

· 临床研究 ·

危重病患者早期血浆 NT-proBNP 水平与疾病严重程度及预后的研究

吴海荣, 关云艳

(南京中医药大学无锡附属医院 ICU, 江苏无锡 214001)

摘要:目的 探讨危重病患者血浆 N-末端前体脑钠肽(NT-proBNP)表达对其对预后的影响。方法 对 46 例入住该院 ICU 的危重病患者,于入科第 1 天检测血浆中 NT-proBNP 水平,并行 APACHE II 评分,根据 28 d 存活情况,分为生存组和死亡组。根据不同 APACHE II 评分分值,分为小于 15 分、15~25 分、>25 分组。结果 APACHE II 评分 15~25 分组 NT-proBNP 水平明显高于小于 15 分组($P<0.05$), >25 分组 NT-proBNP 水平明显高于 15~25 分组($P<0.05$);NT-proBNP 水平与 APACHE II 评分显著相关($r=0.658, P<0.01$);与生存组比较,死亡组血浆 NT-proBNP、APACHE II 评分均显著升高($P<0.05$)。结论 早期 NT-proBNP 水平升高,可提示危重病患者预后不良,对判断预后具有一定价值。

关键词:危重病;利钠肽;脑;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.26.025

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)26-2742-02

Study on relationship between plasma NT-proBNP level with disease severity and prognosis in critical patients

Wu Hairong, Guan Yunyan

(ICU, Affiliated Wuxi Hospital, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu 214001, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide(NT-proBNP) level on the prognosis in the critical patients. **Methods** 46 critical patients admitted to intensive care unit(ICU) in our hospital were detected the NT-proBNP level on 1 d and performed the acute physiology and chronic health evaluation(APACHE II). According to 28 d survival status, the patients were divided into the survival group and the death group. According to the APACHE II scores, the patients were divided into three groups: <15, 15-25 and >25 points. **Results** The NT-proBNP level in the 15-25 points groups was significantly higher than that in the <15 points group($P<0.05$), and the NT-proBNP level in the >25 group was significantly higher than that in the 15-25 points group($P<0.05$). The plasma NT-proBNP level was significantly correlated with APACHE II scores in the critical patients($r=0.658, P<0.01$). Compared with the survival group, the plasma NT-proBNP levels and APACHE II scores in the death group were significantly increased($P<0.05$). **Conclusion** The early increase of plasma NT-proBNP level implies the poor prognosis in the critical patients, which has certain value to judge prognosis.

Key words: critical illness; natriuretic peptide; brain; prognosis

N-末端前体脑钠肽(NT-proBNP)是一种由心肌细胞分泌含 32 个氨基酸组成的多肽类心脏激素,已被应用于心功能不全及心力衰竭的诊断及预后^[1-2];但 NT-proBNP 水平在早期危重病患者的临床意义国内少有报道,本研究旨在探讨危重病患者血浆 NT-proBNP 早期水平以及对临床预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2010 年 12 月入住本院 ICU 的 46 例危重病患者,男 24 例,女 22 例;年龄(76.69±10.44)岁,心率(102.04±16.17)次/分,MAP(76.78±11.43) mm Hg。其中慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭 7 例,心肺复苏术后 3 例,急性冠状动脉综合征 3 例,脑血管意外伴肺部感染 9 例,支气管哮喘 2 例,严重感染 14 例,失血性休克 3 例,多发伤 4 例,糖尿病性酮症酸中毒 1 例。排除标准:急慢性肾衰竭、接受肾脏替代治疗、合并肿瘤或自身免疫性疾病、急性心力衰竭、肺栓塞、妊娠期和哺乳期妇女、吸毒、有骨髓或肺移植史。根据 28 d 存活情况,将其分为生存组和死亡组,各 23 例。生存组男 13 例,女 10 例;死亡组男 11 例,女 12 例,两组患者的年龄、心率、MAP 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 入科后立即用肝素抗凝管抽取静脉血 3 mL,采用罗氏检测仪 cobas h 232 Cardiac System 检测血浆

NT-proBNP 水平,检测方法严格完全按照罗氏公司诊断说明书进行,检测范围为 60~3 000 pg/mL。

1.2.2 观察指标 入科第 1 天内进行 3 次 APACHE II 评分,以评分最差的 1 次作为患者分数,根据 APACHE II 评分分为:<15 分组、15~25 分组、>25 分组,比较 3 组患者血浆 NT-proBNP 水平;并对 28 d 存活情况进行统计。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 年龄(岁) | 心率(次/分) | MAP(mm Hg) |
|-----|----|-------------|--------------|-------------|
| 生存组 | 23 | 76.08±11.71 | 99.52±16.43 | 79.22±10.99 |
| 死亡组 | 23 | 77.30±9.21 | 104.56±15.86 | 74.35±11.59 |
| 合计 | 46 | 76.69±10.44 | 102.04±16.17 | 76.78±11.43 |

1.3 统计学处理 应用 STATA8.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析和 *t* 检验;计数资料进行 χ^2 检验,血浆 NT-proBNP 与 APACHE II 评分采用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血浆 NT-proBNP 及 APACHE II 评分比较 生存组血浆 NT-proBNP 水平、APACHE II 评分均低于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 APACHE II 评分与血浆 NT-proBNP 变化 APACHE II 评分 15~25 分组血浆 NT-proBNP 明显高于小于 15 分组 ($P<0.05$), >25 分组明显高于 15~25 分组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者血浆 NT-proBNP 及 APACHE II 评分比较

| 组别 | n | NT-proBNP(pg/mL) | APACHE II 评分(分) |
|-----|----|------------------|-----------------|
| 生存组 | 23 | 1073.30±677.38* | 14.96±6.19* |
| 死亡组 | 23 | 1529.87±721.22 | 19.21±7.16 |

*: $P<0.05$, 与死亡组比较。

表 3 APACHE II 评分分值与血浆 NT-proBNP 变化

| 组别 | n | NT-proBNP(pg/mL) |
|----------|----|------------------|
| <15 分组 | 20 | 911.30±412.35 |
| 15~25 分组 | 18 | 1352.28±581.19# |
| >25 分组 | 8 | 2163.25±920.39* |

#: $P<0.05$, 与小于 15 分组比较; *: $P<0.05$, 与 15~25 分组比较。

2.3 血浆 NT-proBNP 与 APACHE II 评分相关性分析 危重病患者随着 APACHE II 评分增加, 血浆 NT-proBNP 明显升高。血浆 NT-proBNP 与 APACHE II 评分明显正相关 ($r=0.658, P<0.01$)。

3 讨 论

有研究表明, 在急症危重病患者中, 约 1/3 的患者存在不同程度或形式的心功能不全^[3]; Charpentier 等^[4]通过超声心动图检查发现, 44% 的严重感染或感染性休克患者可出现心肌收缩功能不全表现, 其特征是可逆的心室扩张、收缩功能减退、对扩容治疗及儿茶酚胺反应减退。严重感染及感染性休克患者合并心肌功能障碍, 其明显影响预后^[5-7]。

NT-proBNP 主要存在于人类心室肌细胞中, 当心室肌细胞被牵张或室壁张力增大时, NT-proBNP 会迅速释放, 可作为是否存在心功能不全的筛选工具。血浆 NT-proBNP 可以作为危重病患者独立预测心脏功能的指标^[8-9], 血浆 NT-proBNP 升高, 死亡率明显增加^[10-11]。Kotaniidou 等^[12]对非心源性的危重病患者研究中发现, NT-proBNP 升高明显, 且死亡组在入科时、入科第 1 天、入科第 2 天 NT-proBNP 均明显高于生存组, NT-proBNP 与 APACHE II 评分基本一致, 可作为独立判断危重病患者预后的一个指标。

本研究也发现入科时年龄、心率、MAP 无明显差异的两组患者, 生存组早期 NT-proBNP 水平、APACHE II 评分均明显低于死亡组。本研究认为, 一方面由于严重感染、大手术、创伤等早期强烈应激, 全身炎症反应和抗炎性反应(SIRS/CARS)失衡, NT-proBNP 表达可能与促炎症因子过度释放有关; 另一方面, 内环境紊乱, 血流动力学不稳定, 心脏前、后负荷波动幅度大, 心肌血液供应受阻, 加重心功能不全。有细胞及动物实验表明, 促炎因子可促进 NT-proBNP 的表达及分泌^[13]。Rudiger 等^[14]对比了急性心功能不全及感染中毒性休克和重度败血症患者发现, NT-proBNP 水平不仅与心功能不全有关, 可能还与感染产生的炎症反应相关。NT-proBNP 值可用于来诊断或者鉴别重度感染患者^[15]。

APACHE II 评分作为目前国际上广泛使用对疾病的危重

程度进行评估的方法, 反映了机体的应激状态及脏器功能。APACHE II 评分的早期改善, 很大程度上体现了患者预后。本研究发现, 随着 APACHE II 评分升高, 血浆 NT-proBNP 水平明显升高, APACHE II 评分 15~25 分组血浆 NT-proBNP 水平明显高于小于 15 分组 ($P<0.05$), >25 分组明显高于 15~25 分组 ($P<0.05$)。血浆 NT-proBNP 水平与 APACHE II 评分明显正相关, 可见早期血浆 NT-proBNP 水平升高一定程度上体现了患者病情严重程度及应激水平, 反映了机体脏器功能, 提示危重病患者预后不良。血浆 NT-proBNP 值和 APACHE II 评分可作为重症患者短期生存状态的预测因子^[15]。

综上所述, 血浆 NT-proBNP 水平可用于早期评价危重病患者严重程度, 对判断患者预后具有一定的临床价值, 从而有助于指导早期干预治疗, 改善预后。

参考文献:

- [1] Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing: a window into the diagnosis and prognosis of heart failure[J]. Cleve Clin J Med, 2006, 73(2): 149-157.
- [2] 杨旭峰, 费爱华, 潘曙明. N 末端脑钠肽前体与左心室射血分数联合试验在急性呼吸困难快速诊断中的应用[J]. 中国综合临床, 2010, 26(9): 933-937.
- [3] 梅冰, 霍正禄, 何青青, 等. 血浆 B 型钠尿肽对急诊监护室患者心功能不全的诊断意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(3): 287-290.
- [4] Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis[J]. Crit Care Med, 2004, 32(3): 660-665.
- [5] Balija TM, Lowry SF. Lipopolysaccharide and sepsis-associated myocardial dysfunction[J]. Curr Opin Infect Dis, 2011, 24(3): 248-253.
- [6] Fernandes CJ, Akamine N, Knobel E. Myocardial depression in sepsis[J]. Shock, 2008, 30 Suppl 1: 14-17.
- [7] Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock[J]. Curr Opin Crit Care, 2009, 15(5): 392-397.
- [8] Hartemink KJ, Twisk JW, Groeneveld AB. High circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with greater systolic cardiac dysfunction and nonresponsiveness to fluids in septic vs nonseptic critically ill patients [J]. J Crit Care, 2011, 26(1): 108. e1-8.
- [9] 滕玲, 徐颖鹤, 郑贞苍, 等. 不同程度脓毒血症患者血浆 BNP 水平的变化及其临床意义[J]. 中国医师杂志, 2011, 13(2): 184-187.
- [10] Wang F, Pan W, Pan S, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein to predict ICU mortality in unselected medical ICU patients: a prospective, observational study[J]. Crit Care, 2011, 15(1): R42.
- [11] Januzzi JL, Morss A, Tung R, et al. Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill patients with shock in the intensive care unit: a prospective (下转第 2748 页)

参考文献:

- [1] 孙天胜. 甲基泼尼松龙对急性脊髓损伤的治疗效果与存在的问题[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2005, 15(7): 389-391.
- [2] Sirén AL, Fasshauer T, Bartels C, et al. Therapeutic potential of erythropoietin and its structural or functional variants in the nervous system[J]. *Neurotherapeutics*, 2009, 6(1): 108-127.
- [3] Kwon BK, Okon E, Hillyer J, et al. A systematic review of non-invasive pharmacologic neuroprotective treatments for acute spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(8): 1545-1588.
- [4] Moon YJ, Lee JY, Oh MS, et al. Inhibition of inflammation and oxidative stress by *Angelica dahuricae* radix extract decreases apoptotic cell death and improves functional recovery after spinal cord injury[J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(1): 243-256.
- [5] Kilic E, Kilic U, Soliz J, et al. Brain-derived erythropoietin protects from focal cerebral ischemia by dual activation of ERK-1/-2 and Akt pathways[J]. *FASEB J*, 2005, 19(14): 20-68.
- [6] Spandou E, Soubasi V, Papoutsopoulou S, et al. Erythropoietin prevents hypoxia/ischemia-induced DNA fragmentation in an experimental model of perinatal asphyxia[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 366(1): 24-28.
- [7] Kap tanoglu E, Solaroglu I, Okutan O, et al. Erythropoietin exerts neuroprotection after acute spinal cord injury in rats; effect on lipid peroxidation and early ultrastructural findings[J]. *Neurosurg Rev*, 2004, 27(2): 113-120.
- [8] Cetin A, Nas K, Büyükbayram H, et al. The effects of systemically administered methylprednisolone and recombinant human erythropoietin after acute spinal cord compressive injury in rats[J]. *Eur Spine J*, 2006, 15(10): 1539-1544.
- [9] Kontogeorgakos VA, Voulgaris S, Korompilias AV, et al. The efficacy of erythropoietin on acute spinal cord injury. An experimental study on a rat model[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2009, 129(2): 189-194.
- [10] Kim MS, Seo YK, Park HJ, et al. The neuroprotective effect of recombinant human erythropoietin via an anti-apoptotic mechanism on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats[J]. *Korean J Pediatr*, 2010, 53(10): 898-908.
- [11] Warren JS, Zhao Y, Yung R, et al. Recombinant human erythropoietin suppresses endothelial cell apoptosis and reduces the ratio of Bax to Bcl-2 proteins in the aortas of apolipoprotein E-deficient mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(4): 424-433.
- [12] Ghezzi P, Brines M. Erythropoietin as an anti-apoptotic, tissue-protective cytokine[J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11 Suppl 1: S37-44.
- [13] Won YJ, Yoo JY, Lee JH, et al. Erythropoietin is neuroprotective on GABAergic neurons against kainic acid-excitotoxicity in the rat spinal cell cultures[J]. *Brain Res*, 2007, 1154(18): 31-39.
- [14] Okutan O, Solaroglu I, Beskonakli E, et al. Recombinant human erythropoietin decreases myeloperoxidase and caspase-3 activity and improves early functional results after spinal cord injury in rats[J]. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(4): 364-368.
- [15] Vitellaro-Zuccarello L, Mazzetti S, Madaschi L, et al. Chronic erythropoietin-mediated effects on the expression of astrocyte markers in a rat model of contusive spinal cord injury[J]. *Neuroscience*, 2008, 151(2): 452-466.
- [16] Fumagalli F, Madaschi L, Brenna P, et al. Single exposure to erythropoietin modulates Nerve Growth Factor expression in the spinal cord following traumatic injury; comparison with methylprednisolone[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 578(1): 19-27.
- [17] Mann C, Lee JH, Liu J, et al. Delayed treatment of spinal cord injury with erythropoietin or darbepoetin—a lack of neuroprotective efficacy in a contusion model of cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2008, 211(1): 34-40.
- (收稿日期: 2012-02-09 修回日期: 2012-05-19)
- (上接第 2743 页)
- cohort study[J]. *Crit Care*, 2006, 10(1): R37.
- [12] Kotanidou A, Karsaliakos P, Tzanela M, et al. Prognostic importance of increased plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in a large noncardiac, general intensive care unit population[J]. *Shock*, 2009, 31(4): 342-347.
- [13] Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 36(4): 505-513.
- [14] Rudiger A, Gasser S, Fischler M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(8): 2140-2144.
- [15] 李召辉, 肖军, 李金泽, 等. 血浆 N 末端 B 型钠尿肽前体对重症患者预后的预测价值研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(3): 179-182.
- (收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-04-22)