

## N-末端脑钠肽前体在心力衰竭患者心功能分级中的应用\*

王璐<sup>1</sup>, 李晓晓<sup>1</sup>, 高枫<sup>1</sup>, 闫杜娟<sup>2</sup>, 孙娟<sup>2</sup>, 谷秀娟<sup>2△</sup> (1. 延安大学医学院, 陕西延安 716000; 2. 延安大学附属医院检验科, 陕西延安 716000)

**【摘要】目的** 探讨 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)在慢性心力衰竭(CHF)患者心功能分级中的应用。**方法** 选取 2013 年 1~12 月延安大学附属医院心内科住院的 II~IV 级慢性心力衰竭(CHF)患者 105 例作为 CHF 组,另选取同期健康体检人员 45 例作为对照组。比较 2 组人群血清 NT-proBNP 及 CHF 组左室射血分数(LVEF)。**结果** CHF 组血清 NT-proBNP 平均水平 2 343 pg/mL,明显高于对照组 37.21 pg/mL,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );CHF 组血清 NT-proBNP 水平与 NYHA 分级呈正相关( $r = 0.697, P < 0.01$ ),LVEF 与血清 NT-proBNP 水平呈负相关( $r = -0.573, P < 0.01$ )。**结论** 血清 NT-proBNP 水平是心功能状态的敏感指标,与心衰严重程度正相关,因此可作为诊断及危险分层的重要指标。

**【关键词】** N-末端脑钠肽前体; 心力衰竭; 左室射血分数

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.15.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)15-2151-02

**Application of NT-proBNP in cardiac function grading in patients with heart failure\*** WANG Lu<sup>1</sup>, LI Xiao-xiao<sup>1</sup>, GAO Feng<sup>1</sup>, YAN Du-juan<sup>2</sup>, SUN Juan<sup>2</sup>, GU Xiu-juan<sup>2△</sup> (1. Medical College of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the application of nitrogen-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP) in the cardiac function grading in patients with heart failure. **Methods** 105 cases of grade II-IV chronic heart failure(CHF) in the Affiliated Hospital of Yan'an University from January to December 2013 were selected and at the same period 45 healthy people undergoing physical examination were selected as the control group. Serum NT-proBNP levels and the left ventricular ejection fraction(LVEF) were compared between the two groups. **Results** The mean serum NT-proBNP level in the CHF group was 2 343 pg/mL, which was significantly higher than 37.21 pg/mL in the control group, the difference was statistically significant( $P < 0.01$ ); serum NT-proBNP level was significantly positively correlated with the NYHA classification( $r = 0.697, P < 0.01$ ), LVEF was significantly negatively correlated with serum NT-proBNP level( $r = -0.573, P < 0.01$ ). **Conclusion** Serum NT-proBNP level is a sensitive indicator of cardiac function status, is positively correlated with the severity of heart failure, and therefore can be used as an important indicator in the diagnosis and risk stratification.

**【Key words】** N-terminal pro-brain natriuretic peptide; heart failure; left ventricular ejection fraction

慢性心力衰竭(CHF)的传统评估指标有纽约心脏协会(NYHA)心功能分级、客观评估分期、射血分数等,各有其适应性和局限性<sup>[1]</sup>。作为目前诊断心力衰竭的唯一客观指标, N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)已被欧洲心脏病协会(ESC)、美国心脏病协会(AHA)、美国心脏病学会(ACC)等全球心血管权威机构纳入其最新的心力衰竭诊断和治疗指南中<sup>[2-3]</sup>。近年来,已有研究表明 NT-proBNP 对于筛选急性呼吸困难患者、诊断无症状的左心室功能障碍、反映心力衰竭的严重程度、指导心力衰竭的治疗、预测心力衰竭转归等方面具有重要作用<sup>[4]</sup>。本研究主要探讨 NT-proBNP 与 NYHA 心功能分级、彩超所测左室射血分数(LVEF)的相关性,从而更准确的论证 NT-proBNP 与心功能之间的关系,为临床心力衰竭患者的心功能评估提供价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 1~12 月延安大学附属医院心

脑血管专科医院收治的 II~IV 级 CHF 患者 105 例,其中男 58 例,女 47 例,平均(65.66±13.29)岁。心衰诊断以临床医生据病史、症状、体征、客观检查等作出的综合判断为金标准。分级标准:采用 1928 年美国纽约心脏病学会(NYHA)提出的分级标准<sup>[5]</sup>。研究对象根据临床诊断分为心功能 II 级组 42 例,平均(69.71±9.09)岁;心功能 III 级组 32 例,平均(62.94±14.13)岁;心功能 IV 级组 31 例,平均(63.90±14.83)岁。排除标准:急性心肌梗死、慢性阻塞性肺病、脓毒症、慢性肾功能不全、脑卒中、甲状腺功能障碍等疾病。对照组为同期健康体检者 45 例,其中男 27 例,女 18 例,平均(61.46±10.77)岁。各组对象年龄及性别差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 仪器与试剂** 德国罗氏诊断有限公司的 Cobas e411 电化学发光分析仪及 NT-proBNP 检测试剂盒、校准品、质控

\* 基金项目:陕西省计生委 2014 年卫生科研项目(2014D30);陕西省延安市 2013 年度科学技术研究发展计划项目(2013-kw33)。

作者简介:王璐,男,副教授,硕士生导师,主要从事临床检验诊断学方面的研究。△ 通讯作者,E-mail:xiujuangu001@163.com。

品。荷兰皇家飞利浦电子集团的 PHILIPs iE33 彩色超声心动仪。

**1.2.2 NT-proBNP 的检测** CHF 组入院 24 h 内静脉采血 3~4 mL 于促凝管,静置待血液凝固后以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清。在 2 h 内用德国罗氏 Cobas e411 电化学发光分析仪检测 NT-proBNP,对照组以同样方法检测。本法检测参考范围为 0~125 pg/mL,超过 125 pg/mL 视为异常。

**1.2.3 LVEF 的测定** CHF 组入院 24~48 h 内行超声心动图检查。检查时,受试者取左侧卧位,使用飞利浦 iE33 彩色超声心动仪,探头频率为 3.5 MHz,按美国超声心动图学会推荐方法,取心尖四腔心切面,用改良的 Simpson 单平面法计算 LVEF。整个过程由经验丰富的超声科医生完成。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理及统计学分析,因 NT-proBNP 呈非正态分布,采用中位数描述,将其转换为常用对数形式,符合正态分布后,再进行统计分析;计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示。2 组比较呈正态分布的计量资料采用 *t* 检验,多组计量资料间比较采用方差分析。NT-proBNP 与 LVEF 的相关性采用 Pearson 相关,与 NYHA 分级的相关性 Spearman 相关,计算相关系数,并进行 *t* 检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 CHF 组与对照组血清 NT-proBNP 比较** CHF 组平均血清 NT-proBNP 水平明显高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 CHF 组与对照组血清 NT-proBNP 水平的比较

指标	CHF 组( <i>n</i> =105)	对照组( <i>n</i> =45)
NT-proBNP(pg/mL)	2 343	37.21
logNT-proBNP	3.38±0.65 <sup>a</sup>	1.57±0.26

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

**2.2 不同 NYHA 分级组患者 NT-proBNP 及 LVEF 比较** 不同 NYHA 分级组之间 NT-proBNP 与 LVEF 值比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 不同 NYHA 分级患者 NT-proBNP 及 LVEF 的比较

指标	对照组 ( <i>n</i> =45)	CHF 组		
		Ⅱ级( <i>n</i> =42)	Ⅲ级( <i>n</i> =32)	Ⅳ级( <i>n</i> =31)
NT-proBNP (pg/mL)	37.21	742	3 800	6 891
logNT-proBNP	1.57±0.26	2.84±0.43 <sup>a</sup>	3.56±0.51 <sup>ab</sup>	3.91±0.47 <sup>bc</sup>
LVEF(%)	—	61.29±7.33	41.69±8.34 <sup>b</sup>	31.29±9.31 <sup>bc</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与Ⅱ级比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与Ⅲ级比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$ 。—表示无数据。

**2.3 相关性分析** 血清 NT-proBNP 与 NYHA 分级呈正相关( $r_s = 0.697, P = 0.000$ ),与 LVEF 呈负相关( $r = -0.573, P = 0.000$ )。

## 3 讨 论

心力衰竭是因为各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈及(或)射血能力受损而引起的一组综合征,是临床上各种心血管疾病发展到终末阶段的表现<sup>[6]</sup>。多年来,临床医生对心力衰竭患者心功能的评判运用的是 NYHA 分级方案,其主要依

靠患者的主观感受进行分级,往往与客观检查有很大差距,且心力衰竭的早期症状往往缺乏特异性或不明显。灵敏度高、快捷、准确的鉴别诊断方法,可以在很大程度上加快心力衰竭的确诊,从而提高治疗的成功率,减缓或阻止心力衰竭症状的恶化<sup>[7-8]</sup>。因此,运用快速而准确反映心脏功能的血清学检测指标有着迫切的现实需求。研究发现,心肌缺血或坏死时,局部室壁张力增高,心室的收缩及舒张功能下降,容量负荷增加,快速诱导心室肌细胞 BNP 基因表达,使血清 BNP 水平升高<sup>[9]</sup>。

最近有研究表明,BNP 分子成熟过程中和其等摩尔产生的多肽片段 NT-proBNP,虽然无明确的生理活性,但由于其循环半衰期更长和化学性质更稳定,可能成为较 BNP 更优秀的诊断 CHF 患者的血清学指标<sup>[10]</sup>。

本研究中入选患者年龄和性别组成无差别,可排除各组 NT-proBNP 水平变化受年龄和性别因素的影响。105 例 CHF 患者血清 NT-proBNP 水平明显高于 45 例对照组血清 NT-proBNP 平均水平;在不同 NYHA 心功能分级组之间 NT-proBNP 水平差异均具有统计学意义。Alehagen 等<sup>[11]</sup>研究表明,NT-proBNP 可作为心力衰竭患者住院率及病死率的独立预测因子,其变化值与心衰密切相关。

本研究也表明随着患者心力衰竭病情的加重,NT-proBNP 水平不断增高,其血清水平与 LVEF 值呈负相关,并与传统的心力衰竭临床评估手段,即超声心动图有很好的相关性,能够较准确地反映 CHF 的临床进程和严重程度。在此基础上,郭玮等<sup>[12]</sup>发现用受试者工作特征曲线(ROC)下面积表示 LVEF 和 NT-proBNP 在 NYHA 分级 I~Ⅱ级和Ⅲ~Ⅳ级的临床适用性时,二者的面积分别为 0.948 和 0.973,说明 NT-proBNP 的辅助诊断作用较 LVEF 更大。

综上所述,NT-proBNP 对心力衰竭的诊断及心功能分级都具有很好的临床价值,但是许多心血管及其他系统疾病都可能存在 NT-proBNP 的表达增加,即特异性较差,因此其广泛的临床应用仍需大量的研究。最后需要指出的是,由于本研究属于回顾性研究,尽管在数据收集方面做了大量的调查和排除,但仍存在一些局限性,如研究病例数偏少等。因此笔者认为还需寻找更多的循证医学证据来支持本文得出的结论。

## 参考文献

- [1] 饶玲璋,袁有园,罗锦兰. N 端前脑钠肽在慢性心力衰竭评估中的意义[J]. 广东医学,2012,33(16):2464-2465.
- [2] 王璐,谷秀娟,郭丽萍. N-末端脑钠肽前体在呼吸困难鉴别诊断中的意义[J]. 中国误诊学杂志,2012,12(4):2923-2924.
- [3] 陈文彬,潘林. 诊断学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:31.
- [4] 赵俊红. 心力衰竭与 BNP 研究进展[J]. 医学信息,2013,27(21):680-681.
- [5] 葛均波,徐永健,梅长林,等. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:163.
- [6] Raatikainen P, Gang UJ. Autonomic dysfunction and new-onset atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a carisma substudy[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010, 21(9):983-990.

身高增长速率小于 4 cm, 头颅 CT 或 MRI 检查除外颅内肿瘤。GHD 是第一个被美国 FDA 批准可用基因重组人生长激素治疗的疾病, 但治疗效果具有剂量依赖效应并且存在个体差异<sup>[8]</sup>。性早熟常导致儿童心理情感障碍并影响成年身高, 女孩多见。本组性早熟为儿童矮身材病因的第五位, 表明性早熟已成为内分泌科的常见病, 应引起家长高度重视。陈在余<sup>[9]</sup>报道父母外出对 6~18 岁学龄儿童健康有显著性负影响, 本研究与上述结论一致, 表现为 11 例营养性矮小病例中 10 例为农村留守儿童。本组病例中甲状腺功能减低、染色体畸变、骨骼发育障碍、慢性病及小于胎龄儿等病因少见。

本组矮身材儿童骨龄小于生活年龄差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 表明重庆万州地区矮身材儿童骨龄总体滞后。347 例矮身材儿童通过骨龄评估, 确定为正常型 108 例, 早熟型 11 例并骨龄提前 ( $2.25 \pm 1.46$ ) 岁, 晚熟型 232 例并骨龄落后 ( $2.34 \pm 1.39$ ) 岁。本组病例中甲状腺功能减低、GHD、软骨发育不良、Turner 综合征、体质性青春发育延迟、特发性矮小儿童骨龄落后有统计学意义, 性早熟儿童骨龄提前也有显著性差异。《先天性甲状腺功能减低症诊疗共识》指出甲状腺功能低下骨成熟度明显延迟<sup>[10]</sup>。林剑军等<sup>[11]</sup>报道甲状腺功能减低与完全性生长激素缺乏骨龄落后最明显, 本研究与上述结论一致, 甲状腺功能减低与 GHD 患儿骨龄落后分别为 ( $5.86 \pm 1.86$ ) 岁及 ( $3.44 \pm 1.71$ ) 岁。软骨发育不良、Turner 综合征、体质性青春发育延迟儿童骨龄落后分别为 ( $2.80 \pm 0.57$ )、( $2.33 \pm 0.21$ )、( $2.01 \pm 0.68$ ) 岁。本组特发性矮小儿童骨龄落后 ( $1.27 \pm 0.64$ ) 岁, 与文献<sup>[12]</sup>报道的特发性矮小骨龄延迟或正常基本一致。《中枢性(真性)性早熟诊疗指南》指出性早熟有骨龄提前, 但无诊断特异性<sup>[13]</sup>。而本组病例与顾再研<sup>[14]</sup>报道一致, 即性早熟儿童骨龄提前有统计学意义。总之, 重庆万州地区矮身材儿童病因与骨龄关系有其自身特点, 同时, 儿童矮身材治疗中常会随骨龄, 尤其在使用生长激素类及性腺抑制类药物过程中, 用于了解骨龄的分类及变化, 从而判定儿童生长潜能并制定方案。因此, 骨龄测定在儿童矮身材的诊断与治疗中有重要价值。

## 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 428-430.
- [2] 王剑英, 王人卫. 体育测量与评价[M]. 上海: 上海体育学院, 1992: 57.
- [3] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 第 11 届中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学术会议纪要[J]. 中华儿科杂志, 2012, 5(4): 317-320.
- [4] 孟桓申, 王雪峰. 儿童矮小症病因的现代文献分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(6): 494-495.
- [5] 苏喆, 杜敏联. 对特发性身材矮小儿童诊断和治疗的共识声明[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(1): 100-102.
- [6] Pedicelli S, Peschiamli E, Violi E, et al. Controversies in the definition and treatment of idiopathic short stature (ISS)[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2009, 1(3): 105-115.
- [7] Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, et al. Diagnosis of GH deficiency in the transition period; accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement[J]. Eur Endocrinol, 2005, 152(4): 589-596.
- [8] Kent J, Cohen P. Optimizing growth hormone dosing in children with idiopathic short stature[J]. Horm Res, 2009, 71(2): 70-74.
- [9] 陈在余. 中国农村留守儿童营养与健康状况分析[J]. 中国人口科学, 2009, 23(5): 95-102.
- [10] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华预防医学会儿童保健分会新生儿疾病筛查学组. 先天性甲状腺功能减低症诊疗共识[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(6): 421-424.
- [11] 林剑军, 陈少科. 109 例身材矮小儿童骨龄分析[J]. 广西医科大学学报, 2006, 23(1): 118.
- [12] Gubitosi-Klug RA, Cuttler L. Idiopathic short stature[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2005, 34(3): 565-580.
- [13] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性(真性)性早熟诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(6): 426-427.
- [14] 顾再研. 3 种骨龄测定方法对女性性早熟者检测结果分析[J]. 浙江医学, 2004, 26(7): 551-552.

(收稿日期: 2015-02-22 修回日期: 2015-04-15)

(上接第 2152 页)

- [7] 廖予婕. cTnI、hs-CRP 和 BNP 在心力衰竭患者治疗前后的变化及其对诊断和预后判断的价值[J]. 检验医学, 2010, 25(2): 92-95.
- [8] Chong CP, Lim WK, Velkoska E, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and angiotensin converting enzyme-2 levels and their association with postoperative cardiac complications after emergency orthopedic surgery[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(9): 1365-1373.
- [9] 王璐, 谷秀娟, 马峰. NT-proBNP 检测在冠心病诊断中的应用价值[J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(11): 1544-1545.
- [10] Michele E, Claudio P, Concetta P, et al. Comparison of

brain natriuretic peptide(BNP) and amino-terminal PwBNP for early diagnosis of heart failure[J]. Clin Chem, 2007, 53(7): 1289-1297.

- [11] Alehagen U, Dahlstrom U, Lindahl TL. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(4): 354-360.
- [12] 郭玮, 吴炯, 张春燕, 等. 氨基末端 B 型利钠肽在心功能分级中的应用[J]. 中国临床医学, 2009, 16(2): 321-324.

(收稿日期: 2015-02-20 修回日期: 2015-04-25)