

氨基末端脑钠肽前体对严重心功能不全患者病情程度的预测价值及乌司他丁的干预效应

袁鸿乾, 罗伟文, 罗伟雄

(梅州市人民医院重症医学一科, 广东梅州 514000)

摘要:目的 探讨氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)对严重心功能不全(severe cardiac insufficiency, SCIS)患者病情的预测价值及乌司他丁的干预效应。方法 选取 2012 年 6 月至 2014 年 6 月期间梅州市人民医院收治的 SCIS 患者 68 例作为观察组,采用荧光免疫分析法检测其 NT-proBNP 浓度并进行乌司他丁干预,干预不同时间后复查以上指标。选取 30 名同期健康体检者作为对照。比较两组 NT-proBNP 浓度和心功能以及患者乌司他丁治疗不同时间后心功能和 NT-proBNP 浓度,并制作受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析 NT-proBNP 浓度对患者心功能的预测作用。结果 对照组血浆 NT-proBNP 浓度和肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme MB, CKMB)浓度均显著低于观察组的,对照组左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)则显著高于观察组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。观察组治疗后 48 h 和治疗后 72 h 的血浆 NT-proBNP 和 CKMB 浓度则较治疗前降低,且观察组治疗 48 h 和治疗后 72 h 的 LVEF 则较治疗前提高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,SCIS 患者血浆 NT-proBNP 浓度与 CKMB 呈正相关($r = 0.742, P < 0.05$),与其 LVEF 则呈负相关($r = -0.768, P < 0.05$)。血浆 NT-proBNP 浓度预测 SCIS 患者心功能的 ROC 曲线下面积、敏感度和准确性均较高。结论 SCIS 患者血浆 NT-proBNP 浓度下降且其血浆 NT-proBNP 浓度与 CKMB 和 LVEF 均相关。血浆 NT-proBNP 浓度可在一定程度上预测 SCIS 患者的病情程度。

关键词:严重心功能不全;氨基末端脑钠肽前体;病情;预测;乌司他丁

中图分类号:R541.6

文献标志码:A

文章编号:1007-9688(2016)01-0073-05

Predictive value of plasma NT-proBNP concentration on disease severity in patients with severe cardiac insufficiency and effect of ulinastatin intervention

YUAN Hong-qian, LUO Wei-wen, LUO Wei-xiong

(Department of Intensive Medical Science, The People's Hospital of Meizhou City, Meizhou, Guangdong 514000, China)

Abstract: Objectives To study the predictive value of plasma concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) on disease severity in patients with severe cardiac insufficiency (SCIS) and effect of ulinastatin intervention. **Methods** Totally 68 patients with SCIS in The People's Hospital of Meizhou City from June 2012 to June 2014 were selected as observation group. Plasma concentration of NT-proBNP was detected by immunofluorescence method and remeasured after ulinastatin intervention. In the same period, 30 healthy persons were selected as control group. Plasma concentration of NT-proBNP and cardiac function of the two groups, plasma concentration of NT-proBNP and cardiac function at different time points after ulinastatin treatment in observation group were compared. Relationship between plasma concentration of NT-proBNP and cardiac function in SCIS patients was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of plasma concentration of NT-proBNP on cardiac function. **Results** Plasma concentrations of NT-proBNP and creatine kinase isoenzyme MB (CKMB) in control group were significantly lower than those in observation group, while left ventricular ejection fraction (LVEF) in control group was significantly higher than that in observation group ($P < 0.01$). Plasma concentrations of NT-proBNP and CKMB in observation group 48 h and 72 h after treatment of ulinastatin were lower than those before treatment, and LVEFs in observation group 48 h and 72 h after treatment of ulinastatin were higher than those before treatment ($P < 0.05$). Pearson

作者简介:袁鸿乾(1979-),男,主治医师,研究方向为心脏重症监护。

correlation analysis showed that plasma concentration of NT-proBNP in SCIS patients was positively correlated with CKMB ($r=0.742$, $P<0.05$) and negatively correlated with LVEF ($r=-0.768$, $P<0.05$). Area under the ROC of plasma concentration of NT-proBNP predicting cardiac function in patients with SCIS was large, sensitivity and accuracy were high. **Conclusions** Patients with SCIS show a decreasing plasma concentration of NT-proBNP. Plasma concentration of NT-proBNP is correlated with CKMB and LVEF, and it can predict the severity of cardiac insufficiency to some extent.

Key words: severe cardiac insufficiency; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; illness; predict; ulinastatin

心功能不全患者在疾病早期常表现为下肢肿胀、易疲劳等特点,患者一般无特异性症状,极易发生误诊和漏诊^[1]。心功能不全的诊断一般采用超声心动图进行诊断,以左心室射血分数(left ventricular injection fraction, LVEF)为主要诊断指标^[2]。但有研究表明,超声心动图无法体现患者疾病进展期的短期变化,且尚未全面普及,LVEF作为心功能不全病情变化的观察指标的使用受到限制。氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)由心室肌细胞分泌合成并于心脏前、后负荷升高时释放入血液中,有研究表明其在心脑血管疾病患者中的浓度较高,其血浆浓度变化可在一定程度上反映心功能变化情况^[3,4]。目前,国内、外关于 NT-proBNP 对严重心功能不全患者病情严重程度的以及患者在乌司他丁干预中的变化的研究报道甚少。本研究分析严重心功能不全患者血浆 NT-proBNP 浓度的变化及其在乌司他丁治疗后不同时间的变化,并分析其对患者心功能的预测作用,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 6 月至 2014 年 6 月期间梅州市人民医院收治的严重心功能不全患者 68 例作为观察组。实验经医院伦理委员会审核批准且患者均已签署知情同意书。入选标准^[5]:患者均符合 1984 年世界卫生组织(WHO)心功能的诊断标准,且心功能纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级标准均为Ⅲ级(42 例)或Ⅳ级(26 例),LVEF 均低于 23%。排除标准^[5]:排除近 1 个月内使用过乌司他丁或相同功效(洋地黄除外)药物的患者、电解质紊乱患者、并发其他严重心和脑血管或肝和肾疾病患者。另选取 30 名同期健康体检者作为对照。

1.2 检测方法

所有入选对象均于入选次日检测 LVEF、肌酸

激酶同工酶(creatinine kinase isoenzyme MB, CKMB)和血浆 NT-proBNP 浓度。观察组于乌司他丁治疗 1 h、6 h、12 h、24 h、48 h 和 72 h 分别对患者的 LVEF、CKMB 和血浆 NT-proBNP 浓度进行检测。LVEF 检测采用彩色超声成像系统进行检测, LVEF=每搏排血量(mL)/左心室舒张期末容积(mL)。入选对象均于受检当日清晨抽取空腹静脉血 3 mL 以 3 500 r/min 离心 5 min 后分离血清血浆,并置于-20℃恒温箱中保存待测。血浆 NT-proBNP 浓度检测采用脑钠肽前体快速定量检测卡(胶体金法),检测仪器为罗氏 COBAS h 232 型心脏标志物检测仪。CKMB 检测采用日立 7020 全自动生化分析。

1.3 治疗方法

观察组均接受常规治疗,同时患者均使用乌司他丁进行治疗,乌司他丁由广东天普生医药股份有限公司提供(批号:H19990134,10 万 U/支),用量为 5 000 U/kg 体质量,使用一次,使用时间 4 h。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件对数据进行分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组均数比较采用 t 检验,多组计量资料比较采用方差分析,进一步两两比较采用 q 检验。计数资料以率表示,采用卡方检验。关系分析采用 Pearson 相关性分析法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

观察组和对照组性别[男:60.29%(41/68)vs. 60.00%(18/30), $\chi^2=0.00$, $P=0.98$]、年龄、平均动脉压(MAP)、心率、体质量指数(BMI)、红细胞计数等基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组基本临床资料基本正常,对本研究主要结果影响较小,详见表 1。

2.2 两组血浆 NT-proBNP 浓度和心功能比较

治疗前,对照组血浆 NT-proBNP 浓度和 CKMB 均显著低于观察组,LVEF 则显著高于观察

表 1 两组基线资料比较

[$\bar{x}\pm s$]

组别	n	年龄/岁	平均动脉压/mm Hg	心率/次·min ⁻¹	体质量指数/kg·m ⁻²	红细胞计数/ $\times 10^{12}\cdot L^{-1}$
观察组	68	54.25±8.51	85.59±5.42	78.42±8.62	22.73±1.16	4.58±0.45
对照组	30	52.75±8.96	85.72±5.61	75.92±8.55	22.69±1.14	4.49±0.48
t值		0.79	0.11	1.33	0.16	0.89
P值		0.68	0.95	0.48	0.91	0.62

注: 1 mm Hg=0.133 kPa

组, 差异有统计学意义($P<0.01$), 见表 2。

表 2 两组治疗前血浆 NT-proBNP 浓度和心功能比较

[$\bar{x}\pm s$]

组别	n	NT-proBNP/ng·L ⁻¹	CKMB/IU·L ⁻¹	LVEF/%
观察组	68	2 739.24±789.66	41.88±11.98	21.24±7.66
对照组	30	96.86±34.58	19.89±8.47	65.24±1.58
t值		18.27	9.09	31.08
P值		0.00	0.00	0.00

2.3 观察组治疗不同时间后血浆 NT-proBNP 浓度和心功能比较

与治疗前比较, 观察组治疗后 48 h 和治疗后 72 h 的血浆 NT-proBNP 和 CKMB 浓度降低, LVEF 则提高, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 3。

表 3 观察组治疗不同时间后血浆 NT-proBNP 浓度和心功能比较

[$\bar{x}\pm s$]

时间	Nt-proBNP/ng·L ⁻¹	CKMB/IU·L ⁻¹	LVEF/%
治疗前	2 739.24±789.66	41.88±11.98	21.24±7.66
治疗后 1 h	2 724.15±689.42	40.58±10.02	22.12±7.27
治疗后 6 h	2 693.44±695.65	38.28±12.58	23.27±5.98
治疗后 12 h	2 621.28±684.58	36.95±10.74	25.28±6.27
治疗后 24 h	2 594.66±548.52	33.25±9.55	28.48±5.49
治疗后 48 h	1 359.66±322.59*	27.74±8.26*	38.66±5.26*
治疗后 72 h	296.19±118.55*	23.82±4.15*	49.28±5.44*
F 值	9.27	7.16	4.22
P 值	0.00	0.00	0.00

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$

2.4 严重心功能不全患者血浆 NT-proBNP 浓度和心功能的关系分析结果

Pearson 相关性分析结果显示, 随着严重心功能不全患者血浆 NT-proBNP 浓度的升高, 其 CKMB 亦升高, LVEF 则降低, 其血浆 NT-proBNP 浓度与 CKMB 呈正相关 ($r=0.742, P<0.05$), 与 LVEF 则呈负相关 ($r=-0.768, P<0.05$), 见图 1 和图 2。

2.5 受试者工作特征曲线分析结果

血浆 NT-proBNP 浓度预测严重心功能不全

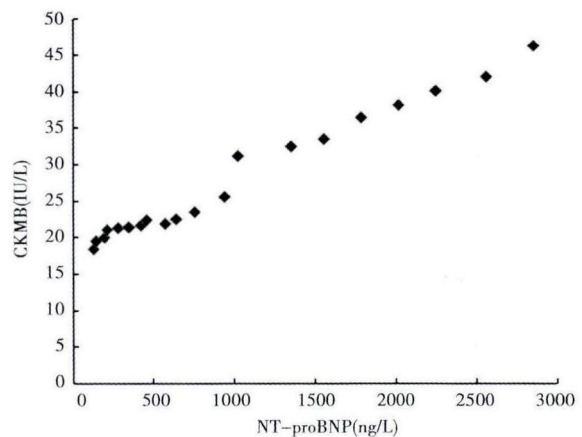


图 1 严重心功能不全患者血浆 NT-proBNP 浓度和 CKMB 的关系散点图

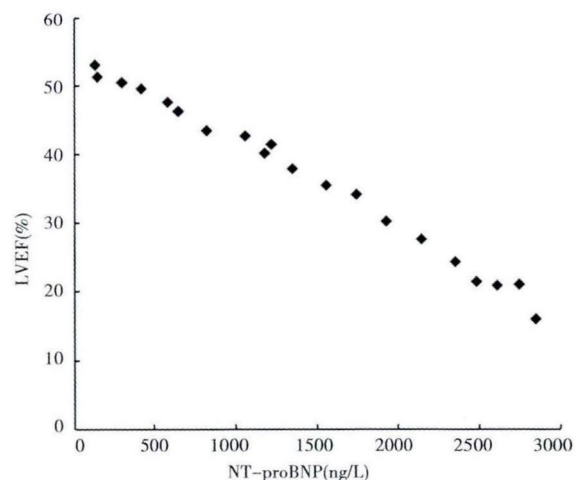


图 2 严重心功能不全患者血浆 NT-proBNP 浓度和 LVEF 的关系散点图

患者心功能的受试者工作特征曲线下面积为 0.769, $0.7<A<0.9$, 提示血浆 NT-proBNP 浓度对严重心功能不全患者心功能的预测价值良好, 见表 4 和图 3。

3 讨论

心功能不全又称心力衰竭, 是多方面因素参与的临床代偿综合征, 指的是各类因素引发的心脏舒缩功能异常及在循环血量和血管舒缩功能正

表 4 血浆 NT-proBNP 浓度预测严重心功能不全患者的受试者工作特征曲线指标

指标	临界值	曲线下面积	敏感性/%	特异性/%
NT-proBNP/ng·L ⁻¹	1 842.24	0.769	94.67	82.44
LVEF/%	51.78	0.784	96.84	85.21

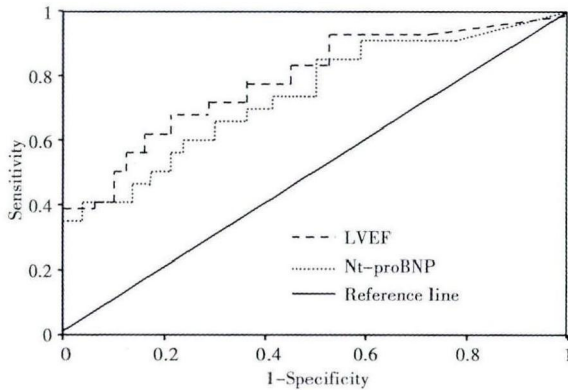


图 3 血浆 NT-proBNP 浓度预测严重心功能不全患者心功能的受试者工作特征曲线图

常时心脏泵出的血液量无法满足组织需求或仅可在心室充盈压增高时满足组织需求的情况^[6,7]。心功能不全早期患者常无特异性变化，部分患者可表现为容易疲劳症状，严重患者可出现明显的疲劳、气短、心悸、体质量减轻、肌肉松弛萎缩等症状而需卧床休息，严重心功能不全患者的病死率高，对患者的影响大，对其病情及治疗效果的有效评估具有重要意义^[8,9]。有研究表明，心功能不全患者存在脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)浓度的升高^[10]。NT-proBNP 作为 BNP 裂解后形成的 N-末端前肽片段，具有与 BNP 类似的功能，由心内膜下的心室肌细胞合成和分泌，与 BNP 相比，具有在血液中浓度较高、半衰期较长和稳定性高的特点^[11]。其在严重心功能不全患者中的变化及其对严重心功能不全的病情以及疗效预测研究报道甚少。目前，心功能不全的诊断主要以超声心动图检查进行，由于超声心动图检查无法动态监测患者的病情变化且其在各医院临床上尚未广泛普及，其对心功能不全的诊断存在一定的限制。因此，寻找易于检测且性质稳定的因子对心功能不全患者的病情进行评估具有重要意义。

本研究结果显示，严重心功能不全患者存在血浆 NT-proBNP 浓度的升高。由于 NT-proBNP 是 proBNP 的裂解物，因此，NT-proBNP 的产生与患者 BNP 的分泌相关。NT-proBNP 主要形成于心房和心室，左心室的延展及其室壁的张力可调节 NT-

proBNP 的释放，心功能不全患者心房和心室的代偿运动可导致其 NT-proBNP 的释放增加，血液中 NT-proBNP 浓度的升高。严重心功能不全患者经乌司他丁干预和综合治疗后，其心功能逐渐恢复，患者的 CKMB 逐渐降低，LVEF 则逐渐升高，此时患者的血浆 NT-proBNP 浓度亦逐渐出现下降，提示血浆 NT-proBNP 浓度可能与患者的心功能相关。

进一步采用 Pearson 相关性分析对血浆 NT-proBNP 浓度与严重心功能不全患者 CKMB 和 LVEF 等心功能相关指标的关系，结果显示，随着严重心功能不全患者血浆 NT-proBNP 浓度的升高，其 CKMB 亦升高，LVEF 则降低，患者血浆 NT-proBNP 浓度与 CKMB 呈正相关，与 LVEF 则呈负相关，提示血浆 NT-proBNP 浓度变化可在一定程度上反映患者的心功能的变化。进一步采用受试者工作特征曲线分析血浆 NT-proBNP 浓度对严重心功能不全患者心功能的预测作用，结果显示，血浆 NT-proBNP 浓度预测严重心功能不全患者心功能的价值良好，其敏感度和特异度均较高，可在一定程度上预测严重心功能不全患者的心功能。由于本研究存在样本量偏小和观察时间较短等问题，因此，明确血浆 NT-proBNP 浓度对严重心功能不全患者病情极其乌司他丁干预效果的预测作用，需大样本量的长期全面深入研究。

综上所述，严重心功能不全患者的血浆 NT-proBNP 浓度下降且与其 CKMB 呈正相关，与其 LVEF 则呈负相关，对患者的病情程度的预测价值良好。

参考文献:

- [1] 陈文, 林文海. 无症状心功能不全 2 型糖尿病患者的同型半胱氨酸与 N-末端脑钠肽前体浓度的相关性[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(11): 1813-1814.
- [2] 王可, 董平栓, 杨旭明, 等. 介入治疗对冠心病合并左心功能不全患者心功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(21): 4642-4644.
- [3] 刘启云, 陈彩敏, 梁新剑, 等. N 末端 B 型利钠肽原在评估慢性肾综合征患者预后中的价值[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(6): 442-445.
- [4] 赵枫, 孙一奎, 王峰. 贫血对慢性心力衰竭患者血浆 NT-proBNP 和 BNP 浓度的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(8): 1872-1874.
- [5] LUERS C, SUTCLIFFE A, BINDER L, et al. NT-proANP and NT-proBNP as prognostic markers in patients with acute decompensated heart failure of different etiologies[J]. Clin

- Biochem, 2013, 46(12): 1013-1019.
- [6] 韩英, 张影, 杨柳, 等. CysC、CRP 联合检测在诊断心功能不全中的价值 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14): 3432-3433.
- [7] 吴焱贤, 黄裕立, 陈玉映, 等. 血浆 NT-proBNP 与急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者冠脉病变的相关性研究 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(13): 2135-2137.
- [8] CORTÉS R, PORTOLÉS M, ROSELLO-LLETÍ E, et al. Impact of glomerular filtration rate on urinary BNP and NT-proBNP levels in heart failure [J]. *Peptides*, 2012, 33(2): 354-358.
- [9] 刘表虎, 王全师, 朱向明, 等. 实时三维超声节段收缩非同步指数评价慢性心功能不全患者左室非同步运动与收缩功能的关系 [J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(8): 1122-1126.
- [10] 姚宗芹, 李光彩, 李广峰, 等. 不同病因心功能不全患者血清脑钠肽与射血分数的相关性研究 [J]. 重庆医学, 2014, 43(5): 603-605.
- [11] 洪冰, 林祥灿. 原发性高血压患者血浆 NT-proBNP 的检测 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(2): 298-299.
- (收稿日期: 2015-05-27)

(上接第 61 页)

参考文献:

- [1] TILLING L, CLAPP B. Erythropoietin: a future therapy for failing hearts? [J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(3): 475-483.
- [2] GROENVELD H F, JANUZZI J L, DAMMAN K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(10): 818-827.
- [3] MANCINI D M, KATZ S D, LANG C C, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 294-299.
- [4] PALAZZUOLI A, RUOCCO G, PELLEGRINI M, et al. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10: 641-650.
- [5] CAI Z, MANALO D J, WEI G, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2003, 108(1): 79-85.
- [6] PHROMMINTIKUL A, HAAS S J, ELSIK M, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2007, 369(9559): 381-388.
- [7] AL-AHMAD A, RAND W M, MANJUNATH G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(4): 955-962.
- [8] TANNER H, MOSCHOVITIS G, KUSTER G M, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2002, 86(1): 115-121.
- [9] VAN DER MEER P, VOORS A A, LIPSIC E, et al. Erythropoietin in cardiovascular diseases [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(4): 285-291.
- [10] JANKOWSKA E A, VON HAEHLING S, ANKER S D, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(11): 816-829.
- [11] EZEKOWITZ J A, MCALISTER F A, ARMSTRONG P W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure [J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 223-225.
- [12] PALAZZUOLI A, ANTONELLI G, NUTI R, et al. Anemia in cardio-renal syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms [J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(6): 603-607.
- [13] ANKER S D, COMIN COLET J, FILIPPATOS G, et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(25): 2436-2448.
- [14] TIMMER S A, DE BOER K, KNAAPEN P, et al. The potential role of erythropoietin in chronic heart failure: from the correction of anemia to improved perfusion and reduced apoptosis? [J]. *J Card Fail*, 2009, 15(4): 353-361.
- [15] MANCINI D M, KATZ S D, LANG C C, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2003, 107(2): 294-299.
- [16] SWEDBERG K, YOUNG J B, ANAND I S, et al. RED-HF Committees; REDHF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(13): 1210-1219.
- (收稿日期: 2015-05-25)