

• 论 著 •

NT-proBNP 水平对急性心力衰竭患者近期预后的评估价值^{*}李 曼, 温冬梅, 王伟佳[△], 冯 力, 杜满兴, 徐胜男, 徐全中

(中山大学附属中山医院检验医学中心, 广东中山 528403)

摘要:目的 探讨 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平对急性心力衰竭(简称急性心衰)患者近期预后的评估价值。方法 选取 2015 年 1—12 月接受治疗的急性心衰患者 122 例作为研究对象。行常规治疗,出院后行 30 d 随访,将发生心源性再住院及死亡情况的患者纳入事件组,将其余患者纳入无事件组。比较两组患者在一般资料、临床表现与体征方面的差异,行多因素 Logistic 回归分析,观察影响患者预后的危险因素。结果 随访 30 d 后,122 例患者中 40 例发生了终点事件。40 例患者纳入事件组,82 例患者纳入无事件组。两组患者在年龄、性别、体质量指数、高血压史、糖尿病史、心肌梗死史、冠心病史、房颤史方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。无事件组患者心脏功能 NYHA 分级Ⅲ级占 81.71%,明显高于事件组的 40.00%;Ⅳ级占 18.29%,明显低于事件组的 60.00%($P<0.05$)。两组患者在夜间呼吸困难、主动脉瓣反流、舒张压、心率方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。事件组下肢水肿、肺部啰音、二尖瓣反流百分比明显高于无事件组($P<0.05$)。事件组 LVEDD、NT-proBNP 水平明显高于无事件组,LVEF、收缩压明显低于无事件组($P<0.05$)。经 Logistic 回归分析,NT-proBNP 水平过高是急性心衰患者近期预后不良的显著独立危险因素($OR=3.522, P=0.021, 95\%CI$ 为 1.080~4.361)。结论 较高的 NT-proBNP 水平是急性心衰患者近期预后不良的显著危险因素。

关键词: N 末端脑钠肽前体; 急性心力衰竭; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.12.014 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)12-1720-04

Value of NT-proBNP in evaluation of short-term prognosis in patients with acute heart failure^{*}LI Man, WEN Dongmei, WANG Weijia[△], FEN Li, DU Manxing, XU Shengnan, XU Quanzhong

(Laboratory Medicine Center, Affiliated Zhongshan Hospital, Sun Yat-sen University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

Abstract: Objective To explore the evaluation value of N terminal brain natriuretic peptide(NT-proBNP) level on the short term prognosis in the patients with acute heart failure. **Methods** One hundred and twenty-two patients with acute heart failure receiving the therapy in our hospital from January to december 2015 were selected as the research subjects. All cases were treated by the routine therapy and followed up for 30 d. The cases of re-hospitalization due to cardiac shock and death were included in the event group and the other cases were included in the non-event group. The differences in the aspects of general data, clinical manifestations and body signs were compared between the two groups. The multivariate Logistic regression analysis was performed to observe the risk factors influencing the prognosis of the patients. **Results** Among 122 cases, the terminal event after 30 d follow up occurred in 40 cases. So these 40 cases were included in the event group and 82 cases were included in the non-event group. There were no statistically significant differences in the aspects of age, sex, body mass index, history of hypertension, history of myocardial infarction, coronary heart disease and atrial fibrillation between the two groups($P>0.05$). The cardiac function NYHA grade Ⅲ in the non-event group accounted for 81.71%, which was significantly higher than 40.00% in the event group, grade Ⅳ accounted for 18.29%, which was significantly lower than 60.00% in the event group($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the aspects of dyspnea, aortic regurgitation, diastolic pressure and heart rate between the two groups($P>0.05$). The proportions of lower extremity edema, pulmonary rales and mitral regurgitation in the event group were significantly higher than those in the non-event group($P<0.05$). The LVEDD value and NT-proBNP level of the event group were significantly higher than those of the non-event group, while the LVEF value and systolic pressure were significantly lower than those of non-event group($P<0.05$). By the Logistic regression analysis, NT-proBNP level too high was a significant independent risk factor for short term adverse prognosis in the patients with acute heart failure ($OR=3.522, P=0.021, 95\%CI$ was 1.080—4.361). **Conclusion** Higher NT-proBNP level is a significant risk factor for poor short term prognosis in the patients with acute heart failure.

Key words: N terminal brain natriuretic peptide; acute heart failure; prognosis

急性心力衰竭(简称急性心衰)是临床常见的心内科急危重症,可引起患者迅速合并严重呼吸衰竭,氧合功能障碍,导致低氧血症^[1]。急性心衰是心血管疾病患者院内主要死亡原因。该病发病突然,症状严重,病死率极高,是引起患者心源性肺

水肿的最常见病因^[2]。心脏收缩功能、肺循环、体循环功能降低的患者,若抢救不及时,预后结局极差。常规治疗措施一般包括给予患者输氧、强心、强化血管、利尿等药物。研究表明,心力衰竭(简称心衰)患者出院后预后通常较差,发生心源性再

^{*} 基金项目:广东省中山市科技局计划项目(2015B11118)。作者简介:李曼,女,副主任技师,主要从事临床生物化学检验工作。 [△] 通信作者, E-mail: xueyi198003@163.com。

住院及病死率都很高^[3]。N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平能反映患者心功能受损情况,对心衰的诊断具有十分重要的价值^[4]。目前 NT-proBNP 水平在心衰的诊断、疗效评价及预后评估等方面的作用日益受到重视。本文旨在研究 NT-proBNP 水平对急性心衰患者近期预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1—12 月于本院接受治疗的急性心衰患者 122 例作为研究对象。其中男 82 例,女 40 例;年龄 57~84 岁,平均(65.39±2.01)岁;病因:冠心病 69 例,高血压性心脏病 30 例,扩张型心肌病 16 例,瓣膜性心脏病 7 例。所有患者均符合以下标准:(1)具有典型的急性心衰临床表现与体征,并经《急性心力衰竭诊断和治疗指南(2011 年)》诊断标准^[5],确诊无误。(2)年龄 55~85 岁。(3)无严重的肝、肾功能障碍及神经系统疾病,无肺部感染。(4)无意识障碍,无严重的交流困难。(5)症状较轻,宜选用常规治疗。(6)患者及其家属均同意参与研究,并签署知情同意书。本研究已经过医学伦理委员会的审查,并获得批准。

1.2 仪器与试剂 罗氏公司 Cobas E601 全自动电化学发光分析仪,罗氏公司配套测定试剂盒,原装配套质控品及校准品,Philips IE ELITE 彩色多普勒超声诊断仪。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 所有患者处于常规体位,对其进行吸氧指导,并使用吗啡、支气管解痉剂、利尿剂、血管扩张剂、正性肌力药、拮抗交感神经系统活性药物,给予鼻导管吸氧(2~3 L/min)。出院后随访 30 d,统计患者发生心源性再住院及死亡的情况。将发生心源性再住院及死亡情况的患者纳入事件组,将其余患者纳入无事件组。

1.3.2 检测系统性能验证试验 参考美国临床和实验室标准化协会(CLSI) EP15-A2 文件^[4]和试剂说明书,对罗氏公司 Cobas E601 全自动电化学发光分析仪测定 NT-proBNP 进行精密度和正确度的验证,结果均符合要求,能满足临床检测需要。严格按照标准操作程序执行校准和质控,每天在质控在控的情况下进行标本检测,检测质量得到保证。

1.3.3 标本采集与检测 急性心衰患者入院即实施抽血,于肘静脉抽取 3 mL 置干燥红管中,用 3 000 r/min 条件离心 10 min 分离血清及时检测。

1.3.4 观察指标 比较两组患者在入院时一般资料、临床表现与体征方面的差异,行多因素 Logistic 回归分析,观察影响患者预后的危险因素。(1)一般资料,包括年龄、性别、体质指数(BMI)、高血压史、糖尿病史、心肌梗死史、冠心病史、房颤史、心脏功能 NYHA 分级。(2)临床表现与体征,包括夜间呼吸困难、下肢水肿、肺部啰音、二尖瓣反流、主动脉瓣反流、左室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)、收缩压、舒张压、心率、NT-proBNP 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组独立样本间用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较用 χ^2 检验;差异有统计学意义的相关因素行多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 随访结果 随访 30 d 后,122 例患者中 40 例发生了终点事件。其中,5 例患者在住院期间死亡,7 例患者在随访期间死亡,28 例患者因心源性事件而再住院治疗。40 例患者纳入事件组,82 例患者纳入无事件组。

表 1 两组患者基线资料比较

项目	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	BMI ($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	高血压史 [<i>n</i> (%)]	糖尿病史 [<i>n</i> (%)]	心肌梗死史 [<i>n</i> (%)]	冠心病史 [<i>n</i> (%)]	房颤史 [<i>n</i> (%)]	心脏功能 NYHA 分级 Ⅲ级[<i>n</i> (%)]	心脏功能 NYHA 分级 Ⅳ级[<i>n</i> (%)]
事件组	40	63.36±2.12	20/20	23.61±1.09	8(20.00)	5(12.50)	5(12.50)	18(45.00)	17(42.50)	16(40.00)	24(60.00)
无事件组	82	67.27±1.12	50/32	25.51±1.71	34(41.46)	11(13.41)	11(13.41)	47(57.32)	28(34.15)	67(81.71)	15(18.29)
χ^2 或 t		1.280	1.093	1.335	1.983	2.784	1.822	1.346	1.592	5.793	6.635
P		0.136	0.321	0.123	0.213	0.093	0.361	0.523	0.245	0.012	0.010

表 2 两组患者临床表现与体征比较

项目	<i>n</i>	夜间呼吸困难 [<i>n</i> (%)]	下肢水肿 [<i>n</i> (%)]	肺部啰音 [<i>n</i> (%)]	二尖瓣反流 [<i>n</i> (%)]	主动脉瓣反流 [<i>n</i> (%)]	LVEDD ($\bar{x} \pm s$,mm)
事件组	40	30(75.00)	26(65.00)	35(87.50)	38(95.00)	25(62.50)	62.61±2.56
无事件组	82	44(53.66)	25(30.49)	48(58.54)	52(63.41)	36(43.90)	51.46±2.51
χ^2 或 t		1.320	6.635	5.793	7.832	2.706	2.441
P		0.250	0.010	0.012	0.007	0.100	0.019

项目	<i>n</i>	LVEF ($\bar{x} \pm s$,%)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	心率 ($\bar{x} \pm s$,次/分)	NT-proBNP ($\bar{x} \pm s$,pg/mL)
事件组	40	35.81±3.62	124.31±12.44	78.23±4.23	96.36±2.48	8235.36±32.45
无事件组	82	57.28±4.22	136.12±13.13	83.51±3.58	87.25±3.42	1694.31±27.23
χ^2 或 t		2.137	1.974	1.771	1.335	2.624
P		0.037	0.049	0.066	0.123	0.009

2.2 两组患者基线资料比较 两组患者在年龄、性别、BMI、高血压史、糖尿病史、心肌梗死史、冠心病史、房颤史方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。无事件组患者心脏功能 NYHA 分级Ⅲ级百分比明显高于事件组,差异有统计学意义($P<0.05$)。事件组心脏功能 NYHA 分级Ⅳ级百分比明显高于无事件组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 两组患者临床表现与体征比较 两组患者在夜间呼吸困难、主动脉瓣反流、舒张压、心率方面比较,差异无统计学意义

($P>0.05$)。事件组下肢水肿、肺部啰音、二尖瓣反流百分比明显高于无事件组,差异有统计学意义($P<0.05$)。事件组 LVEDD、NT-proBNP 水平明显高于无事件组,LVEF、收缩压明显低于无事件组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 影响患者近期预后的 Logistic 回归分析 经 Logistic 回归分析,NT-proBNP 水平过高是急性心衰患者近期预后不良的明显独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响患者近期预后的 Logistic 回归分析

变量	β	$SE(\beta)$	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95%CI
心脏功能 NYHA 分级	0.764	0.606	1.587	0.212	2.147	0.011~7.311
下肢水肿	0.859	-0.523	2.694	0.101	2.365	0.795~6.577
肺部啰音	-0.788	1.378	0.327	0.567	0.455	0.031~6.773
二尖瓣反流	1.445	0.876	2.721	0.099	4.242	0.762~3.617
LVEDD	-4.673	3.256	2.060	0.152	10.009	0.231~5.522
LVEF	0.859	-0.523	2.694	0.101	2.365	0.795~6.577
收缩压	0.747	1.342	0.310	0.577	2.111	0.291~2.531
NT-proBNP 水平	1.259	0.541	5.418	0.021	3.522	1.080~4.361

3 讨 论

心衰是心脏疾病发展的严重阶段,患病人群以老年人为主。急性心衰患者发病的原因在于心排血量大幅度下降、心脏前后负荷显著增加^[6]。随着症状的严重,可从呼吸困难的Ⅰ型呼吸衰竭发展至气道痉挛、中小支气管阻塞的Ⅱ型呼吸衰竭,严重影响了患者的生命安全^[7]。心衰患者近期预后不理想,再入院和病死率都很高。因此,有效判断急性心衰患者不良预后的危险因子,对风险较高的患者采取重点治疗随访,以达到降低患者的再住院率和病死率的目的有重要意义。NT-proBNP 主要来源于心肌细胞,机械和神经刺激能够促进心脏合成和分泌 NT-proBNP,其水平反映了心室压力和心功能的受损程度,临床多用于心衰的诊断。研究表明 NT-proBNP 是急性心衰的独立预测因子,本文旨在研究 NT-proBNP 水平对急性心衰患者的评估价值。研究表明:若 NT-proBNP 低于 300 pg/mL,则可排除急性心衰。当应用 NT-proBNP 诊断急性心衰时,建议对 NT-proBNP 水平进行年龄分层,对年龄<50 岁、50~75 岁、>75 岁的 NT-proBNP 界值分别为>450、>900、>1 800 pg/mL。

本研究发现,预后不同的两组患者在心脏功能 NYHA 分级、下肢水肿、肺部啰音、二尖瓣反流百分比、LVEDD、LVEF、NT-proBNP 水平、收缩压方面差异有统计学意义($P<0.05$)。心脏功能 NYHA 分级主要是根据患者自觉的活动能力划分为 4 级。其中Ⅲ级表示心脏病患者体力活动明显受限,小于平时一般活动即引起上述的症状。Ⅳ级表示心脏病患者不能从事任何体力活动,休息状态下出现心衰的症状,体力活动后加重。分级程度越高,代表了患者的病情严重程度越高。研究表明,检查可见左心室增大、舒张早期或中期奔马律、两肺底部有湿啰音、干啰音和哮鸣音,提示已有左心功能障碍^[8]。患者出现二尖瓣反流,会使得左心房负荷和左心室舒张期负荷加重,

左心室扩大。左心房除接受肺静脉回流的血液外,还接受左心室反流的血液,因此左心房压力的升高可引起肺静脉和肺毛细血管压力的升高,继而扩张和淤血^[9]。患者临床体征表现为二尖瓣反流,也提示着较为严重的左心功能障碍。

经过 Logistic 回归分析,NT-proBNP 水平过高是急性心衰患者近期预后不良的显著独立危险因素($P<0.05$)。研究结果提示,NT-proBNP 水平对急性左心衰患者的近期预后具有一定的评估价值。可能的原因在于,患者急性左心衰发作时心功能发生障碍,表现在心排血量大幅度下降、心脏前后负荷显著增加,而治疗措施主要针对患者的心功能、肺功能等,当治疗措施有效时,患者的心功能得到改善,从而使反映心功能受损程度的 NT-proBNP 水平迅速下降,而经治疗后 NT-proBNP 变化的百分数则是更好的评估因子,治疗后 NT-proBNP 下降 30%是合理的目标;《心衰诊疗指南(2014 版)》也肯定了 NT-proBNP 对心衰的诊疗价值^[10]。王瑾等^[11]通过研究发现 NT-proBNP 与心衰急性失代偿期患者的临床疗效指标有明显关系,NT-proBNP 水平越高,患者的再次入院比例、死亡比例越高。其内在作用机制、确切的 NT-proBNP 水平与显效、有效、无效的联系,还需要进一步研究探讨。

综上所述,较高的 NT-proBNP 水平是急性心衰患者近期预后不良的显著危险因素,因此在治疗急性心衰的过程中,可通过临床检测,针对 NT-proBNP 水平较高的患者进行重点防护;而检测 NT-proBNP 最理想的两个时间点为基线/就诊时与临床病情稳定时,以评估出院的可行性或疗效。

参考文献

[1] 刘明兴,胡冰.益气养阴宁心汤对风湿性心脏病急性心衰患者血流动力学、心功能指标和生活质量的影响[J].中国中医急症,2015,24(12):2183-2185. (下转第 1725 页)

3 讨 论

艾滋病室内质控品的基质来自于小牛血清,目前大多数检测机构所使用的艾滋病质控品其颜色与检测的血清标本一样,都为无色透明或微黄色(无色透明为血清经过处理后)^[5]。因此,由于颜色问题导致错加、漏加的现象难以用肉眼及时发现,并且若质控物与血清加于同一块酶标板时也很难区分两者的差异,故试验中只能固定孔位,检测者才能知道哪一孔做的是质控品。而质控品最好是随机分布于血液标本中间,与检测标本一起试验才能起更加有效的监测作用^[6-7]。因此,对于艾滋病质控物颜色性状的改进尤为重要。

本研究采用两种不同厂家的试剂分别检测经染色改进后的质控物与未染色质控物,不论是同一天检测 20 个点,还是 20 d 每天检测 5 个点,*t* 检验结果显示检测值差异均无统计学意义($P>0.05$),可见通过该染色方法改进的质控物在其质控性能上并无影响。使用两种不同的试剂连续检测不同浓度的质控物 20 次,检测的 CV 分别为 11.8%、10.7%;使用两种不同的试剂检测不同浓度的染色质控物 20 d,检测的 CV 范围分别为 11.5%、9.8%。以上染色质控物检测结果的 CV 均在 15% 以下,说明实验的精密性较好,染色质控物稳定性也较好。另外,图 1 显示 Bio-Rad 试剂质控图 CV 为 11.5%,图 2 显示万泰试剂的质控图 CV 为 9.8%,小于临床允许误差,100 次质控值均在范围内,并符合 Westgard 质控规则的 12s、13s、22s(2-2s)和 R4s 规则等,因此该染色质控物的质控图可用来判断当天检测的结果是否在控制限之内,以控制整个检验过程^[8-9]。

总之,本研究自制的染色艾滋病质控物对系统误差、过失误差、偶然误差等方面起到了监控作用,对保证艾滋病检测质量有重要意义,在血液中心及其他实验室具有一定的推广价值。

参考文献

[1] 魏万惠,尹跃平,王红春,等. 全国性病防治诊疗机构实验

室梅毒血清学检测首次室间质评[J]. 中国输血杂志, 2010,23(2):116-118.

[2] 钟铭英,魏万惠,王红春,等. 2007 年全国首次沙眼衣原体实验室检测室间质量评价[J]. 中国艾滋病性病杂志, 2009,15(1):47-49.

[3] 尹跃平. 性传播疾病实验室诊断指南[M]. 上海:上海科学技术出版社,2007:117-121.

[4] 于磊,陈瑜,贾俊杰,等. 血站血液检测实验室设备性能比对方法探讨[J]. 中国输血杂志,2014,27(4):349-353.

[5] 王建中,汪润,袁家颖,等. 流式细胞术计数淋巴细胞亚群的全血质控品的研究[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(9):897-901.

[6] 郭大城,孙国清,王建丽,等. 支原体液体培养试剂冻干质控品制备研究[J]. 中国卫生检验杂志,2013,23(7):1734-1736.

[7] Coombes L, Tierney R, Rigsby P, et al. In vitro antigen ELISA for quality control of tetanus vaccines[J]. Biologicals, 2012,40(6):466-472.

[8] Zhang K, Song C, Li Q, et al. The establishment of a highly sensitive ELISA for detecting bovine serum albumin (BSA) based on a specific pair of monoclonal antibodies (mAb) and its application in vaccine quality control[J]. Hum Vaccin, 2010,6(8):652-658.

[9] Charting methods for internal quality control of indirect ELISA[J]. Methods Mol Biol, 2009,516:381-429.

(收稿日期:2017-02-08 修回日期:2017-04-17)

(上接第 1722 页)

[2] 黄秀峰,李宛珊,张宗耀,等. 参附注射液治疗急性心衰患者临床疗效观察[J]. 中国中医急症, 2014,23(5):935-936.

[3] 王征,刘芳艳,曹涛,等. 血清尿酸水平对老年急性心衰患者病情变化的临床预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2016,36(9):2130-2132.

[4] 冷文修,何昆仑,范利,等. BNP 和 NT-proBNP 在鉴别舒张性心力衰竭中的应用研究[J]. 中华检验医学杂志, 2010,33(4):328-332.

[5] 急性心力衰竭诊断和治疗指南专家组. 急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中国心血管病研究, 2011,9(2):81-97.

[6] 江涛,王昌富,李军,等. NT-ProBNP 对伴肾功能不全老年患者急性心衰的诊断作用[J]. 微循环学杂志, 2014,23(2):46-49.

[7] 王智明. 急性失代偿性心衰患者 NTpro-BNP/BNP 与 NTpro-BNP、BNP 对患者预后的预测价值比较[J]. 中国医药导报, 2016,13(2):16-19.

[8] 刘小禾,李晨,柴艳芬. 急性左心衰患者肺部超声影像变化及其临床意义[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014,7(2):183-186.

[9] 吴立松. 功能性二尖瓣返流的原因及外科处理[J]. 临床和实验医学杂志, 2015,13(1):74-78.

[10] 2014 版《心衰诊疗指南》肯定 NT-proBNP 临床应用价值[J]. 中国心血管杂志, 2014,41(4):320.

[11] 王瑾,赵森,曹平辉. NT-proBNP 判断高龄心衰急性失代偿期预后探讨[J]. 医药论坛杂志, 2016,36(4):51-52.

(收稿日期:2017-02-06 修回日期:2017-04-15)