

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.12.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200421.1718.008.html\(2020-04-22\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200421.1718.008.html(2020-04-22))

## NT-proBNP 在妊娠期常见并发症中临床应用价值

谭希<sup>1,2</sup>, 于凡<sup>1</sup>, 张益多<sup>1△</sup>

(1. 四川大学华西第二医院检验科, 成都 610041; 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

**[摘要]** **目的** 研究妊娠常见并发症子痫前期(PE)、妊娠期高血压(GH)、妊娠期糖尿病(GDM)患者血浆氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)的水平及其临床意义。**方法** 选择 2015 年 8 月至 2018 年 10 月在四川大学华西第二医院就诊的 208 例妊娠妇女,分为早发型 PE 组 52 例、晚发型 PE 组 32 例、GH 组 21 例、GDM 组 49 例,54 例正常妊娠妇女作为对照组,分析各组间 NT-proBNP 的差异及 NT-proBNP 与妊娠常见并发症之间的相关性。**结果** 早发型 PE 组和晚发型 PE 组血浆 NT-proBNP 水平显著高于其余各组( $P < 0.05$ )。血浆中 NT-proBNP 水平与孕周呈负相关性,与收缩压及舒张压呈正相关性。早发型 PE 组 NT-proBNP ROC 曲线下面积(AUC)为 0.864;晚发型 PE 组 NT-proBNP AUC 为 0.825。**结论** NT-proBNP 对妊娠常见并发症的鉴别诊断具有重要意义,可作为临床监测妊娠期并发症的有效指标。

**[关键词]** 氨基末端 B 型利钠肽前体;子痫前期;妊娠期高血压;妊娠期糖尿病**[中图分类号]** R446.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)12-1946-05

## Clinical application value of N-terminal pro-B type natriuretic peptide in common complications during pregnant period

TAN Xi<sup>1,2</sup>, YU Fan<sup>1</sup>, ZHANG Yiduo<sup>1△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Education Ministry Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the level and clinical significance of plasma N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) in common pregnant complications of preeclampsia (PE), gestational hypertension (GH), gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 208 pregnant women in this hospital from August 2015 to October 2018 were selected and divided into the early onset PE group ( $n=52$ ), late onset PE group ( $n=32$ ), GH group ( $n=21$ ) and GDM group ( $n=49$ ). Fifty-four normal pregnant women served as the control group. The difference of NT-proBNP levels among different groups and the correlation between NT-proBNP and common pregnancy complications were analyzed. **Results** The plasma NT-proBNP level in the early onset PE group and late onset PE group was significantly higher than that in the other groups ( $P < 0.05$ ). The plasma NT-proBNP level was negatively correlated with the gestational weeks and positively correlated with systolic and diastolic blood pressures. The area under the curve(AUC) of NT-proBNP ROC curve in the early-onset PE group was 0.864. AUC of NT-proBNP ROC in the late-onset PE group was 0.825. **Conclusion** NT-proBNP has an important significance in diagnosis of common pregnancy complications, and can serve as an effective indicator for clinical monitoring of pregnancy complications.

**[Key words]** NT-proBNP; preeclampsia; gestational hypertension; gestational diabetes mellitus

子痫前期(PE)、妊娠期高血压(GH)、妊娠期糖尿病(GDM)等是妊娠期常见并发症,可造成妇女多脏器损害,是引起围生期新生儿死亡的重要因素<sup>[1]</sup>。据相关报道显示,PE 发病率为 3.0%,其中以晚发型 PE

为主,每十万例 PE 产妇中有 4.2 例死亡<sup>[2]</sup>。GH 发病率为 9.4%~10.4%,占孕产妇死亡的 12.0%<sup>[3]</sup>。GDM 的发病率约为 13.0%<sup>[4]</sup>,并且随着二胎政策开放,妊娠期并发症的发病率呈现逐年上升趋势。氨基

表 1 各组一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	对照组( $n=54$ )	早发型 PE 组( $n=52$ )	晚发型 PE 组( $n=32$ )	GH 组( $n=21$ )	GDM 组( $n=49$ )	$P$
年龄(岁)	30.7 $\pm$ 3.7	31.4 $\pm$ 6.1	33.3 $\pm$ 5.9	31.1 $\pm$ 4.3	33.5 $\pm$ 6.0	0.043
收缩压(mm Hg)	112.2 $\pm$ 10.3	160.6 $\pm$ 18.3	152.3 $\pm$ 11.0	145.2 $\pm$ 5.6	114.2 $\pm$ 9.5	0.000
舒张压(mm Hg)	71.6 $\pm$ 8.2	104.3 $\pm$ 14.3	94.8 $\pm$ 7.8	94.4 $\pm$ 5.1	71.4 $\pm$ 7.6	0.000
孕周(周)	38.8 $\pm$ 0.9	30.2 $\pm$ 2.6	36.7 $\pm$ 2.1	38.4 $\pm$ 0.8	38.0 $\pm$ 2.3	0.000
空腹血糖(mmol/L)	4.7 $\pm$ 0.6	4.8 $\pm$ 0.8	4.6 $\pm$ 0.9	4.5 $\pm$ 1.0	5.1 $\pm$ 1.0	0.018
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	26.3 $\pm$ 2.6	27.7 $\pm$ 3.9	28.1 $\pm$ 4.1	28.4 $\pm$ 3.9	27.5 $\pm$ 5.7	0.220

末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)是近年来广泛应用于诊断心力衰竭的生物学指标。NT-proBNP 在心脏疾病诊断和预后评价中起到重要的作用<sup>[5]</sup>。妊娠期并发症中一方面由于妊娠特殊状态,患者代谢程度加大,影响心脏负荷。另一方面患者往往出现血液黏度增加,血管功能性改变,导致心脏功能异常。目前,采用 NT-proBNP 评价妊娠常见并发症的报道较少,也没有 NT-proBNP 正常参考范围研究报道,给临床诊断带来困难。本研究主要探讨 NT-proBNP 在妊娠常见并发症 PE、GH、GDM 血浆水平,用于临床的诊断及鉴别诊断。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2015 年 8 月至 2018 年 10 月四川大学华西第二医院 208 例妊娠妇女的临床资料,分为早发型 PE 组 52 例、晚发型 PE 组 32 例、GH 组 21 例、GDM 组 49 例,正常妊娠妇女 54 例作为对照组。各组间一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。诊断及纳入标准:所有孕妇为单胎妊娠,PE 与 GH 的诊断标准参照全国高等学校教材妇产科学第 8 版,需满足以下依据:妊娠 20 周后出现收缩压大于 140 mm Hg 或舒张压大于 90 mm Hg,伴尿蛋白(+)或超过 300 mg/d,可伴有腹部不适等症状。GH 被定义为收缩压大于 140 mm Hg 或舒张压大于 90 mm Hg,两次或多次测量间隔至少 6 h,发生在妊娠 20 周后,没有伴随蛋白尿。根据妊娠 24~28 周进行的 75 g 葡萄糖耐量试验(OGTT)检测 GDM。目前临床多将发病孕龄小于 34 周为早发型 PE,发病孕龄大于 34 周为晚发型 PE<sup>[6]</sup>。排除标准:合并慢性高血压及严重的心、肝、肾功能障碍;合并其他产科和内科并发症;慢性高血压合并 PE,妊娠合并慢性高血压。本研究经四川大学华西第二医院医学伦理委员会批准,参与研究者均知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 检测方法

所有研究对象均采用肝素锂抗凝真空管采集静脉血 3 mL,混匀后室温静置,3 000 r/min 离心 10

min 分离出血浆进行测定。

#### 1.2.2 试剂与仪器

采用 Vitros 5600 自动生化免疫分析仪(美国奥森多),用增强免疫化学发光法进行 NT-proBNP 检测,所用试剂为配套试剂盒。具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

#### 1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 应用统计软件进行分析。正态分布资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间进行  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布资料以四分位间距表示,采用 Kruskal-Wallis 分析各组间差异。计数资料采用  $\chi^2$  检验。使用 ROC 曲线对指标检测效能进行分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组间 NT-proBNP 水平比较

对照组、早发型 PE 组、晚发型 PE 组、GH 组及 GDM 组血浆中 NT-proBNP 水平分别为 75.3 (42.0~160.0)、332.0 (155.5~788.5)、263.0 (143.0~743.8)、65.8 (35.5~178.0)、59.0 (37.4~142.0) ng/mL。其中早发型 PE 组及晚发型 PE 组 NT-proBNP 水平明显高于对照组、GH 组及 GDM 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。早发型 PE 组与晚发型 PE 组中 NT-proBNP 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。GH 组与 GDM 组 NT-proBNP 水平与对照组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.2 NT-proBNP 与妊娠期并发症基础指标相关性分析

从表 2 可知,NT-proBNP 水平与孕周呈负相关性,同时与收缩压及舒张压之间存在正相关性,而年龄、体重指数、空腹血糖与 NT-proBNP 水平无相关性。

### 2.3 不同组间的新生儿结局分析

通过对不同组间妊娠结局的统计,不同组间新生儿结局之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。早发型 PE 组新生儿结局中死胎的发生率明显高于其余各组,而早发型 PE 组和晚发型 PE 组,较其余各组新生儿结局明显较差,见表 3。

表 2 NT-proBNP 与基础指标相关性分析

指标	NT-proBNP	
	Person 相关性	P
年龄	-0.042	0.549
孕周	-0.255	0.001
体重指数	-0.008	0.908
收缩压	0.256	0.001
舒张压	0.281	0.001
空腹血糖	0.086	0.217

## 2.4 NT-proBNP 在妊娠期并发症中的诊断效能分析

### 早发型 PE 组 NT-proBNP ROC 曲线下面积

表 4 NT-proBNP 在妊娠期并发症中的诊断效能

并发症	AUC	-95%CI	+95%CI	灵敏度	特异度	约登指数	P
早发型 PE	0.864	0.799	0.930	0.827	0.704	0.531	0.000
晚发型 PE	0.825	0.733	0.917	0.719	0.815	0.534	0.000

## 2.5 NT-proBNP 在新生儿结局中的诊断效能分析

通过对孕妇血液中 NT-proBNP 水平与新生儿结局进行相关性分析,其中相关系数为 0.192 ( $P=0.006$ )。血液中 NT-proBNP 水平对于新生儿结局具有一定的诊断作用,AUC 为 0.684,见图 1。

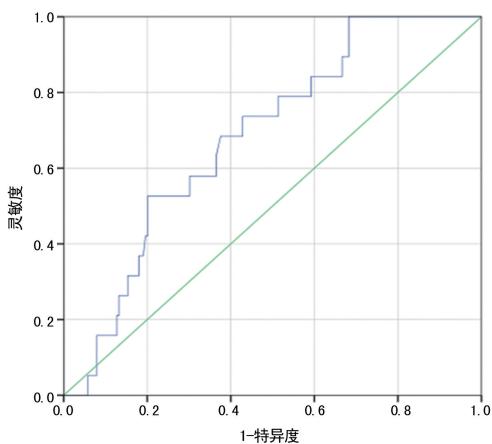


图 1 NT-proBNP 在新生儿结局中的诊断效能分析

## 3 讨论

NT-proBNP 是前脑钠肽(ProBNP)氨基酸裂解后形成的一种失去活性的 BNP。NT-proBNP 是诊断和评价心功能的最佳标志物<sup>[7]</sup>。NT-proBNP 在妊娠期分泌受到多种基础因素影响。有研究报道,随着体重指数上升,血浆中 NT-proBNP 水平同时增加<sup>[8]</sup>。本研究发现,血浆中 NT-proBNP 水平受孕妇女体重指数影响较小,可能是由于体重指数增加,外周血管张力下降,同时心排量上升的原因<sup>[9]</sup>。因此减少了心脏压力,血浆中 NT-proBNP 水平上升并不明显。随

(AUC) 为 0.864,约登指数为 0.531,cut-off 值为 142.3 ng/mL;晚发型 PE 组 NT-proBNP AUC 为 0.825,约登指数为 0.534,cut-off 值为 183.5 ng/mL。见表 4。

表 3 不同组间新生儿结局分析[n(%)]

组别	n	足月成熟儿	早产儿	死胎
对照组	54	54 (100.0)	0	0
早发型 PE 组	52	0	33(63.5)	19(26.5)
晚发型 PE 组	32	15(46.9)	17(53.1)	0
GH 组	21	21(100.0)	0	0
GDM 组	49	41(83.7)	8(16.3)	0

着孕妇年龄的上升,孕期高血压风险将会加大<sup>[10]</sup>,进而影响心脏分泌 NT-proBNP。本研究发现年龄与血浆中 NT-proBNP 之间相关性并不明显,这可能与本研究调查对象年龄覆盖的范围有关。本研究还发现孕周对孕妇血浆中 NT-proBNP 水平产生一定影响,与黄蕾等<sup>[11]</sup>研究结果相似。说明在本调查范围中,孕周早,血浆中 NT-proBNP 水平越高,出现妊娠期并发症可能性越大,因此需要早期对妊娠期血浆中 NT-proBNP 进行检测,提早干预并发症,减轻对妊娠结局的影响。

在 GH 的发病机制中,妊娠血压升高心脏负担增加、心室容量和压力负荷过重、室壁张力增强或心肌细胞的牵张刺激促使 NT-proBNP 的分泌增加有关。尽管发现收缩压和舒张压与血浆中 NT-proBNP 水平存在一定的相关性,但是本研究结果并没有发现 GH 患者的血浆 NT-proBNP 水平与对照组存在明显差异( $P=0.706$ ),NT-proBNP 对于 GH 也缺乏一定的诊断效能,可能是由于 NT-proBNP 来源除了心脏外,胎盘来源也是其中一部分<sup>[12]</sup>。另外单纯性 GH 对于心脏的影响,机体往往能够进行适当的调节,从而进一步降低了对心脏的牵引作用,说明胎盘因素对于血浆中 NT-proBNP 影响更加突出。同时笔者后期将收集血压范围覆盖更广的 GH 患者,以进一步研究 GH 与 NT-proBNP 关系。

GDM 是临床上常见的一种疾病,由于孕期糖耐量异常而导致机体血糖升高。妊娠期血糖控制不良可加重糖代谢异常程度,累及小血管,使毛细血管壁

增厚,导致管腔狭窄,动脉痉挛,从而引起血压升高,严重者可导致心力衰竭的发生<sup>[13]</sup>。研究证实,妊娠期间血糖控制不佳会增加患高血压的风险<sup>[14]</sup>,GDM 患者发生 PE 的风险增加<sup>[15]</sup>。然而在本研究中 GDM 组和对照组的血浆 NT-proBNP 水平方面没有显著差异,与 ANDREAS<sup>[16]</sup>发表的结果一致。同时本研究发现不同分组间,血糖水平和 NT-proBNP 之间相关性较弱,说明妊娠期血糖水平对于 NT-proBNP 水平影响较小。

既往研究表明 NT-proBNP 与多种妊娠并发症密切相关<sup>[17]</sup>。PE 是孕妇妊娠期较为严重的疾病之一,该病具有发病隐匿、病情严重伴多器官功能障碍等特点。因此,早期诊断和治疗对改善妊娠结局具有重要意义。目前,PE 的发病机制还没有完全阐明。BORGHI 等<sup>[18]</sup>比较 PE 和健康孕妇中的血浆 NT-proBNP 水平,并且证明 NT-proBNP 水平升高与左心室质量、左心室收缩末期和舒张末期容积的增加相关,并且显著降低左心室射血分数。BENEDETTO 等<sup>[19]</sup>研究结果提示 PE 的病理生理过程包括肾素-血管紧张素系统紊乱、外周血管收缩引起的血容量滞留将会导致心室 NT-proBNP 分泌增加。MCDONALD 等<sup>[20]</sup>报道 PE 患者的高血压状态引起 NT-proBNP 水平显著升高。本研究结果与以往研究的结果一致,其中 PE 患者血浆 NT-proBNP 水平显著高于对照组,而且 NT-proBNP 水平对于早发型及晚发型 PE 组均具有较好的诊断效能。说明血浆 NT-proBNP 水平升高是 PE 的重要指标,可作为诊断 PE 的一种临床标志物。本研究中同样发现,妊娠期舒张压和收缩压与 NT-proBNP 存在一定的相关性。说明了妊娠期血压的控制可能有助于改善 PE 情况。

PE 妇女血压变化与母体对胎盘的血浆灌注不足有关<sup>[9]</sup>。母体对胎盘的血浆灌注不足诱发相关胎盘因子释放入血,促进全身炎症反应和血管内皮损伤的激活,调节血压,从而进一步影响机体 NT-proBNP 合成和分泌<sup>[21-22]</sup>。早发型 PE 相比较晚发型 PE,母体血浆灌注不足的情况更加明显,早发型 PE 受胎盘因子影响更为严重,而晚发型 PE 产生主要与胎儿代谢和母体负荷的配合程度相关<sup>[23]</sup>。研究发现,早发型 PE 与晚发型 PE 之间 NT-proBNP 差异不明显,可能是由于早发 PE 和晚发 PE 的病因不同,尽管在晚发 PE 中胎盘因子对母体的影响已经减弱,但是胎儿代谢依然能够将母体身体负荷维持在一定水平,因此血浆中 NT-proBNP 水平并没有出现明显变化。

在对妊娠期并发症新生儿结局研究中发现,早发型 PE 组及晚发型 PE 组新生儿结局受到明显影响,早产及死胎等不良结局发生率较高。而血液中 NT-

proBNP 水平与新生儿不良结局呈正相关,这一结果与黄蕾等<sup>[11]</sup>研究结果相同。另外,尽管血液中 NT-proBNP 水平不存在明显差异,晚发型 PE 组新生儿不良结局优于早发型 PE 组,造成这种结果一方面是由于两者发病基础不同,早发型 PE 影响了胎盘血液灌注,另一方面是由于晚发型 PE 孕周晚,对于胎儿影响较小。因此相比较晚发型 PE 组,早发型 PE 组对于新生儿结局影响更为严重。

综上所述,在妊娠常见并发症中,NT-proBNP 水平检测对于早发型 PE 及晚发型 PE 均具有较好的诊断价值,可用于临床的 PE 诊断,对于临床妊娠期并发症的鉴别诊断具有较好的应用价值。

## 参考文献

- [1] 李娜,舒晓丹,朱昱思,等. 超声心动图联合血浆 BNP 诊断原发性高血压患者心功能损害[J]. 现代预防医学,2012,39(1):1650-1653.
- [2] SARKA L, YASSER S, CHANTAL M, et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol*,2014,124(4):771-781.
- [3] 夏海燕,商恒翠. 血浆脑钠肽在妊娠期高血压产妇心功能评定中的作用[J]. 中国实用医药,2014(7):73-74.
- [4] HUNT K J, SCHULLER K L. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*,2007,34(2):173-199.
- [5] 中山市孕妇血清氨基末端脑钠肽前体水平的监测价值[J]. 实用预防医学,2011,18(6):1105-1107.
- [6] DAHLIA R, ERIKA P. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol Surv*,2011,66(8):497.
- [7] TUBA CIMILLI O, EROL U, ARZU D, et al. Can NT-proBNP be used as a criterion for heart failure hospitalization in emergency room? [J]. *J Res Med Sci*,2011,16(12):1564-1571.
- [8] 陈晓燕,周俐琼,陈冀莹. NT-proBNP 在妊娠高血压心功能评估中的价值[J]. 热带医学杂志,2012,12(6):740-741.
- [9] HERBERT V, BARBARA V, GIULIA G, et al. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease[J]. *Hypertension*,2008,52(5):873.

- [10] 刘晓莉,阮炎,刘亚君,等. 14 省、市、自治区妇女妊娠年龄与妊娠期高血压疾病关系的探讨[J]. 中华医学杂志,2015,95(1):19-22.
- [11] 黄蕾,毛艳红,曹越,等. 子痫前期孕妇 NT-ProBNP 水平与妊娠结局关系的初步探讨[J]. 武汉大学学报(医学版),2018,39(3):436-439.
- [12] KATJA J, ANNA-KARIN W M, ANDERS L, et al. Placental expression of proBNP/NT-proBNP and plasma levels of NT-proBNP in early- and late-onset preeclampsia [J]. *Am J Hypertens*,2014,27(9):1225-1230.
- [13] HONG L F, LI X L, LUO S H, et al. Association of fibrinogen with severity of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetic mellitus. [J]. *Dis Markers*, 2014, 2014 (3):485687.
- [14] FERDINAND K C, WHITE W B, CALHOUN D A, et al. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Hypertension*,2014,64(4):731.
- [15] DANNA, BAVIERA, CORRADO, et al. Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia [J]. *BJOG*, 2010, 113 (11):1264-1269.
- [16] ANDREAS M. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide is decreased in insulin dependent gestational diabetes mellitus: a prospective cohort trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2011,10(1):28.
- [17] FRANZ M B, ANDREAS M, SCHIESSL B, et al. NT-proBNP is increased in healthy pregnancies compared to non-pregnant controls[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*,2011,88(2):234-237.
- [18] BORGHI C, ESPOSTI D D, IMMORDINO V, et al. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2000,183(1):140-147.
- [19] BENEDETTO C, ZONCA M, MAROZIO L, et al. Blood pressure patterns in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and chronic hypertension[J]. *Obstet Gynecol*,1996,88(4):503-510.
- [20] MCDONALD S D, OLHA L, NANCY D, et al. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for preeclampsia/eclampsia in real-world use[J]. *Int J Gynaecol Obstet*,2012,118(2):90-96.
- [21] KALE A, KALE E, YALINKAYA A, et al. The comparison of amino-terminal probrain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy [J]. *J Perinat Med*, 2005, 134(2):124-437.
- [22] SADLECKI P, GRABIEC M, WALENTOWICZ-SADLECKA M. Prenatal clinical assessment of NT-proBNP as a diagnostic tool for preeclampsia, gestational hypertension and gestational diabetes mellitus [J]. *Plos One*, 2016, 11(9):e162957.
- [23] FÀTIMA C, CARMEN D, ELISA L, et al. Placental angiogenic growth factors and uterine artery doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2006,195(1):201-207.

(收稿日期:2019-12-28 修回日期:2020-02-10)