

• 论 著 •

N 端脑利钠肽前体对急性心肌梗死常规检查的可行性研究

李雪梅, 邱佩绵

(广东省惠州市中心人民医院检验中心 516001)

摘要:目的 探讨 N 端脑利钠肽前体(NT-proBNP)检测在急性心肌梗死(AMI)患者诊疗中的临床价值及将其纳入 AMI 常规检查的可行性。方法 选取 84 例经确诊的 AMI 患者,按 Killip 法将其分为 4 个心功能级别,检测 NT-proBNP 水平,同时检测 cTnT、CK-MB,并与 30 例健康对照者作比较,收集临床相关资料,分析各指标间的相关性。结果 AMI 患者组的 NT-proBNP 水平为 $(2\,976 \pm 1\,247)$ pg/mL,与健康对照组 (104 ± 59) pg/mL 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$);AMI 患者中的 NT-proBNP 与 CK-MB ($r = 0.171, P < 0.01$)、cTnT ($r = 0.512, P < 0.01$) 水平升高呈正相关;AMI 患者中的 NT-proBNP 水平升高与心功能分级密切相关,各级别间差异有统计学意义。结论 NT-proBNP 对急性心肌梗死患者的诊断及治疗有重要的参考价值,可作为心肌缺血标志物纳入到 AMI 常规检查项目中,为 AMI 的诊断、病情监测和预后风险判断提供客观的量化依据。

关键词:心肌梗死; N 端脑钠肽前体; 心肌缺血标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.19.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)19-2194-02

Feasibility research of NT-proBNP integrated into the routine examination of acute myocardial infarction

Li Xuemei, Qiu Peimian

(Department of Clinical Laboratory, Huizhou Central Hospital, Huizhou Guangdong 516001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes and the diagnostic significance of NT-proBNP levels in patients with acute myocardial infarction(AMI) and the feasibility of NT-proBNP integrated into the routine examination of AMI. **Methods** Immunology method was applied to test NT-proBNP, cTnT and CK-MB in blood of 84 AMI patients(Killip classification: I, II, III, IV) and 30 healthy controls. The correlation between indicators based on the clinical data was analyzed. **Results** Whole blood NT-proBNP level in patients was $(2\,976 \pm 1\,247)$ pg/mL whereas in healthy controls was (104 ± 59) pg/mL. The differences between them showed significance ($P < 0.01$). NT-proBNP in patients was positively correlated with CK-MB and cTnT in blood of 78 AMI patients ($r = 0.171, P < 0.01; r = 0.512, P < 0.01$). The whole blood level of NT-proBNP was highly relative to the serious degree of cardiac function. There were significant differences of the level of blood NT-proBNP between different degrees. **Conclusion** NT-proBNP could play an important role in AMI diagnosis and treatment. It might serve as a myocardial ischemia marker to the routine examination in order to providing objective quantitative indicator for prognosis and progress.

Key words: myocardial infarction; NT-proBNP; myocardial ischemia marker

心血管疾病的标志物检测一直都是医学界的研究热点,有研究表明脑钠肽(BNP)水平的检测对心血管疾病的诊断与治疗有重要的临床价值^[1-2]。与 BNP 相比,N 端脑利钠肽前体(NT-proBNP)因在血浆中的浓度高,稳定性好,更适合临床检测和应用,现已有逐步取代 BNP 的趋势^[3]。急性心肌梗死的发病涉及血管壁、血脂代谢、行为因素、血流动力学等多种因素,发病的最终原因是由于冠状动脉供血突然减少或中断,当心肌严重且持久地缺血在 1 h 以上,即可发生急性心肌梗死(AMI),心肌缺血是 NT-proBNP 分泌增加的一个重要因素^[4-5]。为研究 NT-proBNP 在心血管疾病的诊断和治疗作用方面有更多的应用空间和应用价值,现对急性心肌梗死(AMI)患者作 NT-proBNP 水平检测,探讨其在 AMI 中的临床应用价值及将其纳入 AMI 常规检查的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 AMI 组 84 例,均为该院收治并符合 WHO 诊断标准的 AMI 患者,男 64 例,女 20 例,平均年龄 67 岁(41~89 岁)^[6]。按 Killip 法分为 I 级、II 级、III 级、IV 级。健康对照组 30 例,男 20 例,女 10 例,平均年龄 65 岁(44~80 岁),为该院体检中心的健康体检者,已排除心、脑、肺、肾等疾病,未服用任何药物。

1.2 方法 AMI 患者于入院当日采集静脉血进行 CK-MB、NT-proBNP 与 cTnT 检测,健康体检者于体检当日采集静脉

血进行 NT-proBNP 检测,检测严格按照操作规程进行,所有结果均在 2 h 内检测完毕。CK-MB 检测采用免疫抑制法,仪器使用美国贝克曼全自动生化分析仪,试剂盒为浙江东瓯生产;NT-proBNP 与 cTnT 检测均采用胶体金法,仪器均使用罗氏 cobash 232 心脏标志物检测仪,试剂为该仪器配套使用的快速定量检测卡。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 10.0 统计学软件进行统计分析。两组样本性别比较用 χ^2 检验;各计量数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间 NT-proBNP 均数比较经对数转换后用 t 检验,AMI 组 NT-proBNP 与 CK-MB、cTnT 的相关性分析用直线回归分析。

2 结果

2.1 AMI 患者组和健康对照组的比较 两组在性别及年龄方面差异无统计学意义,具有可比性 ($P > 0.05$);AMI 患者组 NT-proBNP 水平为 $(2\,976 \pm 1\,247)$ pg/mL,健康对照组为 (104 ± 59) pg/mL,AMI 组显著高于健康对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 AMI 患者组 NT-proBNP 与其他心肌损伤标志物检测的相关性分析 AMI 患者组的 NT-proBNP 与 CK-MB 水平升高呈正相关 ($r = 0.171, P < 0.01$),与 cTnT 水平升高呈正相关 ($r = 0.512, P < 0.01$)。NT-proBNP 以 222 pg/mL(健康对照组平均值加 3 个标准差)、CK-MB 以 25 U/L、cTnT 以 0.1 ng/mL 为正常上限,三者检测异常率分别为 78.6%、60.7%、

75.0%。见表 2。

表 1 健康对照组与 AMI 患者组一般情况及 NT-proBNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	男性	女性	年龄(岁)	NT-proBNP(pg/mL)
健康对照组	30	20	10	65±13	104±59
AMI 患者组	84	64	20	67±12	2 976±1 247
P 值		>0.05*		>0.05*	<0.01△

*:与健康对照组比较, $P>0.05$;△:与健康对照组比较, $P<0.01$ 。

表 2 AMI 患者组 NT-proBNP、CK-MB、cTnT 水平检测比较

项目	水平($\bar{x} \pm s$)	异常例数(n)	异常率(%)
NT-proBNP(pg/mL)	2 976±1 247	66	78.6
CK-MB(U/L)	91.9±64.1*	51	60.7
cTnT(ng/mL)	0.887±0.574△	63	75.0

*:与 NT-proBNP 比较, $P<0.01$;△:与 CK-MB 比较, $P<0.01$ 。

2.3 不同心功能级别的 AMI 患者 NT-proBNP 水平情况 按照 Killip 法将 AMI 患者组分为 I、II、III、IV 级,不同心功能级别间 NT-proBNP 水平比较差异有统计学意义;心功能分级增高,NT-proBNP 水平也呈升高趋势,AMI 患者中的 NT-proBNP 水平升高与心功能分级密切相关($r=0.758, P<0.01$)。见表 3 和图 1。

表 3 AMI 患者不同心功能级别间 NT-proBNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

心功能级别	例数(n)	NT-proBNP 水平(pg/mL)
I 级	37	997±741
II 级	24	3 354±2 079*
III 级	12	5 696±2 224△
IV 级	11	7 511±2 003▲

*:与 I 级比较, $P<0.01$;△:与 II 级比较, $P<0.01$;▲:与 III 级比较, $P<0.01$ 。

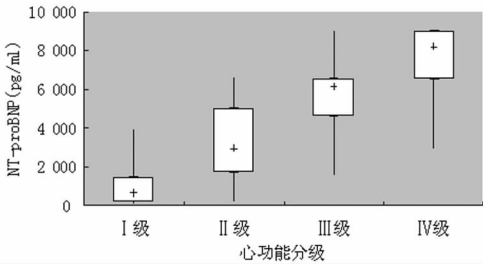


图 1 不同心功能级别间 AMI 患者 NT-proBNP 水平分布趋势

3 讨 论

BNP 前体(proBNP)主要由心室肌细胞合成、分泌,在分泌释放时,分解为无活性的 76 个氨基酸组成的 NT-proBNP 和有活性的 32 个氨基酸组成的 BNP,早期对于 BNP 在心血管疾病中尤其是对心衰的诊断研究较多,其临床价值也得到普遍认可。由于 NT-proBNP 在血液中的半衰期长、代谢稳定、血中浓度比高,不易受外源性 BNP 干扰且与 BNP 是等比例释放,

近年来,临床多以检测 NT-proBNP 代替 BNP。AMI 是发病率及死亡率均较高的疾病,检测血液中的生化标志物是反映心肌损伤的重要手段,AMI 的病理过程包括动脉粥样硬化、炎症反应、血小板聚集、血栓形成、血流量减少、心肌缺血和心肌坏死,参与其中任一过程的生化标志物都有可能为 AMI 提供有用的信息,因此,目前已有越来越多的心肌损伤标志物在临床中得到论证和应用,如缺血修饰性清蛋白、高敏感心肌肌钙蛋白 T 等^[7-8]。心室容量负荷、室壁压力增加、血流动力学改变、心肌细胞缺血缺氧等因素是导致 proBNP 分泌增加的主要因素。Hama 等^[9]的研究发现心肌梗死后位于梗死区域内存活的缺血损伤心肌细胞以及位于梗死与非梗死区域交界处的缺血损伤心肌细胞中 BNP 水平显著增加。本研究结果显示,AMI 患者组 NT-proBNP 水平(2 976±1 247)pg/mL 显著高于健康对照组(104±59)pg/mL,差异有统计学意义,提示 AMI 后心肌缺血可能通过增加心肌室壁张力,导致 proBNP 合成、分泌增加。本研究对 AMI 患者的检测除了 NT-proBNP 外,还同时检测了目前常用的心肌标志物(cTnT、CK-MB),并作相关分析,结果显示 AMI 患者组的 NT-proBNP 与 CK-MB、cTnT 水平升高呈正相关,诊断的敏感度从高到低依次为 NT-proBNP、cTnT、CK-MB。这其中可能存在着三者在 AMI 发生后,各自出现的峰值时间不一致,同时在 AMI 的病理过程中,NT-proBNP 参与的是较早的病理过程:血流量改变、心肌缺血,而 cTnT、CK-MB 参与的是 AMI 的最后病理过程:心肌坏死。当心肌发生缺血而未发生坏死时,NT-proBNP 的水平即可升高,因此 NT-proBNP 升高,同样是反映心肌缺血的敏感指标,有可能是 AMI 的早期预警信号,与 Bassan 等^[10]的研究观点一致,即 NT-proBNP 升高可以作为 AMI 的诊断指标。

本研究中的 84 例 AMI 患者有 6 例死亡,死亡患者在 AMI 发病初期的 NT-proBNP 水平均大于 500 pg/mL。目前对心功能的评估方法均带有很大的主观性,临床迫切需要一个能反映心功能不全的客观量化指标。本研究结果显示,AMI 患者中的 NT-proBNP 水平升高与心功能分级密切相关($r=0.758, P<0.01$),各级别间差异显著,其机制可能为 NF-proBNP 具有排钠利尿、舒张血管、降低心脏前后负荷、调节心脏功能等作用,是心脏的一种良性应激或代偿机制,因此,NT-proBNP 水平在评价由 AMI 引起的心功能损害程度具有重要的临床参考价值,有助于早期筛查出高危患者,引起临床高度重视,对患者及早进行干预治疗,避免引起病情进一步发展及加重。

NT-proBNP 的作用及其机制已经很清楚,许多学者也对此作了临床应用研究论证,但 NT-proBNP 并不是一个独立检查的特异性诊断工具,在高血压、肺心病、肾病等疾病中 NT-proBNP 也会有不同程度的升高,临床诊断上应结合体征、病史及其他心肌标志物的检测^[11]。另外,还有研究表明 NT-proBNP 对心肌梗死溶栓治疗疗效有监测价值^[12]。鉴于 NT-proBNP 水平检测在 AMI 疾病的诊断、病情监测、治疗疗效及预后评估等方面有重要的临床参考价值,能为 AMI 患者提供及早干预建立一个无创、简单、方便的新途径,本组认为应将 NT-proBNP 作为心肌缺血标志物纳入 AMI 常规检查项目中,综合分析每一个项目所提供的独特信息,全面了解 AMI 进程,使 AMI 患者得到准确的治疗。

参考文献

[1] 王彤. 血浆脑钠肽变化的临床意义及研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(3): 255-256. (下转第 2200 页)

低蛋白血症时对间接 ISE 法比高蛋白血症影响更大($P<0.01$)。需要注意的是当总蛋白正常,清蛋白降低(b 组)时,间接法与直接法结果间差异仍有统计学意义($P<0.01$),b 组内有 3 例样本(7.5%) $|Na-d|>4.0\text{ mmol/L}$;若以清蛋白低于 20 g/L 作为临界值,则有 71.43%(15/21)的样本 $|Na-d|>4.0\text{ mmol/L}$,而这 15 例样本中有 2 例总蛋白正常或升高,这可能是由于在清蛋白降低时,维持血浆胶体渗透压的球蛋白由于相对分子质量更大,相同分子数蛋白质量也更高,导致总蛋白水平正常或升高。若以钠离子低于 130 mmol/L 作为需要采取治疗措施的依据,生化分析仪(间接法)的结果,则在本研究所有样本中有 3 例患者将得不到及时的处理^[5]。

由此可以得出结论:直接法与间接法测定钠离子浓度的差异与血浆总蛋白和(或)清蛋白水平有关,且随着低或高蛋白血症严重程度增高而增大,这与国外相关研究结果相符,这种影响足以改变临床决策^[5]。曾有学者指出,由于直接 ISE 法的广泛使用,假性高钠血症大多已经消除,甚至已不存在^[6]。实际上间接 ISE 法目前在临床使用仍十分广泛,因此血浆总蛋白和(或)清蛋白明显异常时(如肾脏病患者、重症患者及多发性骨髓瘤患者等),钠离子生化分析仪(间接 ISE 法)检测结果应尽量采用干式化学分析仪或其他直接 ISE 法加以确认。

从理论上来说血浆蛋白水平对于氯离子测定影响应同样存在,然而本研究表明,血浆总蛋白与清蛋白水平和 $Cl-d$ 几乎无相关性,但所有组别中却均有一定数量的样本 $|Cl-d|>4.5\text{ mmol/L}$,目前尚不清楚为何如此。据报道,血浆中其他阴离子(如碳酸氢盐)、 I^- 、 Br^- 以及多聚阴离子(如肝素),水杨酸盐等对氯离子 ISE 法测定有影响,但限于条件,本组未能对上述物质进行检测^[7-8]。本组推测,影响氯离子 ISE 法检测可能是一复杂的多因素共同作用的过程,如要揭示其中机制,需要进行更为深入细致的研究和探讨。

本研究未发现血浆蛋白水平改变对血钾离子测定有明显影响,这与 Chow 等^[9]研究发现血浆蛋白降低时,间接 ISE 法检测血钾会假性升高的现象不符,可能是由于本研究样本量偏少,血浆钾离子在血浆阳离子中所占比例较低,血浆蛋白水平变化导致的改变尚未超过临床所能接受的范围或不能为临床常规检测方法所检出。

尽管 $Na-d$ 与总蛋白及清蛋白水平之间存在线性关系,但离散程度较高,难以根据此方程将间接 ISE 法与直接 ISE 法结果进行准确换算。因此当血浆总蛋白和(或)清蛋白水平明显异常时需紧密结合患者的临床状态解释实验室结果,尽量以直接 ISE 法确认,以避免由于假性血钠结果而得出不正确的诊断,甚至误导临床采用可能对患者具有潜在危险的治疗方案。

参考文献

[1] Sulaiman RA, Twomey PJ, Gama R. Mitigation and detection of spurious potassium and sodium results[J]. Clinica Chemica Acta, 2011, 412(1):1-6.

[2] Linnet K, Boyd JC. Selection and analytical evaluation of methods with statistical techniques[M]//Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. Philadelphia USA: Elsevier, 2005:353-407.

[3] 王建琼, 牛华, 郑瑞, 等. 肝素抗凝血浆钾与血清钾测定比对分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(5):500-501.

[4] Story DA, Morimatsu H, Egi M, et al. The effect of albumin concentration on plasma sodium and chloride measurements in critically ill patients[J]. Anesth Analg, 2007, 104(4):893-897.

[5] Jones BJ, Twomey PJ. Relationship of the absolute difference between direct and indirect ion selective electrode measurement of serum sodium and the total protein concentration[J]. J Clin Pathol, 2008, 61(5):645-647.

[6] Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia[J]. N Engl J Med, 2000, 342(21):1581-1589.

[7] Dimeski G, Clague AE. Bicarbonate interference with chloride-ion-selective electrodes[J]. Clin Chem, 2004, 50(6):1106-1107.

[8] Rayana MC, Burnett RW, Covington AK, et al. Recommendation for measuring and reporting chloride by ISEs in undiluted serum, plasma or blood[J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44(3):346-352.

[9] Chow E, Fox N, Gama R. Effect of low serum total protein on sodium and potassium measurement by ion-selective electrodes in critically ill patients[J]. Br J Biomed Sci, 2008, 65(3):128-131.

(收稿日期:2011-06-07)

(上接第 2195 页)

[2] 王克俊, 荆蕊平, 任更朴. 血浆 BNP 测定对老年人心衰诊断价值及预后评估[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(1):48-49.

[3] Yeo KT, Wu AH, Apple FS, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-BNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay[J]. Chin Acta, 2003, 338(67):107-115.

[4] Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure[J]. European Heart Journal, 2001, 22(16):1527-1560.

[5] 许炳灿, 蒋龙元, 王景峰. N-末端脑钠肽前体与急性心肌缺血冠脉病变程度的关系[J]. 岭南急诊医学杂志, 2009, 14(1):4-5.

[6] 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, 中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(6):710-725.

[7] 石英, 邓拥军, 汪鸿. 缺血修饰性清蛋白对心肌缺血评价作用[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(3):286-287.

[8] Evangelos G, Kerstin K, Klaus H, et al. Analytical validation of a

high-sensitivity cardiac troponin T assay[J]. Overseas Laboratory Medicine, 2010, 3(3):12-19.

[9] Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction[J]. Circulation, 1995, 92(20):1558-1564.

[10] Bassan R, Potsch A, Maisel A, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2005, 26(9):234-240.

[11] 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.

[12] 王群兴, 向贵州, 左江成, 等. NT-proBNP 和 Q 波在 ST 段升高型急性心肌梗死溶栓治疗后的疗效监测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(12):1169-1170.

(收稿日期:2011-05-11)