

重症监护病房患者血清 N 末端 B 型利钠肽水平对预后评估的意义

刘娟 张熙春 刘运东 王兵 王勇强

【摘要】 目的 评价重症监护病房(ICU)危重患者血清 N 末端 B 型利钠肽(NT-proBNP)水平升高对住院 30 d 死亡风险的影响。方法 采用回顾性研究方法,选择 2012 年 6 月至 2013 年 10 月由天津市第一中心医院急诊科收住 ICU 的危重患者 480 例,记录其入院时基本临床资料及入院后急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分,检测入院 24 h 内血常规、血生化及血清 NT-proBNP 水平。以入院 30 d 转归分为死亡组和存活组,比较两组患者的基本资料和临床指标,进行影响预后的单因素分析。同时将所有患者 NT-proBNP 按照四分位法分为 NT-proBNP < 280 ng/L (Q1 组)、280 ng/L ≤ NT-proBNP < 1 200 ng/L (Q2 组)、1 200 ng/L ≤ NT-proBNP < 1 990 ng/L (Q3 组)、1 990 ng/L ≤ NT-proBNP < 4 700 ng/L (Q4 组)4 组,应用 Cox 回归分析影响预后的独立危险因素。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),对比 APACHE II 评分、NT-proBNP 对预后的判断能力。对不同 NT-proBNP 水平患者进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析。结果 单因素分析表明,年龄、APACHE II 评分、肌酐、NT-proBNP、感染 5 项指标对预后有影响。NT-proBNP 1 200 ~ 4 700 ng/L (Q3、Q4)和 APACHE II 评分 > 20 分为预测预后的独立危险因素 [Q3 的相对危险度 (RR) = 3.624, 95% 可信区间 (95% CI) 为 1.258 ~ 10.138; Q4 的 RR = 5.059, 95% CI 为 3.202 ~ 9.993; APACHE II 评分 > 20 分的 RR = 2.987, 95% CI 为 1.345 ~ 5.823]。APACHE II 评分、血清 NT-proBNP 预测预后的 ROC 曲线下面积 (AUC) 相近,分别为 0.831 (95% CI 为 0.778 ~ 0.884)、0.876 (95% CI 为 0.827 ~ 0.925); NT-proBNP 预测病死率的临界值为 1 250 ng/L。Kaplan-Meier 生存曲线分析,与 Q1 组比较,Q2、Q3、Q4 组患者累积生存率均有降低 (26.5%、25.4%、16.2% 比 29.6%),以 Q4 组降低最显著 ($\chi^2 = 122.920, P < 0.05$)。结论 ICU 危重患者血清 NT-proBNP 水平升高表明疾病严重,可成为评价危重病患者发生死亡事件的独立危险因素。

【关键词】 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II; 重症监护病房; N 末端 B 型利钠肽

The significance of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels for prognosis of patients in intensive care unit Liu Juan*, Zhang Xichun, Liu Yundong, Wang Bing, Wang Yongqiang. *Department of Clinical Laboratory, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Wang Yongqiang, Email: yongqiangwang1962@sina.com

【Abstract】 Objective To assess the significance of elevated serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in predicting 30-day mortality rate for patients in intensive care unit (ICU). **Methods** A retrospective study was conducted. The clinical data of 480 patients admitted to ICU in Tianjin First Center Hospital from June 2012 to October 2013 were studied. The characteristics of patients were recorded, the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score was calculated, and the routine blood tests, blood biochemistry, and serum NT-proBNP level within 24 hours after admission were determined. Patients were divided into non-survival and survival groups according to 30-day outcome, and the characteristics and clinical parameters were compared between two groups, and single factor analysis affecting prognosis was analyzed. All patients were divided into four groups according to four percentile method as NT-proBNP < 280 ng/L (group Q1), 280 ng/L ≤ NT-proBNP < 1 200 ng/L (group Q2), 1 200 ng/L ≤ NT-proBNP < 1 990 ng/L (group Q3), 1 990 ng/L ≤ NT-proBNP < 4 700 ng/L (group Q4). A Cox regression analysis was used to test the independence of the predictors. A receiver operator characteristic curve (ROC curve) was plotted to compare the power of APACHE II score and NT-proBNP in predicting the outcome. Kaplan-Meier analysis was used to assess survival rate among different NT-proBNP patients. **Results** By single factor analysis it was shown that age, APACHE II score, creatinine, NT-proBNP and severe infection were those influencing the outcome. NT-proBNP 1 200-4 700 ng/L (groups Q3 and Q4) and APACHE II score > 20 were independent risk factors for predicting outcome [relative risk (RR) for group Q3 was 3.624, 95% credibility interval (95% CI) was 1.258-10.138; RR for group Q4 was 5.059, 95% CI was 3.202-9.993; RR for APACHE II score > 20 was 2.987, 95% CI was 1.345-5.823]. The area under the ROC curve (AUC) for APACHE II score and serum NT-proBNP was similar, and it

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.009

基金项目:国家临床重点专科建设项目(2011-873)

作者单位:300192 天津市第一中心医院检验科(刘娟、张熙春、刘运东),重症医学科(王兵、王勇强)

通信作者:王勇强, Email: yongqiangwang1962@sina.com

was 0.831 (95% CI 0.778–0.884) and 0.876 (95% CI 0.827–0.925), respectively. The cut-off value of NT-proBNP for predicting mortality was 1 250 ng/L. Kaplan-Meier analysis showed that groups of Q2, Q3 and Q4 had lower cumulative survival rate compared with group Q1 (26.5%, 25.4%, 16.2% vs. 29.6%), and group Q4 showed most significant extent of lowering of survival rate ($\chi^2=122.920$, $P<0.05$). **Conclusion** Elevated NT-proBNP level in ICU patients signify severity of the disease, and it is an independent predictor of death of ICU patients.

【Key words】 Acute physiology and chronic health evaluation II; Intensive care unit; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

B 型钠尿肽(BNP)是体内具有促进尿钠排泄、利尿和扩血管作用的一种生物肽^[1]。当左心室收缩强度增加或容量负荷压力增大时,心肌细胞合成 B 型钠尿肽原,后者再裂解成含有 32 个氨基酸残基的具有生物活性的 BNP 和含有 76 个氨基酸残基的无活性 N 末端 B 型钠尿肽(NT-proBNP)。由于 BNP 与 NT-proBNP 是等摩尔分泌的,故其临床检测意义相近。近年有研究表明,血 NT-proBNP 作为心肌标志物,在心力衰竭(心衰)的诊断和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)与心源性肺水肿的鉴别诊断中具有重要的意义^[2-7],同时还可以预测重症患者脱机失败的风险^[8-9];但 NT-proBNP 作为一种生物标志物对于重症监护病房(ICU)患者预后的评估却少有报道。故本研究探讨 ICU 患者血中 NT-proBNP 水平对疾病预后的评估价值,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例一般资料及纳入和排除标准:采用回顾性研究方法。研究对象为 2012 年 6 月至 2013 年 10 月由本院急诊科抢救室收住 ICU 的 480 例危重患者,其中男性 210 例,女性 270 例;平均年龄(65.37 ± 7.84)岁。判定病情危重的标准:心率 >150 次/min;呼吸频率 >24 次/min;24 h 内出现意识障碍、休克的临床表现。排除标准:因各种原因放弃治疗;入院后未经化验检测即死亡者。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有检查获得患者家属同意。

1.2 病例分组

1.2.1 预后:按 30 d 转归分为死亡组和存活组。

1.2.2 NT-proBNP:将患者的 NT-proBNP 按照四分位法分为 NT-proBNP <280 ng/L(Q1 组)、 280 ng/L \leq NT-proBNP $<1\ 200$ ng/L(Q2 组)、 $1\ 200$ ng/L \leq NT-proBNP $<1\ 990$ ng/L(Q3 组)、 $1\ 990$ ng/L \leq NT-proBNP $<4\ 700$ ng/L(Q4 组)4 组。

1.3 资料收集及处理方法:收集患者的一般资料(性别、年龄、既往史)以及收住 ICU 的病因[感染、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、心衰、脑血管病、肝衰竭、肿瘤、消化道出血、高血压史、糖尿病史],并计算患者入院后的急性生理学与慢性健康状况评分

系统 II(APACHE II)评分。取患者入院 24 h 内静脉血,采用日本 SYSMEX 公司 XE-5000 全自动血细胞分析仪检测血常规;采用瑞士罗氏公司 MODULAR 6000 全自动生化分析仪进行血生化检测;采用瑞士罗氏公司 COBAS 6000 全自动电化学发光免疫分析仪进行血清 NT-proBNP 检测。同时记录患者入院 30 d 预后。

1.4 统计学分析:应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。分类数据用频数(率)表示,组间比较采用 Pearson χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney 检验。应用 Cox 回归分析探索影响终点事件的因素。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),评估 APACHE II 评分、NT-proBNP 对 ICU 患者预后的判断能力。采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较不同 NT-proBNP 水平患者的生存率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响预后事件的单因素分析(表 1):与存活组比较,死亡组患者年龄大,APACHE II 评分、肌酐、NT-proBNP 高,感染(包括严重感染或感染性休克)比例大($P<0.05$ 或 $P<0.01$),提示这 5 项指标对预后有影响。

2.2 Cox 回归分析(表 2):以入院 30 d 转归为因变量,以年龄、APACHE II 评分、肌酐、NT-proBNP、感染等 5 项单因素分析差异有统计学意义的指标为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,血清 NT-proBNP $1\ 200 \sim 4\ 700$ ng/L(Q3、Q4)以及 APACHE II 评分 >20 分为预测预后的独立危险因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.3 APACHE II 评分、NT-proBNP 对预后的判断能力(图 1):APACHE II 评分预测预后的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.831,95% 可信区间(95% CI)为 0.778 ~ 0.884;NT-proBNP 的 AUC 为 0.876,95% CI 为 0.827 ~ 0.925,二者相近。根据敏感度与特异度之和最大值确定 NT-proBNP 诊断终点事件的临界值为 1 250 ng/L。

表 1 不同预后两组重症监护病房危重患者基本资料及临床资料比较

组别	例数 (例)	男性 〔例(%)〕	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II [分, $M(Q_1, Q_3)$]	Cr [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_1, Q_3)$]	CH(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	WBC($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	PLT($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)
死亡组	106	42(39.6)	72.52 \pm 6.31	19(14, 27)	252(90, 410)	4.17 \pm 0.72	1.76 \pm 1.02	8.53 \pm 3.16	218.34 \pm 56.12	126.4 \pm 23.3
存活组	374	168(44.9)	61.74 \pm 7.09	14(10, 17)	146(50, 350)	3.92 \pm 0.96	1.54 \pm 1.08	6.87 \pm 3.09	236.21 \pm 58.24	134.3 \pm 27.2
检验值		$\chi^2=0.942$	$t=2.540$	$Z=16.542$	$Z=17.813$	$t=0.466$	$t=0.331$	$t=0.840$	$t=-0.494$	$t=-0.493$
P值		0.332	0.035	<0.001	<0.001	0.654	0.749	0.425	0.635	0.635

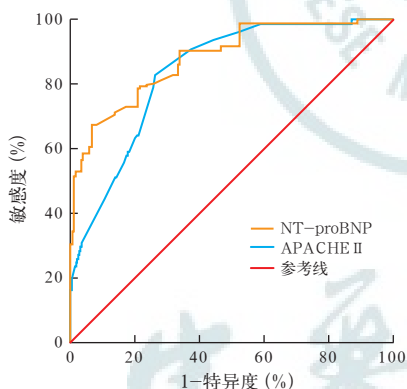
组别	例数 (例)	NT-proBNP 〔ng/L, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	高血压史 〔例(%)〕	糖尿病史 〔例(%)〕	感染 〔例(%)〕	COPD 〔例(%)〕	NYHA ≥ 3 级 〔例(%)〕	脑血管病 〔例(%)〕	肝衰竭 〔例(%)〕	肿瘤 〔例(%)〕	消化道出血 〔例(%)〕
死亡组	106	1 750(140, 4 700)	25(23.6)	17(16.0)	39(36.8)	33(31.1)	6(5.7)	5(4.7)	5(4.7)	8(7.5)	9(8.5)
存活组	374	342(120, 2 100)	72(19.3)	50(13.4)	43(11.5)	91(24.3)	15(4.0)	11(2.9)	13(3.5)	15(4.0)	24(6.4)
检验值		$Z=22.357$	$\chi^2=0.962$	$\chi^2=0.490$	$\chi^2=37.307$	$\chi^2=1.994$	$\chi^2=0.537$	$\chi^2=0.808$	$\chi^2=0.352$	$\chi^2=2.264$	$\chi^2=0.555$
P值		<0.001	0.327	0.484	<0.001	0.158	0.464	0.369	0.553	0.132	0.456

注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, Cr 为肌酐, CH 为胆固醇, TG 为甘油三酯, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, Hb 为血红蛋白, NT-proBNP 为 N 末端 B 型钠尿肽, COPD 为慢性阻塞性肺疾病, NYHA 为心功能分级

表 2 评价重症监护病房危重患者预后的 Cox 多因素分析

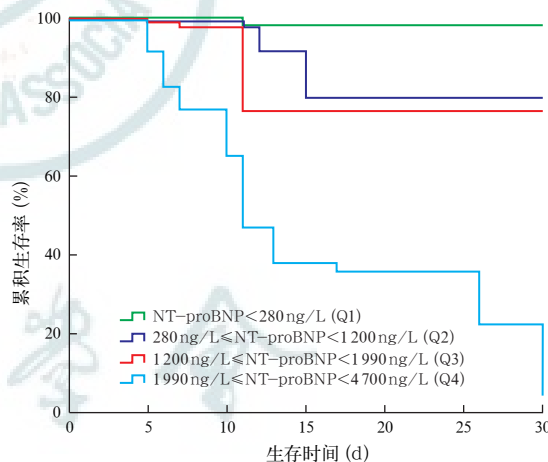
指标	β 值	s_e 值	χ^2 值	P 值	RR 值	95% CI
NT-proBNP < 280 ng/L (为参照)			20.374	<0.001		
280 ng/L \leq NT-proBNP < 1 200 ng/L	0.117	0.084	0.324	0.581	1.124	0.536 ~ 3.861
1 200 ng/L \leq NT-proBNP < 1 990 ng/L	1.288	0.386	5.736	0.017	3.624	1.258 ~ 10.138
1 990 ng/L \leq NT-proBNP < 4 700 ng/L	1.621	0.427	10.478	0.002	5.059	3.202 ~ 9.993
APACHE II 评分 > 20 分	1.094	0.375	8.629	0.006	2.987	1.345 ~ 5.823

注: NT-proBNP 为 N 末端 B 型钠尿肽, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, RR 为相对危险度, 95% CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项



注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, NT-proBNP 为 N 末端 B 型钠尿肽, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 APACHE II 评分和 NT-proBNP 水平判断重症监护病房危重患者预后的 ROC 曲线



注: NT-proBNP 为 N 末端 B 型钠尿肽

图 2 不同 NT-proBNP 水平重症监护病房危重患者的生存曲线

2.4 生存曲线分析(图 2): 对不同 NT-proBNP 水平患者进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析, Log-rank 检验结果显示, 与 Q1 组比较, Q2、Q3、Q4 组患者累积生存率均降低(26.5%、25.4%、16.2%比 29.6%), 以 Q4 组降低最为显著($\chi^2=122.920, P<0.05$)。

3 讨论

BNP 的分泌主要因左心室压力过高、心室功能异常所致。Klouche 等^[10]对严重感染及感染性休克患

者进行回顾性分析发现, 死亡组血清 BNP 水平显著高于存活组, 同时伴有严重的心室收缩功能异常, 而两组血清肌钙蛋白 I(cTnI) 水平差异却无统计学意义, 表明严重感染患者 BNP 显著升高提示心功能损伤严重, 且较 cTnI 更敏感。近年来发现, 许多非心源性疾病如急性呼吸衰竭、急性肾损伤、脑血管病、脓毒症、肿瘤等, BNP 也显著升高^[11-16]。本研究的病例包括各种类型病因, 所有这些病因都会引起心功能

异常,最终导致心室壁肌细胞释放 NT-proBNP,可使血液中 NT-proBNP 病理性增高。国外研究显示,血中 BNP 升高还与炎症介质、内毒素水平、低氧血症等有关,无论引起 BNP 升高的直接因素还是间接因素,都可以增加危重患者的病死率,BNP 可作为评价重症患者预后的指标^[17-22]。

本研究中单因素分析显示,年龄、肌酐、感染、APACHE II 评分及血清 NT-proBNP 水平均与入院 30 d 预后具有相关性。Cox 多因素回归分析结果显示,NT-proBNP 在 1 200 ~ 4 700 ng/L 和 APACHE II 评分 >20 分为预测预后的独立危险因素。有研究显示,APACHE II 评分可较好地评价脓毒症和呼吸衰竭患者的预后^[23-24];本研究中 APACHE II 评分亦可较好地评价 ICU 危重患者的预后。但该评分涉及的观察指标过于繁多,并需通过繁琐的计算得出,对于要做出快速判断的急诊医生来说并不适用。本研究对血清 NT-proBNP 及 APACHE II 评分预测预后的能力进行比较后,结果发现二者的 AUC 相似,分别为 0.876、0.831;同时 NT-proBNP 预测患者 30 d 死亡的临界值为 1 250 ng/L,与国外报道的结果^[25]一致。另外,将所有患者 NT-proBNP 按照四分位法分为 4 组,进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析,log-rank 检验结果显示 Q2、Q3、Q4 组患者累积生存率较 Q1 组有所降低,且以 Q4 组降低最为显著。由此可见,NT-proBNP 可以其简单、快速、高效、准确的特性代替 APACHE II 评分。通过检测血中 NT-proBNP 水平即可初步了解 ICU 危重患者的病情,为临床早期器官支持治疗提供了依据,对提高危重病患者抢救成功率具有重要意义。

参考文献

- [1] 马承泰,蒋艳霞,杜文杰,等.急性心肌梗死患者血浆脑钠肽、超敏 C-反应蛋白和左室射血分数的相关性分析[J].中国危重病急救医学,2012,24(4):247-248.
- [2] McLean AS, Tang B, Nalos M, et al. Increased B-type natriuretic peptide (BNP) level is a strong predictor for cardiac dysfunction in intensive care unit patients [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2003, 31(1): 21-27.
- [3] Jelic D, Lee JW, Jelic D, et al. Utility of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in evaluation of respiratory failure in critically ill patients[J]. *Chest*, 2005, 128(1): 288-295.
- [4] 谢培怡,李晓玲,许琳,等.益气活血利水法对心力衰竭患者脑钠肽及超敏 C-反应蛋白的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(5):280-283.
- [5] 杨红辉,周妍.有创和无创正压通气对 COPD 急性加重并严重呼吸衰竭患者血浆脑钠肽含量的影响[J].南方医科大学学报,2010,30(10):2377-2379.
- [6] 杨春莉,裴宇容,周芳,等.血清 N 端前体脑钠肽在心血管病患者的表达及其临床意义[J].南方医科大学学报,2008,28(5): 866-869.
- [7] 任众环,王金良.B 型脑钠肽在诊治充血性心力衰竭中的价值[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10(5):319-321.
- [8] 许强宏,严静,龚仕金,等.血浆 BNP 水平在老年 COPD 患者呼吸机脱机中的评估[J].心脑血管病防治,2011,11(4): 267-269.
- [9] 方明,胡北,李辉,等.N 端脑钠素前体对机械通气撤机结局的预测意义[J].中国危重病急救医学,2010,22(8):482-485.
- [10] Klouche K, Pommet S, Amigues L, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide and Troponin Levels in Severe Sepsis and Septic Shock: Relationships With Systolic Myocardial Dysfunction and Intensive Care Unit Mortality [J/OL]. *J Intensive Care Med*, 2013 [2013-01-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23753226>. [published online ahead of print January 1, 2013].
- [11] Withaut R. Science review: natriuretic peptides in critical illness [J]. *Crit Care*, 2004, 8(5): 342-349.
- [12] 刘健,王洪霞,门昆.血清 N 末端脑钠肽前体水平与脓毒症预后的关系[J].中国危重病急救医学,2012,24(11):662-664.
- [13] 黄志俭,柯明耀,康丽娟,等.B 型脑钠肽对脓毒症风险分层及预后判断的初探[J].中国危重病急救医学,2011,23(8): 495-496.
- [14] 沈珏,顾葆春,苏磊,等.B 型脑钠肽评估肿瘤重症患者预后的临床价值研究[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(2): 79-82.
- [15] de Cal M, Haapio M, Cruz DN, et al. B-type natriuretic Peptide in the critically ill with acute kidney injury [J]. *Int J Nephrol*, 2011, 2011: 951629.
- [16] Noveanu M, Breidhardt T, Reichlin T, et al. Effect of oral β -blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL- II -ICU study [J]. *Crit Care*, 2010, 14(6):R198.
- [17] Tomaru Ki K, Arai M, Yokoyama T, et al. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(6):649-659.
- [18] Harada E, Nakagawa O, Yoshimura M, et al. Effect of interleukin-1 beta on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31(11):1997-2006.
- [19] Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment [J]. *BMJ*, 2003, 326 (7383): 262-266.
- [20] Herrmann Z, Uhl W, Steinberg HW, et al. The influence of renal function on NT-proBNP levels in various disease groups [J]. *Clin Lab*, 2003, 49(11-12):649-656.
- [21] Giuffrida R, Bellomo M, Polizzi G, et al. Ischemia-induced changes in the immunoreactivity for endothelin and other vasoactive peptides in the brain of the Mongolian gerbil [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 20 Suppl 12:S41-44.
- [22] Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, et al. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion [J]. *Circulation*, 2004, 109(23):2872-2877.
- [23] 张强,赵良,许永华,等.急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分及凝血指标对老年脓毒症患者预后的评估作用[J].中国危重病急救医学,2008,20(8):493-494.
- [24] 郭超,解立新,冯丹.不同预后评分在老年呼吸衰竭患者中的应用[J].中国危重病急救医学,2011,23(4):196-199.
- [25] De Geer L, Fredrikson M, Oscarsson A. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of outcome in patients admitted to intensive care. A prospective observational study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2012, 29(6):275-279.

(收稿日期:2014-02-27)

(本文编辑:李银平)