

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.07.016

急性脑出血患者血浆 N 端脑钠肽前体、和肽素的检测及其临床意义*

杨永凯,张帆[△],薛少华,何祥中,高伟,刘盾,周晓辉
(福建医科大学附属福州市第一医院神经外科,福州 350009)

[摘要] **目的** 探讨急性脑出血患者血浆 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)及和肽素与病情严重程度及脑出血量之间的关系。**方法** 选取该院 2011 年 12 月至 2013 年 6 月期间诊断为急性脑出血患者 109 例(脑出血组)和同期体检的健康者 32 例(对照组),对脑出血组患者和对照组健康者血浆 NT-proBNP、和肽素水平与格拉斯哥昏迷评分(GCS)进行比较。**结果** 脑出血组血浆 NT-proBNP 及和肽素水平明显高于对照组,随病情严重程度及出血量增加呈显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血浆 NT-proBNP、和肽素水平与脑出血量呈正相关($r = 0.63, r = 0.58, P < 0.01$),与 GCS 呈负相关($r = -0.52, r = -0.46, P < 0.01$)。**结论** 血浆 NT-proBNP、和肽素水平和急性脑出血关系密切,能反映急性脑出血患者病情严重程度。

[关键词] 急性脑出血;N 端脑钠肽前体;和肽素;GCS 评分;脑出血量**[中图分类号]** R681**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)07-0910-03

Clinical significance and the expression of NT-proBNP and copeptin in patients with acute cerebral hemorrhage*

Yang Yongkai, Zhang Fan[△], Xue Shaohua, He Xiangzhong, Gao Wei, Liu Dun, Zhou Xiaohui

(Department of Neurosurgery, the First Hospital of Fuzhou City Affiliated Fujian

Medical University, Fuzhou, Fujian 350009, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship of plasma concentration of NT-proBNP, copeptin and glasgow coma scale(GCS) scores, hematoma volumes in patients with acute cerebral hemorrhage. **Methods** 109 patients with acute cerebral hemorrhage(the cerebral hemorrhage group) and 32 healthy individuals (the control group) admitted in our hospital from December 2011 to June 2013 were selected and detected for plasma NT-proBNP and copeptin. The levels of NT-proBNP, copeptin, glasgow coma scale(GCS) scores and hematoma volumes were compared between the two groups. **Results** The levels of plasma NT-proBNP and copeptin in the cerebral hemorrhage group were significantly higher than that in control group($P < 0.05$). The levels of plasma NT-proBNP and copeptin were significantly increased with the severity and the hematoma volume of the acute cerebral hemorrhage. The levels of NT-proBNP and copeptin are positively correlated with hematoma volumes($r = 0.63, r = 0.58, P < 0.01$) and negatively correlated with Glasgow Coma Scale(GCS) scores($r = -0.52, r = -0.46, P < 0.01$). **Conclusion** The levels of NT-proBNP and copeptin are positively correlated with hematoma volumes and negatively correlated with glasgow coma scale(GCS) scores. They are important clinical parameters to reflect the severity and hematoma volumes of the acute cerebral hemorrhage.

[Key words] acute cerebral hemorrhage; amino-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP); copeptin; glasgow coma scale(GCS); hematoma volumes

急性脑出血是神经外科的常见病,给患者的日常生活带来了严重影响,也给其家庭及社会带来了巨大的负担,因此,需要寻找与脑出血的发生、发展及预后密切联系的血液生化指标。随着神经内分泌研究的进展,文献报道脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)与急性脑梗死^[1]、急性脑出血^[2-3]的发生、发展及预后密切相关,和肽素水平在急性脑梗死^[4-6]、急性脑出血^[7-8]中也明显升高。本研究通过联合检测急性脑出血患者的 N 端脑钠肽前体(amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、和肽素水平,探讨其水平变化在急性脑出血中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 12 月至 2013 年 6 月期间本院神经外科收治的 109 例急性脑出血(发病在 24 h 之内)住院患者为研究对象,其中,男 64 例,女 45 例,年龄(68 ± 9)岁。经头颅 CT 或 MR 平扫检查证实为急性脑出血,并排除合并心功能衰竭、心肌炎、严重肝肾疾病、恶性肿瘤、呼吸系统疾病、严重感染等病史者。依据格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale,

GCS)将患者分为轻型组 39 例、中型组 44 例及重型组 26 例;所有入选患者又按颅内出血量的多少分为大量出血组 24 例、中量出血组 49 例及少量出血组 36 例。同时选择本院健康体检者 32 例作对照组,其中,男 19 例,女 13 例,年龄(56 ± 8)岁。各组年龄、性别、吸烟史及合并疾病情况等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

1.2 观察指标 (1)血浆 NT-proBNP 及和肽素测定。(2)入院时对患者依据 GCS 来判断患者病情的轻重,GCS 评分 13~15 分为轻型;9~12 分为中型;3~8 分为重型。(3)脑出血量测定:按公式^[9]:出血体积(mL) = $1/2(A \times B \times C)$ 计算,A、B、C 分别代表血肿的 3 个方向的直径,依据出血量小于 10 mL 为少量出血;10~30 mL 为中量出血;大于 30 mL 为大量出血。

1.3 标本采集与检测 急性脑出血患者于入院第 2 天清晨,健康体检者于体检当日清晨采集空腹静脉血 3 mL,离心分离后于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待测。严格按 ELISA 方法操作步骤测定血浆 NT-proBNP、和肽素水平,试剂盒分别由美国 Biomedica 和 RD 公司提供。

* 基金项目:福州市科技计划基金资助项目(2012-S-154-5)。 作者简介:杨永凯(1977-),主治医师,硕士,主要从事神经外科疾病的研究。
[△] 通讯作者, Tel:13706951080; E-mail: zhangfan0591@sina.com。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理和分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间分析采用 LSD-*t* 检验, 相关性分析采用 Pearson 法, $\alpha=0.05$ (双侧) 为检验水准, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 各组受检者临床资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别 (男/女)	吸烟 (<i>n</i>)	高血压 (<i>n</i>)	糖尿病 (<i>n</i>)
对照组	32	56±8	19/13	11	7	7
轻型组	39	69±7	21/18	10	6	6
中型组	44	67±7	27/17	13	8	7
重型组	26	69±6	14/12	7	6	6

2 结 果

2.1 病情严重程度与 NT-proBNP、和肽素水平及脑出血量的关系 对照组 NT-proBNP、和肽素水平及出血量明显低于脑出血组(轻型、中型、重型), 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 脑出血轻型组、中型组、重型组组间比较, 中型组、重型组 NT-

proBNP、和肽素水平及出血量明显高于轻型组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 中型组、重型组组间 NT-proBNP、和肽素水平及出血量比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。故血浆 NT-proBNP、和肽素水平及出血量随脑出血患者病情严重程度增加呈显著升高。

2.2 脑出血量与 NT-proBNP、和肽素水平及 GCS 评分的关系 脑出血组各组 NT-proBNP 和和肽素水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 脑出血少量出血组、中量出血组、大量出血组组间比较, 中量出血组、大量出血组 NT-proBNP 和和肽素水平明显高于少量出血组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 中量出血组、大量出血组 NT-proBNP 和和肽素水平之间比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。对于脑出血组内 GCS 评分, 中量出血组、大量出血组明显低于少量出血组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 大量出血组明显低于中量出血组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。故血浆 NT-proBNP 和和肽素水平随脑出血患者出血量增加呈增高趋势, 而 GCS 评分随脑出血患者出血量增加呈降低趋势。

表 2 各组患者 NT-proBNP、和肽素水平及出血量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP(pg/mL)	和肽素 (pmol/L)	出血量 (mL)
对照组	32	68.5±91.4	3.9±1.1	0
轻型组	39	147.3±92.6*	5.3±1.3*	11.8±7.9*
中型组	44	389.8±354.1*△	9.9±2.8*△	32.4±13.1*△
重型组	26	2376.4±1421.3*△☆	18.4±4.4*△☆	54.7±18.4*△☆

*: $P<0.05$, 与对照组比较; △: $P<0.05$, 与轻型组比较; ☆: $P<0.05$, 与中型组比较。

表 3 各组患者 NT-proBNP、和肽素水平及 GCS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP(pg/mL)	和肽素 (pmol/L)	GCS 评分(分)
对照组	32	68.5±91.4	3.9±1.1	15.0
少量出血组	36	163.4±102.9*	6.1±1.7*	13.6±0.7
中量出血组	49	476.9±347.6*△	12.0±4.3*△	8.4±1.3*△
大量出血组	24	2154.1±1514.7*△☆	17.1±5.2*△☆	3.8±0.6*△☆

*: $P<0.05$, 与对照组比较; △: $P<0.05$, 与少量出血组比较; ☆: $P<0.05$, 与中量出血组比较。

2.3 单因素相关分析 NT-proBNP、和肽素水平与脑出血量及 GCS 评分相关性 急性脑出血患者 NT-proBNP、和肽素水平与脑出血量呈正相关 ($P<0.01$), 与 GCS 评分呈负相关 ($P<0.01$), 即脑出血量越多, GCS 评分越低, 血浆 NT-proBNP 和和肽素数值越高。见表 4。

表 4 NT-proBNP 和和肽素与脑出血量及 GCS 评分相关性

项目	脑出血量		GCS 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
NT-proBNP	0.63	<0.01	-0.52	<0.01
和肽素	0.58	<0.01	-0.46	<0.01

3 讨 论

BNP 是一种由 32 个氨基酸残基构成的多肽, 具有对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统的缩血管作用, 抑制纤溶酶原激活物抑制剂, 从而促进排钠、排尿, 以及较强的舒张血管和抗血栓

形成作用。NT-proBNP 的血浆浓度和稳定性比 BNP 更高, 半衰期更长, 能反映体内 BNP 的真实水平^[10], 故更有利于临床检验。

近期国内外的研究结果表明, 急性脑出血患者的血浆 BNP 水平升高, 且与脑损伤的严重程度相关, 检测急性脑出血患者血浆 BNP 水平可作为脑出血患者病情评价和预后评估的良好指标^[11-13]。本研究显示, 脑出血组 NT-proBNP 水平明显高于对照组, NT-proBNP 水平随脑出血患者病情严重程度及出血量增加呈显著升高, 提示 NT-proBNP 水平可反映急性脑出血临床严重程度及血肿量的多少。

和肽素是一种与精氨酸血管加压素 (AVP) 同源且与其等摩尔分泌的稳定糖肽, 与 AVP 相比, 在体内更稳定, 检测手段方便可行, 可用于衡量 AVP 水平^[14-15]。本研究显示, 脑出血组和肽素水平明显高于对照组, 急性脑出血病情程度越严重、脑出血量越多, 血浆和肽素水平越高, 说明和肽素与急性脑出血的发生、发展密切相关, 可反映急性脑出血病情严重程度及出血量的多少。Zweifel 等^[7-8] 研究显示急性脑出血患者的和肽素水平与血肿量呈正相关, 与 GCS 评分呈负相关, 是脑出

血后病死率的独立预测因子。这与作者所做的研究一致,通过检测和肽素水平早期识别急性脑出血高危患者,对急性脑出血患者进行病情评估和预后判断具有重要临床意义。

参考文献

- [1] Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide can be a biological marker to distinguish cardioembolic stroke from other stroke types in acute ischemic stroke[J]. *Int Med*, 2009, 48(5): 259-264.
- [2] Modrego PJ, Boned B, Berlanga JJ, et al. Plasmatic B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in hyperacute stroke as markers of CT-evidence of brain edema[J]. *Int J Med Sci*, 2008, 5(1): 18-23.
- [3] James ML, Blessing R, Phillips-Bute BG, et al. S100B and brain natriuretic peptide predict functional neurological outcome after intracerebral haemorrhage[J]. *Biomarkers*, 2009, 14(6): 388-394.
- [4] Katan M, Nigro N, Fluri F, et al. Stress hormones predict cerebrovascular e-events after transient ischemic attacks [J]. *Neurology*, 2011, 76(6): 563-566.
- [5] Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, et al. Copeptin; a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(6): 799-808.
- [6] Urwyler SA, Schuetz P, Fluri F, et al. Prognostic value of copeptin; one-year outcome in patients with acute stroke [J]. *Stroke*, 2010, 41(7): 1564-1567.
- [7] Zweifel C, Katan M, Schuetz P, et al. Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage [J]. *BMC Neurology*, 2010, 26(10): 1186-1188.
- [8] Dong XQ, Huang M, Yu WH, et al. Change in plasma copeptin level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage[J]. *Peptides*, 2011, 32(2): 253-257.
- [9] 陈礼刚, 孙晓川. 神经外科学教程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 237.
- [10] Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(8): 948-954.
- [11] 张文英, 张翠英, 李莹, 等. 脑出血患者血浆中脑钠尿肽和内皮素关系的研究[J]. *临床荟萃*, 2007, 22(23): 1713-1714.
- [12] 陈娜, 杨琴, 吴兆敏, 等. 脑出血急性期血浆 N 端脑钠肽前体浓度变化与预后的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 29(1): 35-37.
- [13] James ML, Wang H, Venkatraman T, et al. Brain natriuretic peptide improves long-term functional recovery after acute CNS injury in mice[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(1): 217-228.
- [14] Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KC, et al. Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7): 2640-2643.
- [15] Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, et al. Changes in plasma copeptin, the cterminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(10): 3973-3978.

(收稿日期: 2014-10-19 修回日期: 2014-12-19)

(上接第 909 页)

- [5] Rahman KM, Banerjee S, Ail S, et al. 3, 3-Diindolylmethane enhances taxotere-induced apoptosis in hormone-refractory prostate cancer cells through surviving down-regulation[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(10): 4468-4475.
- [6] Minabamide J, Aoyama N, Takada K, et al. Evaluation of docetaxel, CDDP and 5-FU combined therapy as second-line chemotherapy for esophagus caucer[J]. *Gan To Kagaku Ryo-ho*, 2007, 34(1): 49-52.
- [7] 王子平, 孙燕, 张湘茹, 等. 多西他赛治疗晚期乳腺癌的临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(6): 468-470.
- [8] Kegel FS, Rietman BM, Verliefe AR. Reverse osmosis followed by activated carbon filtration for efficient removal of organic micropollutants from river bank filtrate [J]. *Water Sci Technol*, 2010, 61(10): 2603-2610.
- [9] Sze MF, Mckay G. An adsorption diffusion model for removal of para-chlorophenol by activated carbon derived from bituminous coal[J]. *Environ Pollut*, 2010, 158(5): 1669-1674.
- [10] Bu L, Wang K, Zhao QL, et al. Characterization of dissolved organic matter during landfill leachate treatment by sequencing batch reactor, aeration corrosive cell-Fenton, and granular activated carbon in series[J]. *J Hazard Mater*, 2010, 179(1-3): 1096-1105.
- [11] Chen J, Wang L, Yao Q, et al. Drug concentrations in axillary lymph nodes after lymphatic chemotherapy on patients with breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(4): R474-477.
- [12] Magrez A, Kasas S, Salicio V, et al. Cellular toxicity of carbon-based nanomaterials[J]. *Nano Lett*, 2006, 6(6): 1121-1125.
- [13] 范林军, 钟玲, 郭德玉, 等. 纳米炭对乳腺癌腋窝淋巴结示踪效果及安全性的研究[J]. *中华乳腺病杂志*, 2010, 6(4): 47-50.
- [14] 孙明磊, 谢卫红, 王昌美, 等. 平阳霉素-活性炭纳米微粒行口腔癌淋巴化疗的靶向性评价[J]. *华西口腔医学杂志*, 2011, 29(3): 253-263.
- [15] 姚静, 谢大兴, 吴剑宏, 等. 流式细胞术的凋亡检测技术在人胃肠实体瘤药敏试验中的应用[J]. *中华实验外科杂志*, 2007, 24(10): 1204-1206.

(收稿日期: 2014-10-08 修回日期: 2014-12-20)