

• 临床检验研究论著 •

# 心脏瓣膜置换术患者围手术期血浆 NT-proBNP 检测的临床意义

石建设<sup>1</sup>, 刘光强<sup>2</sup>

(广东省高州市人民医院:1. 检验科;2. 心血管外二科, 广东高州 525200)

**摘要:**目的 探讨心脏瓣膜置换术患者围手术期血清 N-末端脑钠肽原(NT-proBNP)检测的临床意义。方法 测定 296 例心脏瓣膜置换术患者围手术期血浆 NT-proBNP 水平,分析术前血浆 NT-proBNP 水平与心功能分级的关系,观察术后变化情况,比较死亡和有并发症患者及无并发症患者围手术期血浆 NT-proBNP 水平。结果 术前不同心功能分级患者左心室射血分数(LVEF)和血浆 NT-proBNP 水平比较,差异均有统计学意义( $F$  分别为 5.268、8.173,  $P < 0.05$ ),术前血清 BNP 水平与心功能分级呈正比( $r = 0.776, P < 0.01$ ),与患者的 LVEF 呈反比( $r = -0.472, P < 0.05$ );术后第 1 天血浆 NT-proBNP 水平达到峰值,与术前比较差异有统计学意义( $t = 20.913, P < 0.05$ ),术后第 3、5、7 天逐渐下降。死亡和有并发症患者术前血浆 NT-proBNP 水平及术后血浆 NT-proBNP 峰值水平均高于无并发症组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 心脏瓣膜置换术患者术前血浆 NT-proBNP 浓度能够反映心功能情况,术后血浆 NT-proBNP 水平早期升高,然后逐渐下降,术前及术后血浆 NT-proBNP 浓度升高对预测患者的转归有一定临床价值。

**关键词:**心脏瓣膜置换术; 脑钠肽; 心功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.24.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)24-3314-03

## Clinical significance of perioperative plasma NT-proBNP testing in patients undergoing cardiac valve replacement

Shi Jianshe<sup>1</sup>, Liu Guangqiang<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Second Department of Surgery, Gaozhou Municipal People's Hospital, Gaozhou, Guangdong 525200, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical significance of perioperative serum N-terminal pro-BNP(NT-proBNP) testing in patients with cardiac valve replacement. **Methods** The content of perioperative plasma NT-proBNP in 296 patients with cardiac valve replacement was detected, the relationship between preoperative plasma NT-proBNP content and heart function classification was analyzed, the postoperative changes were observed and the plasma NT-proBNP levels were compared among the death cases, the patients with complications and without complications. **Results** The left ventricular ejection fraction(LVEF) and plasma NT-proBNP content had statistical differences among different cardiac functional classifications( $F = 5.268, 8.173, P < 0.05$ ), preoperative serum NT-proBNP level was positively proportional to the cardiac function classification( $r = -0.776, P < 0.01$ ) and inversely proportional to LVEF( $r = -0.472, P < 0.05$ ); on postoperative 1 d, plasma content of NT-proBNP reached the peak, there was statistically significant difference compared with before treatment, ( $t = 20.913, P < 0.05$ ), then which was gradually declined on postoperative 3, 5, 7 d. The preoperative plasma NT-proBNP content and postoperative plasma NT-proBNP peak levels in the death patients and the patients with complications were higher than those in the patients without complications( $P < 0.05$ ), the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Preoperative plasma NT-proBNP concentration in the patients with cardiac valve replacement can reflect the cardiac function condition, the postoperative plasma NT-proBNP content is increased at the early stage, then gradually decreased, The increase of plasma NT-proBNP concentration before and after operation has a certain clinical value in predicting prognosis of the patients.

**Key words:** cardiac valve replacement; brain natriuretic peptide; heart function

脑钠肽是一种主要由心室肌合成和分泌的重要的肽类激素,在心功能不全、冠心病等多种心血管疾病的诊治中具有重要价值<sup>[1]</sup>,N 末端脑钠肽原(N-terminal proBNP, NT-proBNP)是由 BNP 的基因通过反向转录、翻译及酶切作用而形成,NT-proBNP 分子有 1~76 个氨基酸组成,具有半衰期长,个体变异小,体外稳定性好等特点<sup>[2]</sup>。近年来有学者研究发现,围手术期 NT-proBNP 检测对于冠状动脉搭桥术的预后具有重要预测价值,血浆中 NT-proBNP 浓度增高预示着预后不良<sup>[3-4]</sup>。而国内对于心脏瓣膜置换术围手术期检测血 NT-proBNP 水平的临床价值研究不多,本研究通过检测 296 例心脏瓣膜置换术患者围手术期血浆 NT-proBNP 水平及其他相关指标,探讨心脏瓣膜置换术围手术期血浆 NT-proBNP 检

测的临床意义。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 2 月至 2013 年 2 月期间在本院心脏外科行心脏瓣膜置换的 296 例患者作为研究组,其中男 182 例,女 114 例,年龄 42~75 岁,平均年龄(56.4±9.6)岁,二尖瓣置换 173 例,主动脉瓣置换 62 例,二尖瓣+主动脉瓣置换 61 例,术前心功能 NYHA 分级:Ⅱ级 148 例,Ⅲ级 82 例,Ⅳ级 66 例,所有患者均为风湿性心脏瓣膜病,并能排除糖尿病、高血压、冠心病、肾功能不全等疾病。

**1.2 方法** 所有患者入院后均行超声心动图检查,测量左心室射血分数(LVEF),并于术前 1 天及术后第 1、3、5、7 天清晨抽取患者桡动脉血 3 mL,注入含有 EDTA 的无菌试管并混

匀,在室温 4 ℃ 下以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆—80 ℃ 下集中保存待测,血浆 NT-proBNP 测定采用酶免疫荧光技术,仪器选用美国雅培公司的 ARCHITECTi2000sr 型全自动免疫发光仪及配套试剂盒,严格按照试剂和仪器操作说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 版本软件分析统计数据,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,不同心功能分级间计量资料比较采用方差分析,不同预后患者围手术期血浆 NT-proBNP 水平比较采用配对资料 *t* 检验,各变量之间关系采用直线相关分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

术前不同心功能分级患者 LVEF 和血浆 NT-proBNP 水平比较,差异均有统计学意义(*F* 分别为 5.268、8.173, *P* < 0.05);血浆 NT-proBNP 水平与心功能分级呈正比(*r* = 0.776, *P* < 0.01),与患者的 LVEF 呈反比(*r* = -0.472, *P* < 0.05),见表 1;296 例患者均成功完成手术,13 例患者术后 5 d 内并发脑梗死,7 例术后 3 d 内出现室性早搏呈二联率,11 例术后出现肾功能不全,2 例术后出现低心率综合征,均成功抢救,共 33 例患者术后出现并发症,死亡 4 例。术后第 1 天血浆 NT-proBNP 含量达到峰值,与术前比较差异有统计学意义(*t* 分别为 62.843, *P* < 0.05),术后第 3、5、7 天逐渐下降,术后第 3、5 天与术前比较差异有统计学意义(*t* = 33.384、10.016, *P* < 0.05),第 7 天仍高于术前,但差异无统计学意义,见表 2。死亡和有并发症患者术前血浆 NT-proBNP 水平及术后峰值水平均高于无并发症组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 3。

表 1 术前不同心功能分级患者的 LVEF 与血浆 NT-proBNP 测定值( $\bar{x} \pm s$ )

心功能分级	<i>n</i>	LVEF(%)	NT-proBNP(pg/mL)
Ⅱ级	148	62.36±8.15	7255.57±769.82
Ⅲ级	82	50.12±7.58	8953.81±895.80
Ⅳ级	66	42.09±6.79	13981.29±964.91

表 2 296 例患者围手术期血浆 NT-proBNP 水平( $\bar{x} \pm s$ ,pg/mL)

时间	血浆 NT-proBNP 水平
术前	8 437.49±807.09
术后 1 d	13 071.85±978.96 <sup>a</sup>
术后 3 d	10 852.36±947.32 <sup>a</sup>
术后 5 d	9 161.64±856.54 <sup>a</sup>
术后 7 d	8 538.55±817.68

<sup>a</sup>: *P* < 0.05,与术前比较。

表 3 不同预后患者围手术期血浆 NT-proBNP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,pg/mL)

项目	<i>n</i>	术前	术后峰值
死亡和有并发症	37	9 671.47±346.98	14 318.64±1 184.87
无并发症	259	8 337.21±281.82	11 016.58±941.56
<i>t</i> 值		16.336	19.277
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

3 讨 论

NT-proBNP 是利钠肽家族的重要组成部分,其无生物学

活性,在体内水平高,体外稳定性好,半衰期长,可作为心功能障碍性疾病的诊断、疗效监测、预后评估等的重要的心肌标志物<sup>[5-6]</sup>。NT-proBNP 主要由心房肌和心室肌分泌与脑钠尿肽呈等摩尔分泌,健康人血浆中 NT-proBNP 与脑钠尿肽的比值为 1,但心功能不全患者主要由心室肌分泌,其血浆 NT-proBNP 浓度可为健康人的 20 倍,心室容量和压力负荷的增加导致心室壁张力增高,是刺激心室在短时间内大量分泌 NT-proBNP 的主要因素<sup>[7-8]</sup>,血清 NT-proBNP 水平可反映心室的功能障碍情况,并可对心衰的程度进行评价,本研究显示术前瓣膜病患者血浆 NT-proBNP 水平较高,并且与心功能呈正相关,与 LVEF 呈负相关,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),可能为心脏瓣膜病变导致心脏结构和功能发生改变,心室容量增加,室壁张力的增高,刺激 NT-proBNP 的大量合成和分泌,并且心功能越差,血浆 NT-proBNP 水平也越高。

本研究还对围手术期患者血浆 NT-proBNP 变化情况进行观察,发现术后第 1 天患者血浆 NT-proBNP 水平显著上升,明显高于术前水平(*P* < 0.05),并且很快达到峰值,可能与手术过程中体外循环、心脏缺血再灌注损伤、瓣膜置换以及术后血液动力学变化导致 NT-proBNP 的合成和分泌增加有关<sup>[6]</sup>。术后第 3、5、7 天血清 NT-proBNP 水平逐渐下降,但仍高于术前水平,第 5 天与术前比较差异有统计学意义(*P* < 0.05),提示心脏瓣膜置换术后,早期血浆 NT-proBNP 水平上升,之后逐渐下降,这一规律与国内外部分学者的研究结果一致<sup>[9-10]</sup>,可能的原因是心脏瓣膜置换手术使心脏瓣膜解剖上的缺陷很快得到了纠正,从而使血液动力学逐渐趋向正常,心脏功能也随之改善,从而导致血浆 NT-proBNP 水平下降。本研究结果还显示,术后死亡及有并发症的患者,其术前血浆 NT-proBNP 水平及术后峰值水平均显著高于无并发症患者(*P* < 0.05),提示 NT-proBNP 不仅是心脏功能的判断指标,还可用于预测患者术后的转归,是心脏瓣膜置换术后并发症的良好的预测指标<sup>[11-12]</sup>。因此,在临床工作中,对于术前及术后血浆 NT-proBNP 水平过高的患者应采取针对性处理措施,减少并发症的发生。

综上所述,血浆 NT-proBNP 水平能够反映患者心功能情况,心脏瓣膜置换术后血浆 BNP 浓度早期升高,然后逐渐下降,术前及术后血浆 NT-proBNP 浓度升高对预测患者术后转归有一定临床价值。

参考文献

[1] 赵东,朱仕杰,王春生.重组人脑钠素在心脏外科围手术期中的应用[J].中国临床医学,2012,19(4):354-355.  
[2] 姜涵,张毅飞,李明生,张小冲.老年心力衰竭患者血 NT-proBNP 与心功能的关系[J].中国现代医生,2012,50(6):141-142.  
[3] Nozohoor S,Nilsson J,Luhrs C,et al. B-type natriuretic peptide as a predictor of postoperative heart failure after aortic valve replacement[J].J Cardiothorac Vasc Anesth,2009,23(2):161-165.  
[4] 丁志威,林峰,陈道中,等.二尖瓣病变患者围手术期 BNP、NT-proBNP、NT-proBNP / BNP 的变化及临床意义[J].心脏杂志,2011,23(5):650-654.  
[5] Vuorheenoja O,Ala-Kopsala M,Ruskoaho H,et al. BNP as a biomarker in heart disease[J].Adv Clin Chem,2005,40(1):1-3.  
[6] 杜同信,翟卫,王自正,等.冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后血清 CGA、NT-proBNP、cTnI 水平变化分析[J].放射免疫学杂志,2011,24(6):704-705.  
[7] 史震山,景华,李德闯,等.心瓣膜疾病患者围手(下转第 3318 页)

( $P<0.05$ ),目前胃癌病例中肿瘤家族史与 miRNAs 的相互关系,本研究尚属首次报告。

肿瘤组织的凋亡或坏死的细胞,以及循环细胞的裂解,都可以多种形式向循环外周血中释放 RNA<sup>[18-19]</sup>。但由于循环 RNA 的水平一般较低,在一定程度上限制了体液中 RNA 分子作为生物标志物的应用。随着研究的深入,发现循环 miRNA 在血清和血浆中通常是与蛋白质结合在一起,具有良好的稳定性<sup>[20-21]</sup>。另外,内源循环 miRNA 分子多数不是以游离形式存在的,常与蛋白等构成颗粒存在,因而内源性的循环 RNA 分子具有良好的抗 RNase 降解能力<sup>[22]</sup>。这一特点为循环 RNA 发挥生物学功能提供了前提保证,同时也为循环 miRNA 作为生物标记物进行检测提供了可能<sup>[23-24]</sup>。本研究实验结果也表明利用 qRT-PCR 及相应手段,可以从胃癌患者外周血中检测出循环 miR-21。这可能为胃癌预后提供依据,同时也为早期辅助诊断及胃癌高危人群筛选提供了微创普查手段,但还需要进一步扩大其他相关血浆 miRNAs 检测实验及病例实践加以证实。

参考文献

[1] Calin GA, Sevignani C, Dan DC, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(28): 2999-3004.

[2] Huang Z, Huang D, Ni S, et al. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2010, 127(1): 118-126.

[3] Carlsen AL, Schetter AJ, Nielsen CT, et al. Circulating microRNA expression profiles associated with systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(12): 1324-1334.

[4] Chan M, Liaw CS, Ji SM, et al. Identification of Circulating MicroRNA Signatures For Breast Cancer Detection[J]. Clin Cancer Res, 2013, 29(1): 118-120.

[5] Liu J, Lei DP, Jin T, et al. Altered Expression of miR-21 and PTEN in Human Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinomas [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(10): 2653-2657.

[6] Ma WJ, Lv GD, Tuersun A, et al. Role of microRNA-21 and effect on PTEN in Kazakh's esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(30): 3253-3260.

[7] Hiyoshi Y, Kamohara H, Karashima R, et al. MicroRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(116): 1915-1922.

[8] Zhang JG, Wang JJ, Zhao F, et al. MicroRNA-21(miR-21) represses tumor suppressor PTEN and promotes growth and invasion in non-small cell lung cancer(NSCLC) [J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(11-12): 846-852.

[9] Zhang BG, Li JF, Yu BQ, et al. microRNA-21 promotes tumor proliferation and invasion in gastric cancer by targeting PTEN [J]. Oncol Rep, 2012, 27(10): 1019-1026.

[10] Motoyama K, Inoue H, Mimori K, et al. Clinicopathological and prognostic significance of PDCD4 and microRNA-21 in human gastric cancer[J]. Int J Oncol, 2010, 36(5): 1089-1095.

[11] Chen Z, Saad R, Jia P, et al. Gastric adenocarcinoma has a unique microRNA signature not present in esophageal adenocarcinoma [J]. Cancer, 2013, 119(18): 1985-1993.

[12] Yu J, Fu B, Zhao Q, et al. Family history of malignant neoplasm and its relation with clinicopathologic features of gastric cancer patients[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11(2): 201-211.

[13] Gong EJ, Ahn JY, Jung HY, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes of Gastric Cancer Identified by Screening Endoscopy; a Case-control Study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(2): 189-190.

[14] Wen YY, Pan XF, Loh M, et al. Association of the IL-1B +3954 C/T polymorphism with the risk of gastric cancer in a population in Western China[J]. Eur J Cancer Prev, 2013, 34(2): 176-178.

[15] Tracz AF, Peczek B, Zuk K, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on the expression level of SATB1 and c-Myc genes in gastric mucosa of patients with family history of gastric cancer [J]. Pol Merkur Lekarski, 2013, 34(2): 269-276.

[16] Zuk K, Peczek L, Stec-Michalska K, et al. Family history of gastric cancer correlates with decreased expression of HINT1 tumor suppressor gene in gastric mucosa of dyspeptic patients[J]. Oncol Lett, 2012, 3(2): 219-223.

[17] Marcon F, Silvestrini F, Siniscalchi E, et al. Gene expression in response to ionizing radiation and family history of gastric cancer [J]. Fam Cancer, 2010, 128(1): 9-10.

[18] Thery C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function[J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(8): 569-579.

[19] Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more[J]. Trends Cell Biol, 2009, 19(1): 43-51.

[20] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2008, 105(30): 10513-10518.

[21] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases[J]. Cell Res, 2008, 18(10): 997-1006.

[22] Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(49): 5003-5008.

[23] Deddens JC, Colijn JM, Oerlemans MI, et al. Circulating MicroRNAs as Novel Biomarkers for the Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2013, 27(3): 301-304.

[24] Tambyah PA, Sepramaniam S, Mohamed A J, et al. MicroRNAs in circulation are altered in response to influenza A virus infection in humans[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76811.

(收稿日期: 2014-03-25)

(上接第 3315 页)

术期 N 末端脑钠素原浓度的变化[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(8): 896-898.

[8] Reyes G, Fores G, Hugo R, et al. NT-proBNP in cardiac surgery: a new tool for the management of our patients? [J]. Interactive Cardio Vas Thorac Surg, 2005, 4(3): 242-247.

[9] Eliasdottir SB, Klemenzson G, Torfason B, et al. Brain natriuretic peptide is a good Predietor for outcome in cardiac surgery[J]. Aeta Anaesthesiol Scand, 2008, 52(2): 182-187.

[10] 迪丽努尔·塔吉, 阿布力米提·米吉提. 心功能不全患者血浆 N-

末端脑钠肽前体及血清尿酸浓度的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2010, 19(02): 125-127.

[11] 董静, 黄亚萍, 赵玉兰. 轻度心功能不全患者肾小球滤过率及血浆 N 末端脑钠肽前体水平的变化[J]. 中国医药导报, 2013, 10(1): 71-73.

[12] 刘德贝, 赵春林, 邹飞扬. 慢性心力衰竭患者血清 APN 与 NT-proBNP 相关性研究[J]. 医学临床研究, 2012, 25(10): 1972-1974.

(收稿日期: 2014-03-11)