

• 临床检验研究论著 •

氨基末端 B 型利钠肽前体检测对急性 Stanford A 型主动脉夹层患者预后评估的临床意义

刘艳丽, 李婷婷, 王 艳, 丁 莉, 宋亚君

(湖北医药学院附属东风医院检验科, 湖北十堰 442008)

摘 要:目的 探讨氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)检测对急性 Stanford A 型主动脉夹层(AAAD)预后评估的临床意义。方法 回顾性分析确诊为 AAAD 的患者病历资料, 根据纳入及排除标准, 64 例患者纳入研究, 根据预后将其分为存活组($n=56$)和死亡组($n=8$)。应用多因素 Logistic 逐步回归分析, 筛选出影响预后的独立危险因素; 使用受试者工作特征(ROC)曲线评价 NT-proBNP 预测 AAAD 预后的价值。结果 存活组与死亡组患者吸烟史、发病季节、意识障碍、误诊、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹 C 肽(FCP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、NT-proBNP、平均动脉压(MAP)及凝血酶原时间(PT)的差异具有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 逐步回归分析显示, 吸烟史、意识障碍、高 LDL-C、高 cTnI、高 NT-proBNP、低 MAP 是患者不良预后的独立危险因素。NT-proBNP 预测 AAAD 患者围手术期死亡风险的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.697($P<0.05$, 95%CI: 0.643~0.733); 其特异性、敏感性分别为 75.85%、70.07%; NT-proBNP 取 909.69 pg/mL 时, AAAD 预测价值最佳, 以该临界值为界, 将患者分为临界值以上组和临界值以下组, 则临界值以下组患者围手术期存活率[98.18%(54/55)]显著高于临界值以上组[22.22%(2/9)]($\chi^2=7.211$, $P<0.05$)。结论 NT-proBNP 水平与 AAAD 患者的预后密切相关, NT-proBNP 检测有助于 AAAD 高危风险的评估。

关键词: 动脉瘤, 夹层; 利钠肽, 脑; 预测

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.09.013

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)09-1119-03

Clinical significance of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide detection in evaluation of acute type A aortic dissection prognosis

Liu Yanli, Li Tingting, Wang Yan, Ding Li, Song Yajun

(Department of Clinical Laboratory, Dongfeng Hospital, Affiliated Hospital of Hubei

University of Medicine, Shiyan, Hubei 442008, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide(NT-proBNP) detection in evaluation of acute type A aortic dissection(AAAD) prognosis. **Methods** Medical records of patients with confirmed diagnosis of AAAD were retrospectively analyzed. 64 patients were enrolled in accordance with the inclusion and exclusion criteria, and were divided into survival group($n=56$) and death group($n=8$) according to prognosis. Multivariate Logistic regression analysis was employed to screen the independent risk factors which would affected the prognosis. Receiver operator characteristic(ROC) curve was used to evaluate the predictive value of NT-proBNP for AAAD prognosis. **Results** Differences of history of smoking, incidence season, disturbance of consciousness, misdiagnosis, low density lipid-cholesterol(LDL-C), fasting C-peptide(FCP), hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP), cardiac troponin I(cTnI), NT-proBNP, mean arterial pressure(MAP) and prothrombin time(PT) of patients between the survival group and the death group showed statistical significance($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis demonstrated that smoking history, disturbance of consciousness, high LDL-C, high cTnI, high NT-proBNP and low MAP were independent risk factors for patients with poor prognosis. ROC area under the curve(AUC) of NT-proBNP prediction for peri-operative mortality risk of patients with AAAD was 0.697($P<0.05$, 95%CI: 0.643~0.733), and its specificity and sensitivity were 75.85% and 70.07%, respectively. When NT-proBNP was 909.69 pg/mL, its predictive value for AAAD was the best. Set the critical value as the threshold, the patients above were divided into the threshold above group and the threshold below group. The survival rate of patients in the threshold below group[98.18%(54/55)] was significantly higher than that in the threshold above group[22.22%(2/9)]($\chi^2=7.211$, $P<0.05$). **Conclusion** NT-proBNP level is closely related to the prognosis of patients with AAAD and NT-proBNP detection may be conducive to predicting high risk of AAAD.

Key words: aneurysm, dissecting; natriuretic peptide, brain; forecasting

主动脉是身体的主干动脉, 血流量巨大, 直接承受心脏搏出的压力。急性主动脉夹层(acute aortic dissection, AAD)是主动脉腔内压力过高, 导致内膜撕裂, 血液自主动脉内膜破口进入中膜, 使中膜分离并沿主动脉纵轴方向扩展, 形成主动脉壁的两层分离状态。AAD 是心血管系统的极危重症之一, 发病急骤、病情危重、易因鉴别诊断复杂而被误诊, 如得不到及时诊治, 极易导致患者死亡。AAD 根据内膜破裂部位和假腔扩

展范围分为 Stanford A 型 AAD (Stanford type A AAD, AAAD) 和 Stanford B 型 AAD, 其中 AAAD 因累及升主动脉而更具危险性, 应立即予以急诊手术, 但其手术病死率远远高于 Stanford B 型 AAD^[1]。早期识别 AAAD 患者的危险程度并充分评判预后, 对于区别高危患者、及时给予有效干预具有重要意义。氨基末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)是一类心脏神经激素, 通过与

靶细胞特异性跨膜受体的结合^[2],以环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate,cGMP)作为第二信使,拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的分泌、抑制心脏交感神经活性、降低血管内游离Ca²⁺浓度。NT-proBNP检测简便易行,在心血管系统急、重症中的应用日益广泛。本课题旨在研究AAAD患者血NT-proBNP的变化,应用Logistic逐步回归模型及受试者工作特征(receiver operator characteristic,ROC)曲线,对多项危险因素进行综合分析,从而探讨NT-proBNP检测对AAAD患者围手术期存活率的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院2010年1月1日至2013年1月1日期间经计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography,CTA)和(或)磁共振血管造影(magnetic resonance angiography,MRA)确诊为AAAD的患者病历资料。纳入标准:(1)入院后均记录其年龄、性别、既往史、个人史、家族遗传史、是否冬春发病、是否伴有意识障碍、是否存在发病诱因及误诊,并完善心脏彩超检查以明确是否合并主动脉瓣返流或心包积液;(2)常规检测三酰甘油(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipid-cholesterol,LDL-C)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,GHbA1c)、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、空腹C肽(fasting C-peptide,FCP)、空腹血糖(fast blood glucose,FBG)、血清肌酐(serum creatinine,Scr)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)、心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I,cTnI)、NT-proBNP。并测算患者的身体质量指数(body mass index,BMI)、平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)、休克指数(shock index,SI)。考虑到年龄、肥胖、肾功能均可以对NT-proBNP产生影响^[3],排除:(1)年龄大于75岁及小于50岁者,(2)BMI>30,(3)慢性肾功能不全者,(3)急性外伤、陈旧性心肌梗死、严重心功能不全、恶性肿瘤者,以及既往AAD病史并已行人工血管置换术者。共得到64例符合要求的患者资料。

1.2 检测方法 采用ARCHITECT ci8200全自动生化免疫

分析仪(美国雅培公司)测定FBG、TG、TC及LDL-C,以散射比浊法测定cTnI、GHbA1c、hs-CRP,以碱性苦味酸法测定Scr,试剂均由雅培公司提供。采用ARCHITECT i2000SR全自动免疫分析仪,以电化学法测定NT-proBNP、FCP。采用法国STAGO全自动血液凝固仪(法国STAGO公司)测定PT。计算患者MAP、CI及BMI。

1.3 研究方法 64例患者围手术期(入院后至术后2周内)均行对症支持治疗,包括稳定血压、改善循环、缓解疼痛、健康教育等。根据围手术期预后将其分为存活组(*n*=56)和死亡组(*n*=8)。结合病历资料,对2组患者的资料进行偏相关性分析,将有差异的指标应用多因素Logistic逐步回归分析,筛选出影响预后的独立危险因素;使用ROC曲线评价NT-proBNP预测AAAD患者存活率的价值,并计算该指标的最佳预测临界值;以该临界值为界,进一步验证该指标对于AAAD患者发生夹层破裂致死事件(不良预后)的显著相关性。

1.4 统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用*t*检验,计数资料用率表示,率的比较采用 χ^2 检验,应用ROC曲线评判相关指标的检验效能,绘制ROC曲线并计算曲线下面积(area under the curve,AUC)及95%可信区间(confidence interval,CI),采用Spearman等级相关性检验分析因素之间的相关性,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间资料比较 基线资料显示,与存活组比较,死亡组患者的吸烟史比例、冬春发病比例、伴意识障碍比例、误诊比例、LDL-C浓度、FCP浓度、hs-CRP浓度、cTnI浓度及NT-proBNP浓度显著增高,MAP及PT浓度显著降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。采用多因素Logistic逐步回归分析,以是否出现不良预后时间为因变量,对各项单因素分析中有统计学差异的自变量进行校正,分析上述11项指标对AAAD预测预后变化的影响。结果显示,吸烟史、伴有意识障碍、高LDL-C、高cTnI、高NT-proBNP、低MAP是患者不良预后的独立危险因素,见表1。

表 1 多因素 Logistic 逐步回归分析结果

变量	回归系数(β)	回归系数标准误(SE)	Wald 统计量	比值比	95%CI	P
吸烟史	1.352	0.342	6.514	3.112	1.052~6.321	0.031
伴有意识障碍	0.748	0.206	7.409	1.216	0.804~2.529	0.039
LDL-C	1.234	0.137	5.127	2.612	1.105~4.137	0.044
cTnI	1.428	0.203	10.581	3.108	1.024~7.170	0.026
NT-proBNP	1.140	0.125	12.144	2.540	0.989~3.421	0.021
MAP	-0.813	0.096	4.891	0.418	0.107~1.724	0.047

2.2 NT-proBNP水平对预后的影响 以敏感性为纵坐标,以误诊率(1-特异度)为横坐标,将NT-proBNP作为AAAD患者不良预后的独立危险因子,进行ROC曲线以检验其预测效能。NT-proBNP预测AAAD患者围手术期死亡风险的ROC AUC为0.697(*P*<0.05,95%CI:0.643~0.733);其特异性为75.85%,敏感性为70.07%;NT-proBNP取909.69 pg/mL时,AAAD预测价值最佳,以该临界值为界,将患者分为临界值以上组和临界值以下组,则临界值以下组患者围手术期存活率[98.18%(54/55)]显著高于临界值以上组[22.22%(2/9)]($\chi^2=7.211,P<0.05$)。

再以敏感性为纵坐标,以误诊率(1-特异度)为横坐标,分别以上述6项指标及摒弃NT-proBNP后的其余5项指标作为AAAD患者不良预后的危险因子行ROC曲线分析,以对比NT-proBNP的预测效能。未加入NT-proBNP时,AUC为0.841(*P*<0.05,95%CI:0.812~0.868);加入NT-proBNP后,AUC显著增大,达0.886(*P*<0.05,95%CI:0.852~0.924)。

3 讨论

目前,临床用于诊断AAD、AAAD的常用手段为主动脉CTA和MRA,但这2类检查对患者的预后评价作用有限;再

者,影像学检查一般需移动患者,与 AAAD 治疗原则的避免活动相悖。

利钠肽为人所熟知的历史仅二十余年,目前已发现 5 类利钠肽^[4]:心房利钠肽、BNP、C 型利钠肽、D 型利钠肽及 V 型利钠肽,前三者均已在人体内被发现,它们在心脏结构与功能的维持中起着重要作用,BNP 与相应受体结合后,发挥扩血管、排钠、利尿、抑制 RAAS、拮抗血管增生及纤维化的重要作用^[5-6]。BNP 基因转译时,初产物由 134 个氨基酸分子构成^[7],紧接着被蛋白酶在 N 端切掉由 26 个氨基酸分子组成的信号肽,即含 108 个氨基酸分子的 proBNP,该前体进入血液循环后,被蛋白水解酶裂解为含 76 个氨基酸分子、不具备生物活性的 NT-proBNP 及含 32 个氨基酸分子、具有生物活性的 BNP^[8]。NT-proBNP 与 BNP 呈等摩尔释放,相比后者,NT-proBNP 半衰期更长,能更稳定、敏感的反映心功能变化,检测也更为便捷。

Sodeck 等^[9]对 104 例累及主动脉弓的 AAD 患者资料进行了研究,发现出现继续分离甚至于死亡的 AAD 患者,其 NT-proBNP 水平显著高于预后较好的患者。动脉内皮功能障碍、炎症反应和粥样斑块破裂是 AAD 的始动机制,也是动脉内膜进一步撕裂、分离的原因^[10],而上述因素又能进一步导致心肌缺血,致心肌收缩、舒张运动减弱,室壁张力升高,引起 NT-proBNP 升高^[11]。AAD 时,动脉撕裂、分离会产生明显牵拉作用,内膜张力增大,激发 BNP 基因快速转录 mRNA^[12],加剧其过分表达,NT-proBNP 迅速合成并释放入血^[13]。庄瑜等^[14]研究证实,NT-proBNP 在 AAD 患者中均有不同程度升高,且与预后相关,高水平 AAD 患者的预后明显比低水平 AAD 者差。

理想的生物标志物应兼具敏感性和特异性,检测方式便捷,创伤小,易于重复取样,有助于疾病分级、分期等优点。近年来,围绕 AAAD 病理生理学进行的研究取得了一系列进展,初步表明 NT-proBNP 可能具备理想生物标志物的特性。受上述研究启发,本研究就 AAAD 患者的 NT-proBNP 与其他危险因素之间的关联进行了研究,低 NT-proBNP 水平为 AAAD 患者围手术期存活率的独立影响因素。为进一步评价 NT-proBNP 水平对 AAAD 患者不良预后的预测价值,引入 ROC 曲线进行检测^[15]。ROC 曲线确保在特定敏感性时能获得最大特异性,在特定特异性时可获得最大敏感性,从而得出与预测价值呈正相关的 AUC,本研究显示,NT-proBNP 的 ROC AUC>0.5,提示其单独检测兼具较好的敏感性和特异性,对于 AAAD 患者的不良预后具有良好的预测价值。

虽然 NT-proBNP 水平可作为 AAAD 患者不良预后的预测指标,但仍需进一步明确其预测的临界值。据 ROC 曲线,越靠近纵坐标左上方,其敏感性与特异性之和越高的原理,本研究测定 NT-proBNP 的预测临界值为 909.69 pg/mL,以该水平为界,对 AAAD 患者围手术期的预后结果进行分析发现,与临界值以上组比较,临界值以下组患者的存活人数显著增加。

由于研究条件所限,本研究纳入患者例数偏少、监测指标仍不甚全面,难免存在一定的局限性,因此,尚需大样本、多中心、前瞻性临床研究以进一步论证 NT-proBNP 在 AAAD 患者预后中的预测价值。此外,本研究尚未开展对各类血管活性药物、手术方式干预因素对 NT-proBNP 水平影响的动态检测。建立生化标志物预测模型对于 AAAD 患者早期危险分层和评判预后具有重要意义。将 NT-proBNP 纳入本病的联合检测

体系可进一步增强评估 AAAD 患者高危风险的能力。随着检测技术和临床应用研究的日益深入和完善,必将会有更多的检验项目运用到临床实践中,具有良好前景。

参考文献

- [1] Aalberts J, Boonstra PW, den Berg MP, et al. In-hospital mortality and three-year survival after repaired acute type A aortic dissection[J]. *Neth Heart J*, 2009, 17(6): 226-231.
- [2] Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Rappelli A. Role of the natriuretic peptide system in lipogenesis/lipolysis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2003, 13(4): 244-249.
- [3] 张真路. BNP 和 NT-proBNP 结果判断一定要结合临床背景[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(10): 874-877.
- [4] Nguyen HG, Korach A, Collura C, et al. Differential effects of natriuretic peptides on arterial and venous coronary artery bypass conduits[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(3): 748-756.
- [5] Takahashi T. Development of rapid BNP assay systems[J]. *Nihon Rinsho*, 2007, 65(Suppl 4): S427-432.
- [6] Fox PR, Rush JE, Reynolds CA, et al. Multicenter evaluation of plasma N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-pro BNP) as a biochemical screening test for asymptomatic (occult) cardiomyopathy in Cats[J]. *J Vet Intern Med*, 2011, 25(5): 1010-1016.
- [7] Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, et al. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 6(6): 411-418.
- [8] Cemri M, Arslan U, Kocaman SA, et al. Relationship between N-terminal pro-B type natriuretic peptide and extensive echocardiographic parameters in mild to moderate aortic stenosis[J]. *J Postgrad Med*, 2008, 54(1): 12-16.
- [9] Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, et al. Pre-Operative N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide predicts outcome in type a aortic dissection[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(11): 1092-1097.
- [10] Morrow DA, Scirica BM, Sabatine MS, et al. B-type natriuretic peptide and the effect of ranolazine in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(12): 1189-1196.
- [11] Töth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O, et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium[J]. *Am J Physiol*, 1994, 266(4 Pt 2): 1572-1580.
- [12] Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes[J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(3): 327-333.
- [13] Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina[J]. *Am Heart J*, 1996, 132 (1, Part 1): 101-107.
- [14] 庄瑜, 吕志前. B 型钠尿肽在急性主动脉夹层中的表达意义[J]. *中国综合临床*, 2011, 27(12): 1257-1258.
- [15] Körner H, Söreide K, Stokkeland PJ, et al. Diagnostic accuracy of serum-carcinoembryonic antigen in recurrent colorectal Cancer: a receiver operating characteristic curve analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2): 417-423.