

N末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)在评估慢性肾脏疾病患者心功能中的价值*

宋昊岚, 杨婷婷, 李贵星[△]

四川大学华西医院 实验医学科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨慢性肾脏疾病(CKD)患者 N末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)水平及在评价 CKD 患者心功能中的价值。方法 收集 2013 年 1 月至 2014 年 12 月以慢性肾脏相关疾病为主诊的住院患者 567 例,按其估算肾小球滤过率分为 6 组,结合患者心功能分级,分析其血浆 NT-proBNP 水平与肾功能、心功能的相关性以及 CKD 患者诊断心功能衰竭的截断值。结果 CKD 患者心功能越差,血浆 NT-proBNP 质量浓度越高;估算肾小球滤过率越低,血浆 NT-proBNP 质量浓度越高,且两者间呈负相关($r = -0.529, P < 0.01$);通过绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),在 CKD 不同分期的患者中诊断心功能衰竭的 NT-proBNP 界值分别为 G1:119.5 ng/L, G2:168.5 ng/L, G3a:300.5 ng/L, G3b:1 019.5 ng/L, G4:2 777.5 ng/L, G5:3 640.5 ng/L。结论 血浆 NT-proBNP 水平受肾脏功能影响,与估算肾小球滤过率存在负相关,建议对 CKD 患者应用 NT-proBNP 进行心脏功能评估时,应考虑采用不同的界断值。

【关键词】 慢性肾脏病 N末端脑利钠肽前体 心功能评估

Assessing Cardiac Function of Patients with Chronic Kidney Disease using N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Precursor (NT-proBNP) SONG Hao-lan, YANG Ting-ting, LI Gui-xing[△]. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: liguixing27@163.com

【Abstract】 Objective To determine the plasma level of N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) in patients with chronic kidney disease (CKD) and its association with cardiac function. **Methods** A total of 567 CKD patients admitted to the hospital from January 2013 to December 2014 were divided into six groups according to their estimated glomerular filtration rate. Their plasma level of NT-proBNP, renal function, and cardiac function were determined. **Results** The worse patients cardiac function, and the lower eGFR, the higher concentration of plasma NT-proBNP. Plasma level of NT-proBNP was negatively correlated with glomerular filtration rate ($r = -0.529, P < 0.01$). The receiver operating characteristic curves generated a cutoff NT-proBNP value of 119.5 ng/L, 168.5 ng/L, 300.5 ng/L, 1 019.5 ng/L, 2 777.5 ng/L, and 3 640.5 ng/L, respectively, for diagnosing cardiac failure in the six groups, respectively. **Conclusion** NT-proBNP is affected by renal function, which can be used for diagnosing cardiac failure in patients with CKD.

【Key words】 Chronic kidney disease N-terminal brain natriuretic peptide precursor Cardiac function

N末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)是主要由心室肌分泌的一种肽类神经激素,在辅助慢性心力衰竭诊断、预后判断和治疗指导中的应用已获得共识,成为心血管病尤其是心功能衰竭诊断十分有用的生物标志物,近年来为各级医院和医师广泛用于临床实践。

我们在临床工作中发现慢性肾脏疾病(CKD)患者血浆 NT-proBNP 水平明显升高,可能与肾功能不全造成的水钠潴留和代谢产物排除障碍有关。本研究拟通过对不同肾功能分期患者血浆中 NT-

proBNP 的水平进行分析,探讨 NT-proBNP 在评估 CKD 患者心功能以及诊断心功能衰竭中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集四川大学华西医院 2013 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日 CKD 住院患者 567 例,其中男性 316 例,女性 251 例,平均年龄(60.26 ± 17.19)岁。入选患者的慢性肾脏疾病主要有:糖尿病肾病、肾病综合征、慢性肾小球肾炎、狼疮性肾炎等。

排除标准:急性肾功能衰竭,近一个月内发生急性心肌梗死、急性心力衰竭、房颤、不稳定心绞痛,全

* 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No. 17PJ520)资助
[△] 通信作者, E-mail: liguixing27@163.com

身严重感染,败血症,脓毒败血症,感染性休克,近一个月有严重外伤、大手术史,合并肿瘤晚期。

1.2 实验方法

NT-proBNP 检测:Roche 公司 cobas e601 全自动电化学发光仪及配套试剂;方法:电化学发光法。

肾功能评价方法:使用美国慢性肾脏病流行病学合作工作组(CKD-EPI)公式^[1],获得估算肾小球滤过率(eGFR)。

血清肌酐检测:Roche 公司 Modular P800 全自动生化分析仪及配套试剂;方法:苦味酸法。

CKD 患者分期:参考 2012 年 KDIGO 慢性肾脏疾病临床实践指南^[1],根据患者 eGFR 对 CKD 患者肾功能进行分期:从肾功能正常到肾功能衰竭可分为 6 期:G1, G2, G3a, G3b, G4, G5, 其 eGFR [mL/(min · 1.73 m²)] 分别为 ≥90、60~89、45~59、30~44、15~29、<15。

心功能分级:参考美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA) 心功能分级标准^[2],其中 I 级 157 例、II 级 115 例、III 级 131 例、IV 级 164 例。

1.3 统计学方法

计量资料符合正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;不符合正态分布的用中位数(M)及其四分位数间距(P₂₅, P₇₅)表示,组间比较采用秩和检验;计数资料采用频数及构成比表示,组间比较采用秩和检验。采用 Spearman 相关性分析法分析血浆 NT-proBNP 水平与肾功能分级的相关性。根据患者的临床症状、体征、超声心动图检查结果以及相应的临床表现共同诊断患者有无心功能衰竭,并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析 CKD 不同临床分期的 ROC 曲线下面积、95% 置信区间,确定 NT-proBNP 界值,分析血浆 NT-proBNP 诊断不同分期 CKD 患者心功能衰竭的诊断界值及灵敏度、特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能分期情况

按肾功能不同级别将 567 例 CKD 患者分为 6 组,各组间患者年龄差异无统计学意义,性别构成差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 血浆 NT-proBNP 质量浓度与 CKD 肾功能不同分期的关系

CKD 肾功能分期越高,即肾小球滤过功能越差,血浆 NT-proBNP 质量浓度越高,不同 CKD 分

表 1 患者一般情况

Table 1 Characteristics of participating patients

CKD stage	n	Age/yr.	Gender (male/female)
G1	58	51±15	18/40
G2	46	62±15	31/15
G3a	34	57±17	21/13
G3b	60	63±17	38/22
G4	96	63±17	53/43
G5	273	60±17	155/118
P		>0.05	<0.05

期的组间 NT-proBNP 质量浓度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。Spearman 相关性分析显示,NT-proBNP 质量浓度与 eGFR 水平存在负相关($r = -0.529, P < 0.01$),即随着 eGFR 的下降,血浆 NT-proBNP 水平逐渐增高,见图 1。

表 2 不同肾功能分期的 CKD 患者 NT-proBNP 质量浓度

Table 2 Plasma level of NT-proBNP in CKD patients with different renal function

CKD stage	n	eGFR/[mL/(min · 1.73 m ²)]	NT-proBNP/(ng/L)		P
			Median (P ₂₅ , P ₇₅)		
G1	58	≥90	207.50(84.25, 1 282.25)		<0.01
G2	46	60-89	830.50(188.75, 3 108.75)		
G3a	34	45-59	1 073.00(231.75, 3 908.75)		
G3b	60	30-44	2 119.50(572.50, 7 050.75)		
G4	96	15-29	3 476.50(934.25, 8 889.50)		
G5	273	<15	8 377.00(3 171.50, 16 321.50)		

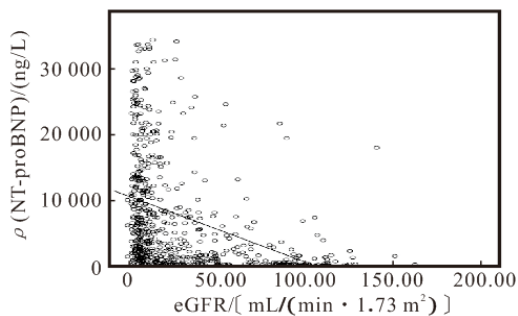


图 1 血浆 NT-proBNP 水平与 eGFR 的相关性

Fig 1 Correlation between plasma NT-proBNP and eGFR

2.3 NT-proBNP 质量浓度与心、肾功能综合分级间的关系

CKD 患者中,心功能越差,其血浆 NT-proBNP 质量浓度越高($P < 0.01$);而且在心功能同等级别下,肾功能越差,血浆 NT-proBNP 质量浓度越高($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 CKD 不同分期患者诊断心功能衰竭的 ROC 曲线

CKD 分期越高,NT-proBNP 用以诊断心功能衰竭的界值就越大。见图 2、表 4。

表 3 各级肾功能、心功能患者 NT-proBNP 的质量浓度/(ng/L),中位数(P_{25} , P_{75})Table 3 Plasma level of NT-proBNP in CKD patients with different cardiac function/(ng/L), median (P_{25} , P_{75})

CKD stage	NYHA class I		NYHA class II		NYHA class III		NYHA class IV		P
	n	NT-proBNP	n	NT-proBNP	n	NT-proBNP	n	NT-proBNP	
G1	19	47 (26,88)	15	189 (139,479)	9	527 (219,1 209)	15	2 228 (1 337,6 797)	<0.01
G2	8	118 (106,156)	18	504 (220, 1 071)	10	2 274 (357,2 900)	10	6 292 (4 524, 10 943)	<0.01
G3a	11	122 (89,241)	11	990 (668,1 178)	5	2 278 (1 900,4 322)	7	7 553 (4 587, 21 380)	<0.01
G3b	15	338 (57,574)	11	1 387 (1 223,1 520)	20	4 806 (2 741,7 051)	14	11 299 (5 148, 20 639)	<0.01
G4	36	725 (381, 1 767)	8	3 477 (3 110, 4 053)	19	5 372 (1 187, 7 361)	33	15 090 (8 436,20 460)	<0.01
G5	68	1 771 (982, 2 707)	52	5 504 (4 483, 6 887)	68	10 573 (8 583, 12 948)	85	19 992 (13 510, 25 109)	<0.01
P	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		

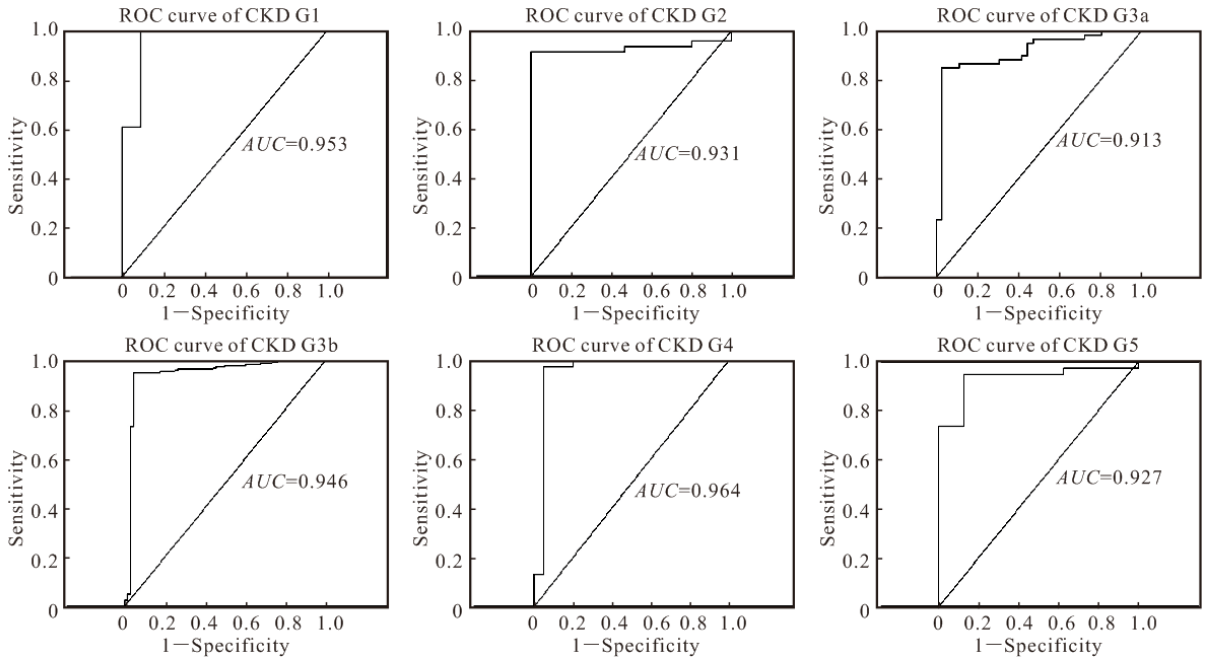


图 2 血浆 NT-proBNP 在不同肾功能分期的 CKD 患者中诊断心力衰竭的 ROC 曲线

Fig 2 ROC curve of CKD patients at different renal function stages

表 4 CKD 不同分期患者诊断心力衰竭的 NT-proBNP 界值

Table 4 NT-proBNP cutoff values for diagnosing cardiac failure in CKD patients at different renal function stages

CKD stage	NT-proBNP cutoff value/(ng/L)	Sensitivity	Specificity	AUC	95%CI
G1	119.5	97.4%	95.0%	0.953	0.869-1.000
G2	168.5	94.7%	87.5%	0.931	0.850-1.000
G3a	300.5	100.0%	90.9%	0.913	0.893-1.000
G3b	1 019.5	91.1%	100.0%	0.946	0.856-0.999
G4	2 777.5	85.0%	88.9%	0.964	0.852-0.975
G5	3 640.5	95.1%	95.6%	0.927	0.905-0.987

3 讨论

人类的 NT-proBNP 主要在心室肌细胞中合成和分泌^[3]。目前 NT-proBNP 已经广泛应用于心功能衰竭的诊断、预后判断、治疗监控等方面^[4-6]。我国 NT-proBNP 临床应用中国专家共识小组于 2011 年对 NT-proBNP 的临床应用进行了进一步的解读与规范^[7]。美国 FDA 建议健康人群 NT-proBNP

的参考值为:75 岁以下者<125 pg/mL,75 岁或以上者<450 pg/mL。而对于鉴别急性呼吸困难为心源性还是肺源性,NT-proBNP 的最佳截点,<50 岁为 450 pg/mL,50~75 岁为 900 pg/mL,>75 岁为 1 800 pg/mL;排除心功能衰竭的 NT-proBNP 最佳截点为非年龄依赖性 300 pg/mL^[8-9],但是此数据不能直接用于慢性心力衰竭的鉴别诊断。慢性心力衰竭的诊断截点难以确定,是因为慢性心力衰竭患

者的 NT-proBNP 水平总体低于急性心力衰竭,其他可引起 NT-proBNP 不同程度升高的疾病(慢性肺部疾病、肺动脉高压、高血压、心房颤动)与慢性心力衰竭的鉴别非常困难,因此难以在比较接近的两者之间划分出截点。而且,该共识中指出:目前尚无适合我国患者的 NT-proBNP 最佳截点^[7]。

NT-proBNP 作为主要是由心室肌细胞分泌的一种肽类神经激素,其血液质量浓度受多种因素影响^[10]。年龄、性别、肥胖、肾功能等因素,都能影响 NT-proBNP 质量浓度水平^[11]。由于 NT-proBNP 的清除与肾功能密切相关,肾功能与 NT-proBNP 的相关性也越来越肯定。本研究针对 CKD 人群,重点探讨了 NT-proBNP 与肾功能分级的关系,根据实验结果明确了血浆 NT-proBNP 质量浓度受肾脏功能影响,且与 eGFR 存在负相关关系,随着肾功能分期的升高,NT-proBNP 质量浓度逐渐增加,与 CORTÉS 等^[12]和 TAKASE 等^[13]的研究一致。

CKD 患者中,NT-proBNP 水平较健康人群明显升高。原因一方面可能是肾脏等器官对循环中 NT-proBNP 清除作用减弱,另一方面也可能是肾脏滤过功能减弱所导致的血浆容量增加刺激左心室合成和分泌大量的 BNP 和 NT-proBNP。肾功能不全所致的心脏负荷加重、肾性贫血所致的体循环压力升高、代谢废物的滞留等因素均能引起心功能的损伤。心功能受损后,心搏输出量下降,有效循环血量减少,导致肾脏血管代偿性收缩,持续的肾血管收缩引起肾脏缺氧,从而造成肾脏细胞的死亡和纤维化,使肾脏功能进一步恶化。肾功能和心功能相互影响,相互作用,形成一个恶性循环。心血管疾病是 CKD 患者常见的严重并发症。肾脏和心脏两器官有着重要的相互协调作用,其中一个器官的功能障碍通常会导致另一个器官的功能下降^[14]。慢性肾功能不全通常会因代谢废物的滞留和贫血等因素而引起心功能的损伤,尤以心力衰竭为重。

NT-proBNP 虽然在临床上已被广泛用于心功能衰竭的诊断、预后判断及指导治疗,而 CKD 患者是发生心功能衰竭的高危人群,目前对于 NT-proBNP 在 CKD 患者中临床应用的研究相对较少。在《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》中也仅提到:NT-proBNP > 125 ng/L 时,不支持慢性心力衰竭诊断,其诊断敏感性和特异性低于急性心力衰竭^[15]。NT-proBNP 在 CKD 患者血液中质量浓度的增加是肯定的,但 CKD 患者的 NT-proBNP 质量浓度能否直接判断有无心功能衰竭,以及 NT-

proBNP 对于 CKD 患者诊断心功能衰竭的最佳截点尚无定论。本研究根据患者的临床症状、体征、超声心动图检查结果以及相应的临床表现共同诊断明确患者的心功能相应分级,通过分析不同心功能分级和不同肾功能分级的 CKD 患者的 NT-proBNP 水平可以明确:CKD 患者中,心功能越差,其血浆 NT-proBNP 质量浓度越高;而且在心功能同等级别情况下,肾功能越差,血浆 NT-proBNP 质量浓度越高。通过对不同 CKD 肾功能分期患者,NT-proBNP 诊断心功能衰竭的界值的分析,本研究得到 NT-proBNP 对于不同 CKD 肾功能分期患者发生心功能衰竭的诊断截点有差异。因此,建议对于不同的 CKD 肾功能分期患者应用 NT-proBNP 进行心功能衰竭诊断时,应采用不同的诊断界值。

本研究也存在一些不足:①健康人群的 NT-proBNP 水平是女性高于男性,在本研究中,研究人群的年龄组成差异没有统计学意义,但是性别组成差异有统计学意义,在接下来的研究中可以通过扩大样本量,将研究对象进行性别配对研究等方法,消除性别等混杂因素对于研究结果的影响。②住院治疗的 CKD 患者中,病情较为复杂,多合并有肺部感染、高血压、糖尿病等其他疾病,这些相关疾病可能对血浆中 NT-proBNP 质量浓度产生影响,因此在未来的研究中期望可以更深入地探讨 CKD 相关合并症对血浆 NT-proBNP 的影响。③血浆中 NT-proBNP 水平还与患者年龄紧密相关,本研究未将患者的年龄作为一个分层的指标是由于在本研究中 CKD 各期患者的年龄差异不明显,同时 NT-proBNP 受 CKD 估算肾小球滤过率分期影响更大,因此本研究中未将年龄作为独立的因素。而且 CKD 患者中 G1、G2 期患者可能由于病情较轻、入院患者较少,因而病例偏少,可能会对结果产生一定的影响。因此在未来的研究中还可以进行多角度、更细致的大样本临床研究和实验来明确 CKD 患者合并慢性心力衰竭的 NT-proBNP 的诊断截点,从而为临床诊断和治疗提供更准确、量化的依据。

参 考 文 献

- [1] National Guideline Clearinghouse (NGC). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(1): 1-150.
- [2] LEE SC, STEVENS TL, SANDBERG SM, *et al.* The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment

- of heart failure. *J Card Fail*, 2002, 8(3): 149-154.
- [3] MUKOYAMA M, NAKAO K, SALTO Y, *et al.* Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. *Lancet*, 1990, 335(8692): 801-802.
- [4] GUSTAFSSON F, STEENSGAARD HF, BADSKHAER J, *et al.* Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail*, 2005, 11(5): 15-20.
- [5] ZAPHIRIOU A, ROBBS S, MURRAY-THOMAS T, *et al.* The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptides study. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(4): 537-541.
- [6] LAINCHBURY JG, TROUGHTON RW, STRANGMAN KM, *et al.* N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmission and death) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 55(1): 53-60.
- [7] NT-proBNP临床应用中国专家共识小组. NT-proBNP临床应用中国专家共识. *中国心血管病研究*, 2011, 9(6): 401-408.
- [8] JANUZZI JL, Jr, CAMARGO CA, ANWARUDDIN S, *et al.* The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*, 2005, 95(8): 948-954.
- [9] JANUZZI JL, VAN KIMMENADE R, LAINCHBURY J, *et al.* NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur Heart J*, 2006, 27(3): 330-337.
- [10] 宋康兴, 卢才义. 脑利钠肽在神经内分泌系统和心肌重构中的作用. *中国全科医学*, 2009, 12(7): 614-615.
- [11] 刘红, 汪芳, 黄一玲, 等. 健康人群血清 NT-proBNP 浓度水平评估. *中国实验诊断学*, 2007, 11(3): 287-289.
- [12] CORTÉS R, PORTOLÉS M, ROSELLÓ-LLETÍ E, *et al.* Impact of glomerular filtration rate on urinary BNP and NT-proBNP levels in heart failure. *Peptides*, 2012, 33(2): 354-358.
- [13] TAKASE H, DOHI Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal pro BNP and their relationship. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(3): 303-308.
- [14] DEFILIPPI C, VAN KIMMENADE RR, PINTO YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol*, 2008, 101(3): 82-88.
- [15] 中华医学会心血管病分会, 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. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.

(2016-11-14 收稿, 2017-03-10 修回)

编辑 余琳

(上接第 560 页)

- [13] HARVEY JM, CLARK GM, OSBORNE CK, *et al.* Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, 1999, 17(5): 1474-1481.
- [14] YANG Q, OU C, LIU M, *et al.* NRAGE promotes cell proliferation by stabilizing PCNA in a ubiquitin-proteasome pathway in esophageal carcinomas. *Carcinogenesis*, 2014, 35(7): 1643-1651.
- [15] DU Q, ZHANG Y, TIAN XX, *et al.* MAGE-D1 inhibits proliferation, migration and invasion of human breast cancer cells. *Oncol Rep*, 2009, 22(3): 659-665.
- [16] AL-SADI R, KHATIB K, GUO S, *et al.* Occludin regulates macromolecule flux across the intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol Gastr L*, 2011, 300(6): G1054-G1064.
- [17] MATLUK N, ROCHIRA JA, KARACZYN A, *et al.* A role for NRAGE in NF-kappaB activation through the non-canonical BMP pathway. *BMC Biol*, 2010, 8: 7[2016-10-15]. <http://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7007-8-7>. doi: 10.1186/1741-7007-8-7.

(2016-11-08 收稿, 2017-03-27 修回)

编辑 沈进