

Res. 1992, 10(4): 511-523.

[22] Aigner T, Soeder S, Haag J. IL-1 β and BMPs-interactive players of cartilage matrix degradation and degeneration[J]. Eur Cell Mater, 2006, 12: 49-56.

[23] Michael A, Bajracharya SD, Yuen PS, et al. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers[J]. Oral Dis, 2009, 16(1): 34-38.

[24] Du C, Liu C, Kang J, et al. MicroRNA miR-326 regulates Th17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis[J]. Nat Immunol, 2009, 10(12): 1252-1259.

[25] Gocke AR, Cravens PD, Ben LH, et al. T-bet regulates the fate of

Th1 and Th17 lymphocytes in autoimmunity[J]. J Immunol, 2007, 178(3): 1341-1348.

[26] Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. [J]. Curr Opin Rheumatol, 2009, 21(5): 465-470.

[27] Alevizos I, Illei GG. MicroRNAs in Sjogren's syndrome as a prototypic autoimmune disease[J]. Autoimmun Rev, 2010, 9(9): 618-621.

[28] 刘禹. MicroRNA 与肿瘤的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(5): 465-467.

(收稿日期: 2011-03-23)

• 综 述 •

血清 BNP 在临床诊断中新的应用价值探讨

舒 铭¹, 陈秋莹²综述, 王 燕¹审校

(1. 上海市浦东新区周浦医院检验科 201318; 2. 上海市浦东新区精神卫生中心检验科 200122)

关键词:急性冠状动脉综合征; 肺栓塞; 高血压, 肺性; 肝硬化; 肾功能衰竭; 癫痫; 脑钠肽

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 08. 027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)08-0884-03

脑钠肽(BNP)已经被发现是鉴别呼吸困难患者非常有用的生物标记物,还可作为判断充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)患者预后情况的有力指标^[1]。欧洲心脏学会(European society of cardiology, ESC)建议检测患者血清BNP有利于诊断心力衰竭(heart failure, HF)及其预后提供帮助^[2]。美国食品及药品管理局(food and drug administration, FDA)建议在诊断CHF时, BNP诊断临界值是100 pg/mL。随着临床血清BNP的广泛应用,在很多情况下,直接或间接地影响到心脏功能的疾病都发现有BNP水平的升高的现象。

1 BNP的分子生物学和生理功能

自1956年以来,有研究者发现豚鼠心房会分泌颗粒,故认为心脏不仅是循环系统泵,而且是内分泌器官,这种分泌颗粒被命名为心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)。随后,1988年由日本的研究者从猪脑内分离纯化出另一种利钠肽B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)。BNP的结构和功能类似于ANP,具有利尿、抗醛固酮、舒张血管、降低血压和抑制肾素的作用^[3]。BNP是由32个氨基酸组成的多肽,分子中含有一个由分子内二硫键联结而成的由17个氨基酸组成的环状结构,N端和C端各有一尾链,其环状结构与ANP和C型利尿钠肽(CNP)类似,但他们的N端和C端尾链的长短和氨基酸的组成各不相同^[4]。

当心室心肌拉伸时,心室肌细胞会分泌含有108个氨基酸的proBNP前体蛋白,然后裂解为有生物活性的BNP和没有生物活性的N末端proBNP(N-terminal-proBNP, NT-proBNP)。BNP由内皮细胞上的神经肽酶、平滑肌细胞、心肌细胞、肾上皮细胞、成纤维细胞等降解,而NT-proBNP主要经肾脏排出。BNP半衰期约为20 min,NT-proBNP半衰期约为60~90 min,在肾功能不全的患者中可能更长。肥胖患者尤其是体质量指数(body mass index, BMI) > 30 kg/m²往往比其他人血清BNP水平更低,可能与脂肪组织分泌神经肽酶从而降解BNP有关。

2 心脏疾病

2.1 急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)

Brown等^[5]发现BNP在心源性胸痛患者中的浓度显著大于非心源性胸痛的患者($P \leq 0.0001$)。虽然相较于心肌钙蛋白T(cTnT),BNP对心肌损伤的特异性更差,但对急性心源性胸痛检测敏感性更高。在心源性胸痛中,BNP和cTnT联合检测可使其敏感性由55.6%显著升高为95.6%。Fukuta等^[6]发现,有冠状动脉疾病的患者中BNP的含量显著升高。BNP在心肌缺血患者的早期阶段,特别是在非ST段抬高的心肌梗死(non-ST elevation-MI, NSTMI)患者中,其敏感性显著高于传统的心肌损伤指标。在ACS患者中,BNP也是急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)的有力指标。Günes等^[7]发现BNP水平的升高可能预示,逐步心室扩张、心力衰竭的临床发展,左心室收缩功能障碍及心肌梗死(myocardial infarction, MI)预后不佳等。此外,有多支血管疾病的患者比只有单支血管疾病患者BNP水平显著升高。Fonarow等^[8]在门诊随访研究中发现,ACS患者BNP水平在4个月中出现了升高,其发展为心力衰竭风险增加,BNP超过840 pg/mL及cTnT水平升高的患者,其死亡风险显著增加。除了心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)风险评分,C反应蛋白和BNP水平的多指标风险的评估方法也可以预测患者6个月的不良事件,而且BNP水平随时间的不同临床结果也会变化。因此,BNP可以独立地评价ACS患者的危险分层,BNP浓度的增加与心功能损伤的程度呈正相关,是能够预测急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者死亡率的指标。

2.1 二尖瓣关闭不全(mitral regurgitation, MR) BNP水平与MS的严重程度呈正相关,并且是患者预后评价的有用指标。中重度MS较轻度MS患者血浆BNP浓度显著提高。BNP浓度与MS程度、肺动脉压力呈正相关,并与二尖瓣大小呈负相关,且血清BNP水平、超声心动图结果都与MS患者功能分级相关性良好。

2.2 主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS) 血浆BNP浓度与主动脉瓣膜病的病变程度相关。此外,BNP浓度持续降低也是主动脉瓣置换术(aortic valve replacement, AVR)成功的指标^[9]。轻度至中度AS的患者,即使其没有出现临床症状,血浆BNP浓度也会升高。

3 肺部疾病

3.1 肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE) 在急性 PE 合并右心室功能障碍时, BNP 水平有所升高。通过螺旋 CT 确诊为 PE 的患者, 血浆 NT-proBNP 浓度大于 500 ng/L 可以作为预测中央 PE(主干、右或左肺动脉主要分支)的独立因子, 而当患者血浆 BNP 浓度超过 90 pg/mL 时, 应重点考虑右心室功能障碍的存在^[10-11]。在部分或全右心室功能障碍时, 对患者进行溶栓等积极治疗有益于降低其肺动脉压力和 BNP、cTnI 的浓度。肺动脉血栓剥脱后, 血浆 BNP 水平显著下降, 并且血浆 BNP 浓度的变化与全肺阻力密切相关, 血浆 BNP 水平持续升高则预示术后残余肺动脉高压的存在。

3.2 肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH) 在原发性肺动脉高压(primary pulmonary hypertension, PPH)引起右心室压力超负荷和血栓栓塞患者中, 血浆 BNP 浓度与平均肺动脉压、右心房压力、右心室舒张末期压力和全肺阻力呈正相关。在 49 名呼吸困难患者中(25 例慢性阻塞性肺病、8 例细胞间质性肺炎、16 例结核病后遗症), 血浆 BNP 浓度高的患者比低的患者产生了更严重的低氧血症^[12]。

3.3 慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) BNP 浓度升高已发现与 COPD 病患者尤其是与肺心病患者密切相关, 并且 BNP 浓度上升的比例, 与右心室功能障碍的严重程度呈正相关, 是一种判断右心室功能障碍有用的指标。COPD 患者急性发作时, 在对患者进行标准治疗时添加少量利尿剂, 可以迅速的降低 BNP 的浓度。Stolz 等^[13]在一项涉及 208 例 COPD 急性发作并昏迷的患者中研究发现, 急性发作时 BNP 水平较复苏前显著升高, 且 BNP 水平可以独立预测患者是否需要进重症监护室(intensive care unit, ICU)进行治疗。

4 其他疾病

4.1 感染性疾病和脓毒症(infectious diseases and sepsis) 目前大多数重度脓毒症及脓毒性休克的患者都会出现心室功能不全伴随射血分数的降低, 并且脓毒性休克患者血浆 BNP 水平显著高于健康者。Nikolaou 等^[14]在一项涉及 54 个无心脏病史患者特别是有糖尿病(diabetes mellitus, DM)和下呼吸道感染患者的研究中发现, 在感染后, 即使在无重度脓毒症及脓毒性休克情况下, 其血浆 BNP 浓度也出现升高。Nakamura 等^[15]在一项涉及 50 个脓毒性休克患者的研究中发现, BNP 水平显著升高与心肌功能障碍和严重全身组织缺氧有关。脓毒症患者在无相关的临床症状或超声心动图显示心容量负荷或收缩功能障碍时, 其血浆 BNP 水平与 C 反应蛋白水平呈正相关。在社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)中, BNP 浓度是患者治疗和死亡的独立预测因子。将 BNP 与肺炎严重程度指数(pneumonia severity index, PSI)联合使用较仅仅使用 PSI 能更好地对患者进行风险预测。脓毒性休克患者 BNP 水平比脓毒症初期和健康者显著升高, 且 BNP 水平与序贯器官衰竭评估评分(sequential organ failure assessment, SOFA)呈正相关^[16]。

4.2 肾衰竭(renal failure) 诸多研究表明, BNP 浓度增高同左心室(LV)肥大、心血管疾病和 DM 联系在一起, 并且是估计心脏死亡风险的一个有用的指标。因 NT-proBNP 主要经过肾脏排泄, 故肾脏功能的好坏会对血浆 NT-proBNP 产生显著的影响。Goei 等^[17]已经发现当患者肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)超过 $90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时则血浆 NT-proBNP 具有一定的临床诊断价值, 当患者肾小球滤过率(GFR)在不到 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时则失去了它

的诊断价值。与 NT-proBNP 相比, BNP 水平不受 GFR 影响, 因此 BNP 是筛选心功能不全合并肾功能衰竭患者更加适当的生物指标。

4.3 肝硬化(liver cirrhosis) 肝硬化患者血清 BNP 浓度升高反映心脏心室在分泌 BNP, 从而表明了心功能不全的存在。肝硬化患者的高动力性循环系统提高了血浆 BNP 浓度。Yildiz 等^[18]在一项涉及 52 个非酒精性肝硬化患者参与的研究中发现, BNP 浓度在肝硬化患者合并腹腔积液、自发性细菌性腹膜炎或肝性脑病中显著升高, 但在肝硬化合并食管静脉曲张出血的患者中没有观察到显著差异。

4.4 癫痫(epilepsy) Obi 等^[19]报道由左额颞病变引起的癫痫患者, ANP 和 BNP 均有所升高, 可能是由于癫痫刺激区域前的第三脑室, 从而导致心脏分泌 ANP 和 BNP 所致。

5 结 语

大量的临床研究认为, BNP 不仅是心力衰竭标志物, 也是其他多种疾病的预示指标物。目前, 对 BNP 的认识还有待进一步的了解, 还需要做更多研究工作, 应该在继承前人研究的基础上很好地把他们的研究成果应用于临床, 同时进一步加强开展对 BNP 的研究工作。

参考文献

- [1] 陈健. 脑利钠肽——心力衰竭的标志物[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(6): 564-565, 568.
- [2] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005); the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European society of cardiology[J]. Eur Heart J, 2005, 26(11): 1115-1140.
- [3] 李东, 焦连亭. 脑钠素与肾损伤[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(12): 1094-1096.
- [4] Vanderheyden M, Vrints C, Verstreken S, et al. B-type natriuretic peptide as a marker of heart failure: new insights from biochemistry and clinical implications[J]. Biomark Med, 2010, 4(2): 315-320.
- [5] Brown A, George J, Murphy MJ, et al. Could BNP screening of acute chest pain cases lead to safe earlier discharge of patients with non-cardiac causes? A pilot study[J]. QJM, 2007, 100(12): 755-761.
- [6] Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. Anemia is an independent predictor for elevated plasma levels of natriuretic peptides in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease[J]. Circ J, 2008, 72(2): 212-217.
- [7] Günes Y, Okcün B, Kavlak E, et al. Value of brain natriuretic peptide after acute myocardial infarction[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2008, 8(3): 182-187.
- [8] Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, et al. Usefulness of B-Type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from adhere[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(2): 231-237.
- [9] Melina G, Angeloni E, Benedetto U, et al. Relationship between prosthesis-patient mismatch and pro-brain natriuretic peptides after aortic valve replacement[J]. J Heart Valve Dis, 2010, 19(2): 171-176.
- [10] Alonso-Martinez JL, Urbieta-Echezarreta M, Anniccherico-Sánchez FJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts the burden of pulmonary embolism[J]. Am J Med Sci, 2009, 337(2): 88-92.
- [11] Yardan T, Altıntop L, Baydin A, et al. B-type natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction in acute pulmonary

embolism[J]. Int J Clin Pract, 2008, 62(8): 1177-1182.

[12] Yano S, Kobayashi K, Kato K, et al. The study of pulmonary hypertension and plasma BNP values in respiratory diseases[J]. Nihon Kogyoku Gakkai Zasshi, 2006, 44(2): 99-103.

[13] Stolz D, Breidhardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD[J]. Chest, 2008, 133(5): 1088-1094.

[14] Nikolaou NI, Goritsas C, Dede M, et al. Brain natriuretic peptide increases in septic patients without severe sepsis or shock[J]. Eur J Intern Med, 2007, 18(7): 535-541.

[15] Nakamura T, Suzuki T, Kawagoe Y, et al. Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion attenuates increased plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic Peptide levels in patients with septic shock[J]. ASAIO J, 2008, 54(2): 210-213.

[16] Kandil E, Burack J, Sawas A, et al. B-type natriuretic peptide; a

biomarker for the diagnosis and risk stratification of patients with septic shock[J]. Arch Surg, 2008, 143(3): 242-246.

[17] Goei D, Schouten O, Boersma E, et al. Influence of renal function on the usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a prognostic cardiac risk marker in patients undergoing noncardiac vascular surgery[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(1): 122-126.

[18] Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, et al. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(7): 1115-1120.

[19] Obi T, Takatsu M, Konishi T, et al. Secretion of natriuretic peptides caused by an epileptic attack[J]. Acta Neurol Scand, 2002, 106(4): 225-228.

(收稿日期: 2011-01-28)

• 综 述 •

手足口病实验室诊断的研究进展

周 艳^{1,2}, 李维春²综述, 徐元宏^{1△}审校

(1. 安徽医科大学第一附属医院检验科, 合肥 230031; 2. 安徽医科大学滁州临床学院检验科, 安徽滁州 239000)

关键词: 手足口病; 肠道病毒属; 实验室技术和方法

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 08. 028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)08-0886-03

手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)是多种肠道病毒引起的常见传染病。患儿大多数症状轻微,以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为主要特征。少数患儿可出现中枢神经系统损害,引发脑炎、脑水肿和心肌炎等,个别重症患儿病情进展快,易发生死亡^[1]。引起 HFMD 的肠道病毒有 20 多种,主要是小 RNA 病毒科肠道病毒属的一组肠道病毒,其中肠道病毒 71 型(EV71)及柯萨奇病毒 16 型(CoxA16)最常见。在中国部分地区也有散在流行,且其并发症的发生率与病死率也有增高趋势^[2]。为了解 HFMD 的实验室检查及其在 HFMD 诊断及治疗中的应用价值,现将 HFMD 实验室诊断的研究进展综述如下。

1 一般实验室检查

1.1 血常规检查 白细胞计数轻症病例大多正常,血红蛋白、红细胞及血小板一般无明显异常变化^[3],表明血细胞参数对 HFMD 的诊断与鉴别诊断意义不大。但重症病例白细胞计数明显增高($>15 \times 10^9/L$)或显著降低($<2 \times 10^9/L$),淋巴细胞分类明显升高^[4]。

1.2 尿常规检查 一般无异常变化,有极少数报道尿中检出微量蛋白^[5]。

1.3 血生化检查

1.3.1 血糖 血糖一般偏低,可能与患者发热以及口腔疱疹影响进食等因素有关^[5],但重症患者血糖可明显升高($>9 \text{ mmol/L}$)^[4]。研究表明, HFMD 患儿一旦血糖增高,肢体无力,常提示病变累及脑干,多病情危重,预后不佳,应引起重视^[6]。也有研究认为,高血糖是发生肺水肿最有意义的预测指标^[7]。

1.3.2 心肌酶检查 近年来,国内有很多关于 HFMD 患儿心

肌酶检查资料的报道,其血清中天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(HBDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等分别有不同程度的增高,尤其是重症患儿,增高幅度及比例都有明显差异。杨江华等^[5]报道 LDH、HBDH 升高例数较多。王晓卫等^[8]报道 LDH、CK-MB、HBDH 升高比例均较大。唐红平等^[4]报道 CK-MB 活性明显升高。心肌酶活性升高表明 HFMD 患者合并有心肌损伤,而心肌炎是一种比较严重的并发症,也是造成患儿死亡的主要原因。因此,对于 HFMD 患儿,应重视心肌酶的联合检查,以便及早发现心肌损伤,及时给予相应的治疗。仅有极少数病例丙氨酸氨基转移酶升高,提示肝脏损害发生率较低^[5]。

1.3.3 肌钙蛋白 I(cTnI)检查 很多研究表明, cTnI 是心肌特异性抗原,具有高度的特异性,当受到病毒感染的心肌细胞发生变性坏死时, cTnI 随即通过破损的细胞膜释放入血,在血液中持续较长时间,因此, cTnI 在诊断 HFMD 患儿心肌损伤中具有特异性强、灵敏度高、持续时间长、可早期诊断等优点^[9]。与心肌酶学联合应用,可以提高其检出率,做到早发现、早治疗, HFMD 患儿的心肌损伤率乃至死亡率就会明显降低。

1.3.4 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) CRP 是急性时相反应蛋白中重要的蛋白之一,是一种敏感的炎性反应标志物,在急性创伤和感染时其血液浓度急剧升高^[10]。 HFMD 由肠道感染所引起,部分初期表现为上呼吸道感染,感染早期血清 CRP 水平迅速升高,升高与感染程度呈正相关。这表明 CRP 有助于 HFMD 的诊断和监测,但是 CRP 是非特异性炎症指标,一些炎症反应和其他慢性疾病也会引起 CRP 的不同程度升高,因此最好与其他指标联合检测以提高其诊断价值^[9]。

△ 通讯作者, E-mail: xyhong1964@163. com。