

# 慢性肾脏疾病与心肌标志物的相关性研究

郭培玲 蓝凤美 黄亨建

作者单位:610041 成都市,四川大学华西医院实验医学科

通讯作者:黄亨建, E-mail: huanghenjian@sina.com

**【摘要】** 目的 探讨不同临床分期的慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)与血浆高敏心肌肌钙蛋白 T(high sensitive cardiac troponin T, hs-cTnT)、氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)的相关性。方法 选择 91 例 CKD 患者,其中单纯性 CKD 患者 80 例(CKD3 期组 20 例,CKD4 期组 31 例,CKD5 期组 29 例),CKD 合并心脏病患者 11 例,另选择健康体检者 20 例作为对照组。检测各组 hs-cTnT 和 NT-proBNP 水平,并进行统计学分析。结果 与对照组比较,CKD5 组及 CKD5 合并心脏病组 hs-cTnT 水平显著升高,差异均有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ );而 CKD3 组及 CKD4 组中 hs-cTnT 水平与对照组比较,差异均无统计学意义( $P$  均 $>0.05$ )。CKD3 组、CKD4 组及 CKD5 组 hs-cTnT 水平均低于 CKD5 合并心脏病组,且差异均有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ ),而这三组间比较差异均无统计学意义( $P$  均 $>0.05$ )。CKD 各分期组血浆 NT-proBNP 的水平均高于对照组,且差异均有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ ),CKD 合并心脏病组 NT-proBNP 的水平高于 CKD3、CKD4、CKD5 组,且差异亦均有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ ),而这三组间比较,差异均无统计学意义( $P$  均 $>0.05$ )。结论 NT-proBNP 水平随着 CKD 病程的进展而升高,尤其是对于合并心脏疾病的患者,对于提示心脏疾病事件的发生有临床意义。

**【关键词】** 慢性肾脏疾病;高敏心肌肌钙蛋白 T;氨基末端脑钠肽前体

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2013.01.010

## The correlation research of chronic kidney disease and myocardial markers

GUO Pei-ling, LAN Feng-mei, HUANG Heng-jian. The Medical Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

**【Abstract】 Objective** To study the correlation between high sensitive cardiac troponin T (hs-cTnT) and n-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) concentrations in patients with chronic kidney disease(CKD). **Methods** 91 cases CKD patients were selected as CKD, including 80 cases simple CKD patients (20 cases as CKD in stage 3 group, 31 cases as CKD in stage 4 group and 29 cases as CKD in stage 5 group) and 11 cases CKD combined with heart disease as CKD combined with heart disease group. 20 cases healthy people were collected as control group. Levels of hs-cTnT and NT-proBNP of these groups were detected, and the data were analysed statistically. **Results** Levels of hs-cTnT in CKD5 and CKD5 combined with heart disease groups were higher than control group, and the differences all had statistical significance ( $P$  all $<0.05$ ). There were no statistical significance among CKD3, CKD4 and control groups in levels of hs-cTnT ( $P$  all $>0.05$ ). Levels of hs-cTnT in CKD3, CKD4 and CKD5 groups were all lower than CKD5 combined with heart disease, and the differences all had statistical significance ( $P$  all $<0.05$ ). But there were no statistical significance between this three groups( $P$  all $>0.05$ ). Levels of NT-proBNP in each stage of CKD groups were all higher than control group, and the differences all had statistical significance ( $P$  all $<0.05$ ). Levels of CKD combined with heart disease was higher than CKD3, CKD4 and CKD5 groups, the differences all had statistical significance ( $P$  all $<0.05$ ). But there were no statistical significance between this three groups( $P$  all $>0.05$ ). **Conclusion** Levels of NT-proBNP increase with CKD progression. It has a clinical significance to prompt the heart disease events in CKD combine with heart disease patients especially.

**【Key words】** Chronic kidney disease; hs-cTnT; NT-ProBNP

慢性肾衰竭的患者中,接近 50% 的患者死于心血管系统疾病,而预测这些患者将可能发生的事件仍是非常大的挑战,在肾衰竭患者中,对高敏心肌肌钙蛋白 T(high sensitive cardiac troponin T, hs-cTnT)

升高的研究成了全球的焦点,但这些研究都仅限于针对终末期肾脏衰竭的患者。对于临床上没有急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、冠心病、慢性心功能不全等并发症的慢性肾衰竭的患者

hs-cTnT 是否随着肾脏功能损害的程度而升高的研究较少。最新的研究<sup>[1,2]</sup>发现,慢性肾衰竭患者的血清或者血浆中的 cTnT 改变已作为长期死亡率和心血管病死率的一个重要的预测指标,且氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)能够预测慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患者动脉粥样硬化及左心室功能不全患者心血管事件的发生率和病死率。NT-proBNP 水平的升高可能部分依赖于肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR)的降低,因此 eGFR 可能是影响其升高的独立危险因素<sup>[3]</sup>。因此,本文对 91 例 CKD 患者的 cTnT 和 NT-proBNP 水平进行检测,探讨其与 CKD 的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2012 年 1 月至 2012 年 5 月于我院就诊的(门诊及住院)CKD 患者 91 例,其中 CKD 组患者 80 例,男 48 例,女 32 例,平均年龄(54.55±16.84)岁,临床均已排除有心功能不全、ACS、冠心病、心肌梗死、不稳定型心绞痛、ST 段改变、慢性心衰及透析;CKD 合并心脏疾病组患者 11 例,其中男 7 例,女 4 例,平均年龄(65.09±19.24)岁,该组患者经临床确诊有心功能不全、ACS、冠心病、心肌梗死及 ST 段改变的疾病;另外选择同期健康体检者 20 例作为对照组,其中男 11 例,女 9 例,平均年龄(56.33±20.42)岁。

## 1.2 方法

**1.2.1 仪器与试剂** 罗氏 E170 全自动电化学发光免疫分析仪及其配套试剂和罗氏 Modular DDP 全自动生化分析仪及其配套试剂均为上海罗氏诊断公司产品。

**1.2.2 指标检测** 所有 CKD 患者和健康体检人员采空腹静脉血 8 ml,分别注入含有肝素抗凝剂(4 ml)和无抗凝剂(4 ml)的采血管内,于 1 h 内以离心半径 14 cm,4000 rpm 离心 3 min,取血浆或血清于-20℃保存。检测时于室温下复融,血浆用于 hs-cTnT 和 NT-proBNP 的检测,采用电化学发光双抗体夹心免疫法;血清用于肌酐的检测,采用化学法。

**1.2.3 CKD 分期** 根据血清肌酐浓度,采用 Cockcroft-gault 方程计算 eGFR。按照美国肾脏病基金会的 K/DOQI 关于 CKD 分期指南进行分组:其中 CKD3 期 20 例(eGFR=30~59 ml/min)、CKD4 期(CKD3 组)31 例(eGFR=15~29 ml/min)、CKD5 期(CKD5 组)29 例(eGFR<15 ml/min),合并心脏疾病的 11 例患者均为 CKD5 期。

$eGFR = 186 \times (\text{血肌酐} / 88.4) \times (-1.154) \times (\text{年龄}) \times (-0.203) \times \text{性别指数} (\text{男} 1, \text{女} 0.742)$

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间数据的比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组间血浆 hs-cTnT 浓度的比较** 对各组血浆 hs-cTnT 浓度进行正态性检验,不符合正态性分布,进而对 hs-cTnT 浓度进行以 10 为底数的对数转换后分布呈正态性分布。各组间血浆 hs-cTnT 浓度的差异有统计学意义( $F = 6.336, P < 0.05$ )。与对照组比较,CKD5 组和 CKD5 合并心脏疾病组血浆 hs-cTnT 浓度显著升高,差异均有统计学意义( $q = 3.84, q = 6.56, P$  均  $< 0.05$ );但 CKD3 组和 CKD4 组的血浆 hs-cTnT 浓度与对照组比较差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。CKD3 组、CKD4 组和 CKD5 组的血浆 hs-cTnT 浓度与 CKD5 合并心脏病组比较,差异均有统计学意义( $q = 4.5, q = 3.8, q = 1.9, P$  均  $< 0.05$ ),而 CKD3 组、CKD4 组和 CKD5 组间两两比较,差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),见表 1。

表 1 CKD 各期间血浆 hs-cTnT 浓度的比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	例数	hs-cTnT 浓度
CKD3 组	20	1.17±0.61
CKD4 组	31	1.36±0.54
CKD5 组	29	1.44±0.66
CKD5 合并心脏疾病组	11	1.90±0.91
对照组	20	1.06±0.37

**2.2 各组间血浆 NT-proBNP 浓度的比较** 对各组间血浆 NT-proBNP 浓度进行正态性检验,不符合正态性分布,对 NT-proBNP 进行以 10 为底数的对数转换后呈正态性分布。随着肾脏功能损害加重,血浆中 NT-proBNP 浓度逐渐升高,五组间 NT-proBNP 水平比较,差异有统计学意义( $F = 39.851, P < 0.05$ ),其中对照组分别与 CKD 各分期及 CKD 合并心脏疾病组比较,差异均有统计学意义( $q = 72.00, q = 21.38, q = 23.11, q = 88.67, P$  均  $< 0.05$ ),CKD5 合并心脏疾病组与 CKD 各分期组比较,差异均有统计学意义( $q = 40.67, q = 10.56, q = 5.80, P$  均  $< 0.05$ )。但 CKD 各分期组间两两比较,差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),见表 2。

## 3 讨论

hs-cTnT 检测主要用于对急性心肌梗死、不稳定型心绞痛患者的辅助诊断,因其具有良好的灵敏

表 2 CKD 各分期组间血浆 NT-proBNP 浓度的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	NT-proBNP 浓度 (pg/mL)
CKD3 组	20	2.58±0.72
CKD4 组	31	2.92±0.65
CKD5 组	29	3.31±0.78
CKD 合并心脏疾病组	11	3.88±0.62
对照组	20	1.23±0.22

度和组织特异性,已作为心肌损伤检测的首选标志物<sup>[4]</sup>。本文研究发现,与对照组比较,前期的 CKD 患者 hs-cTnT 水平的变化并不明显,虽然 CKD 患者中有着不同程度的 hs-cTnT 水平的升高,但并不与肾功能损害的严重程度同步。但若将 CKD5 期患者分成两组,患有心脏疾病为一组,单纯 CKD5 期患者为一组,两组间的 hs-cTnT 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),这提示在终末期 CKD 患者中若 hs-cTnT 水平升高,则提示患者患有心脏疾病的可能性较大。虽然 hs-cTnT 在慢性疾病患者及终末期患者中升高的机制尚不明确,但其升高对于心脏事件发生的预测及其预后评估起着重要作用,通过对 CKD 患者发生的的心脏事件采取最佳的治疗措施,从而降低心血管的发生率和病死率。但最近的研究<sup>[5,6]</sup>发现肾脏对循环中 cTnT 的清除起着举足轻重的作用。在终末期肾衰竭患者,cTnT 片段的累积可能导致 cTnT 浓度的增高。由于 cTnT 水平也少量存在于骨骼肌中,尿毒症性疾病可能也是导致其升高的一个原因。

NT-proBNP 作为心力衰竭的血清标志物,有助于早期发现心功能不全、监测病情变化、评估患者的预后并与 ACS 患者的近期和远期死亡危险增加程度相关。而 CKD 患者易合并心血管疾病,且心血管疾病成为 CKD 患者首要的死亡原因,但其症状缺乏特异性,早期诊断与预后密切相关。因此,早期诊断、早期防治 CKD 患者继发心脏病变对于延长患者寿命起着积极作用。本文研究中,对照组和 CKD 不同分期的组别之间的 NT-proBNP 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但同时应注意到,CKD3、CKD4 和 CKD5 组间两两比较 NT-proBNP 水平差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。这说明 NT-proBNP 水平并不能完全等同于肾功能分级,但其升高与肾功能损害程度的加深是同步的,这提示患者血浆 NT-proBNP 水平与肾脏功能有关,且随肾脏功能的逐渐恶化而不断升高。与单纯 CKD 患者的 NT-proBNP 水平升高相比,对于患有心脏疾病的 CKD5 期患者而言,其 NT-proBNP 水平的升高对于提示有心脏疾病发生

是有显著意义的。以上结果表明,随着肾脏功能损害的加重,血浆的 hs-cTnT 浓度并不呈升高趋势,而 NT-proBNP 浓度明显升高,差异有统计学意义。单独分析终末期肾衰竭患者,发现单纯患有肾脏疾病一组与患有心脏病一组 hs-cTnT 浓度差异有统计学意义,因此可能为肾衰竭患者患有心脏疾病及采取治疗措施提供重要的依据。目前对于 NT-proBNP 在 CKD 患者中的情况研究<sup>[1,7]</sup>较多,与有活性的 BNP 比较,其半衰期长,完全由肾脏清除,而且可作为床旁即时检测,故肾功能对循环中 NT-proBNP 水平的影响要远大于 BNP。但是患者的年龄对 NT-proBNP 的影响较大,本文研究未对此进行讨论。本文主要研究肾功能分级与 NT-proBNP 的相关性,因此并没有对终末期患者进行单独分析,但是有研究<sup>[3]</sup>显示终末期患者 NT-proBNP 与心脏疾病是密切相关的。由于透析会改变患者的血浆 hs-cTnT 和 NT-proBNP 状态,故本文研究中未将透析患者纳入。本文研究尚未发现 hs-cTnT 升高与肾功能密切相关,可能是因为样本量不足,导致差异不明显,还需要更多的数据来证实两者的相关性,进一步探讨肾脏功能衰竭患者 hs-cTnT 升高的机制及预后的价值。

#### 4 参考文献

- 1 Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 1643-1652.
- 2 Satyan S, Light RP, Agarwal R. Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50: 1009-1019.
- 3 武杰,黎励文,陈鲁原,等.肾功能不全对 NSTEMI 患者 N 端脑钠肽前体水平的影响. *中国临床循证询心血管杂志*, 2011, 03: 138-140.
- 4 Correia LC, Barbosa CE, Cerqueira T, et al. Moderate renal dysfunction is not associated with elevated Troponin T in acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol*, 2010, 95: 600-605.
- 5 张新,王晓慧,彭清平.慢性肾衰竭患者心肌标志物改变的意义. *临床肾脏病杂志*, 2011, 11: 413-415.
- 6 Sahinarslan A, Güz G, Okyay K, et al. Prognostic value of troponin T and homocysteine in patients with end-stage renal disease. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2008, 36: 382-387.
- 7 李美珠,温少磊,杨长兰,等. ECLIA 法检测血 N 端脑钠肽水平与维持性血透析治疗病人的关系. *国际医药卫生导报*, 2007, 13: 86-88.

(收稿日期:2012-08-20)

(本文编辑:陈淑莲)