示心衰合并房颤患者与 BNP/NT-proBNP 水平有一定相关性,但相关临床研究数量有限且结果相互矛盾。2006 年 Rienstra M 等人^[40]在一项比较伊波帕胺和安慰剂对重度慢性心衰患者治疗的研 究中,共纳入 354 例晚期慢性心衰患者(NYHA 分级 III/IV 级, LVEF $< 35\%$),其中伴房颤的患者 76 例,测定所有患者 ANP、BNP 以及 NT-proBNP 水平,比较晚期慢性心衰患者伴或不伴房颤利钠肽水平变化及影响因素,该研究结果显示慢性心衰伴房颤患者 BNP 水平高于窦律患者,但结果没有统计学意义($P = \text{ns}$),同时结果显示慢性心衰合并房颤患者 NT-proBNP 水平高于窦律患者($P = 0.008$)。由此推测与轻中度慢性心衰患者相比,重度慢性心衰患者由于存在严重的舒张功能障碍,心房搏动丧失和心室率对血流动力学的影响作用有限,因 BNP 反映心室功能障碍,故房颤的存在可能不影响 BNP 的水平。该研究结果提示在晚期慢性心衰患者中,房颤不是 BNP/NT-proBNP 的独立决定因素。2007 年杨俊等人^[41]的研究结果显示 LVEF $\geq 50\%$ 的房颤患

者 随着 NYHA 心功能分级严重程度的加重,血浆 BNP 浓度随之升高,该研究结果提示房颤合并左心室舒张功能不全时 BNP 升高,同时显示 BNP 与左室收缩末期内径、左室舒张末期内径呈正相关,与左房直径关系不明显。2009 年潘志文等人^[42]选取心衰患者 191 例,分为轻度心衰组(NYHA 分级 I、II 级)73 例和重度心衰组(NYHA 分级 III、IV 级)118 例,另选 84 例非心衰患者为对照组,三组再按是否合并持续性房颤分为窦律组和房颤组 6 个亚组,测定所有患者 NT-proBNP 水平,分析房颤、LVEF、NT-proBNP 水平之间的关系。该研究结果显示非心衰组中房颤使患者 NT-proBNP 水平升高,年龄、房颤和左心房内径是 NT-proBNP 升高的独立影响因素;轻度心衰组中,房颤亚组的 NT-proBNP 水平比窦律亚组高($P < 0.05$)。重度心衰组中,房颤组与窦律组的 NT-proBNP 水平无差异($P = 0.73$)。再将所有患者分为房颤组和窦律组,两组的 LVEF 与 NT-proBNP 水平均明显相关($P < 0.01$)。当患者 LVEF $< 40\%$ 时,房颤组与窦律组 NT-proBNP 水平差异无统计学意义($P > 0.1$);当患者 LVEF $> 40\%$ 时,房颤组的 NT-proBNP 水平比窦律组高($P < 0.001$)。研究发现对于轻度心衰患者,左心房内径(Left atrial diameter, LAD)、左心室收缩末期内径(Left ventricular endsystolic diameter, LVESD)和 LVEF 是 NT-proBNP 水平的独立影响因素;对于重度心力衰竭患者,只有 LVEF 是 NT-proBNP 水平的独立影响因素。2010 年郭长磊等人^[43]的研究纳入心衰患者 100 例,分为房颤组(58 例)和窦律组(42 例),另根据 NYHA 心功能分级分为不同亚组:II 级 32 例(房颤组 18 例,窦律组 14 例),III 级 47 例(房颤组 27 例,窦律组 20 例),IV 级 21 例(房颤组 13 例,窦律组 8 例),测定入选患者 BNP 水平,行心脏超声测定左房和左室舒张期内径,结果显示心衰合并房颤患者 BNP 水平明显高于单纯心衰患者($P < 0.05$)。而在不同心功能分级亚组中,房颤组 BNP 水平高于相同心功能组窦律患者,随着心功能严重程度加重,血浆 BNP 水平逐渐升高。心衰合并房颤患者血浆 BNP 水平与患者年龄($P < 0.01$)、房颤持续时间($P < 0.01$)、左心房大小($P < 0.01$)、左室大小($P < 0.01$)呈正相关。

美国 ACC/AHA2005 年成人慢性心力衰竭诊断和治疗指南^[45]明确指出根据患者 LVEF,将心衰分为 LVEF 降低型心力衰竭(Heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, HFrEF)(LVEF $< 40\%$)和 LVEF 保留型心衰(Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, HFpEF)(LVEF $> 50\%$)。先前关于心衰合并房颤 BNP/NT-proBNP 水平相关性研究数据较多是来自对 HFrEF 患者的研究,关于房颤对 HFpEF 患者的临床评估和预后相关性研究的数据很少。2011 年一项荷兰多中心、随机、开放评估心力衰竭建议和咨询结果的协调研究(COACH)^[44]纳入经住院治疗后稳定心衰患者 927 例,其中 HFrEF 组 623 例,LVEF $\geq 40\%$ 组 30 例,两组中合并房颤患者分别为 215 例和 121 例,对患者进行 18 个月随访,回顾分析所有患者出院前测定的心电图、心脏彩超、BMI、eGFR、NT-proBNP 浓度等数据,比较合并房颤和窦律心衰患者再住院或死亡时间。结果显示在所有心衰患者中,BMI、eGFR

以及 LVEF 都是 NT-proBNP 水平升高的独立决定因素。LVEF $\geq 40\%$ 心衰患者中房颤是 NT-proBNP 水平升高的独立决定因素,并且与心衰再住院率及死亡率独立相关,而在 HFrEF 中房颤与窦律组患者的 NT-proBNP 水平无差异。近几年国内外研究进一步证实心衰合并房颤患者的 BNP/NT-proBNP 水平明显高于窦律心衰患者^[10,46-48]。2016 年张清云等人^[46]选取 325 例慢性心衰患者,其中合并阵发性房颤患者 65 例、持续性房颤 52 例,检测所有入选者血浆 BNP 水平并行心脏彩超检查,研究结果显示无论窦律还是合并房颤的心衰患者,随着 NYHA 心功能分级的严重程度增加,其血浆 BNP 水平也随之升高($P < 0.05$)。同时在心衰合并房颤患者中,持续性房颤患者 BNP 水平高于阵发性房颤患者($P < 0.05$)。血浆 BNP 水平与左室舒张末期内径(LVEDD)、左室后壁厚度(LVPWT)呈正相关($P < 0.05$)。该研究结论为慢性心衰合并房颤患者血浆 BNP 水平显著升高,心功能越差其水平升高越明显,且血浆 BNP 水平越高左室结构改变越明显。2018 年刘妮妮等人^[10]纳入心衰患者 529 例,根据 2014 年中国心力衰竭诊疗指南^[49]将 EF $< 45\%$ 划分为射血分数下降组 350 例,EF $> 45\%$ 组为射血分数保留到的心衰 179 例,两组中合并房颤患者分别为 87 例和 79 例,研究两组患者中房颤与 BNP/NT-proBNP 关系及影响因素,在 EF $< 45\%$ 和 EF $> 45\%$ 组中,合并房颤患者 NT-proBNP 水平都大于窦律心衰患者($P < 0.05$),而 BNP 水平在两者之间差别无统计学意义($P > 0.3$)。同组中不同类型的房颤,阵发性和持续性房颤患者无论 BNP 还是 NT-proBNP 水平均无统计学意义($P > 0.05$)。2018 年 Witold Streb 等人^[47]研究 HFrEF 和 HFpEF 患者 NT-proBNP 浓度与 AF 类型的关系,对 53 例存在持续性或阵发性房颤患者在经皮左心耳(Left atrial appendage, LAA)封堵术中,分别从右心房(Right atrium, RA)、左心房(Left atrium, LA)和股动脉(Femoral artery, FA)三个不同部位采集血液样本,检测 NT-proBNP 浓度,并行超声心动图检查和心肺功能测试试验。研究分为两个组,I 组 LVEF $\geq 50\%$ 且无心衰症状($n = 30$),平均年龄 70.87 ± 9.77 岁;II 组 LVEF $< 50\%$ 且有临床心衰症状($n = 23$),平均年龄 71.96 ± 8.96 岁。该研究结果显示大多数房颤患者 NT-proBNP 水平升高,同时持续性房颤中 NT-proBNP 水平高于阵发性房颤患者。比较两组数据发现取自 FA 的样本中 NT-proBNP 浓度均比取自 LA 样本中的高,而在返回 RA 的血液中 NT-proBNP 浓度最低,结果反映了房颤患者左心房内分泌 NT-proBNP 的重要性,且不依赖于左心室功能。在 LVEF 正常的房颤患者,NT-proBNP 水平与左心房和右心房面积呈正相关。而在 LVEF 受损的患者中,NT-proBNP 升高与左心室增大相关。本研究首次尝试评估心房分泌 NT-proBNP 在房颤患者中的重要性。结果表明房颤患者 NT-proBNP 主要是心房合成与分泌为主,与是否合并左室射血分数降低的心衰无关。另发现心房分泌的 NT-proBNP 浓度与心房重构相关。

3.2 心衰合并房颤患者的 BNP 变化的机制探讨

目前有关心衰合并房颤 BNP/NT-proBNP 水平变化的影响因素报道较少,在不同类型的心衰人群中得出的结论不同,机制尚未明

确。既往有关心衰合并房颤病理学变化的研究多数在 HFrEF 患者中进行,同时相关分子生物学机制研究大部分来源于 HFrEF 的实验模型。HFrEF 患者的 LVEF 降低,提示左心室收缩功能受损,泵血功能下降,导致大量血流淤积心房和心室内,增加心肌内压力,从而促使利钠肽产生和释放进入循环,主要反映了心室充盈压力的升高和心内容量超载^[44]。正常生理情况下,心房收缩期进入心室的血量约占每个心动周期心室总回量的 25%。心房收缩可使心室舒张末期容积进一步增大,即心肌收缩前的初长度增加,从而使心肌的收缩力加大,提高心室的泵血功能。如果心房不能有效收缩,房内压将增高,不利于静脉回流,并间接影响心室射血功能。因此,心房的收缩期有利于心脏射血和静脉回流。当发生房颤时,心房不能正常收缩,心室充盈量减少,此时如果机体处于安静状态,则心室的每次射血量不至于受到严重影响;但如果心率增快或心室顺应性降低而使心室舒张期的被动充盈减少时,则可因心室舒张末期容积减少而使心室的射血量减少。重度或晚期 HFrEF 患者,BNP 水平升高主要是由心室产生,房颤牵张心房所释放的 BNP 量相对于利钠肽总量很少;严重心力衰竭患者发生房颤,丧失心房收缩对心室功能影响不大。而在 HFpEF 患者中,由于心室主动舒张功能障碍或心室肌顺应性减退以及充盈障碍,收缩期射血功能尚未明显降低,但因舒张功能障碍导致左室充盈压增高。房颤时心房去极化紊乱导致心房收缩力降低和左心室舒张期充盈减少,从而使心排量减少约 20%^[50]。多项研究表明与 HFrEF 相比,HFpEF 患者中房颤发病率更高^[7,51]。根据既往的动物实验模型研究结果,HFpEF 易导致房颤发生的机制可能为:① HFpEF 通过 RAAS 系统激活^[52]、氧化应激、炎症反应、压力和容量超负荷引起机械性心房拉伸等作用,导致左心室舒张压升高,从而左心房壁应力增加。② HFpEF 由于肺静脉内心肌细胞异位放电的触发,延长心房动作电位持续时间介导增加细胞内的钙离子,减少对肌浆网钙 ATP 酶泵的抑制,导致肌浆网钙超载。由于钙调节异常导致心肌细胞去极化异常,由此引起动作电位时程改变促使房颤的发生^[53]。③ 早期 HFpEF 与左心房增大和左房收缩功能增加有关,随后房室耦联受损和左房顺应性下降。从而改变离子通道表达和功能改变,导致心房结构改变,进一步发展为左房纤维化。另由于心室动脉僵硬、左室肥厚和舒张功能受损,左房压力和容量负荷增加,进一步加重左房的扩张和纤维化发生。HFpEF 由于继发神经激素改变、局部炎症以及左房纤维化,导致左房功能异常,促使心房组织合成和分泌 BNP/NT-proBNP 增加,同时房颤的存在也驱动 HFpEF 进一步发展。房颤时心房收缩功能丧失对血流动力学产生了影响,房颤伴有不规则的快速心室率,短期内收缩功能受影响,但舒张期间明显缩短,心室充盈时间绝对减少,加上心房收缩功能丧失和舒张功能障碍,导致每搏量显著减少。不规则的心室率导致心动过速,交感神经张力及肾素活性过高,从而使中心静脉压升高,而交感神经激活触发动脉血管收缩和后负荷增加,加重房颤所致的血流动力学改变。另外,房颤时由于快速的心室率细胞兴奋收缩耦联失常,钙泄漏

和钙处理蛋白异常,导致肌浆网钙离子减少,进而诱发心动过速介导的心肌病,进一步使心室收缩储备功能下降。

3.3 心衰合并房颤患者的 BNP 的诊断及预后价值 越来越多的研究指出 BNP/NT-proBNP 水平对心衰合并房颤患者的诊断和预后有一定的临床价值。先前的一项小型研究^[40]最终得出结论,NT-proBNP 是晚期慢性心衰患者预后的独立决定因素,与是否合并房颤无关。在晚期慢性心衰患者(NYHA 分级 III/IV 级, LVEF < 35%) 中,无论是否合并房颤,NT-proBNP 均可以作为判断预后的生物标志物。2017 年一项大型回顾性分析试验中^[54],研究纳入 PARADIGM-HF 和 ATMOSPHERE 两项临床试验中 NYHA 分级 II ~ IV 级、LVEF ≤ 35%、BNP ≥ 150pg/ml 或 NT-proBNP ≥ 600pg/L 的 HFrEF 患者,如果过去 12 个月内因心衰住院的患者纳入时 NPs 水平临界值更低(BNP ≥ 100pg/ml 或 NT-proBNP ≥ 400pg/L),最终入选患者 14737 例,其中合并房颤患者 3575 例(占 24%),收集病史资料并测定所有患者基线 NT-proBNP 水平,根据其浓度分为 5 个组别: < 400pg/ml、400 ~ 999pg/ml、1000 ~ 1999pg/ml、2000 ~ 2999pg/ml 及 ≥ 3000pg/ml,观察每组患者第一次发生心血管死亡或因心衰住院或全因死亡的主要终点事件,分析比较 BNP/NT-proBNP 对伴和不伴房颤的心衰患者的预后价值。在大量 HFrEF 患者分析中显示,在给定 NT-proBNP 浓度情况下,有无房颤与心血管死亡或因心衰住院风险相似。而 BNP 数据仅来源 PARADIGM-HF 试验中的患者,同样显示无论是否存在房颤,BNP 也有相似的预测价值。该研究最终得出结论 NT-proBNP > 400pg/ml 对伴或不伴房颤的 HFrEF 患者的不良结局有相似的预测作用。房颤患者中心衰(尤其是对 HFpEF 患者)的诊断仍然是临床的一个挑战,因为房颤患者的症状和体征、超声心动图异常和 BNP/NT-proBNP 水平升高既可由房颤引起,也可由心衰合并房颤引起。2007 年杨俊等人^[41]选取 HFpEF 合并房颤患者 70 例,另选心功能正常窦律者 10 例为正常对照组,分别测定 BNP 水平,结果显示房颤组血浆 BNP 水平增高,并在排除左心室收缩功能不全后,BNP 水平对预测左心室舒张功能不全有一定的准确性。即使无明显心衰,房颤本身及其并发症也会导致患者运动耐量降低、左房增大和 NT-proBNP 升高,各项临床试验试图通过提出不同左房容积指数(Left atrial volume index, LAVI)和 NT-proBNP 浓度作为诊断房颤合并 HFpEF 的临界值,然而不同试验中得出的临界值不同。2016 年 Lam 等人^[51]通过侵入性心导管置入术测量左室舒张末期压(Left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)和平均肺毛细血管楔压(Pulmonary capillary wedge pressure, PCWP),旨在研究 HFpEF 患者中心衰合并房颤与运动耐量、左室充盈压、NPs 浓度、左房大小及 LVEF 的关系。选取有明显心衰症状(NYHA 分级 ≥ II 级)且 LVEF ≥ 45% 患者 94 例,其中房颤患者 32 例,窦律患者 62 例,所有患者超声心动图提示可疑肺动脉高压,同时接受常规心脏导管术测量 PCWP、LVEDP 等血流动力学指标,并计算 LAVI。分析结果显示与窦律组患者相比,HFpEF 合并房颤的患者心功能分级更差、运动耐量差、NT-proBNP 水平较高、LAP 升高、LAVI 增

大,该研究显示 HFpEF 患者伴房颤时,不能根据通常诊断心衰的左房增大、NT-proBNP 升高水平的临界值来评估病情及明确诊断,但该研究没有推导出支持 HFpEF 患者诊断存在房颤时需要的临界值。

综上所述,随着对生物标志物脑钠肽不断深入研究,BNP/NT-proBNP 在心力衰竭中已具有极高的诊断价值,对心力衰竭病情的评估及预后具有重要的指导意义。通常在心衰患者中,随着 LVEF 的降低,BNP 水平也相应增加,但临床中发现心衰合并房颤的患者有时心衰症状与 LVEF、BNP 水平不一致,有些心衰患者症状严重,但 LVEF 并不低。BNP/NT-proBNP 水平对心衰合并房颤患者的病情发展、治疗及转归之间相关性的研究目前仍较少,多数研究病例数少,同时因 BNP/NT-proBNP 结果受多种因素的影响,所以还需要做更多基础及临床研究以进一步明确 BNP/NT-proBNP 在房颤合并心衰患者中的变化及临床应用价值。

参 考 文 献

- 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,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 2018 [J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- 黄从新,张澍,黄德嘉,等.心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018 [J].中国心脏起搏与心电生理杂志.2018(04):315-368.
- Chugh SS,Havmoeller R,Narayanan K,et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study [J]. Circulation 2014,129(8):837-847.
- Benjamin EJ,Levy D,Vaziri SM,et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study [J]. JAMA,1994,271(11):840-844.
- Wang TJ,Larson MG,Levy D,et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study [J]. Circulation,2003,107(23):2920-2925.
- Stewart S,Hart C L,Hole D J,et al. A Population-Based Study of the Long-Term Risks Associated with Atrial Fibrillation: 20-Year Follow-up of the Renfrew/Paisley Study [J]. Am J Med,2002,113(5):359-364.
- Santhanakrishnan R,Wang N,Larson M G,et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction [J]. Circulation,2016,133(5):484-492.
- Mueller C,McDonald K,De Boer R A,et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Practical Guidance on the Use of Natriuretic Peptide Concentrations [J]. Eur J Heart Fail 2019,21(6):715-731.
- Liu Y,Xiao Y,Chen X,et al. Association between Plasma Brain Natriuretic Peptide/N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels and Atrial Fibrillation: Evidence from a Meta-Analysis [J]. Chinese Medical Journal 2014,127(15):2824-2828.
- 刘妮妮,张健.射血分数降低和保留的心衰患者中房颤与 NT-proBNP/BNP 的关系 [J].中国分子心脏病学杂志,2018;18(4):2559-2563.
- Sudoh T,Minamino N,Kangawa K,et al. Brain Natriuretic Peptide-32: N-Terminal Six Amino Acid Extended Form of Brain Natriuretic Peptide Identified in Porcine Brain [J]. Biochemical & Biophysical Research Communications,1988,155(2):726-732.
- 《基层医院心力衰竭临床诊疗中 B 型利钠肽和 N 末端 B 型利钠肽原的应用中国专家建议》专家组.基层医院心力衰竭临床诊疗中 B 型利钠肽和 N 末端 B 型利钠肽原的应用中国专家建议 [J].中华全科医师杂志,2017,16(3):169-173.
- Silver M A,Maisel A S,Yancy C W,et al. BNP Consensus Panel 2004: A Clinical Approach for the Diagnostic,Prognostic,Screening,Treatment Monitoring and Therapeutic Roles of Natriuretic Peptides in Cardiovascular Diseases [J]. Congestive heart failure,2004,10:1-30.
- Nishikimi T,Maeda N,Matsuoka H. The Role of Natriuretic Peptides in Cardioprotection [J]. Cardiovasc Res,2006,69(2):318-328.
- Parekh N,Maisel A S. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure [J]. Current Opinion in Cardiology,2009,24(2):155-160.
- 高珍.心力衰竭患者血浆脑钠肽的变化及意义 [J].中华全科医学,2013(03):411-412.
- Dini F L,Conti U,Fontanive P,et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-Type-B Natriuretic Peptide and Doppler Left Ventricular Diastolic Variables in Patients with Chronic Systolic Heart Failure Stabilized by Therapy [J]. American Journal of Cardiology,2008,102(4):463-468.
- Roberts E,Ludman A,Dworzynski K,Almohammad A,Cowie M R,McMurray J J V,Mant J. The Diagnostic Accuracy of the Natriuretic Peptides in Heart Failure: Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis in the Acute Care Setting [J]. BMJ,2015,350(4):1-16.
- Booth R A,Hill S A,Donwauchope A C,et al. Performance of BNP and Nt-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: A systematic Review [J]. Heart Failure Reviews,2014,19(4):439-451.
- Bettencourt P,Azevedo A,et al. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome after Hospital Discharge in Heart Failure Patients [J]. Acc Current Journal Review,2004,110(15):2168-2174.
- Maise A,Mueller C,Peacock W F,et al. 2008 中西方 BNP 专家共识 [J].中国医药导刊,2009,11(10):1628-1637.
- Maisel A,Mueller C,Adams K,et al. State of the Art: Using Natriuretic Peptide Levels in Clinical Practice [J]. Eur J Heart Fail,2008,10(9):824-839.
- Mair J,Lindahl B,Giannitsis E,et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-Type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care,2017,6(4):321-328.
- Vanderheyden M,Goethals M,Verstreken S,et al. Wall stress modulates brain natriuretic peptide production in pressure overload cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol,2004,44(12):2349-2354.
- Clerico A,Ry S D,Maffei S,et al. The Circulating Levels of Cardiac Natriuretic Hormones in Healthy Adults: Effects of Age and Sex [J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,2002,40(4):

- 371 - 377.
- 26 Redfield M M ,Rodeheffer R J ,Jacobsen S J ,et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration: Impact of Age and Gender [J]. Journal of the American College of Cardiology 2002 40(5) : 976 - 982.
 - 27 Krauser D G ,Lloydjones D M ,Chae C U ,et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: A proBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department(PRIDE) Substudy [J]. American Heart Journal 2005 149(4) : 744 - 750.
 - 28 Dolgin M. Obesity and B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure [J]. Journal of the American College of Cardiology 2005 45(6) : 1590 - 1595.
 - 29 McCullough P A ,Duc P ,Omland T ,et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study [J]. Am J Kidney Dis 2003 41(3) : 571 - 579.
 - 30 Inoue S-I ,Murakami Y ,Sano K ,et al. Atrium as a Source of Brain Natriuretic Polypeptide in Patients with Atrial Fibrillation [J]. Journal of Cardiac Failure 2000 6(2) : 92 - 96.
 - 31 Silvet H ,Young-Xu Y ,Walleigh D ,et al. Brain Natriuretic Peptide Is Elevated in Outpatients with Atrial Fibrillation [J]. American Journal of Cardiology 2003 92(9) : 1124 - 1127.
 - 32 Shin D-I ,Jaekel K ,Schley P S ,et al. Plasma Levels of NT-proBNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion [J]. Zeitschrift fur Kardiologie 2005 94(12) : 795 - 800.
 - 33 Wozakowskakaplun B. Effect of Sinus Rhythm Restoration on Plasma Brain Natriuretic Peptide in Patients with Atrial Fibrillation [J]. American Journal of Cardiology 2004 93(12) : 1555 - 1558.
 - 34 周京敏 ,周俊 ,潘文志 ,等. 左室收缩功能正常的心房颤动患者血清 NT-proBNP 水平的变化及影响因素探讨 [J]. 中国临床医学 , 2007(02) : 129 - 131.
 - 35 Tsuchida K ,Tanabe K. Influence of Paroxysmal Atrial Fibrillation Attack on Brain Natriuretic Peptide Secretion [J]. Journal of Cardiology , 2004 44(1) : 1 - 11.
 - 36 Lewicka E ,Dudzińska-Gehrmann J ,Dąbrowska-Kugaćka A ,et al. Plasma biomarkers as predictors of recurrence of atrial fibrillation [J]. Polish Archives of Internal Medicine 2015 125(6) : 424 - 433.
 - 37 Rossi A ,Enriquez-Sarano M ,Burnett J C ,et al. Natriuretic Peptide Levels in Atrial Fibrillation: A Prospective Hormonal and Doppler-Echocardiographic Study [J]. Journal of the American College of Cardiology 2000 35(5) : 1256 - 1262.
 - 38 纪磊 ,李树岩 ,陈磊 ,等. 脑钠肽参与风心病心房颤动患者心房纤维化过程 [J]. 中国老年学杂志 2013 33(8) : 1746 - 1748.
 - 39 Sramko M ,Wichterle D ,Melenovsky V ,et al. Independent effect of atrial fibrillation on natriuretic peptide release [J]. Clin Res Cardiol , 2019 108(2) : 142 - 149.
 - 40 Rienstra M ,van Gelder IC ,van den Berg MP ,et al. Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation and advanced chronic heart failure: determinants and prognostic value of (NT-) ANP and (NT-pro) BNP [J]. Europace 2006 8(7) : 482 - 487.
 - 41 杨俊 ,凌峰 ,彭文辉 ,等. 房颤患者心钠肽和脑钠肽水平与左室舒张功能相关性研究 [J]. 中国老年学杂志 2007 27(22) : 2229 - 2230.
 - 42 潘文志 ,巩雪 ,周京敏 ,等. 心房颤动对不同心功能分级的患者血浆脑钠肽水平的影响 [J]. 中华心律失常学杂志 2009 13(3) : 213 - 216.
 - 43 郭长磊 ,李红军. 心力衰竭合并房颤患者血浆脑钠肽水平的变化及相关分析 [J]. 山东医药 2010 50(49) : 47 - 48.
 - 44 Linssen GC ,Rienstra M ,Jaarsma T ,et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction [J]. Eur J Heart Fail 2011 13(10) : 1111 - 1120.
 - 45 Hunt SA ,American College of Cardiology ,American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Writing Committee to Update the Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) . ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure) [J]. J Am Coll Cardiol 2005 46(6) : e1 - e82.
 - 46 张清云 ,周芸玲 ,唐杰 ,等. 慢性心力衰竭合并房颤患者血浆 BNP 水平的变化 [J]. 中国循证心血管医学杂志 2016 8(7) : 878 - 880.
 - 47 Streb W ,Mitreka K ,Szymala M ,et al. The intracardiac concentrations of the N-terminal-pro B-type natriuretic peptide(NT-proBNP) and the determinants of its secretion in patients with atrial fibrillation [J]. Kardiologia Polska 2018 76(2) : 433 - 439.
 - 48 王生. 慢性心力衰竭合并房颤患者血浆 NT-proBNP 水平的变化评价 [J]. 心血管病防治知识(学术版) 2019(4) : 50 - 51.
 - 49 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.
 - 50 Ponikowski P ,Voors AA ,Anker SD ,et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology(ESC) . Developed with the special contribution of the Heart Failure Association(HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail 2016 18(8) : 891 - 975.
 - 51 Lam CS ,Rienstra M ,Tay WT ,et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: association with exercise capacity ,left ventricular filling pressures ,natriuretic peptides and left atrial volume [J]. JACC Heart Fail 2017 5(2) : 92 - 98.
 - 52 Cardin S ,Li DS ,Thorin-Trescases N ,et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and-independent pathways [J]. Cardiovasc Res 2003 60(2) : 315 - 325.
 - 53 El-Armouche A ,Boknik P ,Eschenhagen T ,et al. Molecular determinants of altered Ca²⁺ handling in human chronic atrial fibrillation [J]. Circulation 2006 114(7) : 670 - 680.
 - 54 Kristensen SL ,Jhund PS ,Mogensen UM ,et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in heart failure patients with and without atrial fibrillation [J]. Circ Heart Fail 2017 10(10) : e004409.

收稿日期:2020 - 1 - 12