

两种血浆 N-末端脑钠肽前体检测方法对心源性或肺源性急性呼吸困难的鉴别诊断*

梅蕊¹, 张茜², 薛忠文^{3**}

(1. 中国核工业北京四〇一医院 急诊科, 北京 102413; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院 心脏中心, 北京 100020; 3. 北京市房山区良乡医院 心内科, 北京 102401)

[摘要] 目的: 探讨两种血浆 N-末端脑钠肽前体(Nt-proBnp)检测方法对心源性或肺源性急性呼吸困难的鉴别诊断价值。方法: 200 例急性呼吸困难患者分为心源性组(心源性急性呼吸困难, $n = 107$)和肺源性组(肺源性急性呼吸困难, $n = 93$), 50 例同期体检健康者作为对照组, 分别采用干式免疫层析法、双抗体夹心法检测 3 组受试者入院或体检时血浆 Nt-proBnp 水平; 比较 2 组急性呼吸困难患者入院时的左心室射血分数(LVEF)及血浆 Nt-proBnp 水平, 同时观察心源性呼吸困难患者 NYHA 心功能分级与血浆 Nt-proBnp 水平的关系。结果: 2 种方法检测的血浆 Nt-proBnp 结果显示, 3 组被检者各组内比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 2 组急性呼吸困难患者血浆 Nt-proBnp 水平明显高于对照组($P < 0.05$), 心源性组显著高于肺源性组($P < 0.05$); 入院时, 心源性组患者 LVEF 水平较肺源性组患者明显降低($P < 0.05$), 心源性组急性呼吸困难患者血浆 Nt-proBnp > 550 ng/L 的比例明显高于肺源性组($P < 0.05$), 而 Nt-proBnp < 120 ng/L 的比例明显低于肺源性组($P < 0.05$); 随着心功能等级的升高(I 级~IV 级), 心源性急性呼吸困难患者血浆 Nt-proBnp 水平呈升高趋势, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 2 种血浆 Nt-proBnp 检测方法均能有效鉴别心源性或肺源性呼吸困难, 血浆 Nt-proBnp 水平与左心室功能改变、心功能分级密切相关。

[关键词] 呼吸困难, 急性; 呼吸困难, 阵发性; N-末端脑钠肽前体; 左心室射血分数; 实验室

[中图分类号] R725.6; R541.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)07-0837-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.07.021

Clinical Value of Nt-proBNP Detection in Differentiating Acute Dyspnea

MEI Rui¹, ZHANG Qian², XUE Zhongwen³

(1. Department of Emergency, Beijing 401 Hospital of China Nuclear Industry, Beijing 102413, China; 2. Heart Center, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China; 3. Department of Cardiology Medicine, Liangxiang Hospital in Fangshan District, Beijing 102401, China)

[Abstract] Objective: To explore the clinical value of plasma Nt-proBnp detection in different types of acute respiratory dyspnea. **Methods:** 200 patients with acute dyspnea were divided into the cardiogenic group (with cardiac acute dyspnea, $n = 107$) and the pulmonary group (with pulmonary acute dyspnea, $n = 93$), and 50 healthy subjects were collected as the control group. Nt-proBNP levels of plasma and left ventricular ejection fraction (LVEF) of the 3 groups were compared. The nt-probnp level of patients with different cardiac functions was assessed. The distribution of Nt-proBNP concentration was analyzed. **Results:** The plasma concentration of Nt-proBnp in patients with cardiogenic acute dyspnea was significantly higher than that in patients with lung diseases ($P < 0.05$). Patients with a history of myocardial infarction were more likely to suffer from cardiogenic acute dyspnea ($P < 0.05$). The level of Nt-proBnp in patients with cardiogenic acute dyspnea was significantly higher than that in patients with pulmonary artery ($P < 0.05$). The level of Nt-proBNP was negatively correlated with left

*[基金项目] 首都卫生发展科研专项项目(首发 2014-4-7071)

** 通信作者 E-mail: 477810405@qq.com

网络出版时间: 2018-07-18 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180718.1503.017.html>

ventricular ejection fraction (LVEF). The difference of Nt-proBNP levels in patients with varied heart function of cardiogenic dyspnea were significant ($P < 0.05$). When Nt-proBnp > 550 pg/mL, the number of patients in the cardiogenic group was significantly larger than that in the patients with pulmonary heart failure ($P < 0.05$). When Nt-proBNP < 120 pg/mL, the number of patients with cardiogenic dyspnea was significantly smaller than that in patients with pulmonary heart failure ($P < 0.05$).

Conclusion: Plasma Nt-proBNP analysis can effectively identify cardiogenic and pulmonary dyspnea.

[Key words] respiratory dyspnea, acute; respiratory dyspnea, paroxysmal; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; left ventricular ejection fraction; laboratory

急性呼吸困难是急诊科常见症状,涉及多种系统疾病,临床诊断较为复杂,引起呼吸困难的病因不同,治疗方法也不一样^[1]。临床上心源性呼吸困难和肺源性呼吸困难最为常见,可采用超声心动图、放射性血管造影及胸部 X 线等检查手段加以鉴别^[2],但是这些方法都不能及时反映患者状态,临床上难以满足医生对急性呼吸困难的诊断需要。N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, Nt-proBnp)是一种与脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)相关性较高的肽类物质,在血浆中浓度较高、稳定性好、且半衰期长,易于检测。在心脏负荷过重时,心肌内储存的末端脑钠肽前体(pro-BNP)释放并合成扩血管因子 Nt-proBnp,血浆 Nt-proBnp 检测已用于心源性或肺源性呼吸困难的鉴别诊断^[3],但还缺乏进一步依据^[4-9]。本研究通过比较实验室或者旁床检测心源性或肺源性急性呼吸困难患者血浆 Nt-proBnp 水平、超声心动图测定左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),分析 Nt-proBnp 在心源性或肺源性急性呼吸困难的差异,探讨检测血浆 Nt-proBnp 水平对急性呼吸困难的鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料及分组

选取 2017 年 4 月~2018 年 2 月急诊科收治的急性呼吸困难患者 200 例,急性呼吸困难诊断标准:患者主观感到呼吸费力、通气不足,客观表现为呼吸活动用力、呼吸频率或节律出现异常,出现张口耸肩、端坐呼吸发绀等现象;呼吸频率 > 24 次/min。排除患有恶性肿瘤、严重营养不良、免疫力低下、妊娠和哺乳期妇女以及不愿配合研究的患者。根据患者病史、症状、体征及心电图、心脏超声、胸部 CT、血气分析等实验室检查,明确诊断心源性急性呼吸困难患者 107 例(心源性组),肺源性急性呼吸困难 93 例(肺源性组)。心源性组患者男 65

例、女 42 例,平均(56.2 ± 16.3)岁,缺血性心脏病 46 例、高血压性心脏病 30 例、风湿性心脏病 25 例及心肌病 6 例;根据纽约心脏病协会(new york heart association, NYHA)心功能分级标准^[5],I 级 7 例、II 级 16 例、III 级 47 例及 IV 级 37 例。肺源性组患者男 56 例、女 37 例,平均(55.8 ± 14.9)岁,慢性阻塞性肺病 43 例、急性肺栓塞 10 例、肺间质纤维化 11 例、支气管扩张 3 例及支气管哮喘 26 例。选取 50 例同期体检健康者作为对照组,男 27 例、女 23 例,平均(56.0 ± 14.2)岁。3 组受检者在年龄、男女比例等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得所有患者及健康体检者知情同意,并经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

两组急性呼吸困难患者入院时、对照组于体检时采集静脉血,EDTA 抗凝,3 000 r/min 离心 15 min 分离血浆,采用干式免疫层析法(重庆博生特生物技术有限公司 BEST100 锐普荧光干式定量分析仪)快速检测血浆 Nt-proBnp 水平,同时将样本送至实验室以双抗体夹心法检测血浆 Nt-proBnp。2 组急性呼吸困难患者入院时使用 Cypress 便携式超声诊断仪测定左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.3 观察指标

观察采用 2 种检查方法时,3 组被检者的血浆 Nt-proBnp 水平;比较入院时 2 组呼吸困难患者 LVEF、分析不同血浆 Nt-proBnp 水平(< 120 、 $120 \sim 550$ 、 > 550 ng/L)呼吸困难患者病例分布,比较不同 NYHA 心功能分级心源性呼吸困难患者的血浆 Nt-proBnp 水平。

1.4 统计学分析

数据使用 SPSS 22.0 软件分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用 t 检验,计数资料采用率(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 时为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LVEF 及 Nt-proBnp 水平

2 种方法检测血浆 Nt-proBnp 结果显示,同组被检者比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);但 2 组急性呼吸困难患者血浆 Nt-proBnp 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$),心源性急性呼吸困难患者血浆 Nt-proBnp 水平显著高于肺源性急性呼吸困难患者 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组受试者 2 种方法检测的血浆 Nt-proBnp 水平 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of plasma Nt-proBNP levels detected by the two methods in patients in the three groups

组别	n	Nt-proBnp(ng/L)	
		干式免疫层析法	双抗体夹心法
心源性组	107	2 789. 36 ± 439. 98 ⁽¹⁾⁽²⁾	2 832. 22 ± 426. 56 ⁽¹⁾⁽²⁾
肺源性组	93	963. 99 ± 233. 56 ⁽¹⁾	954. 29 ± 257. 66 ⁽¹⁾
对照组	50	96. 22 ± 20. 12	98. 43 ± 16. 31

⁽¹⁾ 与对照组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与肺源性组比较, $P < 0.05$

2.2 两组急性呼吸困难患者的 Nt-proBnp 水平及 LVEF

入院时,心源性组急性呼吸困难患者 LEVF 水平明显低于肺源性急性呼吸困难患者 ($P < 0.05$)。心源性组急性呼吸困难患者血浆 Nt-proBnp > 550 ng/L 的比例明显高于肺源性组 ($P < 0.05$),但血浆 Nt-proBnp < 120 ng/L 的比例明显低于肺源性组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组急性呼吸困难患者的 LVEF 及 Nt-proBnp 水平

Tab. 2 LVEF levels and Nt-proBNP levels of acute dyspnea patients in the two groups

指标	心源性组 (n = 107)	肺源性组 (n = 93)
LVEF(%)	43 ± 9 ⁽²⁾	59 ± 7
Nt-proBnp 浓度(ng/L)		
> 550	88(82. 24) ⁽¹⁾	5(5. 38)
120 ~ 550	12(11. 22)	12(12. 90)
< 120	7(6. 54) ⁽¹⁾	76(81. 72)

⁽¹⁾ 与肺源性组比较, $P < 0.05$

2.3 不同心源性急性呼吸困难患者的心功能分级与血浆 Nt-proBnp 水平

随着心功能等级的升高(Ⅰ级 ~ Ⅳ级),心源性急性呼吸困难患者血浆 Nt-proBnp 水平呈升高

趋势,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同心功能分级心源性急性呼吸困难患者的血浆 Nt-proBnp 水平 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of plasma Nt-proBNP levels in patients with different cardiac function

心功能	n	Nt-proBnp(ng/L)
Ⅰ级	7	1 562. 35 ± 226. 46
Ⅱ级	16	2 415. 58 ± 302. 17 ⁽¹⁾
Ⅲ级	47	2 945. 56 ± 442. 13 ⁽¹⁾⁽²⁾
Ⅳ级	37	5 198. 31 ± 502. 78 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

⁽¹⁾ 与心功能Ⅰ级比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与心功能Ⅱ级比较, $P < 0.05$; ⁽³⁾ 与心功能Ⅲ级比较, $P < 0.05$

3 讨论

急性呼吸困难是急重症疾病之一,各种不同的病因皆可导致急性呼吸困难的共同症状,故急性呼吸困难患者需要快速、准确的检测方法来指导临床诊断及治疗。急性呼吸困难的误诊将导致死亡率和医疗成本增加。当前的研究发现,多种分子标志物可为急性呼吸困难的鉴别诊断提供参考,但又存在着各自的局限性。BNP 水平检测可用于诊断心衰和其他原因引起的呼吸困难^[6]。Nt-proBnp 是一种与 BNP 相关性很高的一种肽类物质,在心脏负荷过重时,心肌内储存的 pro-BNP 释放并合成扩血管因子 Nt-proBnp,其对心源性还是肺源性呼吸困难的鉴别价值已有报道,但还缺乏进一步依据^[7-12]。

以干式免疫层析法检测血样时,EDTA 全血标本被固定在样品垫中,血浆由于毛细作用沿着聚酯纤维薄膜扩散,待测成分和附着荧光颗粒的抗体结合,附着在有固化抗体的检测区,其他荧光抗体颗粒附着在质控区。分析仪扫描检测区和质控区上的复合物的荧光强度以计算待测物质含量。双抗夹心法则将试剂和样品先混合,充分反应后再进行后续显色。2 种方法原理类似,前者一般 30 min ~ 1 h 即可快速得到结果,但是因为反应时间的问题,抗原抗体的结合程度、结果的准确性可能存在不足。双抗夹心法抗原抗体结合时间充分,结果准确性较好,但标本收集以及实验时间可能需要数个小时甚至更久。本研究发现,同一组受试者以干式免疫层析法及双抗体夹心法检测血浆 Nt-proBnp 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),说明对急性呼吸困难患者行快速血浆 Nt-proBnp 水平检测时,干式免疫层析法更能满足临床早期诊断的需

求。本研究还发现,对照组 Nt-proBnp 水平明显低于另 2 组急性呼吸困难患者($P < 0.05$),心源性组患者 Nt-proBnp 水平明显高于肺源性组($P < 0.05$),这一结果与 Villacorta H 等^[13]的研究相一致。当心脏负荷过重时,心肌细胞储存的 pro-BNP 释放并转化为扩血管因子 Nt-proBnp, Nt-proBnp 浓度提高可为心源性急性呼吸困难的诊断提供依据。LVEF 可有效的反映心脏功能,但超声心动图检查常受实际情况制约,且费时费力,可能造成病情延误,患者的 LVEF 水平与 Nt-proBnp 浓度负相关,可作为心衰定量标志物部分反映左心室功能变化,为快速判断心脏功能提供一定的参考。本研究进一步的结果显示,心源性组患者血浆 Nt-proBnp 水平明显高于肺源性组($P < 0.05$)、LEVF 较肺源性组患者明显降低($P < 0.05$)。这提示了 LEVF 及血浆 Nt-proBnp 检测可及时性为临床处理急性呼吸困难的诊断和治疗提供参考。

为证实血浆 Nt-proBnp 浓度可能与心功能分级有关,本研究对不同心功能分级患者的血清 Nt-proBnp 水平进行比较,结果表明随着心功能级别升高, Nt-proBnp 浓度也升高,表明 Nt-proBnp 与心肌收缩力下降和心室压力负荷过度有关, Nt-proBnp 浓度检测可为心功能分级提供依据,协助判断病情严重程度。目前对于 Nt-proBnp 水平的诊断界值的研究还存在争议,本研究发现当 Nt-proBnp > 550 ng/L 时,心源性组急性呼吸困难患者比例明显高于肺源性组($P < 0.05$); Nt-proBnp < 120 ng/L 时,心源性组急性呼吸困难患者比例明显低于肺源性组($P < 0.05$);但由于本研究样本量有限、入选患者病情的不同,以及检测仪器的影响,界定的诊断界值有一定的差异,还需要大样本多中心研究提供更可靠的证据^[14-15]。

综上,血浆 Nt-proBnp 浓度检测,可为鉴别心源呼吸困难和肺源性呼吸困难提供依据,血浆 Nt-proBnp 水平与左心室功能改变、心功能分级密切相关。Nt-proBnp 水平变化监测可反映心源性呼吸困难的患者的负荷及收缩功能,为急性呼吸困难的鉴别诊断提供依据。

4 参考文献

- [1] 邓屹琪,戴洁琛. 急性呼吸困难患者临床特征及中医证候分析[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 848 - 850.
- [2] LOGEAT D, SAUDUBMAY C, BEYNE P, et al. Compar-

- ative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in the etiologic diagnosis of acute dyspnea [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(10): 1794 - 1800.
- [3] 李斌,胡立禄. 血浆 B 型脑钠肽在鉴别急性呼吸困难的中的应用[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(5): 940 - 941.
 - [4] 严晓娟,马可忠,刘文君,等. 床边快检 Nt-proBnp 在急性呼吸困难的鉴别诊断中的应用[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(10): 1894.
 - [5] TREGGIARI M, BENDJELID K, YANER N, et al. Atrial brian natriuretic peptide concentrations and the reaponse to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Journal of Critical Care, 2010, 25(1): 23 - 29.
 - [6] CARPENTER C R, KEIM S M, WORSTER A, et al. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure [J]. Acad Emerg Med, 2011, 18(9): 947 - 958.
 - [7] 王莉,吴晓,胡善友,等. B 型钠尿肽前体在急性呼吸困难的鉴别诊断中的应用[J]. 实用医学杂志, 2013, 10(6): 2171 - 3172.
 - [8] 吴文钦,郑发飞,王礼彬,等. 床旁快速检测 N-末端脑钠肽前体对老年急性呼吸困难的鉴别诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(16): 2132 - 2133.
 - [9] 李伟红,李英霞,金艺华,等. BNP 和 NT-proBNP 对呼吸困难的鉴别诊断意义[J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(5): 547 - 550.
 - [10] 张海峰,席修明,赵丽. B 型钠尿肽对急性呼吸困难的临床意义[J]. 中国急救医学, 2008, 28(9): 781 - 784.
 - [11] 韩燕,苗榕生,穆林,等. 急性检测 NT-proBNP 对鉴别急性呼吸困难的临床价值[J]. 中国预防医学杂志, 2013, 14(10): 788 - 791.
 - [12] 韦丙奇,张健,杨跃进,等. N 末端 B 型利钠肽原在陈旧性心肌梗死患者中诊断心力衰竭的价值[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(1): 34 - 38.
 - [13] VILLACORTA H, DUARTE A, DUARTE N M, et al. The role of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in patients presenting to an emergency department with dyspnea [J]. Arq Bras Cardiol, 2002, 79(6): 569 - 572.
 - [14] 曾伏虎,何程炜,许粤燕,等. BNP、NT-proBNP、MR-proANP 联合检测对肺源性和心源性呼吸困难的鉴别诊断的价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, (11): 49 - 50.
 - [15] 胡北,叶珩,孙诚,等. 床边检测氨基末端脑钠肽前体对急性呼吸困难的鉴别诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2013, (6): 925 - 927.

(2018-03-22 收稿,2018-06-16 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 丁廷森