

老年心功能衰竭患者血清 NT-proBNP 和 hs-TnT 水平检测与 NYHA 分级的相关性分析*

杨宏斌¹, 黄巧平² (1. 甘肃天水市中医医院, 甘肃天水 741000; 2. 天水 407 医院, 甘肃天水 741000)

摘要:目的 探讨血清 N 末端 B 型钠尿肽原(NT-proBNP)和心肌肌钙蛋白(hs-TnT)联合定量检测在老年心功能衰竭患者心功能分级(NYHA 分级)中的应用价值。方法 选取 2016 年 10 月~2018 年 10 月内科住院的慢性心功能衰竭患者 1 019 例,对照组选取健康体检者 96 例,心功能衰竭诊断以临床医生依据病史、症状、客观检查等作出的综合判断为金标准。依据美国纽约心脏病协会(NYHA)分级方案将心功能衰竭患者分类为 A 组(I 级)和 B 组(II 级~IV 级),采用电化学发光法测定其血清中 NT-proBNP 和 hs-TnT 的水平,应用方差分析和受试者工作特征曲线(ROC 曲线)判断 NT-proBNP,hs-TnT 的诊断价值及其与 NYHA 分级的相关性。结果 ①心功能衰竭组与对照组的血清 NT-proBNP,hs-TnT 中位数水平分别为 275.2 pg/ml,35.3 ng/L 和 79.3 pg/ml,19.2 ng/L,与对照组比较,心功能衰竭组显著高于对照组,差异具有统计学意义($t=3.20, 2.543$, 均 $P<0.01$),而组间年龄和性别无显著差异($P>0.05$)。②A 组, B 组患者人数分别为 293 例和 726 例。NT-proBNP 和 hs-TnT 在 A 组的 cutoff 值分别为 98.3 pg/ml 和 20.1 ng/L,曲线下面积分别为 0.818 (95%CI:0.804~0.823)和 0.816(95%CI:0.792~0.833),灵敏度分别为 64.7%和 58.3%,特异度为 90.1%和 100%,阳性预测值为 86%和 85%,阴性预测值为 67%和 59%。B 组的 cutoff 值分别为 131.9 pg/ml 和 28.9 ng/L,曲线下面积分别为 0.816(95%CI:0.792~0.833),灵敏度分别为 90.4%和 91.2%,特异度为 90.4%和 100%,阳性预测值均为 100%,阴性预测值为 85%和 91%。NT-proBNP 联合 hs-TnT 诊断心功能衰竭的 cutoff 值分别为 133.4 pg/ml,35.3 ng/L,曲线下面积为 0.943 (95%CI:0.901~0.951),灵敏度分别为 74%和 87%,特异度均为 100%,阳性预测值均为 100%,阴性预测值为 86%和 72%。B 组诊断临界值明显高于在 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 NT-proBNP 及 hs-TnT 的水平变化与老年心衰患者 NYHA 分级呈显著正相关($r=0.894, P<0.01$),随着分级增加而呈递增趋势,联合检测结果优于单项检测,二者联合检测可为 HF 患者的诊断及分级严重程度的评估提供依据。

关键词: N 末端 B 型钠尿肽原;高敏心肌肌钙蛋白 T;心功能分级;心功能衰竭

中图分类号:R541.6;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)02-064-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.02.017

Application of Combined Detection of Serum NT-proBNP and hs-TnT by Electrochemiluminescence in Evaluation of Elderly Patients with Heart Failure

YANG Hong-bin¹, HUANG Qiao-ping²

(1. Department of Clinical Laboratory, Tianshui Traditional Chinese Medicine Hospital, Gansu Tianshui 741000, China; 2. Tianshui 407 Hospital, Gansu Tianshui 741000, China)

Abstract: Objective To explore the application value of combined quantitative detection of serum NT-proBNP and hs-TnT in the grading of cardiac function (NYHA) in elderly patients with heart failure. **Methods** 1 019 patients with chronic heart failure hospitalized in the department of cardiology from October 2016 to October 2018 were selected as control group. 96 healthy people were selected as control group. The diagnosis of heart failure was based on the comprehensive judgement made by clinicians according to medical history, symptoms and objective examinations. According to the NYHA grading scheme, patients with heart failure were classified into group A (grade I) and group B (grade II and IV). The serum levels of NT-proBNP and hs-TnT were measured by electrochemiluminescence. The diagnostic value of NT-proBNP and hs-TnT was evaluated by variance analysis and ROC curve. **Results** ① The median levels of NT-proBNP and hs-TnT were 275.2 pg/ml, 35.3 ng/L and 79.3 pg/ml, 19.2 ng/L in the heart failure group and the control group respectively. Compared with the control group, the median levels of NT-proBNP and hs-TnT in the heart failure group were significantly higher than those in the control group ($t=13.20, 9.543$, all $P<0.01$), but there was no significant difference in age and sex between the two groups ($P>0.05$). ② The number of patients in group A and group B were 293 and 726 respectively. The cutoff values of NT-proBNP and hs-TnT in group A were 98.3 pg/ml and 20.1 ng/L, respectively. The area under the curve was 0.818 (95%CI:0.804~0.823), 0.816 (95% CI: 0.792~0.833), respectively, sensitivity was 64.7% and 58.3%, respectively, specificity was 90.1% and 100%, respectively, positive predictive value was 86% and 85%, respectively, and negative predictive value was 67% and 59%, respectively. The cutoff values of group B were 131.9 pg/ml and 28.9 ng/L, respectively, the area under curve was 0.816 (95%CI:0.792~0.833), respectively, the sensitivity was 90.4% and 91.2%, respectively, the

* 作者简介:杨宏斌(1978—),男,大学本科,主要研究方向:血液形态学检验及生化检验, E-mail: gstsyyhb7788@sina.com。

specificity was 90.4% and 100%, respectively, the positive predictive value was 100%, and the negative predictive value was 85% and 91%. The cutoff values of NT-proBNP combined with hs-TnT in the diagnosis of heart failure were 133.4 pg/ml, 35.3 ng/L, respectively, the area under curve was 0.943 (95%CI: 0.901~0.951), the sensitivity was 74% and 87%, respectively, the specificity was 100%, respectively, the positive predictive value was 100%, and the negative predictive value was 86% and 72%. The diagnostic threshold of group B was significantly higher than that of group A ($P < 0.05$). **Conclusion** The changes of NT-proBNP and hs-TnT levels were positively correlated with the NYHA classification of elderly patients with heart failure ($r = 0.894$, $P < 0.01$). With the increase of the classification, the combined detection results were better than the single detection. The combined detection of NT-proBNP and hs-TnT levels could provide a basis for the diagnosis of HF patients and the assessment of the severity of the classification.

Keywords: N terminal b-type natriuretic peptide; hypersensitive myocardial troponin T; cardiac function classification; heart failure

心功能衰竭(heart failure, HF)是指在静脉回流正常的情况下,由于原发的心脏损害引起心排量减少,不能满足组织代谢需要的一种综合征,是心血管疾病的终末期表现及最主要的死亡原因,随着年龄的增加患病率也迅速上升,准确而及时的诊断是挽救患者生命的迫切需求。我国心功能衰竭诊断和治疗指南2018版指出,将血浆N末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)和心肌肌钙蛋白(hs-TnT)水平作为心功能衰竭患者诊断和预后评估的I类A证据^[1],这种理念的更新,使应用NT-proBNP和hs-TnT检测成为心功能衰竭患者早期诊断、危险分层、评估和预后的强力证据^[2]。虽然该指南将其作为推荐的标志物,但未有两者联合定量检测在心功能衰竭患者NYHA心功能分级的相关性研究较少,仅有对心律失常的相关报道^[3],因此本文通过对1 019例老年心功能衰竭患者血清NT-proBNP和hs-TnT水平的检测,探讨两生物标志物在心功能衰竭诊断和心功能分级的应用价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取2016年10月~2018年10月住院确诊为慢性心功能衰竭患者1 019例,其中男性537例,女性482例,年龄中位数71(60~92)岁,心功能衰竭诊断由临床医生以病史、症状、体征、影像学及心电图客观检查等作出的综合判断为标准。所入选者按美国纽约心脏病协会(NYHA)分级方案将心功能分为I~IV级,并进行全面体检、相关实验室检查及心电图、X线胸片、超声心动图检查。为全面评价NT-proBNP及hs-TnT与临床心功能衰竭的价值,随机将心衰患者分为A组(NYHA I级)和B组(NYHA II~IV级)分别进行研究。正常对照组选择既往无心功能衰竭病史、临床无心功能衰竭表现、心电图及影像学检查无心功能异常的健康体检者96例,其中男性46例,女性50例,年龄中位数69(60~83)岁。

1.2 仪器和试剂 NT-proBNP及hs-TnT测定均采用罗氏公司Cobas e601全自动电化学发光仪(ECLIA)及原装试剂及配套标准品和质控品,严

格按照试剂盒操作说明书进行实验。NT-proBNP和hs-TnT试剂测定线性范围分别为:5~35 000 pg/ml和3~10 000 ng/L,测定不精密度(CV)分别为2.8%~4.6%和2.2%~4.4%。

1.3 方法 采集研究对象清晨空腹静脉血4 ml,注入无抗凝剂的真空采血管中,3 000 r/min离心10 min制备血清,应用Cobas e601上机测定NT-proBNP及hs-TnT浓度,在2 h内完成测定。

1.4 统计学分析 运用SPSS17.0统计学软件对数据进行分析,所有资料进行正态性(偏度与峰度)及方差齐性Levene检验,计量资料采用中位数(P25, P75)表示。计量资料比较采用两组独立样本的 t 检验,组间多样本均数比较采用单因素方差分析,单因素方差分析后两两比较采用最小显著差异检验法(LSD检验),所有分析以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。血清NT-proBNP和hs-TnT诊断心功能衰竭的诊断界值(cutoff值)及与心功能衰竭心功分级的关系,通过建立受试者工作特征(ROC)评价。

2 结果

2.1 健康对照组与心功能衰竭组NT-proBNP和hs-TnT检测结果比较 见表1。心功能衰竭组NT-proBNP和hs-TnT检测值水平明显高于对照组,差异均具有统计学意义($t = 3.20, 2.543$, 均 $P < 0.01$);心功能衰竭组与对照组患者年龄和性别组内差异无统计学意义($P = 0.142, P = 0.831$)。

2.2 不同NYHA分级心功能衰竭患者的NT-proBNP与hs-TnT水平比较 见表2。心功能衰竭患者NYHA心功能分级I~IV级中,NT-proBNP与hs-TnT水平组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$),在百分位25, 75呈依次递增趋势;组间年龄和性别差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 NT-proBNP, hs-TnT单项检测与两项联合检测相关性分析 见表3。心功能衰竭患者血清NT-proBNP, hs-TnT水平与NYHA分级呈正相关,两项联合检测在A组与B组相关性比单项检测相关性更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 NT-proBNP, hs-TnT 灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值比较 见表4。当 NT-proBNP 联合 hs-TnT 的 cutoff 值取 133.4pg/ml 和 35.3ng/L 时,此时诊断心功能衰竭的灵敏度和特异度达到最佳;两指标在诊断 B 组心功能衰竭患者的阳性预测值、阴性预测值、AUC 面积、95%置

信区间均明显高于 A 组。两者联合检测 ROC 曲线下面积为最高 0.943,明显优于单独检测 NT-proBNP 和 hs-TnT 的 0.921,0.856,差异均有统计学意义($P<0.05$);两指标进行拟合曲线分析呈明显正相关,见图1。

表1 对照组与心功能衰竭组 NT-proBNP 与 hs-TnT 水平比较[M(P25, P75)]

项 目	对照组($n=96$)	心衰组($n=1\ 019$)	t	P
NT-proBNP(pg/ml)	79.3(15.9,131.1)	275.2(98.4,25 863)	3.20	0.001
hs-TnT(ng/L)	19.2(9.3,22.7)	35.3(25.4,8 910.4)	2.543	0.001

表2 心功能衰竭患者 NYHA 分级的 NT-proBNP 与 hs-TnT 水平比较[M(P25, P75)]

项 目	I 级($n=293$)	II 级($n=367$)	III 级($n=275$)	IV 级($n=84$)	P 值
NT-proBNP(pg/ml)	104.89(38.4,428.3)	392.49(188.6,3 112.2)	941.6(593.3,14 015.43)	3 518.1(1 019.06,25 863)	0.001
hs-TnT(ng/L)	25.9(19.3,72.84)	38.1(25.4,466.4)	77.2(47.7,845.0)	155.6(89.1~9 080.0)	0.001
性别(男/女)	159/134	179/188	148/127	49/35	0.831
年龄(岁)	67(57,89)	72(57,89)	70(66,90)	77(73,86)	0.142

表3 心衰患者 NYHA 心功能分级与 NT-proBNP, hs-TnT 的相关性

项 目	A 组		B 组		A 组+B 组	
	r	P	r	P	r	P
NT-proBNP	0.732	0.002	0.821	0.001	0.833	0.001
hs-TnT	0.681	0.004	0.814	0.002	0.819	0.001

表4 心衰患者 NT-proBNP, hs-TnT, NT-proBNP+hs-TnT 的诊断效率比较(%)

项 目	A 组		B 组		A 组+B 组		χ^2	P
	NT-proBNP	hs-TnT	NT-proBNP	hs-TnT	NT-proBNP	hs-TnT		
灵敏度	64.7	58.3	90.4	91.2	74	87	32.7	0.002
特异度	90.1	100	90.4	100	100	100	16.2	0.054
阳性预测值	86	85	100	100	100	100	31.6	0.05
阴性预测值	67	59	85	91	86	72	13.24	0.07

注:A 组:NYHA I 级;B 组:NYHA II-IV 级。

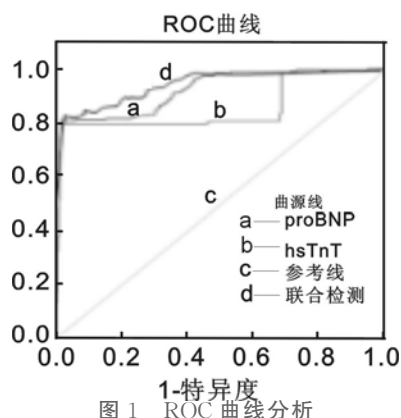


图1 ROC 曲线分析

3 讨论 心功能衰竭是由心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损所致的一组复杂临床综合征,神经内分泌系统过度激活所致的系统反应是其发病机制中心肌病理性重构的关键之一,其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统过

度兴奋起着主要作用,阻断这一关键过程是心功能衰竭有效预防和治疗的基础^[1]。近年来,新的心功能衰竭诊断与评价生物标志物不断被发现^[4],其中血清 NT-proBNP 和 hs-TnT 已被广泛应用于临床,具有较高的客观准确性。虽然血清 NT-proBNP 或 hs-TnT 在心血管疾病特别是在心功能衰竭诊断和评价中有较多报道^[5-8],但将两项目指标联合检测用于对心功能衰竭患者心功能分级较少涉及,本研究通过对 1 019 例老年心功能衰竭患者血清 NT-proBNP 和 hs-TnT 水平的分析,评估了单项检测和两项联合检测在心功能衰竭患者入院时的 NYHA 心功能分级、预后评估及其病因分析方面的应用价值。

人心肌细胞合成的 BNP 是一种主要由心室分泌的多肽类激素,其中 NT-proBNP 具有生物学上

半衰期长且分子量明显较BNP大的特点,血液中稳定可达60~120 min,定量分析时其测定值比BNP高10倍以上且灵敏度更高,用于心功能衰竭筛查、诊断和鉴别诊断、病情严重程度的评估,尤其对出院前后心功能衰竭患者预后及风险管理有重要意义^[8]。心肌肌钙蛋白是心肌损伤后首选标志物,新近第四代高敏肌钙蛋白(hs-TnT)与传统的cTn检测方法比较更有优势,其对早期心肌损伤和无症状心功能微损伤而难以被检测的人群,具有高灵敏度和精密度的特点^[9]。

本研究结果显示,心功能衰竭组NT-proBNP,hs-TnT水平明显高于健康对照组,两者水平的升高随着心功能衰竭患者的临床心脏功能分级增加呈平行递增趋势,尤其在B组表现明显。对于hs-TnT水平在老年心衰患者NYHA心功能分级的应用较少报道,本文通过ROC曲线分析显示,其与心衰患者A组、B组均具有较好的相关性($r=0.681, 0.814$),这可更为敏感地检测心功能衰竭患者早期小灶性、可逆性心肌损伤的存在,特别是在缺血症状或心电图改变不典型时,临床可能会导致延迟诊断甚至误诊,因此其检测水平不仅实现了对心肌损伤的早期诊断和鉴别诊断,更有利于心功能衰竭的病因诊断和预后评价^[10]。虽然NT-proBNP,hs-TnT在心功能衰竭患者中的应用价值与张海云等^[11]国内报道一致,但两者检测水平基线值有一定差异,可能与选取患者病例数、年龄、地区人口分布及检测方法等因素有关。

综上所述,本研究对老年心功能衰竭患者血清NT-proBNP和hs-TnT水平的检测,首次分析了老年心功能衰竭患者两指标联合检测水平与心功能NYHA分级的相关性,应用ROC曲线评价2种生物标志物的诊断效能,结果显示NT-proBNP+hs-TnT曲线下面积最大,且检测基线水平随心功能分级的增加有明显升高趋势。因此,NT-proBNP和hs-TnT两项指标联合定量检测对老年心功能衰竭患者的诊断、NYHA心功能分级及预后评估及推广有一定的应用价值。

参考文献:

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinses guidolines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Diseases, 2018, 46(10): 760-789.
- [2] 徐志远,谢锋,梁惠玲.慢性心力衰竭患者血清NT-proBNP和cTnI联合检测及临床意义分析[J].中国医药科学,2018,8(1):241-243.
XU Zhiyuan, XIE Feng, LIANG Huiling. Combined detection of serum NT-proBNP and cTn I in patients with chronic heart failure and its clinical significance [J]. Chinese Medicine and Pharmacy, 2018, 8(1): 241-243.
- [3] 张维贞,向丽,黄山,等. NT-proBNP和cTnI联合检测对心律失常不同类型的鉴别诊断价值探讨[J].现代医学检验杂志,2018,33(1):102-105.
ZHANG Weizhen, XIANG Li, HUANG Shan, et al. Differential diagnosis value of combined detection NT-PrBNP and cTnI for different types of arrhythmia [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1): 102-105.
- [4] 浩日瓦,娜日罕,周红,等.血清microRNA126和microRNA1检测对心衰诊断价值研究[J].现代检验医学杂志,2018,33(3):18-20,23.
HAO Rina, NA Rihan, ZHOU Hong, et al. Study on the diagnostic value of detecting serum MicroRNA126 and MicroRNA1 in heart failure[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(3): 18-20, 23.
- [5] 王璐,李维娟,杨靖.血清NT-proBNP和Cys-C水平联合检测在心力衰竭诊断与分型中的应用[J].现代检验医学杂志,2018,33(6):91-94.
WANNG Lu, Li Weijuan, YANG Jing. Application of combined detection of serum NT-proBNP and Cys-C levels in diagnosis and typing of heart failure [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 91-94.
- [6] 薛婉婉. B型脑钠肽在慢性心力衰竭临床诊断、心功能评价及危险分层中的价值[J].临床合理用药,2018,11(3A):125-126.
XUE Wanwan. Value of B-type brain natriuretic peptide in clinical diagnosis, cardiac function evaluation and risk stratification of chronic heart failure [J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2018, 11(3A): 125-126.
- [7] 吴蓝津,吴万芬,陆山河. NT-proBNP在心力衰竭中应用的研究进展[J].心血管康复医学杂志,2018,27(1):114-117.
WU Lanjin, WU Wanfen, LU Shanhe. Research progress for NT-proBNP application in heart failure [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2018, 27(1): 114-117.
- [8] 杨艳,张福军,沈松坤,等.采用ROC曲线评价NT-proBNP, cTnI, Hcy, DD, hs-CRP对冠心病的诊断价值[J].检验医学,2018,33(1):15-19.
YANG Yan, ZHANG Fujun, SHEN Songkun, et al.

(上接 67 页)

NT-proBNP, cTn I, Hcy, DD and hs-CRP for the diagnosis of coronary heart disease by ROC curves[J]. Laboratory Medicine, 2018, 33(1):15-19.

- [9] 李丹丹,程歆琦,邱玲. 心肌肌钙蛋白测定结果的影响因素[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(9):698-700.

LI Dandan, CHENG Xinqi, QIU Ling. Influencing factors of cardiac troponin determination results[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2018, 36(9):698-700.

- [10] 冯晓敏,刘玉薇,苏静静,等. 高敏肌钙蛋白 T 对不同风险分层非 ST 段抬高型心梗的诊断价值分析[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(3):141-143, 147.

FENG Xiaomin, LIU Yuwei, SU Jingjing, et al. High-sensitivity troponin T for the diagnosis of non-ST-elevation myocardial infarction with different risk stratification[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(3):141-143, 147.

- [11] 张海云,左顺英. NT-proBNP 和 cTnI 在慢性心力衰竭中的诊断价值及预后评价[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(22):3456-3457, 3461.

ZHANG Haiyun, ZUO Shunying. Diagnostic value and prognostic evaluation of NT-proBNP and cTnI in chronic heart failure[J]. Journal Modern Medical and Health, 2016, 32(22):3456-3457, 3461.

收稿日期:2018-05-03

修回日期:2019-01-21