

脑钠肽检测在临床诊断中应用的影响因素

王得顺 王静 杨凯

作者单位:300162 天津市,武警天津总队医院(王得顺)

300162 天津市,武警后勤学院附属医院(王静)

300010 天津市,武警天津总队干休所医务室(杨凯)

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2012.03.013

脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)是 Sudoh 等人于 1988 年从猪脑中分离纯化得到的一种多肽。BNP 主要来源于心房肌、心室肌及血管内皮细胞,有排钠、利尿、扩张血管和松弛平滑肌等作用,它能特异性的反映心室功能的改变,因而 BNP 浓度在心力衰竭的早期诊断,预后估测以及心肌梗死危险度评估,检测高血压患者的左心室肥厚等方面具有重要的意义^[1-3]。2007 年我国慢性心力衰竭诊断治疗指南推荐血浆 BNP/NT-proBNP 水平是作为评价心功能最佳的敏感性和特异性指标^[4]。但是脑钠肽的测定和应用受到多种因素的影响,需要在诊断中给予重视,下面将主要影响因素作一综述。

1 BNP 的生物学特性

BNP 主要由心室肌细胞合成和分泌,BNP 仅有小部分储存于心肌分泌颗粒中,当室壁张力增高时,通过特定的反馈机制可以增加 BNP 的快速基因表达,完成大部分的 BNP 生成。导致 BNP 增加的主要刺激因素就是室壁的张力,人类 BNP 的基因位于人类第 1 号染色体短臂,与上游的心房钠尿肽基因串联(约距离 8 kb),由 3 个外显子和 2 个内含子组成,通过 mRNA 被转录为 108 个氨基酸组成的 BNP 前体,经裂解形成由 32 个氨基酸肽链组成的 BNP 和含有 76 个氨基酸的 BNP 前体 N 末端(N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)。BNP 在血浆中通过结合 C 型利钠肽受体(natriuretic peptide redeptor type C, NPR-C)而被中性内切酶水解并逐渐被清除。NT-proBNP 则主要通过肾脏清除,其半衰期为 120 min,而 BNP 的半衰期为 20 min,因此血清浓度中 NT-proBNP 升高较为明显,近似于 BNP 的 6 倍,可能是反映心脏功能更加敏感的指标^[5,6]。

2 影响 BNP 的因素

2.1 年龄因素 年龄对体内 BNP 的影响机制很复杂,国内外相关文献数据有限,但有证据表明随着年龄的增长,BNP 的降解、清除和产生也发生着改变。文献^[7]报道 NT-proBNP 和 BNP 与年龄存在着正相关关系,可能是随着年龄的增长,肾小球和肾小管功能的明显下降和代谢能力的下降导致 BNP 浓度升高。尽管有人^[8]已经提出年龄对于 BNP 水平升高

的作用次于潜在的肾功能的影响,但是也有报告^[9]表明在终末期肾脏疾病的患者,BNP 水平是不依赖肾功能状态的,BNP 的水平由多种因素决定。BNP 水平受年龄因素影响的另一个原因可能是随着年龄的增加,心肌体积增大,导致 BNP 和 NT-proBNP 生成增多。

2.2 性别因素 有研究^[10]表明,在年龄相仿的情况下,女性的 BNP 和 NT-proBNP 的浓度水平明显高于男性,这是因为雌激素对人体的血浆 BNP 水平存在影响,男性与女性的雌激素水平不同而导致 BNP 的水平有差异。Hayward 等^[11]研究发现女性与同年龄的男性比较,女性有着比较高的左室收缩末期弹性和比较低的左室舒张末期顺应性,这也可能造成血浆 BNP 和 NT-proBNP 水平的差异。因此在检测老年女性 BNP 水平时,若轻度升高达到 100~200 ng/L 时,一般不应诊断为心力衰竭。

2.3 肥胖因素 肥胖患者的 BNP 水平较低,在心力衰竭的患者中,肥胖患者的 BNP 水平可能呈阴性。Rivera 等^[12]研究表明,体重与血浆 BNP 和 NT-proBNP 水平呈负相关,63% 的肥胖个体 NT-proBNP 水平低于不肥胖的个体。产生这种现象的原因可能是脂肪组织中脑钠肽清除受体(natriuretic peptide clearance receptors, NPR-C)的大量表达,从而导致肥胖者 BNP 水平的下降。有研究^[13]发现肥胖的心衰患者中,NT-proBNP 水平相对于 BNP 的下降程度较轻,可能是血浆 BNP 和 NT-proBNP 的清除机制不同所致。NPR-C 在脂肪组织中含量丰富,而 BNP 水平更多的受脂肪组织中的 NPR-C 的影响,所以 BNP 与体重指数的相关性更强。

2.4 高血压的影响 目前已经证实高血压患者血浆 BNP 浓度比临界高血压或正常血压者高。由于 BNP 水平同心脏左室张力密切相关,因此高血压患者血浆 BNP 及 NT-proBNP 水平显著高于非高血压患者,并且与左室肥厚程度密切相关。国外研究^[14]认为,NT-proBNP 水平是预测高血压患者心血管意外事件的敏感指标,研究也表明 BNP 参与了高血压心血管意外的发病过程,是判断原发性高血压患者预后和进行危险分层的敏感指标之一,BNP 水平与血压水平呈正相关关系。

因此根据 BNP 的水平可以对高血压患者进行更精确的危险分层,测定 BNP 浓度可作为高血压患者疗效的观察指标。高血压时,BNP 水平上升的原因^[15]可能是:(1)高血压时心脏负荷增加,血压的持续升高使得心室发生重构,室壁张力增加,导致心室肌细胞肥大,BNP 分泌增多;(2)血管壁长期处于高压水平,压力负荷过重引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统的变化,可以诱导 BNP 基因的表达;(3)高血压造成肥厚的心肌血供下降,心肌相对缺氧,也刺激了心肌合成分泌 BNP。

2.5 肾功能的影响 国外研究^[16]表明,BNP 及 NT-proBNP 与肾功能有关,因为人体内 BNP 及 NT-proBNP 在血液循环中通过肾脏、NPR-C 和肽酶等途径清除,其中肾脏起了非常重要的作用。BNP 主要通过肾小球进行代谢清除,因此随着肾功能的衰竭程度加剧,BNP 的清除率也随之下降,导致血清 BNP 升高。肾脏疾病和心力衰竭伴随发生较常见,对心肌梗死的预后也有潜在的影响。2006 年,有学者^[17]对 366 例心力衰竭患者进行血清 BNP 浓度和 NT-proBNP 与肾功能的相关性分析,结果显示,血清 BNP 浓度与左室舒张期末压、左心射血分数和肾小球滤过率估测值的相关系数 r 分别为 0.665, -0.365 和 -0.222 (P 均 < 0.01)。表明由于肾脏对 BNP 清除率的下降,导致了心力衰竭合并肾功能异常的患者血清中 BNP 浓度升高,且肾功能对 NT-proBNP 的影响大于 BNP。这可能是由于两者在血液中的清除机制不同所造成的,NT-proBNP 仅通过肾脏来进行清除,而 BNP 主要由中性肽链内切酶和 NPR-C 进行清除。Codognotto 等^[18]在对正常人群、心血管疾病患者和心力衰竭患者的研究中也证实,BNP 和 NT-BNP 的浓度与肾功能的恶化程度呈正相关。

2.6 血糖的影响 Beer 等^[19]研究发现,2 型糖尿病血管并发症患者血浆 BNP 水平与无血管并发症患者和正常对照组相比明显升高,糖尿病发生血管病变时血浆 BNP 水平升高可能包括以下原因:(1)高血糖引起血容量扩张而导致血浆 BNP 水平上升;(2)糖尿病血管病变时血管结构的改变使其血管反应性降低,故血浆 BNP 可能代偿性分泌增多,以加强血管扩张^[20];(3)糖尿病血管病变时心肌肥大和牵张、心肌坏死和纤维化也可能引起血浆 BNP 水平的变化;(4)已有研究^[21]证实,2 型糖尿病患者血浆 BNP 水平的升高与心脏自主功能失调存在相关性,因此糖尿病植物神经功能异常会引起心脏及血管舒缩功能改变而引起血浆 BNP 水平的变化。

2.7 药物的影响 他汀类药物(如辛伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀、阿托伐他汀等)可显著降低心力衰竭患者的 BNP 水平,其影响机制除与其调脂作用有关外,还与其多重非调脂作用有关:(1)抗炎作用,可降低心力衰竭患者血清中细胞炎性因子;可改善血管内皮功能,减少体内活性氧生成,增加活性氧清除,具有抗氧化应激作用,减少其对心肌细胞的损伤;(2)可减轻心肌及间质纤维化,从而逆转心室重构,改善心功

能,增加左心射血分数,某些药物治疗如血管紧张素受体阻断剂也可降低 BNP 和 NT-proBNP 水平,这可能是药物作用于心脏,从而使心脏功能得以改善的结果^[22]。部分抗高血压药物如利尿剂,另外还有糖皮质激素、甲状腺素、 β_2 受体阻断剂、肾上腺素拮抗剂、中性内肽酶抑制剂、血管肽酶抑制剂等也可能会影响血浆 BNP 和 NT-proBNP 的浓度^[23]。因此,药物也是影响 BNP 检测较为重要的因素。

2.8 其他影响因素 除上述因素外,还有其他一些影响 BNP 和 NT-proBNP 水平的因素。Knudsen 等^[24]学者研究发现血红蛋白可能是非心力衰竭患者 BNP 水平升高的独立影响因素,研究结果显示血红蛋白与 BNP 和 NT-proBNP 水平有显著的负相关关系。目前确切的机制尚未阐明,推测这种现象可能是由于血红蛋白含量降低后循环血量代偿性增加的结果所致。还有研究^[25]发现血清肌酐与 BNP 和 NT-proBNP 水平均呈正相关关系,并且还发现人体的脉搏与 BNP、NT-proBNP 水平均存在显著的相关关系,血浆 BNP 水平与脉搏的相关性强于血浆 NT-proBNP 水平与脉搏的相关性,BNP 水平更易受到脉搏变化的影响。这说明自主神经系统功能紊乱很可能也会影响 BNP 水平的变化。Giannesi 等^[26]研究表明早期微血管和心肌异常患者的血清前白蛋白和 BNP 水平存在明显的正相关关系。Adrian 等^[27]发现心力衰竭患者血浆内皮素与 BNP 水平呈正相关,其原因为心力衰竭时内皮素直接作用于心脏和血管平滑肌,同时激活交感神经系统和肾素-血管紧张素系统,导致心室容积扩张和压力负荷过重,刺激 BNP 合成增加。此外,有研究^[28]显示血浆 BNP 水平不仅是反映心室负荷过重的有效指标,而且还可作为终末期慢性呼吸系统疾病患者死亡的一个单独的预测因子,因为急性发作期并发低氧血症会导致心肌受损,同时导致肺血管广泛收缩和肺动脉高压,进而产生慢性肺源性心脏病及右心衰竭,引起患者血清中 BNP 水平增高。还有报道^[29,30]称 BNP 和 NT-proBNP 的浓度也同时受贫血、甲状腺功能等因素的影响。

3 展望

总之,BNP 水平可以体现出心血管等许多疾病的病理状态,在临床疾病的诊断、预后中起到重要的作用。检测 BNP 和 NT-proBNP 的变化已经成为诊断心力衰竭很有价值的指标。最近 Blonde-Cynober 等^[31]通过研究建议以 $BNP = 129 \text{ pg/ml}$ 作为判断心力衰竭较为合理的指标。但是必须注意的是诊断疾病的过程中 BNP 和 NT-proBNP 并不是特异性的诊断工具,很多因素都可以引起 BNP 和 NT-proBNP 水平的变化。因此,在对心血管疾病的诊断治疗中必须结合基础 BNP 水平、病史、体征和其他辅助检查来综合判断。

4 参考文献

- 1 Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur Heart J, 2003, 24: 1710-

- 1718.
- 2 Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1733-1739.
 - 3 Nybo M, Nielsen LB, Nielsen SJ, et al. Discordant expression of pro-B-type and pro-C-type natriuretic peptide in newborn infants of mothers with type 1 diabetes. *Regul Pept*, 2007, 141: 135-139.
 - 4 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 1076-1094.
 - 5 Moro C, Berlan M. Cardiovascular and metabolic effects of natriuretic peptide. *Fundam Clin Pharmacol*, 2006, 20: 41-49.
 - 6 Nygard HA, Naik M, Ruths S, et al. Clinically important renal impairment in various groups of old persons. *Scand J Prim Health Care*, 2004, 22: 152-156.
 - 7 Schou M, Gustafsson F, Kistorp CN, et al. Effects of body mass index and age on N-terminal pro-brain natriuretic peptide are associated with glomerular filtration rate in chronic heart failure patients. *Clin Chem*, 2007, 53: 1928-1935.
 - 8 Nomura H, Hayashi T, Esaki T, et al. Standardization of plasma brain natriuretic peptide concentrations in older Japanese-relationship to latent renal dysfunction and ischemic heart disease. *J AM Geriatr Soc*, 2002, 50: 1504-1509.
 - 9 Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction. A marker of cardiorenal function. *Hypertension*, 2002, 39: 99-104.
 - 10 Mair J, Gerda F, Renate H, et al. Head-to-head Comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in daily clinical practice. *Int J Cardiol*, 2008, 124: 244-246.
 - 11 Hayward CS, Kalnins WV, Kelly RP, et al. Gender-related differences in left ventricular chamber function. *Cardio Vasc Res*, 2001, 49: 340-350.
 - 12 Rivera M, Cortes R, Salvador A, et al. Obese subjects with heart failure have lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels irrespective of aetiology. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7: 1168-1170.
 - 13 Roueff S, Martin E, Chautert ML. Brain natriuretic peptide variations are linked to volume status in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2008, 70: 508-513.
 - 14 Badran HM, Eid MA, Michael A, et al. Doppler-derived indexes and B-type natriuretic peptide in prediction of paroxysmal atrial fibrillation in essential hypertension: a prospective study. *Echocardiography*, 2007, 24: 911-922.
 - 15 Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, et al. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced understanding the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion. *Circulation*, 2004, 109: 1872-1877.
 - 16 Lincoln RP, Sarah AH, Deborb MD. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocrine Review*, 2006, 27: 47-72.
 - 17 Tsutomoto T, Wada A, Sakai H, et al. Relationship Between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 582-586.
 - 18 Codognotto M, Piccoli A, Zaninotto M, et al. Renal dysfunction is a confounder for plasma natriuretic peptides in detecting heart dysfunction in uremic and idiopathic dilated cardiomyopathies. *Clin Chem*, 2007, 53: 2097-2104.
 - 19 Beer S, Golay S, Bardy D, et al. Increased plasma levels of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in type 2 diabetic patients with vascular complications. *Diabetes Metab*, 2005, 31: 567-573.
 - 20 董雪红, 李连喜, 梁文昌, 等. 2 型糖尿病患者微血管舒张功能测定及其影响因素分析. *中国病理生理杂志*, 2007, 23: 893-896.
 - 21 Yufu K, Takahashi N, Nakagawa M, et al. Brain natriuretic peptide and cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 72: 12-19.
 - 22 Pfister R, Tan D, Thekkanal J, et al. Predictors of elevated NT-pro-BNP in cardiovascular patients without acute heart failure. *Int J Cardiol*, 2009, 131: 277-280.
 - 23 Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction: correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J*, 2000, 21: 1514-1521.
 - 24 Knudsen CW, Clopton P, Westheim A, et al. Predictors of elevated B-type natriuretic peptide concentrations in dyspneic patients without heart failure: all analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Ann Emerg Med*, 2005, 45: 573-580.
 - 25 Inoue N, Maeda R, Kawakami H, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J*, 2009, 73: 549-553.
 - 26 Gianni D, Andreassi MG, Del Ry, et al. Circulating heat shock proteins and inflammatory markers in patients with idiopathic left ventricular dysfunction: their relationships with myocardial and microvascular impairment. *Cell stress Chaperones*, 2007, 12: 265-274.
 - 27 Adrian T, Alexander B. Cardioprotective effect of an endothelin receptor antagonist during ischaemia/reperfusion in the severely atherosclerotic mouse heart. *Br J Pharmacol*, 2005, 144: 860-866.
 - 28 Munagala VK, Burnett JC, Jr, Redfield MM, et al. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Prob Cardiol*, 2004, 29: 707-769.
 - 29 Schou M, Gustafsson F, Kistorp CN, et al.

- 12 张朝霞, 李巍, 向阳, 等. 对 574 名门诊体检者及部分家畜感染戊型肝炎病毒的调查. 地方病通报, 2003, 18: 33-35.
- 13 宁立芬, 张静姝, 桂标, 等. 武汉地区戊型肝炎流行病学特点调查. 公共卫生与预防医学, 2008, 19: 18-20.
- 14 高东英, 彭耿, 朱家明, 等. 北京血站献血员戊型肝炎流行病学调查. 病毒学报, 2004, 20: 322-326.
- 15 Lu J, Zhou Y, Lin X, et al. General epidemiological parameters of viral hepatitis A, B, C, and E in six regions of China: a cross-sectional study in 2007. PloS one, 2009, 4: e8467.
- 16 Dong C, Dai X, Shao JS, et al. Identification of genetic diversity of hepatitis E virus (HEV) and determination of the seroprevalence of HEV in eastern China. Arch Viro, 2007, 152: 739-746.
- 17 朱光泽, 刘铁梅, 孙中锋, 等. 长春地区人群 HEV 流行特点及病毒基因型分析. 中国实验诊断学, 2007, 11: 201-204.
- 18 Kamar N, Selves J, Mansuy J M, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med, 2008, 358: 811-817.
- 19 Gerolami R, Moal V, Picard C, et al. Hepatitis E virus as an emerging cause of chronic liver disease in organ transplant recipients. J Hepatol, 2009, 50: 622-624.
- 20 Colson P, Dhiver C, Gerolami R. Hepatitis E virus as a newly identified cause of acute viral hepatitis during human immunodeficiency virus infection. Clin Microbiol Infect, 2008, 14: 1176-1180.
- 21 艾星, 张雪峰, 黄守杰, 等. 江苏省农村散发性戊型肝炎流行病学特征分析. 中国人畜共患病杂志, 2009, 25: 253-256.
- 22 张丽, 李漫时, 颜丙玉, 等. 山东省 1997-2006 年戊型病毒性肝炎流行特征分析. 中国预防医学杂志, 2008, 9: 598-601.
- 23 戴孟阳, 张秀月, 蒋慧, 等. 沈阳市 1997-2006 年戊型肝炎流行特征分析. 现代预防医学, 2008, 35: 3484-3485.
- 24 Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. Lancet Infect Dis, 2008, 8: 698-709.
- 25 李凡, 庄辉, 朱万孚, 等. 实验感染的猕猴血清和粪便中 HEV RNA 动态变化研究. 北京医科大学学报, 1995, 27: 243-244.
- 26 Meng XJ. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. Vet Microbiol, 2010, 140: 256-265.
- 27 Zhao C, Ma Z, Harrison TJ, et al. A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China. J Med Virol, 2009, 81: 1371-1379.
- 28 Geng J, Wang L, Wang X, et al. Study on prevalence and genotype of hepatitis E virus isolated from Rex Rabbits in Beijing, China. J Viral Hepat, 2011, 18: 661-667.
- 29 Hu GD, Ma X. Detection and sequences analysis of bovine hepatitis E virus RNA in Xinjiang Autonomous Region. Bing du xue bao, 2010, 26: 27-32.
- 30 陈君, 孙玫, 秦丹, 等. 一起非饮用水引起戊型肝炎爆发的调查. 中国热带医学, 2007, 7: 178-179.
- 31 Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. Thermal stability of hepatitis E virus. J Infect Dis, 2005, 192: 930-933.
- 32 Nicand E, Grandadam M, Teyssou R, et al. Viraemia and faecal shedding of HEV in symptom-free carriers. Lancet, 2001, 357: 68-69.
- 33 Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. Transfusion, 2008, 48: 1368-1375.
- 34 Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. Transfus Med, 2006, 16: 79-83.
- 35 Claret G, Noguera A, Esteve C, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection in Barcelona, Spain: a prospective study. Eur J Pediatr, 2007, 166: 1297-1299.
- 36 Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. J Viral Hepat, 2009, 16: 519-523.

(收稿日期: 2012-04-20)

(本文编辑: 张志成)

(上接第 179 页)

- Prognostic usefulness of anemia and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in outpatients with systolic heart failure. Am J Cardiol, 2007, 100: 1571-1576.
- 30 Omen B, Ozmen D, Parildar Z, et al. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Res, 2007, 32: 1-8.
- 31 Blonde-Cynober F, Morineau G, Estrugo B, et al. Diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) concentrations in very elderly heart disease patients: Specific geriatric cut-off and impacts of age, gender, renal, dysfunction and nutritional status. 2011, 52: 106-110.

(收稿日期: 2012-04-08)

(本文编辑: 李蕊)