

• 临床检验研究 •

应用受试者工作曲线评价血浆脑钠肽浓度水平对 呼吸困难患者鉴别诊断的价值

邵良荣¹, 邵 杰²

(1. 东南大学医学院附属盐城医院, 江苏 224001; 2. 南京中医药大学第一临床医学院 210046)

摘 要:目的 探讨 ROC 曲线评价血浆脑钠肽(NT-proBNP)对鉴别心源性呼吸困难和非心源性呼吸困难的临床诊断价值。
方法 采用化学发光检测仪(强生 VITROS 5600 全自动生化免疫整合系统)定量检测心源性呼吸困难、非心源性呼吸困难患者(包括对照组)血清 NT-proBNP 浓度水平,并绘制 ROC 曲线。
结果 心源性呼吸困难患者的 NT-proBNP 浓度水平明显高于非心源性呼吸困难患者及对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);其 ROC 曲线下面积为 0.89,临界值为 600 pg/mL,敏感性、特异性分别为 80.77%、85.23%。
结论 血浆 NT-proBNP 浓度水平可以作为鉴别心源性呼吸困难和非心源性呼吸困难的一个有价值的临床指标。

关键词:呼吸困难; 诊断,鉴别; ROC 曲线; N 末端脑钠肽

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.21.007 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2011)21-2442-02

To estimate the differential diagnosis value of plasma concentrations of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) on patients with dyspnea using receiver operating characteristic curve(ROC curve)

Shao Liangrong¹, Shao Jie²

(1. Affiliated Yancheng Hospital, Medical College of Southeast University, Jiangsu, 224001, China;
2. The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu 210046, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical diagnostic value of plasma brain natriuretic peptide (NT-proBNP) with the receiver operating characteristic curve (ROC curve) to identificate cardiac dyspnea and non-cardiac dyspnea. **Methods** Quantitative detection of serum concentration of NT-proBNP of cardiac dyspna and non-cardiac dyspnea (including the normal control) was done by chemiluminescence detector - Johnson & Johnson VITROS 5600 automatic integration of biological immune system, and the ROC curve was drawn. **Results** The concentrations of NT-proBNP in serum of patients with cardiac dyspnea were significantly higher than that of non-cardiac dyspnea and normal controls. The difference was statistically significant ($P<0.01$). The area under ROC curve of cardiopulmonary dyspnea was 0.89 with critical value of 600 pg/mL whose sensitivity and specificity were 80.77%, 85.23% respectively. **Conclusion** The concentrations of NT-proBNP in serum can be used as a valuable clinical indicator to identify cardiac dyspnea and non-cardiac dyspnea.

Key words: dyspnea; diagnosis, differential; ROC curve; NT-proBNP

脑钠肽(BNP)是近年新认识的一种新的心脏标志物^[1],N 末端脑钠肽(NT-proBNP)无生物活性、稳定性好、半衰期长、血浆浓度高,对充血性心力衰竭(CHF)的诊断具有较高的敏感性和特异性^[2],对于鉴别诊断呼吸困难亦有很大的价值。本研究通过探讨 NT-proBNP 浓度水平在心源性和非心源性呼吸困难鉴别中的应用,并由受试者工作曲线(ROC)评价血浆 NT-proBNP 浓度水平对呼吸困难鉴别的诊断价值,给临床提供可靠的实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 1 月至 2010 年 6 月因呼吸困难住院患者 204 例,其中心源性呼吸困组 156 例、非心源性呼吸困难组 48 例,对照组 40 例。诊断依据:根据 Framinghams 标准、心脏超声、胸部 X 线及对治疗的反应来诊断心源性呼吸困难。根据病史、胸片、肺部 CT、肺功能检测及其他实验室检查发现异常,无心脏扩大或肺淤血,心脏超声基本正常来诊断非心源性呼吸困难。

1.2 方法 检测 NT-proBNP 浓度水平,抽取所有患者、对照组静脉血 3 mL,注入肝素抗凝管中,离心分离血浆,送强生 VITROS 5600 全自动生化免疫整合系统检测。

1.3 统计学处理 应用 SPSS15.0 软件进行分析,计量资料采用中位数(四分位数间距)表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩

和检验,并绘制 ROC 曲线^[3],由 ROC 工作曲线得出心源性呼吸困难组和非心源性呼吸困难组鉴别诊断的临界值、灵敏度、特异度、诊断界面分析、阳性预测值为、阴性预测值,并由 ROC 曲线下面积综合评价 NT-proBNP 的诊断价值。

2 结 果

2.1 各组血浆 NT-proBNP 浓度水平比较 心源性呼吸困难组、非心源性呼吸困难组和对照组血浆 NT-proBNP 浓度水平分别为($2\,932.80\pm2\,008.44$)pg/mL、(582.73 ± 239.05)pg/mL、(108.61 ± 35.88)pg/mL,差异有统计学意义($P<0.01$)。结果见表 1。

表 1 3 组血浆 NT-proBNP 浓度水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP(pg/mL)
心源性呼吸困难组	156	$2\,932.80\pm2\,008.44^*$
非心源性呼吸困难组	48	582.73 ± 239.05
对照组	40	108.61 ± 35.88

* : $P<0.01$,与对照组和非心源性呼吸困难组比较。

2.2 血浆 NT-proBNP 诊断心源性呼吸困难 ROC 特征曲线 血浆 NT-proBNP 诊断心源性呼吸困难的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断界面分析并以非心源性呼吸困

难组(含对照组)为对照。当 NT-proBNP 测定值为 600 pg/mL 时,其敏感性、特异性均分别为 80.77%、85.23%、阳性预测值为 90.65%、阴性预测值为 71.43%,心源性呼吸困难组为实验

组制作 ROC 曲线,其曲线下面积(AUC)为 0.89,说明本研究具有较高的价值。结果见图 1、表 2。

表 2 NT-proBNP 诊断心源性呼吸困难敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断界面分析结果

NT-proBNP (pg/mL)	心源性呼吸困难 [n(%),n=156]	非心源性呼吸困难* [n(%),n=88]	敏感性 (%)	特异性 (%)	1-特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	诊断界面 (NT-proBNP 值)
60	6(3.8)	30(34.1)	—	—	—	—	—	—
100	4(2.6)	8(9.1)	96.15	34.09	65.91	72.11	83.33	>100
160	6(3.8)	2(2.3)	93.59	43.18	56.82	74.49	79.16	>160
200	4(2.6)	14(15.9)	89.74	45.45	54.55	74.47	71.43	>200
400	10(6.4)	21(23.86)	87.78	61.36	38.64	80.00	72.97	>400
600	10(6.4)	5(5.68)	80.77	85.23	14.77	90.65	71.43	>600
1 000	32(20.4)	8(9.10)	74.36	90.90	9.10	93.55	66.67	>1 000
>2 000	84(54.0)	0(0.0)	53.85	100.00	0	100.00	45.00	>2 000
合计	156(100.0)	88(100.0)						

—:无数据;* :含 40 例对照组。

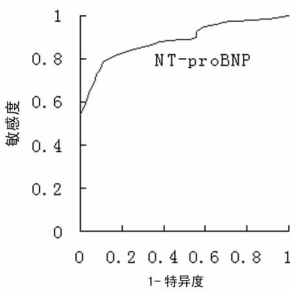


图 1 血浆 NT- proBNP 鉴别诊断呼吸困难的 ROC 曲线

3 讨 论

BNP 的前体前脑钠肽原(preproBNP)是由心肌细胞合成和分泌的,脱去 N 端含有 26 个氨基酸的信号肽后成为含 108 个氨基酸的 BNP 前体(proBNP),后者释放到血液之前降解为等量的有活性的 BNP 和无活性的氨基末端 proBNP(NT-proBNP)^[4],当心室容量和压力负荷增加时,其合成和分泌也增加。已有研究证实,心功能不全患者的血清 BNP 升高^[5]。有文献报道,心源性呼吸困难患者早期在胸片、心脏超声尚未有解剖结构和血流动力学异常之前 BNP(包括 NT-proBNP)即有明显改变^[6],而且研究发现,心力衰竭组与对照组相比,心力衰竭组 NT-proBNP 浓度显著升高,其中位数水平大约是正常对照组的 5.6 倍;即使是无症状心力衰竭组的 NT-proBNP 浓度也有显著升高,约是正常对照组的 2 倍^[7]。因此,血浆 NT-proBNP 水平在非心源性呼吸困难时理论上应当不增加,但是如肺源性心脏病导致右心的扩大可能也使血浆 NT-proBNP 水平轻度升高,与心源性呼吸困难患者的血浆 NT-proBNP 水平仍有显著性差异。

在本研究中,心源性呼吸困难组(156 例)、非心源性呼吸困难组(48 例)和对照组(40 例)血浆 NT- proBNP 浓度水平,心源性组血浆 NT-proBNP 浓度水平显著高于非心源性组,并且两组含量均明显高于对照组,心源性呼吸困难与非心源性呼吸困难组均可引起 NT-proBNP 浓度的升高,但心源性呼吸困难组升高幅度明显高于非心源性呼吸困难组($P<0.01$),是由于心肌细胞合成和分泌增加所致。并且两组明显高于对照组($P<0.01$),差异有统计学意义。所以在临床排除心源性呼吸困难的诊断中,有着重要的临床意义。

应用 ROC 曲线评价血浆 NT-proBNP 浓度水平对呼吸困

难患者鉴别诊断的价值基本指标是灵敏度和特异度,本研究的 ROC 曲线,正是从这两个方面评价并以曲线下面积表示。ROC 曲线下面积实际的取值范围为 0.5~1,而一般认为对于一个诊断试验,ROC 曲线下面积在 0.5~0.7 之间时诊断价值较低,在 0.7~0.9 之间时诊断价值中等,在 0.9 以上时诊断价值较高^[8]。本研究显示,其曲线下面积(AUC)为 0.89,提示对心源性呼吸困难与非心源性呼吸困难有较高的鉴别诊断价值。当 NT-proBNP 测定值为 160 pg/mL 时,其敏感性、特异性分别为 93.59%、43.18%,阳性预测值为 74.49%、阴性预测值为 79.16%,在此值内含 40 例对照组。当 NT-proBNP 测定值为 600 pg/mL 时,其敏感性、特异性均分别为 80.77%、85.23%、阳性预测值为 90.65%、阴性预测值为 71.43%。根据灵敏度和特异度之和最大(或误诊和漏诊例数之和最小)的方法确定诊断临界值为 600 pg/mL。此值可以认为是心源性呼吸困难与非心源性呼吸困难鉴别诊断临界值。但有 6 例非心源性呼吸困难 NT-proBNP 测定值大于 600 pg/mL 且 1 例为 910 pg/mL,其可能是合并右心衰竭所致。

血浆 NT-proBNP 水平对于诊断和鉴别心源性呼吸困难和非心源性呼吸困难有着既安全方便、准确及时,又灵敏度、特异度高的特点^[9],与其他检查相比具有不可逾越的优点,同时给临床提供了有价值的实验室参考依据。但也应看到 NT-proBNP 在肺源性右心衰竭患者中也会增高^[10]。所以,必要时临床诊断还需结合患者的症状、体检及相应的实验室检查来综合分析,以便得出更有价值的诊断。

参考文献

[1] 郑辉,李健雄,李卫凯. 脑钠素用于慢性充血性心力衰竭的诊断研究[J]. 国际检验医学杂志,2006,27(5):473-474.

[2] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult a report of the american college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure);developed in collaboration with the American college of chest physicians and the international society for heart and lung transplantation;endorsed by the heart rhythm society[J]. Circulation,2005,112(4):154-235.

[3] 石英,邓拥军,汪鸿. 缺血修饰性白蛋白对心肌(下转第 2445 页)

差别;Cyfra21-1 在鳞癌及腺癌中高于小细胞肺癌,但鳞癌与腺癌之间无差异;NSE 在小细胞肺癌中呈现高表达,明显高于鳞癌与腺癌,鳞癌与腺癌之间无差异。

2.3 肿瘤标志物单项检测与联合检测敏感性和特异性比较

表 1 肺癌组与对照组血清肿瘤标志物的检测结果(̄x±s)

组别	n	CA125(IU/mL)	CA15-3(IU/mL)	CA19-9(IU/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	NSE(ng/mL)	CEA(ng/mL)	Sc(ng/mL)
肺癌组	116	86.33±113.33	23.93±30.62	13.76±325.52	6.71±8.28	37.55±50.68	101.30±426.69	1.41±1.14
健康组	30	24.06±15.13	10.97±4.31	14.13±9.33	1.33±0.63	10.85±7.49	2.57±1.40	1.04±0.64

表 2 肿瘤标志物指标联合检测对肺癌的诊断价值[n(%)]

分组	n	一项阳性	二项阳性	三项阳性	四项阳性	五项阳性
鳞癌组	38	37(97.7)	33(86.5)	25(64.6)	9(24.7)	3(7.1)
腺癌组	40	59(100.0)	52(88.5)	39(66.7)	14(23.9)	6(9.9)
小细胞癌组	20	20(95.6)	16(76.0)	6(28.3)	2(7.9)	1(3.8)
肺良性病变组	30	10(24.4)	3(7.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
健康组	42	6(13.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

3 讨 论

肿瘤标志物是肿瘤细胞本身存在或分泌的特异性物质,迄今所知的肿瘤标志物中,绝大多数不但存在于恶性肿瘤中,而且也存在于良性肿瘤、胚胎组织,甚至正常组织中。因此,这些肿瘤标志物并非恶性肿瘤的特异性产物,但在恶性肿瘤患者中明显增多^[3]。肿瘤患者的 7 种血清肿瘤标志物水平均明显高于健康组($P<0.05$),说明此 7 种血清肿瘤标志物对肺癌的辅助诊断有一定的临床意义。

结果显示,肺癌组五项血清肿瘤标志物水平均明显高于肺良性病变组和健康组($P<0.01$)。提示对病理类型尚不能确定者,采用此方法有助于对肺癌进行鉴别诊断。不同病理类型肺癌其肿瘤标志物的表达不尽相同^[8]。

通过大量的实验研究,结果显示合理地优化组合多项目联合检测血清肿瘤标志物可以提高肺癌诊断的敏感性^[9-13],同时对于确定其临床分期和鉴别病理类型具有一定的意义。

参考文献

[1] 余秉翔,胡斌,陈良安. 肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断的价值[J]. 解放军医学杂志,2009,28(4):354-355.
[2] 沈方臻,梁军,姚如水,等. 血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值

7 种肿瘤标志物联合检测阳性率肺癌组高达 94.83%,准确度达 89.73%,单项肿瘤标志物在肺癌中阳性率及准确度最高的是 NSE,其值分别为 69.83%、72.60%,经 χ^2 检验,高于单项检测($P<0.05$),见表 2。

[J]. 齐鲁医学杂志,2010,18(2):118-120.
[3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. M100-S15 Performance standards for antimicrobials susceptibility test[S]. Wayne,PA:NCCLS,2005.
[4] Esteban J,Barrena EG,Cordero J,et al. Evaluation of quantitative analysis of cultures from sonicated retrieved orthopedic implants in diagnosis of orthopedic infection[J]. Clin Microbiol,2008,46(2):488-492.
[5] 张丽君,齐为民. 神经元特异性烯醇化酶与小细胞肺癌研究进展[J]. 国外医学肿瘤学分册,2001,28(2):136-138.
[6] 马越,李景云,金少鸿. 细菌耐药监测分析中应注意的问题[J]. 中国抗生素杂志,2005,30(12):762-769.
[7] 熊颖,许睿. 94 例肺癌患者肿瘤标志物的测定分析[J]. 实用临床医学,2004,5(3):29-31.
[8] 宋丽华,宋现让,张锡芹,等. 进展期肺癌肿瘤标志物临床应用价值[J]. 肿瘤防治杂志,2003,10(3):272-275.
[9] 陈红涛,张红雨,舒晓春,等. 肺癌患者血清 CRP、LDH、CEA 联合检查的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(9):856-857.
[10] 付敏,付善书. 消化系统恶性肿瘤患者血清癌胚抗原和癌抗原 199 联合检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2009,27(9):861-862.
[11] 蔡莉莉. 血清 C 反应蛋白检测在老年冠心病中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(9):324-325.
[12] 杨上英,曹颖平. 肺癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(11):1010-1012.
[13] 吴勤如,何凤屏,何惠玲. 血清癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(7):627-629.

(收稿日期:2010-10-09)

(上接第 2443 页)

缺血评价作用[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(3):286-287.
[4] 崔喜梅,卫国红,荆小莉,等. N 末端脑钠肽对急性呼吸困难的鉴别诊断价值[M]. 中国急救医学,2007,27(7):601-602.
[5] Mukoyama M,Nakao K,Saita Y,et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure[J]. N Engl J Med,1990,323(11):757-758.
[6] McCullough PA,Nowak RM,Mccord J,et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure:analysis from breathing not properly (BNP) multinational study[J]. Circulation,2002,106(4):416-422.
[7] 史晓敏,林菁,徐国宾,等. 血清 N 末端 B 型钠尿肽原在心功能评价及慢性充血性心力衰竭诊断中的初步应用[J]. 中华检验医学

杂志,2005,28(1):37-41.
[8] 赵耐清. 临床医学研究设计和数据分析[M]. 上海:复旦大学出版社,2005:241-252.
[9] Harrison A,Morrison LK,Krish-Naswamy P,et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea[J]. Ann Emerg Med,2002,39(2):131-138.
[10] 张栋,庞宝森,吴雅峰,等. 心功能综合指数与脑钠肽对诊断肺动脉缩窄所致急性右心衰竭的作用[J]. 中华急诊医学杂志,2007,16(3):246.

(收稿日期:2011-08-19)