

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.31.015

重症肺炎致急性呼吸窘迫综合征患者血 NT-proBNP、cTnI 水平的临床观察及其与炎症反应的相关性研究*

王玲玲,李辉煜,肖晓文

(广东省佛山市第二人民医院急诊科 528000)

[摘要] **目的** 本研究通过观察重症肺炎致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血 N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)、肌钙蛋白 I(cTnI)水平及其与 C-反应蛋白(CRP)之间的关系,从而进一步深入探讨 ARDS,尤其是 ARDS 后继发心肌损伤的病理生理过程及临床意义。**方法** 将确诊为重症肺炎致 ARDS 的患者 33 例分为轻度、中度、重度 3 组,收集患者入院时血气分析、CRP、NT-proBNP、cTnI 等相关指标数据,并进行统计学分析。**结果** 重度组 NT-proBNP 水平明显高于轻、中度组($P < 0.01$),中度组 NT-proBNP 水平也较轻度组升高($P < 0.05$);重度组 cTnI 水平与轻、中度组比较明显增高($P < 0.01$),而轻、中度组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);3 组间 CRP 水平也有随着病情加重而逐渐升高,重度组 CRP 水平显著高于轻度组($P < 0.05$);ARDS 患者血 NT-proBNP 水平与 CRP 水平呈显著正相关($P < 0.05$),且与 cTnI 水平呈正相关关系($P < 0.05$)。**结论** ARDS 病程中过度活化的炎症反应很可能直接参与并介导心肌损伤的病理生理过程;联合 NT-proBNP、cTnI 检测对 ARDS 病程早期评价,及早期实施器官功能保护有着重要临床意义。

[关键词] N 末端 B 型钠尿肽前体;肌钙蛋白;重症肺炎;急性呼吸窘迫综合征,成人

[中图分类号] R563.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)31-4364-03

Correlative study between NT-proBNP, cTnI levels and inflammation reaction in patients with acute respiratory distress syndrome caused by severe pneumonia*

Wang Lingling, Li Huiyu, Xiao Xiaowen

(Department of Emergency, the Second People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between clinical markers of N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin I (cTnI) and C-reaction protein (CRP) in the patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by severe pneumonia and to reveal the pathophysiologic process of myocardial injury after ARDS. **Methods** Totally 33 patients diagnosed as ARDS caused by severe pneumonia were divided into 3 groups: mild group, moderate group and severe group according to the New Berlin definition of ARDS. Arterial blood gas analysis, NT-proBNP, cTnI and CRP were observed before the treatment. Statistics were used for the analyses. **Results** The NT-proBNP level in the severe group was significantly higher than that in the mild and moderate groups ($P < 0.01$); the NT-proBNP level in the moderate group was also higher than that in the mild group ($P < 0.05$). Besides, the cTnI level in the severe group was significantly higher than that in the mild and moderate groups ($P < 0.01$); however, the cTnI level had no statistical difference between mild and moderate groups ($P > 0.05$). The CRP level in the severe group was significantly higher than that in the mild ($P < 0.05$). Moreover, the NT-proBNP level of 33 patients was positively associated with the both CRP and cTnI level ($P < 0.05$). **Conclusion** The seriously inflammatory response mediates myocardial injury probably because of ARDS. Combined NT-proBNP and cTnI testing is important for evaluating the condition of ARDS at the early stage.

[Key words] N-atriuretic probrain natriuretic peptide; troponin; pneumonia; respiratory distress syndrome, adult

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是临床的危急重症,病死率高,常合并多器官功能衰竭,尤其是心、肾等靶器官损害。根据近期国内外相关研究显示,心肌损伤标志物 N 末端 B 型钠尿肽前体(prohormone n-terminal probrain natriuretic peptide, NT-proBNP),肌钙蛋白(cardiac troponins, cTns)在 ARDS 患者有普遍升高表现,但其升高的确切机制尚不清楚^[1-5]。从 ARDS 的发病机制来看,肺内及全身过度活化的炎症反应贯穿于疾病整个过程^[6],由此提出,ARDS 患者血 NT-proBNP、cTns 水平升高可能与炎症反应有关,患者发生 ARDS 时,体内释放大量的炎症因子(如白细胞介素、肿瘤坏死因子等),除了直接的心脏毒性作用,这些炎症介质还可能直接介导 NT-proBNP、cTns 基因的表达。

本研究通过观察重症肺炎致 ARDS 患者血 NT-proBNP、cTnI 水平及其与 C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)之间的关系,从而进一步深入探讨 ARDS,尤其是 ARDS 后继发心肌损伤的病理生理机制,为临床上 ARDS 病情的早期快速评估,早期实施抗炎治疗、保护心脏等重要脏器提供可靠的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 4 月至 2014 年 6 月于本院急诊科、ICU 病房明确诊断为重症肺炎致 ARDS 的患者共 33 例,其中男 21 例,女 12 例,年龄 30~84 岁,平均(62.27±14.36)岁。所有病例均符合 ARDS 诊断标准^[7],同时联合 ARDS 柏林新定义^[8]把入选病例分为 3 组,分别为轻度、中度和重度组,

* 基金项目:佛山市科技局医学类科技攻关项目(201308071)。

作者简介:王玲玲(1982-),主治医师,硕士,主要从事急诊临床工作。

所有入选病例均未接受炎症反应抑制剂治疗。重症肺炎诊断标准^[9]为出现下列征象中 1 项或以上者：(1)意识障碍；(2)呼吸频率大于或等于 30 次/min；(3)动脉血氧分压(PaO₂)<60 mm Hg, 动脉血氧分压/吸入氧分数比值(PaO₂/FiO₂)<300, 需行机械通气治疗；(4)动脉收缩压小于 90 mm Hg；(5)并发脓毒性休克；(6)X 线胸片显示双侧或多肺叶受累, 或入院 48 h 内病变扩大 50% 及以上；(7)少尿: 尿量小于 20 mL/h, 或小于 80 mL/4 h, 或并发急性肾功能衰竭需要透析治疗。ARDS 柏林新定义: 轻度缺氧(PaO₂/FiO₂=201~300 mm Hg)为轻度 ARDS; 中度缺氧者(PaO₂/FiO₂=101~200 mm Hg)为中度 ARDS 患者, 重度缺氧者(PaO₂/FiO₂≤100 mm Hg)为重度 ARDS 患者。排除标准: (1)有心力衰竭的临床症状, 心脏彩超提示有心功能不全的患者(射血分数小于 50%); (2)有弥漫性肺出血者; (3)免疫抑制性疾病患者。根据柏林新定义分组, 其中轻度 10 例, 年龄(59.40±11.47)岁; 中度 16 例, 年龄(64.88±13.08)岁; 重度 1 例, 年龄(60.43±20.96)岁。3 组 ARDS 患者在性别、年龄方面的比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性, 见表 1。

表 1 3 组患者一般情况比较

组别	性别(n)		年龄(̄x±s, 岁)
	男	女	
轻度	6	4	59.40±11.47
中度	10	6	64.88±13.08
重度	5	2	60.43±20.96

1.2 方法 对各组研究对象于入院时抽取桡动脉血和肘静脉血进行血气分析、CRP、乳酸、NT-proBNP、cTnI 等指标测定并收集相关数据。其中血气分析、CRP、乳酸检测采用罗氏血气分析仪; NT-proBNP 检测采用罗氏心肌梗死心力衰竭检测仪 cobas h 232 Cardiac System 分析仪; cTnI 测定采用奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪。分别比较轻度、中度、重度 ARDS 患者血 NT-proBNP、cTnI、CRP 的水平。其次, 分析所有入选 ARDS 患者血 NT-proBNP、cTnI 的水平与 CRP 之间的相关关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件分析结果, 计量资料以 ̄x±s 表示, 组间比较采用单因素方差分析。相关性分析采用 Pearson 直线相关回归分析, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同严重程度 ARDS 患者血 NT-proBNP、cTnI、CRP 水平的比较 重度组 NT-proBNP 水平明显高于轻、中度组(P<0.01), 中度组 NT-proBNP 水平也较轻度组升高(P<0.05); 重度组 cTnI 水平与轻、中度组比较明显增高(P<0.01), 而轻、中度之间 cTnI 水平比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 3 组间 CRP 水平也有随着病情加重而逐渐有升高的趋势, 重度组 CRP 水平显著高于轻度组(P<0.01), 见表 2。

表 2 轻、中、重度 ARDS 患者血 NT-proBNP、cTnI、CRP 水平的比较(̄x±s)

组别	n	NT-proBNP(pg/mL)	cTnI(ng/L)	CRP(mg/L)
轻度	10	615.20±379.65	0.05±0.00	88.40±35.80
中度	16	1 847.38±545.69 ^a	0.05±0.00	131.81±38.88
重度	7	4 734.71±3 159.62 ^{ab}	2.84±3.60 ^{ab}	163.33±29.92 ^a

^a: P<0.05, 与轻度组比较; ^b: P<0.05, 与中度组比较。

2.2 NT-proBNP 与 CRP 的相关性分析 采用 Pearson 相关分析, 结果显示: 33 例 ARDS 患者血 NT-proBNP 水平与 CRP 水平呈显著正相关(r=0.5, P<0.01), 且 NT-proBNP 水平与 cTnI 水平也呈正相关关系(r=0.7, P<0.01)。

3 讨 论

ARDS 是由心源性以外的各种肺内、外致病因素如严重感染、创伤、休克、接触有毒气体或药物、中毒等所导致的急性、进行性、缺氧性呼吸衰竭, 病情凶险, 常合并多器官功能衰竭, 病死率约 50%, 其发病机制复杂, 涉及多个环节, 其中失控的炎症反应中的炎症细胞、细胞因子和炎症介质所构成的“细胞网络”和“细胞因子网络”发挥重要作用^[6]。然而, 不同病因基础, ARDS 患病率也明显不同, 由肺部严重感染导致 ARDS 的患病率可高达 25%~50%^[7]。根据近期国内外研究结果, ARDS 患者心肌标志物有普遍升高表现, 尤其以肺损伤与脑钠肽(BNP)、cTns 的研究居多, 而研究结果显示, ARDS 病程中具有不同于急性冠状动脉综合征疾病的 BNP、cTns 的释放水平与时间曲线^[1-5, 10-13]。

目前用于临床检测的脑钠肽包括 BNP 和 NT-proBNP 两种。其中 NT-proBNP 是由于心脏压力或容量负荷增加导致心室壁张力升高, 心肌细胞受牵拉, 心室反应性合成 108 个氨基酸组成的肽类激素, 它在急性呼吸困难鉴别诊断、预后判断和指导治疗中的应用及在急性心衰治疗指导中的应用得到了指南的广泛支持^[14], 与 BNP 相比, NT-proBNP 具有相同的临床检测效应, 且具有血半衰期长、水平较高、体外稳定性高等优点, 因而临床实用价值更大^[15-16]。

本研究选取由重症肺炎致 ARDS 病例共 33 例, 依照 ARDS 柏林新定义分为轻度、中度、重度 3 组, 研究结果显示, 重度组 NT-proBNP 水平明显高于轻、中度组, 中度组 NT-proBNP 水平也较轻度组升高, 提示 ARDS 患者均存在不同程度的心肌损伤, NT-proBNP 水平与 ARDS 病情严重程度密切相关, 该项结果与国内外学者李飞等^[2]、周继光等^[4]、Park 等^[13]的研究具有部分一致性, ARDS 过程中严重缺氧引起肺血管的收缩、心肌细胞缺氧及代偿性的心输出量增加, 甚至机械通气过程中胸内压升高, 这些因素都可能引起心肌损伤。

其次, 本研究还进一步发现, 所有 ARDS 患者血 NT-proBNP 水平与 CRP 水平呈正相关关系。有观点认为, CRP 是由肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6 等细胞因子刺激肝脏细胞及活化巨噬细胞所合成的, 临床上常用其来反应机体炎症、组织损伤的水平^[17]。该项结果提示 ARDS 患者 NT-proBNP 的释放除了单纯与心室受扩张、压力升高有关外, 病程中大量炎症细胞、炎症介质、细胞因子所介导的炎症反应很可能直接参与介导心肌损伤的病理生理过程, 从而导致 NT-proBNP 的表达; 国内侯晓彬等^[5]进行兔胸部爆炸冲击伤实验后, 病理观察发现心肌变性坏死、有炎症细胞浸润, 这也同样证明了急性肺损伤过程中炎症反应直接参与了心肌损伤的过程。这将进一步完善和发展了有关 ARDS 的发病机制, 尤其是 ARDS 后继发心肌损伤的病理生理过程。

另外, 结合本研究结果, ARDS 患者血 cTnI 升高基本全部集中在重度组, 故与轻、中度组比较有显著性差异, 提示重度组心肌损伤程度较其他组均明显加重, 这与 Bajwa 等^[1]的研究结果相一致, Bajwa 等的研究指出, ARDS 患者心肌标记物的升高与 ARDS 患者 60 d 病死率以及器官功能衰竭的发生有密切联系, 提示隐匿性心肌损伤很可能是 ARDS 发病和死亡的重

要因素之一。本研究另一结果还显示,ARDS 患者 NT-proBNP 水平与 cTnI 水平呈正相关关系,因此提出,联合 NT-proBNP 与 cTnI 检测的目的在于使 ARDS 患者在早期得到快速的评价,并早期开始实施器官功能保护,为后续治疗提供更好的基础。其次,病程中若能联合 NT-proBNP 与 cTnI 进行动态监测^[18-19],并同时 ARDS 患者进行抗炎治疗,该两项指标是否也有一定的变化规律,能否对临床抗炎治疗起到临床指导作用,尚有待后续进一步研究。

总之,本研究发现 ARDS 患者血 NT-proBNP、cTnI 水平有升高表现,且与病情的严重程度密切相关,联合 NT-proBNP、cTnI 检测对早期评估 ARDS 的病情有着重要临床意义。其次本研究还发现,ARDS 患者血 NT-proBNP 水平与炎症指标 CRP 密切相关,从 ARDS 的发病机制来看,全身过度活化的炎症反应很可能直接参与并介导心肌损伤的病理生理过程,从而导致 NT-proBNP 的表达。但本研究尚未发现 ARDS 患者 cTnI 水平与 CRP 之间存在相关关系,考虑有可能收集的病例样本量相对较少是主要的原因,其次,考虑也有可能 cTnI 的释放时间曲线有关等,这些有待以后进一步研究。

参考文献

- [1] Bajwa EK, Boyce PD, Januzzi JL, et al. Biomarker evidence of myocardial cell injury is associated with mortality in acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(11): 2484-2490.
- [2] 李飞,袁勇,张励庭,等. NT-proBNP 在急性肺损伤的诊断及预后评价中的应用价值[J]. *亚太传统医药*, 2009, 5(7): 107-109.
- [3] 孙晖,唐燕华. 急性肺损伤生物标志物研究进展[J]. *医学与哲学*, 2010, 31(18): 44-45, 66.
- [4] 周继光,李起栋,洪钰锶,等. 急性肺挫伤患者 N 末端 B 型钠尿肽前体的动态变化及其意义[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2013, 7(23): 10709-10711.
- [5] 侯晓彬,易定华,张金洲,等. 兔胸部爆炸冲击伤后早期血浆心肌钙蛋白 I 含量的变化及意义[J]. *中国急救医学*, 2002, 22(6): 314-315.
- [6] 贾雪梅,杨光福. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发病机制的研究进展[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(32): 242-244.
- [7] 中华医学会危重病分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断和治疗指南[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(12): 706-710.
- [8] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson B, et al. Acute re-

spiratory distress syndrome; the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.

- [9] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(10): 651-655.
- [10] Jelic K, Lee JW, Jelic D, et al. Utility of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in evaluation of respiratory failure in critically ill patients [J]. *Chest*, 2005, 128(1): 288-295.
- [11] Rana R, Vlahakis NE, Daniels CE, et al. B-type natriuretic peptide in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(7): 1941-1946.
- [12] Firdose R, Elamin EM. Recent advances in pulmonary embolism diagnosis and management [J]. *Compr Ther*, 2001, 27(2): 156-162.
- [13] Park BH, Kim YS, Chang J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction after open-lung approach in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *J Crit Care*, 2011, 26(3): 241-248.
- [14] 陈鲁原,吴秸. N 端脑利钠肽前体在心力衰竭的诊断、预后、治疗管理上的国际专家共识 [J]. *中华高血压杂志*, 2009, 17(3): 197-199.
- [15] 徐国宾,史晓敏. B 型钠尿肽及 N 末端 B 型钠尿肽原在临床应用中值得关注的几个问题 [J]. *中华检验医学杂志*, 2006, 29(1): 9-11.
- [16] 王瑶,陶则伟,陆贤. B 型钠尿肽的研究进展 [J]. *心脏杂志*, 2003, 15(6): 555-557.
- [17] Aziz N, Fahey JL, Detels R, et al. Analytical performance of a highly sensitive C-reactive protein-based immunoassay and the effects of laboratory variables on levels of protein in blood [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003, 10(4): 652-657.
- [18] 尹祥. NT-proBNP 动态测定对急性呼吸窘迫综合征合并感染性休克患者预后评估的价值 [J]. *中国当代医药*, 2014, 21(27): 11-15.
- [19] 范雪,张宏涛,卞森,等. 肌钙蛋白对 82 例急性呼吸窘迫综合征患者预后判断的价值 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(32): 3891-3893.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-08-16)

(上接第 4363 页)

- lower extremity trauma [J]. *J Trauma*, 1990, 30(5): 568-573.
- [7] Russell WL, Sailors DM, Whittle TB, et al. Limb salvage versus traumatic amputation. A decision based on a seven-part predictive index [J]. *Ann Surg*, 1991, 213(5): 473-481.
- [8] Bosse MJ, McCarthy ML, Jones AL, et al. The insensate

foot following severe lower extremity trauma: an indication for amputation? [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(12): 2601-2608.

- [9] 王星铎,金耀清. 下肢外伤性截肢原因分析 [J]. *中华骨科杂志*, 1993, 13(6): 420-422.

(收稿日期:2015-07-03 修回日期:2015-07-26)