

尿液 NT-proBNP 水平在慢性心力衰竭诊断中的意义*

滑 艳,王海疆 (惠州市中心人民医院检验中心,广东惠州,516001)

摘要:目的 探讨尿液脑钠肽(NT-proBNP)水平在慢性心力衰竭诊断中是否与血液 NT-proBNP 水平具有相似的诊断价值。方法 以 79 例慢性心力衰竭患者(NYHA I~IV 级)作为研究组,53 例健康体检者作为健康对照组,使用德国罗氏公司生产的 cobas h 232 心脏标志物检测仪分别对两组尿液和血液 NT-proBNP 水平进行检测,并比较两组尿液 NT-proBNP 与血液 NT-proBNP 水平之间的差异。结果 慢性心力衰竭患者组的尿液 NT-proBNP 和血液 NT-proBNP 水平均高于健康对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。随心功能 NYHA 分级的增高,尿液 NT-proBNP 水平逐渐升高。尿液 NT-proBNP 水平与血液 NT-proBNP 水平呈正相关。结论 尿液 NT-proBNP 水平在慢性心力衰竭诊断中具有重要的临床意义,与血液 NT-proBNP 水平具有相似的诊断价值。

关键词:尿液;脑钠肽;慢性心力衰竭

中图分类号:R541.6;R446.122 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)02-134-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.02.042

Significance of Urinary NT-proBNP Levels for Diagnosis of Chronic Heart Failure

HUA Yan, WANG Hai-jiang (Center for Clinical Laboratory, the Central People's Hospital of Huizhou, Guangdong Huizhou 516001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of the levels of urinary NT-proBNP whether is similar with the levels of blood NT-proBNP for the diagnosis of chronic heart failure. **Methods** 79 patients with chronic heart failure (NYHA I~IV) as a research group, and 53 healthy people as a control group, the levels of urinary and blood NT-proBNP on two groups were measured respectively by Roche cobas h 232 cardiac markers detector and compared the difference of the levels of urinary NT-proBNP and blood NT-proBNP between the two groups. **Results** The levels of urinary and blood NT-proBNP in patients with chronic heart failure were much higher than those in healthy subjects, respectively ($P<0.01$). The concentration of urinary NT-proBNP increased gradually with more severe symptoms. The level of urinary NT-proBNP was positively correlated with the levels of blood NT-proBNP. **Conclusion** The levels of urinary NT-proBNP is a new candidate marker for the diagnosis of chronic heart failures and it provides a similar accuracy with the levels of blood.

Keywords: urine; NT-proBNP; chronic heart failure

B 型钠尿肽(B-type natriuretic peptide; BNP)是由心脏分泌的短肽激素,具有重要的病理学、生理学意义,可以促进排钠、排尿及较强的舒张血管的作用^[1,2]。脑钠肽(NT-proBNP)是 BNP 合成过程中的重要产物,有关血液 NT-proBNP 水平对于心力衰竭诊断具有很高的敏感度方面的研究很多,但有关尿液 NT-proBNP 水平具有的临床意义方面的研究鲜有报道。本研究旨在探讨尿液 NT-proBNP 水平在慢性心力衰竭的早期诊断方面所具有的应用价值,为临床提供新的诊断依据。

1 材料与方法

1.1 研究组 选择本院 2012 年 10 月~2013 年 8 月收治的慢性心力衰竭患者 79 例,包括男性 48 例,女性 31 例,年龄 41~83 岁。其中冠心病患者 35 例,高血压患者 23 例,扩张性心肌病患者 16 例,瓣膜性心脏病患者 5 例。均经临床查体、心电

图、胸片、超声心动图、实验室检查排除急性心肌梗死、肺功能不全、慢性肾功能不全、急、慢性肝脏疾病、恶性肿瘤等。按照美国纽约心脏病协会 NYHA 心功能分级标准进行分级,其中 I 级 17 例,II 级 24 例,III 级 22 例,IV 级 16 例。

1.2 健康对照组 选择同期本院健康体检者 53 例,其中男性 31 例,女性 22 例,年龄 35~75 岁。心电图、胸片、超声心动图、血常规、丙氨酸氨基转移酶、尿素、肌酐、肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T、甲状腺功能均正常。

1.3 标本采集 清晨空腹采集肝素抗凝静脉血 3 ml,同时留取晨尿 10 ml,尿液标本需离心后取上清液进行检测,以避免尿液中结晶成分对检测结果的影响,所有的血液及尿液标本采集后立即进行检测。

1.4 仪器和试剂 罗氏诊断有限公司生产的 co-

* 作者简介:滑 艳(1965-),女,理学博士,主任技师,从事临床医学检验, Tel:13542793939, E-mail:huayan__16@163.com。

bas h 232 心脏标志物检测仪及厂家配套试剂。

1.5 统计学分析 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理和分析,所有测定数据均用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分别采用 U 检验、H 检验和 Spearman 等级相关法,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性心力衰竭患者组及健康对照组的尿液及血液 NT-proBNP 的检测结果 见表 1。由表 1 结果可看出,慢性心力衰竭患者组的尿液 NT-proBNP 和血液 NT-proBNP 水平均高于健康对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 慢性心力衰竭患者组及健康对照组尿液及

表 2 慢性心力衰竭患者不同 NYHA 分级间尿液及血液 NT-proBNP 检测结果比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

项 目	I 级(n=17)	II 级(n=24)	III 级(n=22)	IV 级(n=16)	H 值	P 值
尿液 NT-proBNP	71.8±10.2	165.7±38.9	345.3±72.5	1 914.2±506.8	73.55	<0.01
血液 NT-proBNP	432.6±46.9	765.7±94.3	2 767.2±569.7	6 981.5±1 453.6	72.71	<0.01

2.3 相关性分析 采用 Spearman 等级相关法对慢性心力衰竭患者尿液 NT-proBNP 水平与血液 NT-proBNP 水平之间的相关性进行分析,结果显示两者存在明显的正相关($r = 0.867$, $P < 0.01$)。

3 讨论 NT-proBNP 作为一种生物标志物,已经广泛用于心力衰竭患者的诊断、预后判断及疗效观察等方面。目前认为 NT-proBNP 主要由肾脏清除,肾脏对 NT-proBNP 的清除率约为 20%^[3]。那么心力衰竭患者的尿液 NT-proBNP 是否与血液 NT-proBNP 一样,也是诊断 NT-proBNP 的一个较好的心肌标志物。有关尿液 NT-proBNP 对于心力衰竭诊断方面的研究,国外报道的较多^[4~6],研究结果已经证实心力衰竭患者的尿液 NT-proBNP 水平与血液 NT-proBNP 水平具有相关性。本研究的目的在于证实在本实验室条件下心力衰竭患者的尿液 NT-proBNP 水平与血液 NT-proBNP 水平之间是否也具有同样的相关关系。

由实验结果 1 可看出,慢性心力衰竭患者组的尿液 NT-proBNP 和血液 NT-proBNP 水平均明显高于健康对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。由实验结果 2 可看出,慢性心力衰竭患者组的尿液 NT-proBNP 和血液 NT-proBNP 水平随心功能 NYHA 分级的增高而逐渐升高,与心功能分级呈正相关($P < 0.01$),提示尿液 NT-proBNP 水平的升高与心功能损害的严重程度密切相关。实验结果表明尿液 NT-proBNP 同样也可以用于识别症状性心力衰竭,与血液 NT-proBNP 具有相似的诊断价值。

有研究证实肾功能不全是血浆 NT-proBNP 水平的影响因素之一,研究发现肌酐高于 221

血液 NT-proBNP 检测结果($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

项 目	患者组(n=79)	对照组(n=53)	U 值	P 值
尿液 NT-proBNP	2 083.6±746.2	<60	24.10	<0.01
血液 NT-proBNP	7 464.4±1 832.6	161.7±50.8	35.39	<0.01

注:cobas h 232 心脏标志物检测仪检测结果低于 60 pg/ml 时,显示的结果为<60 pg/ml,计算 U 值时以 60 pg/ml 为计量标准。

2.2 慢性心力衰竭患者不同 NYHA 分级间尿液及血液 NT-proBNP 的检测结果 见表 2。慢性心力衰竭患者组的尿液 NT-proBNP 和血液 NT-proBNP 水平随心功能 NYHA 分级的增高而逐渐升高,不同 NYHA 分级间尿液 NT-proBNP 和血液 NT-proBNP 水平的差异均具有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

$\mu\text{mol/L}$ 时,血浆 NT-proBNP 的诊断敏感度会降低^[7]。考虑到本研究处于初期研究阶段,因此在选择慢性心力衰竭患者组时,排除了慢性肾功能不全患者,目的在于研究组检测出的尿液 NT-proBNP 结果不受高浓度肌酐的干扰,使两组检测结果具有可比性。慢性心力衰竭伴有肾功能不全患者的血液及尿液 NT-proBNP 水平之间会有怎样的关系,以及高浓度的肌酐对结果会产生怎样的影响,将会是今后进一步研究的重点。

NT-proBNP 正常参考值与年龄和性别有关^[8],同一年龄组的性别间差异尚不显著,但随着年龄的增长,NT-proBNP 的升高呈现不同的趋势。本研究的局限性在于研究的病例数还较少,对年龄尚没有进行分组讨论。另外本研究使用的 cobas h 232 心脏标志物检测仪在检测结果低于 60 pg/ml 时,结果显示为<60 pg/ml,虽然对统计学意义方面没有影响,但对于健康人群的尿液 NT-proBNP 水平无法给出准确的数据,也是本研究的缺陷所在,这几方面在今后的进一步研究中都需要逐步进行完善。

随着人口老龄化效应的日益显现,心力衰竭的发病率和病死率逐年升高,因此早期发现,及时给予标准化治疗尤为重要。尿液标本具有收集简单、无创伤性等优点可能更便于普查,而且在某些患者采集血液有困难的情况下,使用尿液进行检测,患者可能更容易接受。对于心力衰竭患者的家庭床旁监测,与血液相比,采用尿液可能更方便,更具有实用性。但需要注意的是在对尿液进行检测时,需要排除患者的肾功能及其它代谢性疾病等多种因素的干扰。随着研究的进一步深入,相信尿液 NT-

proBNP在心力衰竭的早期诊断中将会发挥越来越重要的作用。

参考文献:

- [1] 李文强,李庚山,李 艳. 脑钠肽在诊断和评估心力衰竭中的作用[J]. 国外医学(老年医学分册), 2004, 25(6): 257-261.
Li WQ, Li GS, Li Y. The effectiveness of natriuretic peptide in diagnosing and evaluating heart failure[J]. Foreign Medical Sciences (Geriatrics), 2004, 25(6): 257-261.
- [2] 夏思良,周建松,嵇 平,等. 血浆脑钠肽前体 N-末端水平在慢性收缩性心力衰竭患者中的诊断价值[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(7): 491-492.
Xia SL, Zhou JS, Ji P, et al. The diagnostic value of plasma NT-proBNP in patients with chronic systolic heart failure[J]. J Clin Intern Med, 2009, 26(7): 491-492.
- [3] Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men [J]. J Appl Physiol, 2005, 99(5): 1676-1680.
- [4] Michielsen EC, Bakker JA, Kimmenade RR, et al. The diagnostic value of serum and urinary NT-proBNP for heart failure[J]. Ann Clin Biochem, 2008, 45(pt4): 389-394.
- [5] Palmer SC, Endre ZH, Richards AM, et al. Characterization of NT-proBNP in human urine[J]. Clin Chem, 2009, 55(6): 1126-1134.
- [6] Cortes R, Portoles M, Salvador A, et al. Diagnostic and prognostic value of urine NT-proBNP levels in heart failure patient[J]. Eur J Heart Fail, 2006, 8(6): 621-627.
- [7] Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(8): 948-954.
- [8] Wahl HG, Graf S, Renz H, et al. Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis[J]. Clin chem, 2004, 50(6): 1071-1074.

收稿日期: 2014-11-07 修回日期: 2015-01-07

(上接 133 页)红细胞的血红蛋白通过非酶促作用将糖基加到蛋白质的氨基酸基团上,生成 HbA1c 是不可逆的。当 HbA1c 升高时,可使红细胞黏度升高,流动性变小,变形能力明显降低。本研究显示后循环缺血 HbA1c 水平明显高于对照组($P < 0.001$)。我们认为 HbA1c 位于较高水平,表现为患者长期处于高血糖状态,蛋白质糖基化及氧化过程加剧,糖基化终末产物促进动脉粥样硬化的发展。高血糖损伤内皮,一方面增加内皮素的释放,减少 NO,前列环素的释放,使血管舒缩能力受损,另一方面葡萄糖的直接毒性作用使内皮细胞复制减少,修复能力下降,最终导致内皮细胞损伤,促进了动脉粥样硬化的形成,同时持续的高血糖会改变红细胞对氧的亲合力,组织与细胞缺氧加剧,促使心脑血管并发症加速形成^[4,5]。同时研究还显示后循环缺血 HDL-C 水平明显低于对照组($P = 0.001$),但其多在正常参考值范围,故认为 HDL-C 合适的医学决定水平还有待进一步研究(表 1)。值得注意的是,本研究 Spearman 秩相关分析显示 TG 水平与后循环缺血患者的年龄和 HCY 水平呈明显负相关, TG 和 LDL-C 与 HbA1c 呈正相关。我们认为 TG 水平与年龄呈负相关,可能与老人的饮食习惯有关,但 TG 与 HCY 和 HbA1c 是否存在某种关联还有待进一步探讨。高脂血症与动脉粥样硬化密切相关,这已得到普遍的认同,但在我们的研究中脂类的水平多在正常参考值范围,这种现象值得我们去思考(表 1)。

因此,后循环缺血患者的高 HCY 水平可通过

补充叶酸、维生素 B12 可以非常有效地降低其水平,有效控制血糖水平达到降低 HbA1c 水平。综上所述,明确了 HCY 和 HbA1c 水平与后循环缺血疾病的发生发展的关系,提示了应高度重视 HCY 和 HbA1c 对于有效防治后循环缺血疾病以及改善其预后有重要的意义。

参考文献:

- [1] Sun Q, Jia X, Gao J, et al. Association of serum homocysteine levels with the severity and calcification of coronary atherosclerotic plaques detected by coronary CT angiography[J]. Int Angiol, 2014, 33(4): 316-323.
- [2] Akyürekö, Akbal E, Günes F. Increase in the risk of ST elevation myocardial infarction is associated with homocysteine level[J]. Arch Med Res, 2014, 45(6): 501-506.
- [3] Kwon HM, Lee YS, Bae HJ, et al. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2014, 45(3): 871-873.
- [4] 李友建,顾桂兰,王志勇,等. 糖化血红蛋白在脑血管疾病中临床应用的探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(2): 146-148.
Li YJ, Gu GL, Wang ZY, et al. Clinical application of glycosylated hemoglobin in the cerebrovascular disease[J]. J Mod Lab Med, 2014, 29(2): 146-148.
- [5] Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycoylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus [J]. Ann Intern Med, 2004, 141(6): 421-431.

收稿日期: 2014-10-25 修回日期: 2015-01-25