

血清 PCT 与 BNP 水平联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发心力衰竭的临床诊断价值

胡小燕, 郑晓, 嵇华夏, 钱宝, 吴艳红, 郑永华 (上海市金山区亭林医院呼吸内科, 上海 201505)

摘要: 目的 探讨血清降钙素原 (PCT)、B 型脑利钠肽 (BNP) 以及二指标联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 并发心力衰竭 (HF) 的临床诊断价值。方法 选取 2018 年 6 月~2019 年 12 月期间就诊于上海市金山区亭林医院呼吸内科且确诊为 AECOPD 的患者 199 例, 根据是否并发 HF 症状分为 AECOPD 并发 HF 组 (87 例) 和单 AECOPD 组 (112 例)。并对比分析 PCT 与 NBP 指标以及二者联合检测 AECOPD 并发 HF 患者的诊断价值。结果 AECOPD 并发 HF 组患者的 PCT 和 NBP 指标相比单 AECOPD 组患者明显增高, 差异有统计学意义 ($Z=-3.283$ 和 -4.518 , 均 $P<0.05$)。ROC 曲线分析表明, 联合检测的 AUC 值 (0.908) 高于 PCT (0.710) 和 NBP (0.843) 单独检测, 差异有统计学意义 ($Z=4.183$ 和 2.358 , $P<0.05$)。联合检测诊断灵敏度与特异度最佳, 分别为 86.2% 与 84.8%。联合检测的诊断准确度 (85.0%) 高于 PCT (69.0%) 和 BNP (78.3%) 单独检测, 差异有统计学意义 ($\chi^2=3.112$ 和 2.587 , 均 $P<0.05$)。结论 AECOPD 并发 HF 组患者的血清 PCT 和 BNP 指标明显增高, 二者联合检测相比血清 PCT 和 NBP 单独检测具有更高的诊断效能与临床价值。

关键词: 降钙素原; B 型脑利钠肽; 慢性阻塞性肺疾病; 心力衰竭

中图分类号: R563; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 03-128-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.029

Clinical Diagnostic Value of Combined Detection of Serum PCT and BNP Levels in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Heart Failure

HU Xiao-yan, ZHENG Xiao, JI Hua-xia, QIAN Bao, WU Yan-hong, ZHENG Yong-hua

(Department of Respiratory Medicine, Tinglin Hospital of Jinshan District, Shanghai 201505, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical diagnostic value of procalcitonin (PCT), brain natriuretic peptide (BNP) and their combined detection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicated with heart failure (HF). **Methods** From June 2018 to December 2019, 199 patients with AECOPD diagnosed in the Department of respiratory medicine of Tinglin Hospital were collected and divided into AECOPD combined with HF group (87 cases) and single AECOPD group (112 cases) according to whether or not complicated with HF. The ROC curve was drawn to analyze the diagnostic value of PCT and NBP in AECOPD patients with HF. **Results** Compared with single AECOPD group, PCT and NBP indexes of AECOPD combined with HF group were significantly higher ($Z = -3.283$ and -4.518 , all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC value of combined detection was significantly higher than that of PCT and NBP alone ($Z = 4.183$ and 2.358 , all $P < 0.05$). By calculating the maximum Yoden index, the sensitivity and specificity of joint detection were 86.2% and 84.8%, respectively. The diagnostic accuracy of combined detection (85.0%) was significantly higher than that of PCT (69.0%) and BNP (78.3%) ($\chi^2 = 3.112$ and 2.587 , all $P < 0.05$). **Conclusion** PCT and BNP in AECOPD combined with HF group were significantly higher than those in control group. The combined detection of PCT and NBP has higher diagnostic value than single detection of PCT and NBP.

Keywords: procalcitonin; brain natriuretic peptide; chronic obstructive pulmonary disease; heart failure

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一类呼吸系统最常见的肺部疾病, 主要表现为慢性支气管炎和 (或) 肺气肿引起的呼吸气流受限^[1]。当疾病进展至 COPD 急

性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 时频繁发作的咳嗽、气短、呼吸困难等症状, 会造成肺部病情急速恶化, 容易引起肺源性心脏病、呼吸衰竭、心力衰竭 (heart

基金项目: 上海市卫生健康委员会科研课题计划, 项目批号: 201940280。

作者简介: 胡小燕 (1982-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸内科, E-mail: 83996798@qq.com。

通讯作者: 郑永华, E-mail: zhengyonghua0118@hotmail.com。

failure, HF) 等并发症^[2-3]。因此, 寻找合适的标志物正确评估和早期诊断 HF 的发生, 对于 COPD 患者, 尤其是进展至 AECOPD 的患者至关重要。B 型脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 作为心血管系统的诊断与预后标志物, 血清 BNP 水平与 HF 严重程度呈正相关, 常作为评估心脏功能的指标^[4]。而降钙素原 (procalcitonin, PCT) 是近年来发现的一种炎症相关标志物, 在细菌感染性疾病中会出现特异度升高, 近期研究发现其在 AECOPD 并发 HF 伴肺部感染患者中具有潜在的诊断价值^[5]。综上, 本文旨在通过对 AECOPD 并发 HF 患者中的血清 PCT 和 BNP 水平进行检测, 探讨与评估 PCT, BNP 以及二者联合检测在 AECOPD 并发 HF 中的早期诊断价值及临床应用前景, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 6 月 ~ 2019 年 12 月期间就诊于上海市金山区亭林医院呼吸内科且确诊为 AECOPD 的患者 199 例, 按是否伴有 HF 症状分为 AECOPD 并发 HF 组 (87 例) 和单 AECOPD 组 (112 例)。其中 AECOPD 并发 HF 组男性 51 例, 女性 36 例, 年龄 55~84 岁, 平均年龄 74.20 ± 7.85 岁; 单 AECOPD 组男性 69 例, 女性 43 例, 年龄 53~85 岁, 平均年龄 73.42 ± 8.17 岁。AECOPD 的判定标准符合 RABE 等^[6] 制定的《慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗和预防的全球倡议》对 AECOPD 的诊断标准; HF 的诊断判定符合中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组和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联合发布

的《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》诊断标准^[7]。排除标准: ①并发甲状腺功能亢进症患者; ②具有慢性肾病或肝病的严重肝肾功能不全者; ③并发急性冠状动脉综合征、脑部恶性肿瘤等其他影响 BNP 水平的相关心脑血管疾病; ④并发肺部外其他感染、使用抗生素、自身免疫缺陷疾病等影响 PCT 水平的相关疾病。两组间性别、年龄、吸烟史、病程、并发其他疾病史等一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Vidas BRAHMS PCT 试剂盒 (货号: 30450, 法国 BioMeriux 公司); Mini VIDAS 全自动免疫荧光分析仪 (法国 BioMeriux 公司)。雅培 i-STAT 300 血气分析仪 (美国雅培公司)。

1.3 研究方法 在入组患者使用抗生素前, 采集研究对象 3ml 静脉全血, 进行低速离心提取血清样本用于 PCT 及 BNP 检测。血清样本采用酶联免疫分析技术 (ELFA), 按照 PCT 试剂盒在 VIDAS 全自动免疫荧光分析仪上检测血 PCT 水平。BNP 采用便携式雅培血气分析仪 i-STAT, 按操作说明进行床旁即时检测。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 16.0 软件绘制 ROC 诊断曲线并对所有统计数据进行分析, 计数资料以 % 表示, 行 χ^2 检验; 对呈非正态分布的 PCT, NBP 等指标数据采用中位数 (四分位数) [M(Q)] 进行描述, 行 Mann-Whitney U 检验。曲线下面积 (AUC 值) 比较使用 Z 检验; 采用 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

表 1 两组患者血清 PCT 及 NBP 指标的比较 [M(Q)]

指标	AECOPD 并发 HF 组 ($n=87$)	AECOPD 组 ($n=112$)	Z 值	P 值
PCT ($\mu\text{g/L}$)	13.18(9.32~18.67)	9.63(6.16~7.31)	-3.283	0.001
BNP (ng/L)	245.71(152.29~669.45)	83.16(45.29~138.51)	-4.518	<0.000

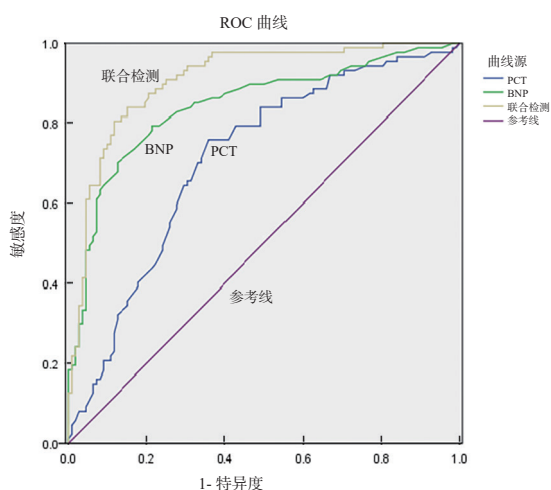


图 1 血清 PCT, NBP 及二者联合检测的诊断 ROC 曲线

2 结果

2.1 两组患者血清 PCT 及 NBP 指标的比较 见表 1。AECOPD 并发 HF 组患者的血清 PCT 及 NBP 指标相比单独 AECOPD 组明显增高, 差异有统计学意义 ($Z = -3.283, -4.518$, 均 $P < 0.05$)。

2.2 血清 PCT, NBP 及二者联合检测 AECOPD 合并 HF 的诊断效能比较 见图 1 和表 2。PCT, NBP 以及联合检测对 AECOPD 并发 HF 患者的诊断 AUC 值 (ROC 曲线下面积) 分别为 0.710 (95% CI: 0.638~0.783), 0.843 (95% CI: 0.785~0.901) 和 0.908 (95% CI: 0.866~0.950)。PCT, NBP 联合检测的诊断价值相比 PCT, NBP 指标单独检测进一步提高, 差异有统计学意义 ($Z = 4.183, 2.358$, $P < 0.05$)。

表2 血清 PCT, NBP 及二者联合检测的诊断 ROC 曲线参数

指标	AUC	标准误	渐进显著性	95% CI
PCT ($\mu\text{g/L}$)	0.710 ^a	0.037	0.000	0.638~0.783
BNP (ng/L)	0.843 ^a	0.029	0.000	0.785~0.901
联合检测	0.908	0.021	0.000	0.866~0.950

注: AUC 值比较采用 Z 检验; 与联合检测相比, ^a $P < 0.05$ 。

表3 血清 PCT, NBP 及二者联合检测的诊断灵敏度、特异度及准确度比较 (%)

指标	约登指数	Cut-off 值	灵敏度	特异度	阳性率	阴性率	准确度
PCT ($\mu\text{g/L}$)	0.401	8.67	75.9 ^a	64.3 ^a	62.3 ^a	77.4 ^a	69.0 ^a
BNP (ng/L)	0.579	112.57	79.3 ^a	78.6 ^a	74.2 ^a	83.0 ^a	78.3 ^a
联合检测	0.689	23.83	86.2	84.8	81.5	88.8	85.0

注: 采用 χ^2 检验; 与联合检测相比, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

最新调查研究显示, 近十年来由于空气、环境污染加剧以及人口老龄化, 我国 COPD 的总发病率上升了 5 个百分点, 达到了 13.6%~13.7%, 其中 40 岁以上人群的 COPD 患病率高达 8.2%^[8]。而当病情进展至 AECOPD 时, 会极大增高患者入院率与治疗率, 严重影响患者的身体健康与生活质量, 且容易引起更严重的心肺并发症, 其中最常见的就是 HF^[9]。临床研究发现, 超过 30% 的 COPD 或 HF 患者中, 这两种慢性病是并发存在的, 且 AECOPD 会导致 HF 病情加重, 两种疾病相互影响, 并发发生时往往提示着患者预后不良, 死亡风险会显著提升^[10]。然而, AECOPD 与 HF 在肺功能指标方面不存在临床表现的特异性差异, 这给 AECOPD 并发 HF 的早期诊断带来相当的困难^[11-12]。目前临床上对心力衰竭的诊断主要通过血清标志物结合超声心动图、以及心血管磁共振成像等超声影像手段, 费用昂贵且耗时耗力^[13-14]。因此, 尽快寻找到一种简单快速又经济高效的标志物辅助临床诊断 AECOPD 并发 HF, 就显得很有必要。

COPD 与 HF 均是呼吸系统常见疾病, 目前公认感染是诱发以上两种疾病最常见的因素, 其中细菌感染是主要感染源^[15-16]。PCT 是一种由甲状腺 C 细胞分泌的降钙素前体物质^[17]。正常情况下体内表达水平极低, 受细菌内毒素特异性刺激, 因此其血清表达水平与细菌感染严重程度紧密正相关^[18]。有研究报道^[19], PCT 可以联合 C-反应蛋白辅助诊断 AECOPD, 且根据浓度水平能侧面反映 AECOPD 的疾病进展与病情程度, 有助于早期诊断及治疗指导评估。最新研究发现, 在非感染的急性心力衰竭 (AHF) 患者中血清 PCT 水平与长期复发与死亡风险呈正相关^[20]。提示 PCT 亦有作为心脏功能的诊断指标与治疗评估的潜在可能。季伟星等^[21]研究表明, 血浆 PCT 水平是 AECOPD 并发 HF 患者的独立危险因素, 通过检测 PCT 水平能反映患者

根据约登指数确定各指标 Cut-off 值, 其中 PCT, NBP 联合检测的灵敏度 (86.2%) 与特异度 (84.8%) 最优。AECOPD 并发 HF 患者进行联合检测的诊断准确度 (85.0%) 明显高于单独 PCT (69.0%) 与 NBP (78.3%) 检测的准确度, 差异有统计学意义 ($\chi^2=3.112, 2.587, P < 0.05$), 见表 3。

HF 或 COPD 的病情严重程度, 并与纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级具有良好的相关性。而本文研究表明, 相比单独 AECOPD 患者, AECOPD 并发 HF 患者的血清 PCT 水平明显升高。且 ROC 曲线结果表明, PCT 诊断 AECOPD 并发 HF 的诊断效能较高, 具有较好的潜在临床诊断价值。

BNP 是一类由心室心肌细胞分泌主要调节心血管系统功能的神经肽类激素。具有一个 17-aa 的环状结构, 参与调节水、盐代谢平衡, 起到扩张血管的作用从而维持血压稳定^[22]。当发生 HF 时, 随心室壁张力或容量负荷扩张而刺激心室心肌细胞大量合成释放 BNP, 引起血清浓度增高^[23-24]。研究表明, BNP 是 HF 的敏感标志物, 无论 HF 是否有心衰症状, 血清 BNP 水平与 HF 的严重程度呈正相关^[25-26]。根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》的建议, 以血清 BNP $< 100\text{ng/L}$ 为标准可排除 HF 可能性, 以 BNP 在 $100\sim 500\text{ng/L}$ 之间为有 HF 的可能性, BNP $> 500\text{ng/L}$ 为确定 HF 的标准。一项关于 BNP 在心力衰竭诊断中准确性的 meta 分析表明, 以血清 BNP $> 100\text{ng/L}$ 为诊断 HF 的阳性阈值, 诊断准确性高达 81% 以上, 且 BNP 水平越高诊断准确率越高^[27]。但对于具有肺源性呼吸困难的 AECOPD 患者是否适用呢? 另有研究表明, 当 AECOPD 患者分别以 BNP 100, 500ng/L 为截点对心脏功能指标进行诊断发现, BNP 100ng/L 的灵敏度高而特异度很低, 相反以 BNP 500ng/L 为截断值时诊断灵敏度低 (50% 左右) 而特异度较高^[28]。而本研究通过对收集的 199 例 AECOPD 患者进行 BNP 诊断 ROC 曲线分析显示, BNP 的灵敏度与特异度仍然较高, AUC 值 > 0.7 , 表明诊断价值较高。而诊断准确度达到 78.3%, 表明 BNP 在一定范围内仍然能为 AECOPD 患者的 HF 诊断提供指导, 但诊断准确度仍有待提高。

为此, 本研究联合 PCT 与 BNP 二指标对 AECOPD 患者的 HF 诊断进行 ROC 曲线分析, 结

果显示联合检测的 AUC 值为 0.908, 表明相比 PCT, NBP 指标, 二者联合检测的诊断价值进一步提高, 而诊断准确率也明显提高。综上所述, AECOPD 并发 HF 组患者相比单独 AECOPD 患者的血 PCT, NBP 指标明显增高, PCT 与 NBP 对 AECOPD 并发 HF 的患者都具有一定的诊断价值, 但二者联合检测的临床应用价值更优, 值得推广。

参考文献:

- [1] LINDENAUER P K, DHARMARAJAN K, QIN Li, et al. Risk trajectories of readmission and death in the first year after hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2018, 197(8): 1009-1017.
- [2] LEE J, JUNG H M, KIM S K, et al. Factors associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, based on big data analysis[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 6679.
- [3] 崔雨佳, 刘忠. 外周血嗜酸性粒细胞水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者临床预后的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(3):129-132, 164.
CUI Yujia, LIU Zhong. Relationship between peripheral blood eosinophil level and the prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(3):129-132, 164.
- [4] 韩姗姗, 赵翠萍. 重组人脑利钠肽在心力衰竭治疗中的研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(2): 28-31.
HAN Shanshan, ZHAO Cuiping. Advances in the treatment of acute heart failure with recombinant human brain natriuretic peptide[J]. Clinical Medication Journal, 2019, 17(2): 28-31.
- [5] 陈丽丽, 胡型忠. 降钙素原在慢性阻塞性肺疾病合并心力衰竭伴肺部感染中的临床应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(12):1736-1738.
CHEN Lili, HU Xingzhong. Clinical application of PCT in COPD combined with heart exhaustion and lung infection[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2016, 26(12):1736-1738.
- [6] RABE K F, HURD S, ANZUETO A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Gold executive summary[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2007, 176(6): 532-555.
- [7] 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. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10):760-789.
- [8] 刘又宁. 间隔十年我国慢性阻塞性肺疾病的发病率真的升高了吗[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(2):81-82.
LIU Youning. Has the incidence rate of chronic obstructive pulmonary disease been increased in China in ten years[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2019, 42(2):81-82.
- [9] ZHU Zhaozhong, WANG Xiaofang, Li Xihao, et al. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease-related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis[J]. Respiratory Research, 2019, 20(1): 64.
- [10] JAISWAL A, CHICHA A, NGUYEN V Q, et al. Challenges in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure with reduced ejection fraction[J]. Current Heart Failure Reports, 2016, 13(1): 30-36.
- [11] 张开进. 慢性阻塞性肺疾病合并心力衰竭诊治进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(3):398-401.
ZHANG Kaijin. Advances in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure [J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2018, 39(3):398-401.
- [12] 刘云. 血气分析联合血清 BNP 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并心力衰竭诊断价值的分析[J]. 系统医学, 2017, 2(22): 46-48.
LIU Yun. Analysis of value of blood gas analysis combined with serum BNP in diagnosis of AECO-PD and heart failure [J]. Systems Medicine, 2017, 2(22):46-48.
- [13] 凌玲, 吕荣, 汤金梅, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者并发心力衰竭的预测价值[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(3):196-198.
LING Ling, LÜ Rong, TANG Jinmei, et al. Predictive value of neutrophil / lymphocyte ratio in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with heart failure[J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2019, 36(3):196-198.
- [14] 胡晓飞, 许世佳, 孙红, 等. 三种生物学标志物在心力衰竭患者诊断中的应用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(2): 161-163.
HU Xiaofei, XU Shijia, SUN Hong. Application of three biomarkers in diagnosis of heart failure[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2018, 20(2): 161-163.
- [15] 刘凯萌, 邢利平, 李彤彤, 等. 检测慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清降钙素原的临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(16):3906-3908.
LIU Kaimeng, XING Liping, LI Tongtong, et al. Clinical value of serum procalcitonin in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2018, 38(16):3906-3908.