

NT-proBNP 在呼吸困难鉴别中的应用研究

陈 阵¹, 孙国华¹, 孙芹敏¹, 李 民² (1. 大连医科大学附属第一医院 检验科, 辽宁 大连 116011; 2. 解放军第 210 医院 检验科, 辽宁 大连 116021)

摘要:目的 探讨 N 末端脑钠肽 (NT-proBNP) 对心源性和肺源性呼吸困难的鉴别价值。方法 用酶免疫分析法测定 100 例呼吸困难患者血浆中的 NT-proBNP 浓度, 包括心源性呼吸困难和肺源性呼吸困难, 观察两组患者血浆 NT-proBNP 的浓度。同时测定 50 例健康体检者的 NT-proBNP 浓度作为对照组做比较分析。结果 两组患者的 BNP 浓度, 心源性呼吸困难组 ($2\,932.80 \pm 1\,808.44$) ng/L 明显高于肺源性呼吸困难组 (282.73 ± 239.05) ng/L, 两组差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。结论 NT-proBNP 可作为鉴别心源性呼吸困难和肺源性呼吸困难的一个客观指标, 其方法简单快速、特异性好、敏感性高, 具有显著的临床意义。

关键词: N 末端脑钠肽; 呼吸困难; 心力衰竭

中图分类号: R 441.8 文献标志码: A doi:10.3969/j.issn.1671-3826.2011.01.49 文章编号: 1671-3826(2011)01-0129-03

Application of NT-proBNP in the differential diagnosis of dyspnea which caused by heart disease or pulmonary disease

Chen Zhen¹, Sun Guo-hua¹, Sun Qin-min¹, Li Min² (1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian Liaoning 116011, China; 2. Department of Clinical Laboratory, PLA No. 210 Hospital, Dalian Liaoning 116021, China)

Abstract: Objective To investigate the value of NT-proBNP in the differential diagnosis of dyspnea caused by heart disease or pulmonary disease. **Methods** The NT-proBNP of patients suffered from dyspnea which caused by heart failure or pulmonary disease were measured by immunoenzymometric assay and compared the results. Choose 50 health examples with medical examine as control group, and measured their plasma NT-proBNP level to make comparison analysis. **Results** The NT-proBNP level of the patients whose dyspnea were caused by heart disease ($2\,932.80 \pm 1\,808.44$) n/L were obviously higher than those of patients whose dyspnea were caused by pulmonary disease (282.73 ± 239.05) n/L, there were significant differences between the two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** NT-proBNP, which has remarkable clinical significance, can be used as the indicator in the differential diagnosis of dyspnea because of its highly sensitivity and specificity.

Key words: NT-proBNP; dyspnea; heart failure

呼吸困难是心源性疾病的主要症状, 又是某些肺部疾病的主要临床表现, 要及时、正确地做出鉴别诊断有时十分困难, 需要通过一系列的检验来鉴别。因此, 寻找快速鉴别呼吸困难的特异性指标尤为重要。N 末端脑钠肽 (NT-proBNP) 无生物活性, 稳定性好, 半衰期长, 血浆浓度高, 对充血性心力衰竭 (CHF) 的诊断具有较高的敏感性和特异性^[1]。本研究旨在探讨 NT-proBNP 在心源性和肺源性呼吸困难鉴别中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象 2007 年 8—12 月间因急性呼吸困难收治入院的患者 113 例, 男 71 例, 女 42 例, 平均年龄 (64.5 ± 17.7) 岁。包括近期或突然迅速发生的呼吸困难; 原有慢

性呼吸困难史, 近期或短时突然迅速显著加重者。有明确的胸部外伤、心包填塞、急性冠脉综合征、肾功能不全, 18 岁以下者除外。

1.2 研究方法 对被确认有呼吸困难的患者均详细采集病史、体检、心电图、胸片、肺部 CT、肺功能检测、心脏超声、床边心电图、中心静脉压监测及对治疗的反应等资料, 同时测定 NT-proBNP。由两位经验丰富的内科医生在不知晓 NT-proBNP 结果的情况下共同做出临床诊断, 根据诊断结果分为 3 组: 心源性呼吸困难组 48 例, 其中心力衰竭 39 例, 高血压心脏病 5 例, 风湿性心脏病 4 例; 肺源性呼吸困难组 52 例, 其中呼吸衰竭 25 例、慢性阻塞性肺病 21 例、慢性支气管炎 6 例; 其他疾病引起者 13 例, 本研究不做分析。正常对照组为同期健康体检者 50 例。

1.3 诊断依据 根据 Framinghams 标准、心脏超声、胸部 X 线及对治疗的反应来诊断心源性呼吸困难。根据病史、

胸片、肺部CT、肺功能检测及其他实验室检查发现异常,无心脏扩大或肺淤血,心脏超声基本正常来诊断肺源性呼吸困难。其他病因引起的呼吸困难,本研究对此组患者资料不作分析。

1.4 NT-proBNP测定 所有患者即刻静脉采血3 ml,注入肝素抗凝管中,离心分离血浆,送Dimension生化分析仪检测,30 min内出检测结果。本实验采用酶免疫分析法。

1.5 统计学方法 应用SPSS11.5软件进行统计学处理,NT-proBNP值以($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料组间比较采用方差分析方法,计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血浆NT-proBNP浓度 心源性呼吸困难组、肺源性呼吸困难组和正常对照组血浆NT-proBNP浓度,见表1。

表1 三组血浆NT-proBNP浓度的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BNP(ng/L)
心源性呼吸困难组	48	2 932.80 ± 1 808.44
肺源性呼吸困难组	52	282.73 ± 239.05
正常对照组	50	58.61 ± 31.88

心源性呼吸困难组血浆NT-proBNP浓度明显高于肺源性呼吸困难组($P < 0.01$),并且两组明显高于正常对照组($P < 0.01$),差别有统计学意义。

2.2 心源性呼吸困难组与肺源性呼吸困难组计量资料比较 心源性呼吸困难组与肺源性呼吸困难组进行计量资料比较,以NT-proBNP浓度高于正常对照组平均值为阳性,低于其平均值为阴性,在48例心源性呼吸困难患者中,46例为阳性,阳性率96%;52例肺源性呼吸困难患者中,36例阳性,阳性率69%,见表2。

表2 两组呼吸困难组计量资料比较

组别	阳性	阴性	合计	阳性率(%)
心源性呼吸困难组	46	2	48	96
肺源性呼吸困难组	36	16	52	69

心源性呼吸困难组阳性率明显高于肺源性呼吸困难组($P < 0.01$)。

3 讨论

对待因呼吸困难到医院就诊的患者,医生在施加治疗前必须首先快速明确其原因。急性呼吸困难最常见的病因是心源性疾病和肺源性疾病,因两者早期症状、体征相似,常规实验室检查、胸片等缺乏特异性,心脏超声在紧急情况下又难以采用,鉴别诊断十分困难,所以寻找一种快速鉴别心源性和肺源性呼吸困难的特异性指标十分重要,直接影响医生的治疗措施及患者的预后。

脑钠肽(BNP)是一种心脏神经激素,属于利钠肽家族

中的一员。利钠肽系统包括A型利钠肽/心房利钠肽(ANP,28肽)、B型利钠肽(BNP,32肽)、C型利钠肽(CNP,22或53肽)及D型利钠肽(DNP)^[2]。脑钠肽的前体前脑钠肽原(preproBNP)是由心肌细胞合成和分泌,脱去N端含有26个氨基酸的信号肽后成为含108个氨基酸的BNP前体(proBNP),后者释放到血液之前降解为等量的有活性的BNP和无活性的氨基末端proBNP(Nt-proBNP)^[3]。BNP合成的调节主要在基因表达水平,受心室壁张力及牵拉的影响,但其他神经激素,如内皮素-1等通过自分泌和旁分泌的方式也能调节,具有强大的排钠、利尿、舒张血管、降低血压、抑制肾素血管紧张素醛固酮系统和血管升压素等作用^[2,4]。与BNP相比,Nt-proBNP半衰期长(20 min对120 min)、稳定性好(常温下4 h对72 h)、心衰时血浆浓度升高的幅度大,且与BNP有良好的相关性^[5-6]。又因为Nt-proBNP在血清、含aprotinin管以及EDTA抗凝管中都很稳定。25℃可稳定3 d,4℃为5 d,-20℃和-70℃至少可以稳定1个月。表明Nt-proBNP有利于临床样本检测,更能反映体内真实水平,具有可比性。

本研究表明,心源性呼吸困难组血浆Nt-proBNP浓度显著高于肺源性组,两组显著高于正常对照组,差别均有统计学意义,而且心源性呼吸困难组患者的阳性率显著高于肺源性组患者,提示Nt-proBNP可以作为鉴别心源性与肺源性呼吸困难的诊断指标。本实验中肺源性呼吸困难组Nt-proBNP浓度明显高于正常对照组,其原因可能是受检者年龄因素的影响。有文献报道^[7],<75岁的患者其Nt-proBNP临床阈值为125 ng/L,而>75岁的患者其Nt-proBNP临床阈值为450 ng/L,当这些不同年龄的患者Nt-proBNP水平高于临床阈值时,提示可能已经存在心衰的表现。本实验中,两组呼吸困难患者的年龄为47~81岁,对照组的年龄在45~76岁,因此肺源性呼吸困难组血浆Nt-proBNP浓度(282.73 ± 239.05)ng/L高于正常对照组(58.61 ± 31.88)ng/L。因此NT-proBNP是很好的临床辅助诊断指标。

临床上中重度心衰较容易诊断,而早期心衰却往往很难与肺源性呼吸困难鉴别,而这类心衰又必须早期发现,早期干预。若病情进展,可能会迅速恶化甚至死亡。有文献报道^[8],心源性呼吸困难患者早期在胸片、心脏超声尚未有解剖结构和血流动力学异常之前BNP(包括Nt-proBNP)即有明显改变,而且研究发现,心衰组与正常对照组相比,心衰组NT-proBNP浓度显著升高,其中位数水平大约是正常对照组的5.6倍;即使是无症状心衰组的NT-proBNP浓度也有显著升高,是正常对照组的近2倍^[9],国外许多学者研究显示NT-proBNP的浓度随着心衰症状的加重而显著升高,并与心衰的严重程度相一致,故对指导临床医生早期做出鉴别诊断,予以针对性的治疗,阻止疾病进一步恶化有极其重要的临床意义。同样对于一些老年患者,常为心力衰竭合并肺功能障碍,或者肺部疾病合并心功能障碍,

当急性呼吸困难入院时,很难判断此次呼吸困难的主要病因,对及时正确的治疗带来困难,很容易顾此失彼,直接影响患者的转归甚至是生命。使用 Nt-proBNP 鉴别后可找到主因,使治疗更具针对性。多项研究证实 NT-proBNP 可以客观灵敏地评价患者的心功能,早期发现无症状的亚临床心衰患者,鉴别高血压病人心脏是否受累以及对急性冠脉综合征患者进行危险分层^[10]。

NT-proBNP 作为一项新的心功能检测指标,能够客观准确及时地鉴别心源性呼吸困难和肺源性呼吸困难,缩短了疑似患者的确诊时间,减少费用,甚至改善转归,有助于提高急性呼吸困难患者的总体管理和治疗水平,是一项很好的筛查、诊断及预后指标。因此,血浆 NT-proBNP 应成为急性呼吸困难患者的常规检查。并且血浆 Nt-proBNP 的浓度高,稳定性好,采用简便的酶免疫分析法,可作为急诊项目为今后临床医生快速鉴别心源性与肺源性急性呼吸困难提供了一种快速、简单、可靠的方法,从而正确指导治疗,实用价值较大,值得推广。

参考文献:

[1] ACC /AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult[J]. Circulation, 2005, 112 (4): 154 - 235.
 [2] Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39 (2): 202 - 209.
 [3] 崔喜梅, 卫国红, 荆小莉, 等. N 末端脑钠肽对急性呼吸困难

的鉴别诊断价值[J]. 中国急救医学, 2007, 27(7): 601 - 602.

[4] Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardioocyte hypertrophy. Evidence for BNP as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload[J]. J Clin Invest, 1995, 96 (3): 1280 - 1287.
 [5] 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: 825 - 832.
 [6] 李 镛, 顾学章. B-型利钠肽在肺科临床的应用[J]. 临床肺科杂志, 2006, 11(2): 302.
 [7] Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive aminoterminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP): A new marker for cardiac impairment[J]. Clin Endocrinol, 1997, 47: 287 - 296.
 [8] Mccullough PA, Nowak RM, Mccord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from breathing not properly (BNP) multinational study[J]. Circulation, 2002, 106 (4): 416 - 422.
 [9] 史晓敏, 林 箐, 徐国宾, 等. 血清 N 末端 B 型钠尿肽原在心功能评价及慢性充血性心力衰竭诊断中的初步应用[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(1): 37 - 41.
 [10] Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin : new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction[J]. Circulation, 1998, 97: 1921 - 1929.

(收稿日期: 2009-12-21)

(上接 119 页) 甲减”收入住院。入院查三酰甘油 11.35 mmol/L, ALT 55 U/L, AST 114 U/L, LDH 594 U/L, A-HBDH 704 U/L, CK 4 760 U/L, CK-MB 113 U/L, 肌钙蛋白、肌红蛋白阴性, 多肽抗体谱阴性; 心电图正常。给予左甲状腺素钠片 50 μg, 2 次/d, 甲状腺片 40 mg, 1 次/d, 1 周后复查三酰甘油 6.43 mmol/L, ALT 50 U/L, AST 89 U/L, LDH 482 U/L, A-HBDH 386 U/L, CK 3 355 U/L, CK-MB 113 U/L; 甲功检查(放免): TT₃ 1.03 μg/L, TT₄ 27.1 μg/L, FT₃ 4.18 pmol/L, FT₄ 8.49 pmol/L, TSH 20.01 mU/L, TM 10.53% (< 20%), TG 13.2% ; 2 月后复查甲功、肌酶均正常。

讨论 甲状腺功能减退症伴发肌病临床少见, 国内外有少数病例报道^[1]。文献^[2]报道的病例均为初诊甲减时发现肌酶升高, 病程中出现肌酶显著升高的病例未见报道。本组报道 2 例均有 10 年以上甲减病史, 因治疗不当而出现肌酶显著升高, 尤以肌酸激酶升高明显。经甲状腺激素替代正常后肌痛症状消失、肌酶恢复正常, 所以考虑为甲状腺功能减退伴发肌病。

甲状腺功能减退导致肌酶升高可以发生在各种原因所致的甲减状态, 如原发性甲减、垂体性甲减、桥本甲状腺炎、放射性碘治疗后等。本组 1 例患者甲状腺自身抗体(TGAb 和 TMAb) 升高明显, 桥本甲状腺炎导致甲减的可能性较

大。甲减肌病的临床特征为近端肌无力和肌酶升高, 尤其是肌酸激酶升高显著。发病机制可能与代谢和自身免疫有关, 肌肉中糖原代谢和线粒体氧化作用受损可能是主要原因。有报道^[3], 甲状腺功能减退也可引起横纹肌溶解, 但临床上罕见, 而他汀类降脂药明显增加甲减患者的横纹肌溶解。本组 2 例患者三酰甘油升高明显, 其中 1 例使用贝特类降脂药, 未发生横纹肌溶解; 另 1 例未使用降脂药, 甲状腺激素替代治疗后三酰甘油恢复正常。对于临床上伴血脂升高的甲状腺功能减退患者选用降脂药时须慎重考虑, 以免加重甲减肌病, 甚至发生横纹肌溶解。

参考文献:

[1] 袁 涛, 夏维波, 戴为信. 甲状腺功能减退性肌病二例[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(5): 431.
 [2] Bar SL, Holmes DT, Frohlich J. Asymptomatic hypothyroidism and statin-induced myopathy[J]. Can Fam Physician, 2007, 53 (3): 428 - 431.
 [3] Kiernan TJ, Rochford M, McDermott JH. Simvastatin induced rhabdomyolysis and an important clinical link with hypothyroidism[J]. Int J Cardiol, 2007, 119(3): 374 - 376.

(收稿日期: 2010-06-24)