

N 末端脑钠肽测定在心源性和非心源性急性呼吸困难鉴别诊断与治疗中的应用

王曦晖, 周琼仙, 乐理, 薛成 (四川省崇州市人民医院检验科 611230)

【摘要】 目的 探讨 N 末端脑钠肽 (NT-ProBNP) 测定在心源性和非心源性急性呼吸困难鉴别诊断中的应用。**方法** 利用瑞莱生物工程 (深圳) 有限公司生产的 N 末端脑钠肽多功能免疫检测仪检测人全血、血清及血浆中 NT-ProBNP 浓度水平。**结果** 血中 NT-ProBNP 浓度水平对患者疗效评估、治疗方案、预后及鉴别诊断有很大帮助。**结论** 血 NT-ProBNP 检测浓度水平对心源性和非心源性呼吸困难鉴别诊断具有重要的临床意义, 其血中的浓度水平与心力衰竭的严重程度密切相关, 对 HF 患者初步筛选、早期诊断、心衰不同程度评估治疗及疗效监测有重要临床价值。

【关键词】 N 末端脑钠肽; 心源性; 非心源性; 呼吸困难; 鉴别诊断; 治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 12. 014 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)12-1437-02

The application of the NT-ProBNP on diagnosis and treatment of the cardiogenic and the non-cardiac dyspnea WANG Xi-hui, ZHOU Qiong-xian, XUE Cheng (Department of Clinical Laboratory, Chongzhou People's Hospital, Chongzhou, Sichuan 611230, China)

【Abstract】 Objective The investigate the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) on diagnosis of the cardiogenic and the non-cardiac dyspnea. **Methods** We used the N terminal brain sodium peptide multi-purpose immunity instrumentation of Swiss Lai bio-engineering (Shenzhen) limited company to examine the concentration levels of NT-ProBNP in the human whole blood, the blood serum and the blood plasma. **Results** The concentration level of NT-ProBNP in the blood was significant on the assessment of efficacy, therapeutic scheme, prognosis and differential diagnosis. **Conclusion** The concentration level of NT-ProBNP has the differential diagnosis value on the cardiogenic and the non-cardiac dyspnea, and the concentration level of NT-ProBNP has the correlation with the severity of cardiac failure, which is significant of scanning, early diagnosis, assessment, treatment of the cardiac failure, and monitoring of the patients with HF, and it has important clinical value.

【Key words】 N-terminal pro-brain natriuretic peptide; cardiogenic; non-cardiac; dyspnea; differential diagnosis; treatment

N 末端脑钠肽 (NT-ProBNP) 主要来源于心室肌细胞, 当左心室容量负荷压力过大或收缩强度增加时, 心源性激素前体前脑钠肽原 (ProBNP) 被释放出来, 分解为 76 个氨基酸组成的 NT-ProBNP 和具有生物活性的脑钠肽 (BNP)。充血性心力衰竭时, 血中 NT-ProBNP 和 BNP 浓度明显升高^[1], 因此 NT-ProBNP 的检测对充血性心力衰竭患者的诊断、治疗及预后评估提供了有效的临床参考^[2]。相对于 BNP, NT-ProBNP 的半衰期较长, 约 1~2 h, 血液中的浓度较高 (约为 BNP 浓度的 15~20 倍左右^[3-4]), 同时, NT-ProBNP 在体外血样中较稳定, 室温条件下, 可保存 7 d, -20℃ 条件下可保存数月^[4]。大量研究表明, NT-ProBNP 在检测左心室功能不全方面非常敏感, 血中的浓度与心力衰竭的严重程度密切相关, 对充血性心力衰竭 (HF) 的危险分期、心源性猝死的预测, 以及监测心力衰竭的治疗和预后评估具有重要意义。同时, 由于临床上超过 50% 的急性呼吸困难并非是由心衰引起的, 其他一些原因也可以引起呼吸困难, 如神经系统疾病、血液病、中毒等。由于 HF 症状、体征缺乏特异性, 而慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者也可能并发 HF, 因而医生在判断患者呼吸困难究竟是心源性还是非心源性原因所致, 常感到困难, 进而影响诊疗效果。研究证实, BNP 和 NT-ProBNP 可作为诊断心衰的客观指标^[5-6]。因此 BNP 和 NT-ProBNP 检测对心源性和非心源性急性呼吸困难的鉴别诊断具有生要的临床指导意义, 其血中的浓度水平与心力衰

竭的严重程度密切相关。(见表 1) 而血浆中 NT-ProBNP 是由 BNP 原裂解产生, 同时生成 BNP, NT-ProBNP 在血浆中浓度更高也更加稳定, 因此临床上以 NT-ProBNP 代替 BNP 水平^[7]。本文旨在研讨血中 NT-ProBNP 水平对心源性和非心源性急性呼吸困难的鉴别诊断, 以及血中浓度水平与心力衰竭的严重程度。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2009 年 1 月至 2010 年 12 月因呼吸困难、咳嗽、水肿为主要症状在本院住院患者为研究对象 302 例, 男 157 例, 女 145 例, 年龄 43~84 岁, 平均 (63.9±4.8) 岁。

1.2 方法

1.2.1 诊断方法 病例选择按美国纽约心脏病协会 (NYHA) 分类将患者按严重程度分为 I、II、III、IV 级。HF 诊断: 根据 Framingham 标准及心脏超声、胸部 X 线做出诊断, 其他疾病参照《实用内科学》11 版标准, 包括慢支炎、COPD、支气管哮喘、肺栓塞等。结果诊断为心源性引起呼吸困难 141 例, 男 73 例, 女 68 例, 年龄 43~84 岁, 平均 (64.3±5.0) 岁, 其中冠心病 83 例, 高血压心脏病 34 例, 肺源性心脏病 24 例。诊断为非心源性的呼吸困难 161 例, 年龄 44~83 岁, 平均 (63.2±4.6) 岁。其中慢性支气管炎、COPD 114 例, 支气管哮喘 23 例, 其他 24 例。经体检及有关辅助检查, 排除心、肺、肝、肾等系统疾病, 两组之间年龄、性别差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2.2 检测方法 采外周静脉血约 2 mL,肝素抗凝,3 500 r/min 离心 10 min。NT-ProBNP 检测采用广东省瑞莱生物工程(深圳)有限公司生产的 ReLLATMSSJ-2 型多功能免疫检测仪,采用双向侧流反应原理,通过双抗体夹心法,检验标本中 NT-ProBNP 抗原与检测板化学偶合垫上的抗 NT-ProBNP 抗体偶合物发生免疫反应,形成免疫复合物。血液中的 NT-ProBNP 越多,测试带上的复合物越多,条带上的光密度值就越高。SSJ-2 型多功能免疫检测仪对光密度进行分析,运算从而得到 NT-ProBNP 浓度值。正常值为 0~250 pg/mL。

1.3 统计学方法 采用 SPSS11.5 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 心源性呼吸困难组 141 例,血 NT-ProBNP 测定值为 (1138±125.0) pg/mL,非心源性呼吸困难组 161 例,血 NT-ProBNP 测定值为 (187±45.0) pg/mL,明显低于心源性呼吸困难组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对检测结果分析中发现,心源性呼吸困难组患者 NT-ProBNP 水平绝大部分都有不同程度的升高,且随心衰严重程度而增加,病情严重患者 NT-ProBNP 可达很高水平 ($> 15\ 000$ pg/mL),不同 NYHA 心功能分级者间血浆 NT-ProBNP 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。随着心功能级别增加,血浆 NT-ProBNP 水平显著上升,患者血浆 NT-ProBNP 水平与心功能的恶化正性相关(见表 2)。

表 1 ReLLATMNT-ProBNP 检测浓度与 NYHA 心衰分级相关性

NYHA 心力衰竭分级	ReLLATMNT-proBNP(pg/mL)
正常值	<250
I 级	250~450
II 级	450~1 700
III 级	1 700~4 200
IV 级	≥4 200

表 2 不同 NYHA 心功能分级者间血浆 NT-ProBNP 水平比较

NYHA 心功能分级	<i>n</i>	NT-proBNP(pg/mL)
心功能 I 级	34	343.3±55.3
心功能 II 级	48	957.7±143.2
心功能 III 级	37	3 410.2±481.5
心功能 IV 级	22	6 870.0±1 107.4

2.2 心源性呼吸困难患者 NT-proBNP 水平与超声心动图心功能指标的相关分析 将全部心源性呼吸困难患者作为一个整体进行相关分析显示,血浆 NT-ProBNP 水平与 LVEF 值呈负相关 ($r = -0.62, P < 0.01$),与 LAd、LVEDd 和心功能分级呈正相关 ($r = 0.68, r = 0.65, P < 0.01$)。

3 讨 论

对于心力衰竭的诊断,临床医生主要根据临床症状及体征,同时依据客观指标加以判断,急需一种更简易、便宜且准确的方法来协助心力衰竭的诊断。最新的欧洲心脏病协会提出的心衰指南^[8],推荐使用 NT-ProBNP/BNP 检测,能提高 NYHA 判定心功能分级的客观性^[9]。因此 NT-ProBNP 检测越来越多用于心功能不全患者的临床诊断和治疗中,用于指导 HF 患者治疗,其水平变化可作为 HF 患者的病死率和康复率的主

要指标。本院按 NYHA 分级治疗前后 NT-ProBNP 检测水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),表明 NT-ProBNP 水平随着心功能的改善而下降,随着心功能的恶化而升高。

NT-ProBNP 检测水平对心源性呼吸困难和非心源性呼吸困难诊断和鉴别诊断以及在监测心功能疾病治疗疗效、病情变化、预后判断方面有重大作用。在临床实际工作中,NT-ProBNP 还有助于将心衰引起的气喘和其他原因引起的气喘区分开。正常 NT-ProBNP 水平几乎可以排除左心功能不全引起的哮喘,其与血流动力学之间的关系已得到广泛的认同,正常浓度可以在很大程度上否定存在心功能受损,可作为心肌梗死之后风险分级的一个可靠的筛选指标^[10]。2001 年 ACC/AHA 指南指出,当 NT-ProBNP > 250 pg/mL 时,提示左室功能不全或有症状的心力衰竭,有较高的特异性和敏感性。目前一般认为,低水平 NT-ProBNP (< 250 pg/mL)可以排除 HF,而较高水平 (> 450 pg/mL)需要立即开始有效的治疗^[11]。

本文结果表明,慢性心力衰竭患者血浆 NT-ProBNP 水平明显高于无心衰者,并与心衰严重程度密切相关,血浆 NT-ProBNP 水平随心衰程度的加重而显著增高,心功能各级间的差异有统计学意义,此结果与国内外多项报道结果相同^[12-14]。本文还对所有患者做了心脏多普勒超声检查,结果发现 NT-ProBNP 浓度与左室舒张末径、左房内径呈正相关,与左心射血分数呈负相关。这表明了 NT-ProBNP 的合成与释放与心室容积扩张和心室压力超负荷直接相关,随着左心室扩大程度的增加,NT-ProBNP 水平也随之增高,并预示着左室射血功能的减退。可见,随着心力衰竭严重程度的增加,血 NT-ProBNP 水平也升高,能较好地反映左室功能状态,对心力衰竭诊断和程度判断有重要意义。另有文献报道^[15],应用血管紧张素转换酶抑制剂治疗心力衰竭后显示剂量依赖性血浆 NT-ProBNP 水平降低;长期应用 β 受体阻滞剂,血浆 NT-ProBNP 水平亦降低,而且与 LVEF 改善相关。由此可见,作者认为:(1)测定血浆 NT-ProBNP 是一种快速、简便、敏感的检查方法,对于早期诊断心力衰竭的一项重要手段,特别是在需要与肺源性呼吸困难患者鉴别时,尤其不能及时快速进行其他有创或无创检查时;(2)是诊断慢性心力衰竭程度和评价心功能转归及治疗较佳的心肌标志物;(3)在预测高 LVEDP 的 HF 患者中,与 ANP、ET-1、NE 等比较,是具有独立和显著的指标^[16]。

参考文献

[1] kragelund C, Gronning B, Kober L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352 (7): 666-675.

[2] Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients[J]. Circulation, 2004, 110(15): 2168-2174.

[3] Baggish AL, van Kimmenade RR, Janussi JL, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute heart failure[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(3A): 49-55.

[4] Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(3A): 29-38. (下转第 1441 页)

中各检测系统的检测结果不影响比对试验的可靠性。各试验系统与比较系统间的 γ^2 均大于 0.950, 因此各样本血糖浓度的分布范围合适, 各检测系统的回归方程是可靠的。

本次研究结果表明, 试验系统与比较系统间的总体差异无统计学意义。据 Dohnal 等^[5]报道, 在血糖浓度低于 8.0 mmol/L 时, 电化学法与透射比色法的检测结果差异较大; 在血糖水平为 8.0~34.0 mmol/L 时, 以上两种方法的检测结果达到很好的可比性。因此, 还要观察血糖的多个医学决定水平, 以评价各检测系统是否具有临床可接受性能。而按照美国临床检验修正法规 (CLIA'88) 的标准, 血糖的 3 个医学决定水平为 2.5、6.7、10.0 mmol/L。而由于我国大多数是黄色人种, 血糖的 3 个医学决定水平与美国不同, 分别为 2.8、7.0、10.0 mmol/L。因此, 本研究选取了我国的血糖 3 个医学决定水平进行观察。结果显示, 检测系统 3、检测系统 4、检测系统 7 为临床不接受性。同时, 临床可接受性能评价结果显示, 在医学决定水平 $X_c=2.8$ mmol/L 的低值时, 检测系统 2、检测系统 3、检测系统 4、检测系统 7 均为临床不接受性, 与 Dohnal L 报道一致。但在医学决定水平 7.0 mmol/L, 只有检测系统 7 的血糖浓度与比较系统的差异具有统计学意义, 其余试验系统的血糖浓度与比较系统的差异不具统计学意义。造成以上差异的原因, 除了受到仪器定期保养的状态影响外, 还受校准品和试剂的影响^[6-7]。在对以上临床不接受性的系统进行校正后, 成为临床可接受性系统。可见, 除了作试验系统与比较系统间的总体差异评价, 还要作多个医学决定水平的临床可接受性评价, 对有偏倚的结果进行校正, 以避免在某个医学决定水平造成血糖检测结果的偏倚, 误导临床疾病的诊断与治疗监测。

检测系统 5、6 和 7 为便携式血糖仪, 可检测全血葡萄糖和血浆葡萄糖, 但日常更多是用来检测全血葡萄糖。由于全血葡萄糖检测受红细胞压积的影响, 比血浆葡萄糖浓度约低 10%~15%, 参考范围与血浆葡萄糖不一致。但近年有报道在有些血糖仪检测血糖的结果中, 全血葡萄糖比血浆葡萄糖高^[1-5]。

另外, 各种血糖仪的重复性及线性范围也不一致。有文献报道, 同一厂家的几台血糖仪检测低值血糖标本时, 最大相差达 18%; 检测高值标本最大相差达 12%^[2]。因此, 很有必要对便携式血糖仪进行结果比对。我们的研究中, 检测系统 1、2、3、4 是全自动生化分析仪, 只能检测血浆葡萄糖。因此本研究用检测系统 5、6 和 7 测定血浆葡萄糖而不测定全血葡萄糖, 使其可以进行比对。

综上所述, 应对各血糖检测系统进行比对分析, 并对临床不接受性的检测系统进行校正, 使其成为临床可接受性的血糖检测系统。

参考文献

- [1] 孙琦, 陈学军. 三款快速血糖仪性能的比较[J]. 江西医学检验, 2007, 25(5): 463-464.
- [2] 刘晓春, 黄钧, 何毅. 血糖仪的比对试验及其管理对策研究[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(17): 1041-1042.
- [3] 林莲英, 李强, 王美兰. 3 个不同检测系统血糖测定结果的偏倚评估[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(14): 4-6.
- [4] Krouwer JS, Pholen DW, Garber CC, et al. Method comparison and bias estimation using patient samples[J]. Approved Guideline-Second Edition, Ep9-A2, 2002, 22(19): 1-56.
- [5] Dohnal L, Kalousová M, Zima T. Comparison of three methods for determination of glucose[J]. Prague Med Rep, 2010, 111(1): 42-54.
- [6] 付文金, 彭兰芬, 陈楚填, 等. 自建与配套检测系统生化结果一致性探讨[J]. 检验医学, 2007, 22(4): 402-405.
- [7] 张文, 柏彩英, 周强, 等. 不同检测系统二氧化碳结合力测定结果比较[J]. 广东医学, 2006, 27(1): 31-33.

(收稿日期: 2011-03-24)

(上接第 1438 页)

- [5] 李彩娟, 王凤芝. B 型利钠肽在充血性心力衰竭诊断与治疗中的应用[J]. 医学综述, 2008, 14(8): 1250-1252.
- [6] 张素华, 吕风华, 唐军, 等. 脑钠肽在心血管疾病中的作用[J]. 新乡医学院学报, 2007, 24(6): 625-629.
- [7] 聂晶, 张晓君, 熊静芳. N 末端脑钠肽原检测对参麦注射液治疗老年心力衰竭疗效的评价[J]. 医学导报, 2008, 27(7): 799-800.
- [8] Rutten F, Hoes A. B-type natriuretic peptide assays for detecting heart failure in the elderly: same value as those in the young[J]. Int J Cardiol, 2008, 125(2): 161-165.
- [9] Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure[J]. Eur Heart, 2001, 22(17): 1527-1560.
- [10] De Lenos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptides in cardiovascular disease[J]. Lancet, 2003, 362(9380): 316-322.
- [11] 吴彦, 胡大一. B 型脑钠素评价急性呼吸困难研究[J]. 中国医刊, 2003, 38(10): 62-63.
- [12] Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treat-

- ment of heart failure guided by plasma amino terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations[J]. Lancet, 2000, 355(9210): 1126-1130.
- [13] 赵思勤, 李秋, 吴涛, 等. 心力衰竭患者脑利钠肽浓度与血流动力学的关系及临床意义[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(6): 502-504.
- [14] 祁春梅, 武维恒, 李莉, 等. 血浆 BNP 水平评估 ACEI 治疗心力衰竭疗效及预后的价值[J]. 江苏医药, 2005, 31(3): 81-82.
- [15] Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(16): 1733-1739.
- [16] Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction[J]. Am Heart J, 1998, 135(5): 825-832.

(收稿日期: 2011-04-09)