

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.36.014

NT-proBNP 在 AHF 诊断中不同年龄段截断值的比较分析

段芹¹,覃数²,葛平¹,陆凯²,贾俊²,常广磊²,张冬颖^{2△}

(1. 重庆医科大学附属第一医院第一分院心内科 400015;

2. 重庆医科大学附属第一医院心内科 400016)

[摘要] **目的** 分析年龄对氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)诊断急性心力衰竭(AHF)的影响,探讨 AHF 诊断中不同年龄段 NT-proBNP 最佳截断值。**方法** 收集临床疑似 AHF 并于入院 24 h 内行 NT-proBNP 检测的患者 457 例,其中确诊 AHF 者 194 例。将 AHF 和非 AHF 患者按年龄分为 3 个组(<50 岁、>50~70 岁、>70 岁),分析 NT-ProBNP 与 AHF 的相关性,评价 NT-ProBNP 在各组中诊断 AHF 的价值并进行最佳截断值的比较。**结果** 各年龄组中 AHF 患者的 NT-proBNP 中位数水平均较非 AHF 患者明显升高($P<0.01$)。应用 NT-proBNP 诊断≤50 岁、>50~70 岁和>70 岁 3 个组中 AHF 患者的工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.95、0.91、0.88,最佳诊断截点分别为 1 100 pg/mL、1 800 pg/mL 和 3 000 pg/mL,诊断特异性分别为 88%、76% 和 73%。总体而言,按年龄分组的 NT-proBNP 截断值诊断的特异性较不按年龄分组的高。**结论** NT-proBNP 在不同年龄患者中均具有较好的诊断 AHF 的价值。根据年龄分组,不同年龄段选用不同 NT-proBNP 截断值,可提高诊断的特异性。

[关键词] 氨基末端脑钠肽前体;年龄;急性心力衰竭;ROC 曲线**[中图分类号]** R541.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)36-5085-03

Comparison of NT-proBNP in the diagnosis of acute heart failure in different age groups

Duan Qin¹, Qin Shu², Ge Ping¹, Lu Kai², Jia Jun², Chang Guanglei², Zhang Dongying^{2△}

(1. Department of Cardiology, the First Branch of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the influence of age on the diagnosis of acute heart failure (AHF) with amino terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and to explore the best cut-off value of NT-proBNP in the diagnosis of AHF. **Methods** Totally 457 inpatients suspected with AHF obtained a blood NT-proBNP measurement within 24 hours when in charged, including 194 patients with AHF. Patients were divided into three groups according to their age: ≤50 years, >50-70 years and >70 years. The relationship between NT-proBNP and AHF was analyzed. The diagnostic value of NT-proBNP was evaluated for AHF in different age groups. **Results** The median NT-proBNP levels of AHF in all age groups were significantly higher than those without ($P<0.01$). AUC of NT-proBNP for AHF in ≤50 years, >50-70 years and >70 years groups were 0.95, 0.91, 0.88, the best diagnostic cut-off points were 1 100, 1 800, 3 000 pg/mL, respectively. The diagnostic specificity was 88%, 76% and 73%, respectively. Overall, the specificity of NT-proBNP cut-off values for age group was higher than non-age groups. **Conclusion** NT-proBNP has a good value in the diagnosis of AHF in patients with different ages. According to the age group, the different NT-proBNP cut-off values can be used to improve the specificity of diagnosis.

[Key words] N-terminal pro-brain natriuretic peptide; age; acute heart failure; ROC curve

氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)属于钠尿肽家族成员之一,主要由心室肌细胞感受室壁压力的增加而释放,是反映心脏功能的重要指标,是较好的评价心力衰竭的无创性检查方法^[1],已被广泛用于协助急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)的诊断^[2-4]。体内 NT-proBNP 的水平还受到年龄^[5]、感染、肾功能不全、心房纤颤等多种因素的影响^[6],因此,不同人群可能需要确定不同的诊断阶段值以提高其诊断的价值。本研究分析年龄对 NT-proBNP 的影响,并探讨不同年龄段 NT-proBNP 诊断 AHF 的截断值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2010 年 10 月至 2011 年 6 月在重庆医科大学附属第一医院因急性呼吸困难就诊被疑似 AHF 住院的患者 457 例,年龄(66.7±14.8)岁,男 216 例,女 231 例,确诊 AHF 的患者 194 例(42.5%),NYHA II~IV 级者所占的比

例依次为 6.7%、39.7%、53.6%,合并有慢性心力衰竭病史者 157 例(80.9%);非 AHF 患者 263 例中,合并有慢性心力衰竭病史者为 130 例(49.4%)。排除标准:年龄小于或等于 21 岁,严重肾功能损伤(血清肌酐大于 2.5 mg/dL),急性冠状动脉综合征,胸部创伤,合并肿瘤、脑卒中、自身免疫性疾病、慢性肝脏损伤、败血症和非心源性休克。AHF 的诊断参照我国 2010 年急性心力衰竭诊断和治疗指南的标准,除外 BNP 及 NT-proBNP,根据基础心血管疾病、诱因、临床表现(病史、症状和体征)及各种检查(心电图、胸部 X 线检查、超声心动图)和治疗用药、转归资料由两位资深心内科专家进行综合诊断,并对 AHF 患者进行心功能的分级。按年龄将所有患者分为 3 个组(≤50 岁、>50~70 岁、>70 岁),3 个年龄段 AHF 和非 AHF 分别为 26 例、50 例,79 例、89 例,89 例、124 例。

1.2 方法 记录所有患者的临床资料,包括年龄、性别等基本特征信息。在未行任何治疗前,用依地酸二钠的抗凝管收集患

者血清,于 2 h 内进行 NT-proBNP 检测,检测仪器为德国罗氏公司 Cobas E411 全自动电化学发光免疫分析仪。NT-proBNP 水平的参考检测范围为 5~35 000 pg/mL,检测的变异系数在 64 pg/mL 时为 5.7%。

1.3 统计学处理 所有数据分析采用 SPSS19.0 软件,连续型变量中满足正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不满足正态分布的以中位数 \pm 四分位间距表示,分类变量用构成比表示。连续型变量满足正态分布者两组间比较采用独立样本的 t 检验,不满足者采用 Mann-Whitney 检验,多组间比较采用单因素方差分析,分类变量各组的比较用卡方检验。NT-proBNP 水平为非正态分布,经对数化转换后用 Spearman 秩相关分析进行 NT-proBNP 与年龄的相关性分析。诊断价值用受试者工作特征(ROC)曲线来评价,诊断最佳截断点为灵敏度与特异度之和最大的点。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者基本资料及 NT-proBNP 水平的比较 ≤ 50 岁、 $>50 \sim 70$ 岁、 >70 岁组的平均年龄分别为(40.6 \pm 7.6)岁、(62.2 \pm 5.1)岁、(78.4 \pm 5.4)岁,差异有统计学意义($P < 0.01$)。 ≤ 50 岁、 $>50 \sim 70$ 岁、 >70 岁组中 AHF 与非 AHF 患者的 NT-proBNP 水平分别为(5 014.0 \pm 6 848.7) pg/mL、(194.7 \pm 593.3) pg/mL、(6 473.0 \pm 8 805.2) pg/mL、(548.6 \pm 1 888.6) pg/mL、(7 596.6 \pm 9 106.7) pg/mL、(1 286.5 \pm 2 736) pg/mL,各组中 AHF 患者 NT-proBNP 水平平均高于非 AHF 患者($P < 0.01$)。

2.2 年龄与 NT-proBNP 的关系 Spearman 秩相关分析显示年龄与 NT-proBNP 呈正相关($r = 0.243, P = 0.000$),随年龄增高而升高。

2.3 NT-proBNP 对诊断 AHF 的价值 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.90($P = 0.000$),最佳的诊断截断点为 NT-proBNP = 2 000 pg/mL,见图 1。NT-proBNP 为 2 000 pg/mL 时,灵敏度 89%、特异度 72%、阳性预测值 70%、阴性预测值 90%、准确度 79%; ≤ 50 岁组诊断的灵敏度为 84%, >70 岁组诊断的特异度为 62%,见表 1。

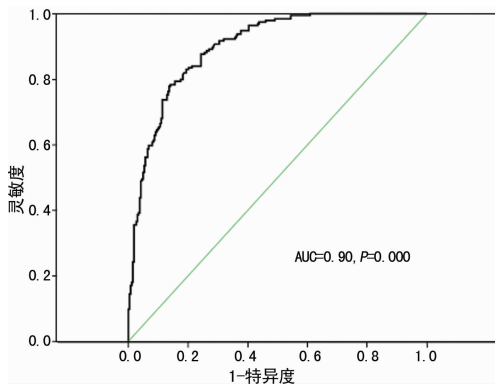


图 1 NT-proBNP 诊断 AHF 的 ROC 曲线

表 1 NT-proBNP 为 2 000 pg/mL 对不同年龄段患者 AHF 的价值(%)

年龄(岁)	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
≤ 50	84	90	81	92	88
$>50 \sim 70$	86	75	76	86	80
>70	94	62	64	94	76
总体	89	72	70	90	79

2.4 NT-proBNP 在不同年龄段患者中诊断 AHF 的价值 ≤ 50 岁、 $>50 \sim 70$ 岁、 >70 岁组 NT-proBNP 诊断 AHF 的 AUC 分别为 0.95、0.91、0.88($P = 0.000$),最佳截断点分别为 1 100 pg/mL、1 800 pg/mL 和 3 000 pg/mL,见图 2。各截断点对各组及所有患者诊断 AHF 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度见表 2。

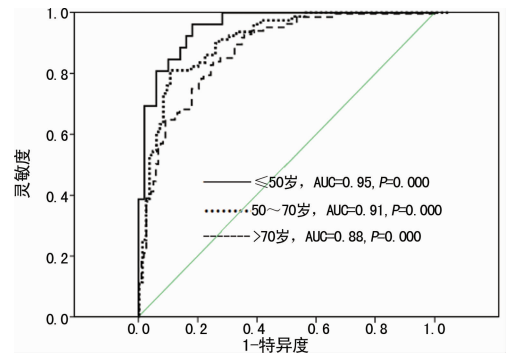


图 2 NT-proBNP 在不同年龄组中诊断 AHF 的 ROC 曲线

表 2 不同年龄组中 NT-proBNP 诊断 AHF 的截断值的诊断价值

年龄(岁)	截断点 (pg/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确度 (%)
≤ 50	1 100	96	88	81	98	90
$>50 \sim 70$	1 800	90	76	81	89	82
>70	3 000	84	73	70	87	78
总体		88	77	73	90	81

3 讨论

已有研究证明,NT-proBNP 升高是 AHF 诊断最强的独立预测因素^[7],是临床工作中用于协助 AHF 的判断良好指标。但是,除心力衰竭外的多种因素均可引起 NT-proBNP 的升高^[6],年龄^[5]就是其中之一。随着年龄的增长,NT-proBNP 呈不同趋势的升高,这与年龄本身增加及其伴随的逐渐加剧的基础性心脏病及肾脏功能等因素有关。所以,在用 NT-proBNP 协助诊断心力衰竭时,年龄也被列为参考因素^[8]。

本研究中,所有因呼吸困难疑诊 AHF 的患者,其血清 NT-proBNP 与年龄呈正相关关系($P = 0.000$);各年龄组中 AHF 患者的 NT-proBNP 水平均较非 AHF 患者高($P < 0.01$);NT-proBNP 在不同年龄患者中均具有较好的诊断 AHF 的价值,但是,其诊断 AHF 的 AUC 在不同年龄组中随年龄的升高而减小;这些结果同样提示年龄可影响 NT-proBNP 在 AHF 中的诊断作用。本研究与 NT-proBNP 的国际协作研究(ICON 研究)的结果一致^[9]。对不同年龄组的患者,使用年龄相关的截断值,在不改变总体灵敏度的情况下,使诊断的特异性提高(由 72% 到 77%),从而使 NT-proBNP 对急性呼吸困难的诊断 AHF 的价值得到提高。

本研究中, ≤ 50 岁、 $>50 \sim 70$ 岁和 >70 岁组的患者分别得到诊断 AHF 的最佳截断值为 1 100 pg/mL、1 800 pg/mL、3 000 pg/mL,较 ICON 等研究得到的截断值高^[7-9],原因可能与不同研究中患者的基本特征不同有关。本研究中 AHF 与非 AHF 患者中有慢性心力衰竭病史的患者分别占 80.9% 和 49.4%,且 AHF 患者中 NYHA IV 级患者多于 50%,各类患者比例均显著高于 PRIDE 研究^[7]和 ICON 研究^[9];而慢性心力衰竭也是 NT-proBNP 升高的独立危险因素^[10-11],且 NT-proB-

NP 水平与心功能级别呈正相关,故而本研究整体上具有较高的 NT-proBNP 水平。体内的 NT-proBNP 水平受肾脏功能受损^[12]和体质量等多种因素的影响,超重和肥胖的 AHF 患者的 NT-proBNP 水平相对较低^[13]。本研究中未纳入体质量和血清肌酐清除率资料,尚不能确定样本 NT-proBNP 水平是否受到患者肾功能和体质量等因素影响。同时,这种不同也提示,对于构成特征不同的心力衰竭人群,诊断所适用的截断值可能也不相同。国内外关于心力衰竭指南中,不同时间推荐使用的 NT-proBNP 截断值不同在一定程度上支持此观点^[2]。

需要指出的是,即使采用年龄相关的截断点,用 NT-proBNP 诊断 AHF 的特异度也只达到 77%,这与非 AHF 患者合并的其他因素如感染、心律失常等也可引起较明显的 NT-proBNP 水平升高有关^[6]。因此,将 NT-proBNP 用于临床实践中时,需与其他临床资料包括患者病史、体格检查及其他辅助检查的结果相结合。

参考文献

- [1] 王魏魏,姜婷,李华,等.评价 BNPNT-proBNP 对心力衰竭诊断价值的 Meta 分析[J].中国急救医学,2015,35(5):418-425.
- [2] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European society of cardiology, developed in collaboration with the heart failure association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2012, 33(14): 1787-1847.
- [3] Clyde WY, Mariell J, Biykem B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure[J]. Circulation, 2013, 128(3): e240-327.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J].中国实用乡村医生杂志,2014(24):3-10.
- [5] Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population[J]. Heart, 2003, 89(7): 745-751.
- [6] Shafiq U, Rehman, MD, James L, et al. MDNatriuretic peptide testing in clinical medicine[J]. Card Rev, 2008, 16(2): 240-249.
- [7] Januzzi JL, 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.
- [8] 邵勉,姚晨玲,黄培志.氨基端前脑钠肽在不同年龄心力衰竭中的界值选择[J].中华急诊医学杂志,2008,17(5): 479-482.
- [9] Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study[J]. Eur Heart J, 2006, 27(3): 330-337.
- [10] Pu DR, Chiong JR, Zhou QC. Clinical applications of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in heart failure and other cardiovascular diseases[J]. Heart Fail Rev, 2010, 15(4): 293-304.
- [11] Schou MO, Gustafsson F, Kjaer A, et al. Long term clinical variation of NT-proBNP in stable chronic heart failure patients[J]. Eur Heart J, 2007, 28(2): 177-182.
- [12] Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, et al. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP)[J]. Clin Chim Acta, 2005, 361(1/2): 167-175.
- [13] Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy[J]. Am Heart J, 2005, 149(4): 744-750.

(收稿日期:2016-07-22 修回日期:2016-09-16)

(上接第 5084 页)

- regeneration [J]. Nature, 2012, 492(7429): 376-381.
- [23] Urbich C, Kuehbach A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis [J]. Cardiovasc Res, 2008, 79(4): 581-588.
 - [24] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(33): 12481-12486.
 - [25] Safdar A, Abadi A, Akhtar M, et al. miRNA in the regulation of skeletal muscle adaptation to acute endurance exercise in C57Bl/6J male mice [J]. PLoS One, 2009, 4(5): e5610.
 - [26] Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, et al. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle [J]. J Physiol, 2010, 588 (Pt 20): 4029-4037.
 - [27] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(30): 10513-10518.
 - [28] Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease[J]. Circ Res, 2010, 107(5): 677-684.
 - [29] Fan Y, Wei W, Zhou C, et al. MiR-221/222 promote human glioma cell invasion and angiogenesis by targeting TIMP2 [J]. Tumour Biol J Int Soci Oncod Biol Med, 2015, 36(5): 3763-3773.

(收稿日期:2016-07-18 修回日期:2016-10-16)