

丁春梅,胡志德,刘晓斐,胡成进 (济南军区总医院实验诊断科,济南 250031)

摘要:BNP和NT-proBNP是目前应用最为广泛的心力衰竭诊断标记物,但二者并非完美无缺。MR-proANP是近年来新发现的一种心力衰竭诊断标志物。已有的研究初步揭示了其在心力衰竭的诊断方面具有和BNP和NT-proBNP相媲美的临床价值,且其在一定程度上可以和BNP和NT-proBNP互补。该文就MR-proANP的由来及其在心力衰竭诊断中的价值作一综述。

关键词:MR-proANP;心力衰竭;诊断;呼吸困难

中图分类号:R541.6;R446 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2015)05-099-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.05.030

MR-proANP:A Novel Diagnostic Marker for Heart Failure

DING Chun-mei, HU Zhi-de, LIU Xiao-fei, HU Cheng-jin (*Department of Laboratory Medicine, General Hospital of Ji'nan Military Region, Ji'nan 250031, China*)

Abstract:BNP and NT-proBNP were the most widely used diagnostic marker for heart failure, however, they were not perfect. Recently, MR-proANP was reported to be a novel heart failure diagnostic marker. Available studies had found that MR-proANP had comparable diagnostic accuracy with BNP and NT-proBNP for heart failure, and its diagnostic utility could compensate with BNP or NT-proBNP. The origin of MR-proANP and its diagnostic value for heart failure were reviewed in present study.

Keywords:MR-proANP; heart failure; diagnosis; dyspnea

心力衰竭是一种常见的临床症候群,也是各种心脏疾病的终末期表现,具有极高的致残率和致死率。外周血生物学标志在心力衰竭的诊断、治疗监测和预后评估中发挥着极为重要的作用^[1],特别是B型利钠肽(BNP)和N-末端B型利钠肽(NT-proBNP)的出现,极大地变革了心力衰竭的诊断和管理策略,更新了学界对于心力衰竭的诊疗观念。在全球各大心脏病学会制定的急慢性心力衰竭诊疗指南中,BNP以及NT-proBNP均被推荐为最有价值的诊断和预后评估标志物。在心力衰竭的发生与发展过程中,心肌细胞受到牵拉,导致细胞内BNP前体(proBNP)表达增高并释放至外周血。proBNP共包含108个氨基酸,其在外周血并不稳定,会迅速裂解为BNP(32个氨基酸)和NT-proBNP(76个氨基酸)。正因如此,BNP和NT-proBNP是良好的心力衰竭标志物,对心力衰竭的诊断、治疗监测和预后评估均为重要的实验室标志物。然而,NT-proBNP和BNP有其固有的缺陷,主要表现在二者在外周血的浓度受多种因素的干扰,比如肾功能、年龄、体重指数等。此外,NT-proBNP和BNP增高并不仅仅局限于心力衰竭,在一些非心力衰竭性疾病(如肺栓塞、急性冠状动脉综合征,肺

部感染等)患者外周血BNP/NT-proBNP也明显增高,因此在对其进行临床解读时需要充分考虑上述因素。同时,BNP和NT-proBNP的上述缺陷也催生了学界探索新型心力衰竭标志物的热潮,心房利钠肽前体中间片段(MR-proANP)应运而生。本文拟就MR-proANP在心力衰竭中的诊断价值作一简要综述。

1 MR-proANP概述 MR-proANP的前体为心房利钠肽前体(proANP),与proBNP均属于利钠肽家族,二者有诸多相似之处,比如:二者均在心脏收到牵拉时表达上调并释放到外周血。虽然二者均主要在心脏表达,但不同的是,proANP主要表达于心房细胞,而proBNP则主要表达心室细胞。研究表明,在心力衰竭的过程中,proANP的释放量约为proBNP释放量的10~50倍^[2],因而,从理论上讲,proANP是更为理想的心力衰竭标志物。然而,与proBNP一样,proANP在外周血也极不稳定,会进一步裂解为N末端proANP(NT-proANP)和成熟ANP,前者包含了proANP分子的第1~98个氨基酸,而后者则包含了第99~126个氨基酸^[3]。与成熟ANP相比,NT-proANP的半衰期较长,因而更具有临床应用前景^[3,4]。长期以来,NT-

* 作者简介:丁春梅(1983-),女,本科,主管技师,主要从事心血管病标志物研究,Tel:0531-51666415,E-mail:dingchunmei__2008@qq.com。

通讯作者:胡成进,E-mail:hcyj6289@163.com。

proANP的检测方法学问题一直是限制其临床应用的主要瓶颈,虽然有建立过一些针对NT-proANP的N端或C端抗原表位的免疫学检测方法^[5],但检测方法的性能均不甚理想,主要原因在于NT-proANP的构象极为复杂,标记抗体和捕获抗体难以接近。此外,NT-proANP在体外也并非十分稳定,其C端和N端也会进一步降解成一些碎片,这在很大程度上限制了其临床应用。2004年,Morgenthaler等^[6]发明了一种新的NT-proANP检测方法,其采用的检测抗体和捕获抗体并不是针对NT-proBNP的C端和N端,而是相对稳定的中间区域(第53~90个氨基酸),正因如此,人们通常将该法检测到的物质称为中段心房利钠肽原,即MR-proANP(midregional proatrial natriuretic peptide)。这种检测方法的功能检测下限(精密度为20%时对应的浓度)为18 pmol/L,涵盖了绝大部分健康个体的MR-proANP水平,且严重溶血、黄疸、脂血等对MR-proANP检测结果并无明显影响。此外,MR-proANP在4℃条件下可以稳定存在48 h,-20℃条件下可以稳定存在6个月。最近的研究还发现,在全血和室温的条件下,MR-proANP在全血中可以稳定存在48 h^[7]。这些优越的检测性能为MR-proANP走向临床应用奠定了坚实的基础。

2 MR-proANP在呼吸困难人群中诊断心力衰竭的价值

2006年,澳大利亚的Gegenhuber等^[8]人发表了第一项评估MR-proANP诊断心力衰竭准确性的研究。该研究发现募集了251例以呼吸困难为主诉而就诊于急诊科的患者,分析了MR-proANP,NT-proBNP和BNP对心力衰竭的诊断价值。在251例患者中,有137人被确诊为心力衰竭。受试者工作特征(ROC)曲线分析表明MR-proANP,NT-proBNP和BNP诊断心力衰竭的曲线下面积(AUC)分别为0.876,0.903和0.916。表明MR-proANP在呼吸困难人群中诊断心力衰竭的总体准确性略逊于NT-proBNP和BNP。当MR-proANP界值设定为169 pmol/L时,其诊断心力衰竭的准确度(0.83)最高,对应的敏感度和特异度分别为0.89和0.76。2010年,有三项关于MR-proANP在呼吸困难人群中诊断心力衰竭的研究相继发表^[9~11]。其中Potocki^[11]的研究样本量为287人(心力衰竭患者154人,非心力衰竭患者133人),该研究发现MR-proANP和NT-proBNP诊断心力衰竭的AUC均为0.92,表明MR-proANP是一个可以和NT-proBNP媲美的心力衰竭诊断标志物。此外,该研究还分析了MR-proANP是否能改进心力衰竭的总体诊断准确性。研究者首先令急诊科医师根据临床表现、病史、影像学特征和BNP水平等给出每个受试对象患心力衰竭可能性评分(0~100分),并同时对该评分进行ROC分析,发现其AUC也仅有0.90,略低于MR-proANP和NT-proBNP的AUC。如果联合MR-proANP和心力衰竭可能性评分,可将AUC提升至0.96,这些结果一方面表明MR-proANP和NT-proBNP是极为准确的心力衰竭标志物,同时也说明MR-proANP可以弥补包括BNP在内的常规临床信息所不能提供的诊断信息,改进呼吸困难人群中心力衰竭的诊断准确性。Chenevier-Gobeaux等^[9]募集了378例因呼吸困难而就诊的患者,评价了MR-proANP,BNP和NT-proBNP对心力衰竭的诊断准确性。结果发现三者的AUC分别为0.81,0.82和0.83,差异无统计学意义,表明三者对心力衰竭的诊断价值相似。值得注意的是,由该研究得出的BNP,NT-proBNP和MR-proANP的诊断准确性明显低于来自其他研究组^[8,11]的报道,这可能与该研究队列中69%的人群患有慢性肾病有

关。该研究根据肾小球滤过率(eGFR)开展的亚组分析结果也表明,随着肾功能的减退,MR-proANP诊断心力衰竭的准确性也逐渐降低。Maisel等^[10]开展的BACH研究是迄今为止样本量最大的一项评价外周血标志物对心力衰竭诊断价值的前瞻性的、多中心的研究,其样本量高达1 641。该研究发现,MR-proANP诊断心力衰竭的价值与NT-proBNP和BNP相似,三者的AUC分别为0.90,0.90和0.91。该研究同时还发现MR-proANP与BNP的诊断价值完全可以互补,即联合应用有助于提高心力衰竭的总体诊断准确性。BACH研究后期还发现房颤可能会影响到MR-proANP的诊断价值,表现为在以呼吸困难为主诉且具有房颤的患者中,MR-proANP诊断心力衰竭的准确性大大降低,其AUC仅为0.70,而在非房颤患者中,MR-proANP诊断心力衰竭的AUC则高达0.90^[12]。原因在于房颤患者本身伴随MR-proANP水平的增高,且房颤的持续时间越长,MR-proANP增高幅度越大^[13]。此外,BACH研究还发现,MR-proANP诊断心力衰竭的总体效率与年龄和种族有关,表现随着年龄的增大,MR-proANP的诊断效率逐渐降低,在白种人中的诊断效率较黑种人高,但与性别和体重指数关系不大^[14]。2012年,著名的Shah等^[15]研究也发布了关于MR-proANP诊断心力衰竭的评估结果。该研究同样以呼吸困难人群为研究对象,评价并比较NT-proBNP,MR-proANP对心力衰竭的诊断价值,结果发现MR-proANP和NT-proBNP诊断心力衰竭的AUC分别为0.90和0.94,差异具有统计学意义,表明MR-proANP的诊断价值并不如NT-proBNP,但该研究同样证实MR-proANP可以弥补NT-proBNP的诊断缺陷,二者联合使用更有助于提高心力衰竭的诊断准确性。研究者提出应根据患者的年龄,采用不同的诊断界值,65岁以上的人群诊断界值设定为214 pmol/L,65岁以下人群则设定为104 pmol/L。针对上述五项研究开展的meta分析^[16]结果表明,在呼吸困难的人群中MR-proANP诊断心力衰竭的总体敏感度为0.90,特异度为0.68,汇总ROC(sROC)曲线下面积为0.88。表明MR-proANP对心力衰竭具有极高的诊断价值。在该项meta分析以后,也相继有一些研究评价了MR-proANP在呼吸困难人群中诊断心力衰竭的价值。Seronde等^[17]开展的研究发现MR-proANP诊断心力衰竭的AUC为0.90,低于BNP(0.97),但与NT-proBNP(0.92)之间的差异无统计学意义。考虑到在本项研究中,BNP的检测结果并未对诊断医师设盲,因此可能会引入证实偏倚,导致BNP的诊断价值被高估。因此,还不足以认为BNP对心力衰竭的诊断价值优于MR-proANP。Eckstein等^[18]开展的研究也发现MR-proANP诊断心力衰竭的AUC与NT-proBNP相似,均为0.92。但与Richards等^[12]研究不同的是,该研究发现房颤会在一定程度上影响MR-proANP的诊断价值,但效应并不十分显著,因为MR-proANP在窦性节律患者和房颤患者中诊断心力衰竭的曲线下面积分别为0.92和0.90。另外一项在土耳其开展的样本量相对较小($n=154$)的研究^[19]发现,MR-proANP界值设定为120 pmol/L时,其诊断心力衰竭的敏感度和特异度分别为0.93和0.37。遗憾的是,该研究并未同时评价NT-proBNP的诊断效率,也为提供MR-proANP的AUC,因此无法比较MR-proANP和NT-proBNP的总体诊断价值。

3 MR-proANP在其他人群中诊断心力衰竭的价值

由于并不是所有的心力衰竭患者都具有呼吸困难的状况,因

此如果仅仅研究呼吸困难人群的话,难以全面反映 MR-proANP 对心力衰竭的诊断价值。到目前为止,有多项研究分别以不同特征的人群作为研究队列,评价了 MR-proANP 对心力衰竭的诊断价值。胸腔积液是心力衰竭的常见体征之一,但其不仅仅见于心力衰竭,肺部结核、恶性肿瘤、肺炎等疾病也可能导致胸腔积液。因此,在具有胸腔积液的患者鉴别出心力衰竭患者就尤为重要。考虑到此前已有较多研究证实了通过检测胸腔积液中 NT-proBNP 可以较为准确地诊断心力衰竭^[20],因此,也有学者探索了胸腔积液中 MR-proANP 对心力衰竭的诊断价值^[21]。结果发现,MR-proANP 和 NT-proBNP 诊断心力衰竭的 AUC 分别为 0.92 和 0.94,表明通过检测胸腔积液中 MR-proANP 可以较为准确地诊断心力衰竭。

4 小结 从 2004 年首次报道 MR-proANP 检测系统至今的十年时间里,已有多项基于不同人群的研究报道了 MR-proANP 对心力衰竭的诊断价值。总体来看,MR-proANP 是十分优秀的心力衰竭诊断标志物。在某种程度上讲,甚至可以将其列为与 NT-proBNP,BNP 同等重要的心力衰竭诊断标志物,联合使用 MR-proANP 和 NT-proBNP 或 BNP,更有助于提高心力衰竭的诊断价值。值得注意的是,MR-proANP 和 BNP,NT-proBNP 一样,其诊断心力衰竭的效率也受肾功能、年龄、种族等因素的影响,对于 MR-proANP 的解读一定要充分考虑上述因素。

参考文献:

- [1] Kim HN, Januzzi JL. Natriuretic peptide testing in heart failure[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): 2015-2019.
- [2] Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide[J]. *J Clin Invest*, 1991, 87(4): 1402-1412.
- [3] Ghosh N, Haddad H. Atrial natriuretic peptides in heart failure: pathophysiological significance, diagnostic and prognostic value[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2011, 89(9): 587-591.
- [4] Tzikas S, Keller T, Wild PS, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide in the general population//Insights from the Gutenberg Health study[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(5): 1125-1133.
- [5] Gruson D, Rousseau MF, Ahn S, et al. Accuracy of N-terminal-pro-atrial natriuretic peptide in patients admitted to emergency department[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008, 68(5): 410-414.
- [6] Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, et al. Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma[J]. *Clin Chem*, 2004, 50(1): 234-236.
- [7] Goode KM, Nicholls R, Pellicori P, et al. The in vitro stability of novel cardiovascular and sepsis biomarkers at ambient temperature[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(6): 911-918.
- [8] Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, et al. Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients; comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(5): 827-831.
- [9] Chenevier-Gobeaux C, Guerin S, Andre S, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the diagnosis of cardiac-related dyspnea according to renal function in the emergency department: A comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(11): 1708-1717.
- [10] Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (biomarkers in acute heart failure) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(19): 2062-2076.
- [11] Potocki M, Breidhardt T, Reichlin T, et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure[J]. *J Intern Med*, 2010, 267(1): 119-129.
- [12] Richards M, Di Somma S, Mueller C, et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH study (Biomarkers in Acute Heart Failure)[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(3): 192-199.
- [13] Meune C, Vermillet A, Wahbi K, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide allows the accurate identification of patients with atrial fibrillation of short time of onset: a pilot study[J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(16): 1315-1319.
- [14] Daniels LB, Clopton P, Potocki M, et al. Influence of age, race, sex, and body mass index on interpretation of midregional pro-atrial natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure: results from the BACH multinational study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(1): 22-31.
- [15] Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(17): 2197-2205.
- [16] Hu Z, Han Z, Huang Y, et al. Diagnostic power of the mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for heart failure patients with dyspnea: a meta-analysis[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(18): 1634-1639.
- [17] Seronde MF, Gayat E, Logeart D, et al. Comparison of the diagnostic and prognostic values of B-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 3404-3411.
- [18] Eckstein J, Potocki M, Murray K, et al. Direct comparison of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro B-type natriuretic peptide in the diagnosis of patients with atrial fibrillation and dyspnoea[J]. *Heart (British Cardiac Society)*, 2012, 98(20): 1518-1522.
- [19] Cinar O, Cevik E, Acar A, et al. Evaluation of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, procalcitonin, and mid-regional pro-adrenomedullin for the diagnosis and risk stratification of dyspneic ED patients[J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30(9): 1915-1920.
- [20] Zhou Q, Ye ZJ, Su Y, et al. Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for pleural effusion due to heart failure: a meta-analysis[J]. *Heart*, 2010, 96(15): 1207-1211.
- [21] Porcel JM, Bielsa S, Morales-Rull JL, et al. Comparison of pleural N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, midregion pro-atrial natriuretic peptide and mid-region pro-adrenomedullin for the diagnosis of pleural effusions associated with cardiac failure[J]. *Respirology*, 2013, 18(3): 540-545.

收稿日期: 2014-10-29

修回日期: 2015-07-31