

• 论著 •

N-末端脑钠素原与心钠素对冠心病慢性心力衰竭诊断及预后判断价值的比较研究

李永健 王林 陈康寅 陈元禄 蔡金荣 周丽娟

【摘要】目的 比较 N-末端脑钠素原(NT-ProBNP)和心钠素(ANP)对冠心病慢性心力衰竭(心衰)的诊断及预后判定价值。**方法** 入选 71 例冠心病患者,其中伴心衰 58 例,无心衰 13 例。用酶联免疫吸附法测定血浆 NT-ProBNP,用放射免疫法测定血浆 ANP,并与 30 例正常人进行比较。定期随访,记录冠心病患者心脏事件的发生情况。**结果** 心衰患者血浆 NT-ProBNP 和 ANP 浓度均显著高于无心衰患者及正常人组($P < 0.05$)。心功能 IV 级者 NT-ProBNP 浓度显著高于心功能 I、II 级者,血浆 ANP 浓度显著高于心功能 I 级者,但与 II 级者比较差异无显著性。血浆 NT-ProBNP 和 ANP 对于冠心病心衰诊断的敏感性分别为 94.38% 和 75.86%;特异性分别为 96.67% 和 83.33%。在(11.35±1.69)个月的随访中,心衰组中死亡者与存活者血浆 NT-ProBNP 和 ANP 水平差异无显著性。**结论** NT-ProBNP 对冠心病心衰的诊断价值高于 ANP,二者均与冠心病心衰患者短期心源性死亡无关。

【关键词】 心力衰竭,充血性,慢性; N-末端脑钠素原; 心钠素; 诊断; 预后

Comparison study on diagnostic and prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and atrium natriuretic peptide in chronic congestive heart failure Li Yong-jian, WANG Lin, CHEN Kang-yin, CHEN Yuan-lu, CAI Jin-rong, ZHOU Li-juan. The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China (Li Yong-jian works in Department of Cardiology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

【Abstract】Objective To investigate the diagnostic and prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and atrium natriuretic peptide (ANP) in chronic congestive heart failure. **Methods** Seventy-one coronary heart disease patients were enrolled in the study. Among them 58 patients were accompanied by heart failure and 13 with no heart failure. Plasma NT-ProBNP was determined with enzyme linked immunosorbent assay method, and plasma ANP was determined with radioimmunoassay method. The results were compared with those of 30 healthy individuals. All patients were followed up accordingly. **Results** Compared with patients with no heart failure and healthy individuals, the patients with heart failure had a higher plasma NT-proBNP and ANP contents. Cardiac function grade IV patients had a significantly higher plasma NT-ProBNP than cardiac function grade I and II patients, and their plasma ANP level was significantly higher than that of cardiac function grade I patients, but there was no significant difference in ANP content between cardiac function grade IV and II. The diagnostic sensitivity of NT-proBNP and ANP was 94.38% and 75.86%, respectively. The diagnostic specificity of NT-proBNP and ANP was 96.67%, 83.33%, respectively. In the heart failure group, after being followed up for (11.35±1.69) months, it was found that there was no significant difference in the plasma NT-proBNP and ANP between the deaths and surviving patients. **Conclusion** The diagnostic value of NT-proBNP in chronic heart failure is higher than that of ANP. According to our follow-up result, the plasma NT-proBNP and ANP can not be relied upon to predict short-term cardiogenic death in heart failure.

【Key words】 chronic congestive heart failure; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; atrium natriuretic peptide; diagnosis; prognosis

脑钠素(brain natriuretic peptide, BNP)和心钠素(atrial natriuretic peptide, ANP)是两种由心脏分泌的神经内分泌因子,二者均拥有一个 17 个氨基酸环的特征性结构。ANP 主要由心房肌细胞分泌,BNP 则主要由心室肌细胞分泌,分别反映心房及心室压力与容量负荷的变化。已有研究报道,ANP 和

基金项目:天津市科委重点资助项目(033111311)

作者单位:300211 天津医科大学第二医院(李永健现在天津第一中心医院心脏中心工作)

作者简介:李永健(1977-),女(汉族),天津市人,医学硕士,医师。

BNP 可作为慢性充血性心力衰竭(心衰)诊断及预后判定的神经内分泌标志物^[1],但有关二者上述应用价值的比较研究尚少见。本研究拟通过测定冠心病心衰患者血浆 N-末端脑钠素原(NT-ProBNP)和 ANP 水平,随访至 14 个月,比较 NT-ProBNP 和 ANP 对心衰患者的诊断及预后判定价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象和选择标准

1.1.1 患者入选条件:冠心病心衰和无心衰患者必

须可坚持门诊及电话随访,依从性良好。

1.1.1.1 冠心病心衰组:2002 年 9 月—2003 年 2 月入住天津医科大学第二医院心脏科的冠心病心衰患者 58 例,其中男 40 例,女 18 例;平均年龄为(73.0±8.9)岁。由至少 2 名心脏病专家根据病史、临床表现、心电图、超声心动(或冠状动脉造影)及 Framingham 心衰评分系统^[2]综合诊断,确诊为冠心病心衰,心功能按美国纽约心脏病学会(NYHA)分级标准分为 I~IV 级,其中 I 级(心衰 I 组)20 例,II 级(心衰 II 组)20 例,IV 级(心衰 IV 组)18 例。

1.1.1.2 冠心病无心衰组:连续选择同期住院的冠心病无心衰患者 13 例,其中男 7 例,女 6 例;平均年龄(63.0±8.3)岁。患者由上述同样方法确诊为无心衰冠心病。

1.1.2 患者排除标准:①风湿性心脏病、心肌病等其他心脏疾病患者;②未经控制的高血压患者,其收缩压≥160 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压≥100 mm Hg;③心脏超声发现有左心室肥厚者;④1 个月内急性心肌梗死(AMI)患者;⑤3 个月内进行心脏移植术、血管重建术、心脏起搏器安装术患者;⑥合并严重肝、肾(血肌酐>178 μmol/L)、肺疾病者;⑦恶性肿瘤、自身免疫性疾病等。

1.1.3 正常人组:同期查体的健康者 30 例,其中男 16 例,女 14 例;平均年龄(66.5±8.8)岁。

1.1.4 各组患者一般资料经统计学处理差异无显著性(P 均>0.05),具有可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 血浆 NT-ProBNP 及 ANP 测定:心衰组和无心衰组于入院后第 5~7 d、正常组于体检日各采血 5 ml,注入含乙二胺四乙酸二钠(EDTA·Na₂)及抑肽酶的试管内,于 1 h 内离心,取血浆,-80℃冻存。NT-ProBNP 用酶联免疫吸附法测定,试剂盒由 BIOMEDICA 公司提供。ANP 用放射免疫法测定,试剂由北方生物技术研究所提供。

1.2.2 心脏超声检查:于抽血当日行超声检查,测量左心房直径(LAD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD),用改良 Simpson 法测量左心室射血分数(LVEF)。

1.2.3 随访:心衰组和无心衰组患者出院后,每个月随访 1 次,测量血压、心率、心电图,记录病情变化及服药情况,随访中由接诊医生主要根据病史、临床经过、心电图确定是否为心源性死亡。心源性猝死定义为死亡前无任何征兆,发生症状至死亡时间少于 1 h;进行性泵衰竭死亡定义为死亡前有心衰恶化的

症状和体征。

1.3 统计学方法:计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验、方差分析及相关性分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料比较:Chi-Square 检验显示,正常组、无心衰组和心衰组间性别、年龄、伴发病、服药情况差异均无显著性。心衰 I、II、IV 亚组与无心衰组间性别、年龄、伴发病差异亦均无显著性,但 4 组间药物分布差异有显著性($P<0.05$)。正常组与无心衰组和心衰 I、II、IV 亚组间性别差异无显著性,但年龄差异有显著性($P=0.001$),与其他各组相比,心衰 IV 组年龄偏高。

2.2 各组血浆 ANP 和 NT-ProBNP 比较见表 1。

表 1 各组血浆 ANP 和 NT-ProBNP 浓度比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of plasma ANP and NT-ProBNP concentrations among all the groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	ANP(μg/L)	NT-ProBNP(pmol/L)
正常组	30	0.13±0.03	79.34±10.40
无心衰组	13	0.13±0.03	80.96±14.60
心衰 I 组	20	0.22±0.14* [#]	200.60±113.76* [#]
心衰 II 组	20	0.20±0.08* [#]	231.67±131.42* [#]
心衰 IV 组	18	0.28±0.16* [#] △	396.88±167.35* [#] △△

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与无心衰组比较;[#] $P<0.05$;与心衰 I 组比较;△ $P<0.05$;与心衰 II 组比较;△△ $P<0.05$

2.3 心衰组与无心衰组心脏超声检查左心室功能参数比较见表 2。

表 2 心衰组与无心衰组左心室功能参数比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparisons of left ventricular functional parameters in echocardiogram between heart failure and no heart failure groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	LAD(mm)	LVESD(mm)	LVEDD(mm)	LVEF
心衰组	58	38.75±6.75* [#]	48.45±9.19* [#]	57.38±8.42* [#]	0.41±0.09* [#]
无心衰组	13	32.49±6.43	37.88±6.24	48.84±5.43	0.62±0.09

注:与无心衰组比较,* $P<0.01$

2.4 血浆 NT-ProBNP 和 ANP 对冠心病心衰的诊断价值见表 3。似然比越高诊断的可靠性越高,如似然比>10 可基本确定诊断。

表 3 NT-ProBNP 和 ANP 在本研究人群中诊断心衰的敏感性、特异性及似然比

Table 3 NT-ProBNP and ANP's diagnostic sensitivity, specificity and likelihood ratio in this study

指标	截点值	敏感性 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	似然比
NT-ProBNP	101.00	94.38	96.67	98.21	90.63	28.48
ANP	0.14	75.86	83.33	89.80	64.10	4.55

2.5 相关性比较:血浆 NT-ProBNP 与 ANP 呈显著正相关($r=0.70, P<0.01$),与心脏超声检查左心室功能参数 LAD、LVESD、LVEF 均有显著性相关($r_1=0.42, P<0.01; r_2=0.36, P<0.01; r_3=-0.53, P<0.01$)。ANP 亦与 LAD、LVESD、LVEF 均有显著性相关($r_1=0.41, P<0.01; r_2=0.45, P<0.01; r_3=-0.51, P<0.01$)。

2.6 随访结果:71 例患者随访时间为 8~14 个月,平均(11.35±1.69)个月。期间心衰组失访 2 例,占 3.4%;心源性死亡 10 例,占 17.2%(8 例患者在急性症状开始的 1 h 内死亡,另 2 例患者心衰症状进行性加重死亡)。无心衰组无失访及死亡。心衰组死亡者与同期该组存活者相比,血浆 NT-ProBNP、ANP 浓度差异无显著性(表 4)。

表 4 心衰组死亡与存活者血浆 NT-ProBNP 和 ANP 比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of plasma NT-ProBNP and ANP concentration between dead and survival patients($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	NT-ProBNP(pmol/L)	ANP(μ g/L)
死亡者	10	301.58±171.31	0.22±0.11
存活者	46	266.11±165.98	0.23±0.14

3 讨论

人类心脏初始分泌的 BNP 是一种由 132 个氨基酸残基组成的脑钠素前体(preProBNP),去除信号肽后转变为脑钠素原(Pro-BNP),并随后分解为 NT-ProBNP^[3]和活性脑钠素。相同条件下,血浆 NT-ProBNP 浓度比 BNP 更高,且更稳定,因而更适于临床检测^[4]。心衰的诊断至今仍令许多临床医生感到困惑,这主要是因为心衰的临床表现并不特异,且其症状与心功能状况和心衰预后相关性并不强。目前心衰多根据患者的症状和体征综合诊断,其准确率仅为 59%^[1]。临床上急需一种简便的检查手段为心衰提供准确的诊断和预后判断。本研究结果表明:NT-ProBNP 可以较准确地识别冠心病心衰,并且可以反映其严重程度,心功能愈差,血浆 NT-ProBNP 水平愈高。NT-ProBNP 对于冠心病心衰的诊断有很高的敏感性、特异性和似然比;而 ANP 未显示出相似的优点,该结果可能与 ANP 和 NT-ProBNP 的分泌机制不同有关。Sagnella^[1]研究显示:ANP 由心房肌细胞分泌,直接反映心房压力变化,间接反映心室压力;而 NT-ProBNP 主要由心室肌细胞分泌,可直接反映心室压力。另外,冠心病心衰主要由心肌丧失及间质异常所致,主要累

及心室,表现为心室收缩和(或)舒张功能下降,左心室舒张末压升高^[5]。所以,NT-ProBNP 在冠心病心衰的诊断中可能较 ANP 更为优越。

舒张性心衰(diastolic heart failure, DHF)是指在心室收缩功能正常的情况下,心室松弛性和顺应性减低,心室充盈量减少、充盈压升高,从而导致肺循环和体循环淤血的综合征。在慢性心衰中,大约 1/3 的患者表现为单纯性 DHF,且 DHF 往往发生于收缩性心衰(systolic heart failure, SHF)之前。早期检出和积极防治 DHF 有可能减少晚期混合性心衰的发病率。与 SHF 相比,目前有关 DHF 的诊断和治疗尚无统一的标准^[6]。临床通常采用脉冲多普勒记录的二尖瓣和肺静脉血流频谱来估测左心室舒张功能,但这些指标只能反映左心室充盈的变化,且受到多种血流动力学因素的影响。心导管检查虽可较准确判断左心室舒张功能,但因其有创,难以被患者普遍接受。目前尚无一个公认的诊断 DHF 的实验室指标^[7]。本研究结果表明:对于怀疑冠心病心衰的患者,无论其左心室收缩功能是否正常,若血浆 NT-ProBNP 高于 101 pmol/L,结合 Framingham 标准均可诊断心衰。因而本结果支持 NT-ProBNP 可作为诊断标准之一参与 DHF 的诊断。

如何判定心衰预后并进行危险分层一直是心衰研究的热点^[8]。有研究显示,血浆 BNP 和 ANP 水平与心衰患者心源性死亡密切相关^[9]。本研究结果提示,在(11.35±1.69)个月的随访中,心衰患者血浆 NT-ProBNP 和 ANP 浓度与心源性死亡无关。该结果与国外同类研究结果不同,分析其原因可能为:心衰死亡方式主要有猝死和进行性泵衰竭两种。猝死与心室电不稳定性有关,心功能较好的心衰患者往往容易发生猝死;而 NT-ProBNP、ANP 分别反映心室壁和心房壁应力变化,主要与心功能状况有关。本组随访患者共有 10 例死亡,其中猝死 8 例,这可能是导致心衰死亡组与存活组血浆 BNP、ANP 无差异的原因。Berger 等^[10]研究了 452 例心衰患者血浆 BNP 水平对心源性猝死的预测价值,结果发现,猝死患者的血浆 BNP 水平较存活者更高,但该研究人群的 LVEF 在 0.20 左右,排除了那些 LVEF 较高却发生心源性猝死心衰患者血浆 BNP 水平可能较低的影响,从而得出 BNP 可预测心衰心源性猝死的结果,但其结果不能说明 BNP 能在更广的 LVEF 范围内预测心衰患者心源性猝死。另外,本研究样本例数偏少,随访时间仅 11 个月左右,故研究结果尚需更大样本、更长时间的随访来加以验证。

综上所述,与 ANP 相比,NT-ProBNP 在冠心病心衰患者诊断中具有更高的敏感性和特异性。NT-ProBNP 可用于临床协助冠心病心衰的诊断,NT-ProBNP、ANP 对心衰患者预后的预测价值尚需进一步研究。

参考文献:

- 1 Sagnella G A. Measurement and significance of circulating natriuretic peptide in cardiovascular disease [J]. Clin Sci, 1998, 95: 519-529.
- 2 Richard W T, Chridtopher M F, Timothy G Y, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations [J]. Lancet, 2000, 355: 1126-1130.
- 3 Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (ANP, BNP, and related peptides) in clinical practice; the need for a new generation of immunoassay methods [J]. Clin Chem, 2000, 46: 1529-1534.
- 4 Wijbenga J A M, Balk A H M M, Boomsma E, et al. Cardiac peptides differ in their response to exercise; implications for patients with heart failure in clinical practice [J]. Eur Heart J,

- 1999, 20: 1424-1428.
- 5 Horio T, Shimada K, Kohno M, et al. Serial changes in atrial and brain natriuretic peptides in patients with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty [J]. Am Heart J, 1993, 126: 293-299.
- 6 Vasan R S, Levy D. Defining diastolic heart failure; a call for standardized diagnostic criteria [J]. Circulation, 2000, 101: 2118-2121.
- 7 European Study Group on Diastolic Heart Failure. Working group report; how to diagnose heart failure [J]? Eur Heart J, 1998, 19: 990-1003.
- 8 尹力, 李广平, 李健, 等. 急性心肌梗死死亡及再梗死相关因素的分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 465-468.
- 9 Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with a symptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction [J]. Eur Heart J, 1999, 20: 1799-1807.
- 10 Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure [J]. Circulation, 2002, 105: 2392-2397.

(收稿日期: 2005-03-11 修回日期: 2005-04-28)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

老年急性重症胆管炎合并糖尿病围手术期的处理

陈有钧 胡永兴 傅祥明

【关键词】 老年; 胆管炎, 重症, 急性; 糖尿病; 围手术期

老年急性重症胆管炎 (ACST) 是临床外科的高危病症, 合并糖尿病时体内胰岛素绝对或相对不足, 可引起糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等多方面代谢失调, 在围手术期处理上有其特殊性。对我院 1995 年 1 月—2004 年 12 月收治的 52 例 60 岁以上 ACST 合并糖尿病患者围手术期处理情况分析如下。

1 临床资料

1.1 病例: 男 20 例, 女 32 例; 年龄 60~89 岁, 平均 71 岁; 均为 2 型糖尿病, 入院前确诊者 38 例, 入院后确诊者 14 例; 血糖 10.2~29.0 mmol/L; 尿酮体检查阳性 15 例; 电解质测定低血钾 21 例, 低血钠 23 例。

1.2 手术时机与方式: 本组患者术前均经积极抗感染、抗休克, 纠正水和电解质失衡, 迅速使血糖降至 13.9 mmol/L 以下, 彻底纠正酮症酸中毒后行手术治疗, 手术方式根据病情遵循胆道减压、解除

梗阻、通畅引流的原则, 选择胆总管切开引流胆囊造瘘术。

1.3 结果: 52 例全部完成手术治疗。切口 I 期愈合 42 例, 切口感染 10 例 (其中切口裂开 2 例); 术后死亡 13 例, 病死率 25%, 其中死于并发急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 4 例, 严重休克败血症 2 例, 多器官功能衰竭 (MOF) 7 例。

2 讨论

2.1 围手术期: ACST 合并糖尿病在治疗中主要是不失时机地解除胆道梗阻, 引流出脓性胆汁, 以阻断大量细菌和毒素反流入血; 对合并酮症酸中毒者, 必须在短时间内控制酮体和血糖, 这关系到 ACST 手术治疗的成败。

2.2 术前准备: ACST 可使患者原有的糖尿病加重, 在应激情况下会出现酮症酸中毒及高渗性昏迷等危象, 因此术前应检查心、肺、肾功能, 测血糖、尿糖、尿酮体、心电图、电解质, 必要时查血气分析, 根据病情轻重缓急进行处理。

2.3 术中处理: 麻醉方式选择硬膜外麻醉, 对血糖的影响较小, 应尽量缩短手术时间; 部分病情危重、循环功能不稳定患

者可采用全麻, 但应注意低血糖的发生。术中血糖控制在 (11.0 ± 2.8) mmol/L 为宜。

2.4 术后处理: ACST 常呈高代谢状态, 能量消耗增多, 分解代谢旺盛, 因此, 除血糖控制相对稳定外, 全面的营养支持对减少该类患者并发症的发生及早期康复十分重要, 术后应补充足够的葡萄糖和蛋白质。进食后以皮下注射胰岛素控制血糖, 逐渐过渡到口服降糖药控制血糖, 使患者平安渡过围手术期。

2.5 抗感染治疗: ACST 常为混合性感染, 由于糖尿病患者的抗感染能力降低, 所以抗生素要较普通患者提高一个档次, 同时重视胆汁细菌培养及药物敏感 (药敏) 试验, 根据药敏结果选择适当抗生素。我们一般选用第三代头孢菌素和甲硝唑联用。抗生素只有在血糖得到满意控制后才能发挥应有的作用, 单纯应用抗生素而忽视对血糖的控制, 常难以使感染得到有效的控制。

(收稿日期: 2005-04-02)

(本文编辑: 李银平)

基金项目: 福建省尤溪县科技计划项目 (2003-12-15)

作者单位: 365100 福建省尤溪县医院 外二科