

B 型钠尿肽及前体预测脓毒症预后的研究进展

梅峰^{1,2} 孙树印¹

(1. 山东省医学科学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272000;

2. 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250022)

【摘要】 脓毒症或脓毒性休克在临床上通常是病死率高、预后差的严重疾病, 由于炎症反应导致组织损伤以及器官功能障碍, 甚至死亡, 所以早期评估脓毒症患者的严重程度并及时进行干预对降低其病死率至关重要。目前 B 型钠尿肽(BNP)和 N 末端 BNP 前体(NT-proBNP)已广泛用于对心力衰竭、心肌梗死等疾病预后、危险度分级的判断。充分了解 BNP 和 NT-proBNP 对预测严重脓毒症或脓毒性休克患者预后的价值具有重要作用, 尤其对脓毒性休克患者的预后评估有一定的临床价值。本研究对 BNP 和 NT-proBNP 预测脓毒症预后作用研究进行全面回顾, 为早期治疗脓毒症患者提供指导。

【关键词】 B 型钠尿肽; N 末端 B 型钠尿肽前体; 脓毒症; 心功能不全

脓毒症及脓毒性休克是以感染导致全身炎症反应和器官功能损害为特征的复杂临床综合征, 其发病率和病死率均很高, 已成为全球关注的严重问题。最近研究数据表明, 在美国, 脓毒性休克的病死率高达近 50%, 年度医疗成本达 140 亿美元^[1]。评估脓毒症患者的病情严重程度并进行早期干预对降低病死率至关重要。目前的研究表明, 降钙素原(PCT)和 C-反应蛋白(CRP)等许多指标均可用于评估脓毒症患者的病情严重程度及其预后^[2]。B 型钠尿肽(BNP)和 N 末端 BNP 前体(NT-proBNP)作为脓毒症严重程度和预后的评估指标也一直在进行研究。现对 BNP 和 NT-proBNP 在脓毒症的作用进行综述。

1 BNP 和 NT-proBNP

1.1 BNP 的合成与分泌: 在人类 BNP 由 32 个氨基酸组成, 主要在心室冠状窦中合成和分泌^[3-4], BNP 还可被肾上腺髓质合成和分泌。在原发性醛固酮增多症患者中, 肾上腺的 BNP 合成和分泌增加, BNP mRNA 表达也增加^[5-6]。当心肌细胞受到刺激时, 在活化酶的作用下裂解为 BNP 和 NT-proBNP, 并主要以 BNP 发挥生物学作用^[7-9]。研究表明, BNP 基因表达可以由压力、缺血、机械张力、细胞因子[包括肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)和内皮素(ET)]等许多因素刺激; 此外, 心力衰竭(心衰)、肺栓塞、急性或慢性肺心病、肾功能衰竭、贫血、甲状腺机能亢进(甲亢)、脓毒症也会增加 BNP 和 NT-proBNP 的合成和分泌^[10-18]。

1.2 BNP 的生物学作用: BNP 受体有 3 种, 分别为 A 型利钠因子受体(NPRA), B 型利钠因子受体(NPRB)和 C 型利钠因子受体(NPRC), 其分布的靶器官包括肾脏、心脏、血管、肾上腺和中枢神经系统等。BNP 主要与 NPRA 和 NPRB 相结合, 激活鸟苷酸环化酶, 使细胞内第二信使环磷酸鸟苷(cGMP)升高, 进而激活蛋白激酶, 产生多种生物效应; NPRC 则主要参与 BNP 的清除过程。磷酸化和脱磷酸作用

可调节利尿因子受体(NPR)的活性, 当 NPR 磷酸化时, 对配体的敏感性增加, NPR 脱磷酸时则对配体敏感性降低^[19-23]。

BNP 的生理功能包括抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经的过度反应、参与调节血压和血容量以及水电解质平衡, 扩张冠状动脉(冠脉)血管, 抑制冠脉痉挛, 同时抑制纤溶酶原激活物抑制因子 1(PAI-1)的表达, 从而预防血栓形成^[21-22, 24]。最新报道显示, BNP 还有调节巨噬细胞产生炎症因子的作用^[25]。

1.3 BNP 和 NT-proBNP 的半衰期和测定: BNP 从机体循环中通过两种机制进行清除, 一种是受体介导的内吞作用和溶酶体降解途径, 另一种是神经内肽酶的降解作用。BNP 的半衰期是 20 min, 而 NT-proBNP 的半衰期可达 60~120 min, 这是由于活性多肽的半衰期较无活性的 N-末端肽段短, 因此, 检测 NT-proBNP 对预测脓毒症预后将更有意义^[23, 26-27]。

在欧洲和美国, BNP 和 NT-proBNP 的测定方法主要有两种, 一种是电化学发光法, NT-proBNP 测试结果只需 18 min; 另一种是快速免疫荧光法, 15 min 可得到结果, 可用于不同条件下需要快速得到结果的各个部门。BNP 的正常参考值范围是 0.5~30.0 ng/L。当 BNP >100 ng/L 时, 患者(>55 岁)可诊断为慢性心衰(CHF)。NT-proBNP 的正常参考值范围是 68~112 ng/L。

2 BNP 和 NT-proBNP 对脓毒症预后的预测作用

许多研究表明, BNP 和 NT-proBNP 可预测急性心肌梗死(AMI)和心衰的预后。传统上一直使用 PCT 和 CRP 来评估脓毒症, 而 BNP 和 NT-proBNP 近年来才受到更多关注^[2, 16, 28]。

2.1 脓毒症的 BNP 和 NT-proBNP 水平: 许多研究表明, 脓毒性休克患者的 BNP 和 NT-proBNP 水平升高, 尤其是伴心脏收缩功能不全者。一项对 93 例脓毒性休克患者进行的前瞻性研究以左心射血分数(LVEF)0.50 为界限将患者划分为正常组和对照组, 结果表明 5 d 内的 BNP 水平升高可作为评估患者不良后果风险增高的一个预后指标, 同时也可作为脓毒症引发心衰的一个可靠指标^[29]。另有研究将 96 例脓毒症新生儿分为心肌损害组和非心肌损害组, 测定 2、5、10 d

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.032

基金项目: 山东省济宁市科技发展(医学)计划项目(2010-2011); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2013Ws0054)

通讯作者: 孙树印, Email: 13615372866@163.com

的 BNP 和 NT-proBNP 水平,并与肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌钙蛋白 I(cTnI)比较,结果发现,合并心肌损害患儿的血浆 BNP 和 NT-proBNP 水平明显增加,尤其是早产儿^[30]。Rudiger 等^[16]研究发现,脓毒症和脓毒性休克伴充血性心衰患者的 BNP 水平升高。这些研究表明,BNP 和 NT-proBNP 水平升高与继发于脓毒症的炎症或心肌损害有关。但近年 Papanikolaou 等^[31]研究表明,是危重疾病的严重程度而不是脓毒性心肌病可能是严重脓症患者 BNP 升高的主要决定因素,但还需要一步研究加以证实。

2.2 导致脓症患者 BNP 和 NT-proBNP 水平升高的可能机制:目前研究表明,原发性心功能不全和全身炎症反应是脓症患者 BNP 和 NT-proBNP 水平升高的主要原因,BNP 和 NT-proBNP 水平升高是由继发于脓毒症的心功能不全,这个观点已被广泛接受^[32-33]。

除了心功能不全外,外周循环的 BNP 升高还与全身炎症反应有关。在无心功能不全的脓症患者中,血 BNP 水平增高与 CRP 呈正相关,而与心室功能障碍的相关性较小,这表明 BNP 水平升高与炎症反应有关^[34-35]。大量炎症细胞因子和内毒素的释放可导致 BNP 水平升高。炎症细胞因子不仅直接导致心脏毒性,而且参与 BNP 的基因表达。一项体外研究表明,内毒素刺激可使 BNP 的基因表达增加 1 h,内毒素通过 CD14、Rac1、p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38 MAPK)和 GATA 信号通路使 BNP 基因表达增加;BNP 水平升高部分受到 Rac1-p38 MAPK 通道上游 CD14 表达增加调节^[36]。另外,促炎细胞因子可增加心肌细胞分泌 BNP。体外实验发现,IL-1 通过转录和翻译水平可增加心肌细胞的 BNP 分泌^[37-38]。炎症反应可诱导 BNP 分泌增加和减少 BNP 降解,导致脓毒症或脓毒性休克 BNP 水平增加。脓毒症时 BNP 和 NT-proBNP 升高的机制还有待进一步研究。

2.3 BNP 和 NT-proBNP 对脓毒症的诊断作用:近年来,BNP 和 NT-proBNP 已用于预测严重脓毒症或脓毒性休克患者的预后。Rivers 等^[39]观察 252 例严重脓毒症或脓毒性休克患者入院时和入院后 0、3、6、12、24、36、48、60、72 h 的 BNP 水平,发现入院时和 24 h 分别有 42% 和 69% 患者 BNP 升高(BNP > 100 ng/L),24 h 内 BNP > 210 ng/L 是死亡增加的最有意义的独立指标(敏感度为 79% 和特异度为 59%)。Kandil 等^[40]观察了非充血性心衰脓毒症患者的 BNP 水平与脓毒症严重性的关系,随访 21 d,在诊断脓毒症、患者好转或恶化时检测 BNP 水平,结果显示脓毒性休克患者入院时 BNP 水平明显高于其他两组($P < 0.05$),且血浆 BNP 水平与序贯器官衰竭评分(SOFA)呈正相关($r = 0.74$, $P < 0.05$),也与预后呈正相关。Ueda 等^[41]的研究显示,严重脓毒症和脓毒性休克患者入院后 2 d 的 BNP 水平(987 ng/L)明显高于健康对照组(7 μg/L,敏感度为 92%,特异度为 80%)。因此,BNP 水平监测可能对高危患者的早期诊断和治疗以及预后预测有很大帮助。

Hoffmann 等^[42]检测了 57 例严重脓症患者 NT-proBNP 水平,发现血浆 NT-proBNP 水平升高,当 NT-proBNP > 11 839.8 ng/L 时,病死率增加 3.9 倍。因此,NT-proBNP 可

作为判断脓毒症严重性的一个指标。还有研究者报道在无心脏疾病的严重患者中,血浆 NT-proBNP 随脓毒症严重增加而升高,死亡者血浆 NT-proBNP 水平比存活者高^[43-44],因此,血浆 NT-proBNP 水平可以独立预测危重患者预后。陈炜等^[45]对 102 例脓毒性休克患者进行了前瞻性研究,记录其入院后 1、3、5 d 的血浆 NT-proBNP 水平,并与急性生理与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)和 SOFA 评分进行相关分析,结果显示,血浆 NT-proBNP 水平对感染性休克患者诱发心肌损伤的预后评估和严重程度有重要意义,血浆 NT-proBNP 水平是导致死亡和脓毒性心肌损伤的独立的预后标志物。Varpula 等^[46]报道在重症加强治疗病房(ICU)3 d 的 NT-proBNP 水平是严重脓毒症死亡的一个独立预测因素。也有报道感染性休克患儿的初始 NT-proBNP 高水平与死亡有关^[47]。因此,血浆 NT-proBNP 水平是脓症患者死亡的预测指标。

Perman 等^[48]对 825 例脓毒症或疑似脓症患者进行了一项多中心前瞻性研究,结果显示 BNP 升高与严重不良预后有关,而诊断的可靠性还比较有限。另外,有报道显示,当非充血性心衰患者发生脓毒性休克或急性肾损伤时,胸腔积液 NT-proBNP 浓度很高^[49]。

3 结论

总之,BNP 和 NT-proBNP 水平升高与心血管系统功能不全和全身炎症反应有关,其水平可以作为脓毒症继发心功能不全患者的一个指标,也可以作为脓症患者预后不良的一个预测指标。但仍需要通过大样本的临床研究和分子层面研究加以验证。

参考文献

- [1] Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis [J]. *Virulence*, 2014, 5(1): 4-11.
- [2] Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 547818.
- [3] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain [J]. *Nature*, 1988, 332(6159): 78-81.
- [4] Piechota M, Barylski M, Hannan S, et al. Natriuretic peptides in septic patients [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(30): 4020-4031.
- [5] Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, et al. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(5): 1476-1482.
- [6] Hu W, Zhou PH, Zhang XB, et al. Pathophysiological functions of adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with primary aldosteronism [J]. *Endocrine*, 2015, 48(2): 661-668.
- [7] Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides [J]. *J Intern Med*, 1994, 235(6): 561-576.
- [8] Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure [J]. *Circulation*, 1994, 90(1): 195-203.
- [9] Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide—where are we now? [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(11): 1507-1514.
- [10] Bal L, Thierry S, Brocas E, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-proBNP for heart failure diagnosis in shock or acute respiratory distress [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006, 50

- (3): 340-347.
- [11] Dhar S, Pressman GS, Subramanian S, et al. Natriuretic peptides and heart failure in the patient with chronic kidney disease: a review of current evidence [J]. *Postgrad Med J*, 2009, 85 (1004): 299-302.
- [12] Mohammed AA, Januzzi JL. Natriuretic peptide guided heart failure management [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2009, 4 (2): 87-94.
- [13] Luchner A, Hengstenberg C, Löwel H, et al. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP [J]. *Hypertension*, 2005, 46 (1): 118-123.
- [14] Le JTH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (2): 171-180.
- [15] Palazzuoli A, Antonelli G, Quatrini I, et al. Natriuretic peptides in heart failure: where we are, where we are going [J]. *Intern Emerg Med*, 2011, 6 (1): 63-68.
- [16] Rudiger A, Gasser S, Fischler M, et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (8): 2140-2144.
- [17] Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, et al. Biology of the natriuretic peptides [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101 (3A): 3-8.
- [18] Omland T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (1 Suppl): S17-27.
- [19] Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions [J]. *Endocr Rev*, 2006, 27 (1): 47-72.
- [20] Jerczyńska, Pawłowska. Natriuretic peptides—their receptors and role in cardiovascular system [J]. *Postepy Biochem*, 2008, 54 (1): 35-42.
- [21] Potter LR, Yoder AR, Flora DR, et al. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, (191): 341-366.
- [22] Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69 (2): 318-328.
- [23] Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation [J]. *FEBS J*, 2011, 278 (11): 1808-1817.
- [24] Saito Y, Nakao K, Itoh H, et al. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 158 (2): 360-368.
- [25] Chiurchiù V, Izzi V, D'Aquilio F, et al. Brain Natriuretic Peptide (BNP) regulates the production of inflammatory mediators in human THP-1 macrophages [J]. *Regul Pept*, 2008, 148 (1-3): 26-32.
- [26] Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited [J]. *Clin Chem*, 2004, 50 (9): 1503-1510.
- [27] Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP [J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6 (3): 257-260.
- [28] Pavon A, Binquet C, Kara F, et al. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (11): 2600-2609.
- [29] Post F, Weilemann LS, Messow CM, et al. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (11): 3030-3037.
- [30] 董湘玉, 惠迎春, 沈阳. 脑钠肽及氮端脑钠肽对新生儿败血症心肌损伤的诊断价值 [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47 (6): 462-465.
- [31] Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, et al. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (3): R94.
- [32] Turner KL, Moore LJ, Todd SR, et al. Identification of cardiac dysfunction in sepsis with B-type natriuretic peptide [J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 213 (1): 139-146; discussion 146-147.
- [33] Kragelund C, Grønning B, Køber L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (7): 666-675.
- [34] Shor R, Rozenman Y, Bolshinsky A, et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction [J]. *Eur J Intern Med*, 2006, 17 (8): 536-540.
- [35] Rudiger A, Fischler M, Harpes P, et al. In critically ill patients, B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP levels correlate with C-reactive protein values and leukocyte counts [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 126 (1): 28-31.
- [36] Tomaru KK, 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.
- [37] Ogawa T, de Bold AJ. Brain natriuretic peptide production and secretion in inflammation [J]. *J Transplant*, 2012, 2012: 962347.
- [38] Vesely DL, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides gene expression and secretion in inflammation [J]. *J Investig Med*, 2009, 57 (1): 29-32.
- [39] Rivers EP, McCord J, Otero R, et al. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock [J]. *J Intensive Care Med*, 2007, 22 (6): 363-373.
- [40] Kandil E, Burack J, Sawas A, et al. B-type natriuretic peptide: a biomarker for the diagnosis and risk stratification of patients with septic shock [J]. *Arch Surg*, 2008, 143 (3): 242-246.
- [41] Ueda S, Nishio K, Akai Y, et al. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock [J]. *Shock*, 2006, 26 (2): 134-139.
- [42] Hoffmann U, Brueckmann M. A new language of natriuretic peptides in sepsis? [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (9): 2686-2687.
- [43] Kotanidou A, Karsaliakos P, Tzanela M, et al. Prognostic importance of increased plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in a large noncardiac, general intensive care unit population [J]. *Shock*, 2009, 31 (4): 342-347.
- [44] 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.
- [45] 陈炜, 赵磊, 刘平等. 血浆 N 末端 B 型钠尿肽前体对脓毒性休克心肌抑制患者严重程度及预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (1): 40-44.
- [46] Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, et al. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (5): 1277-1283.
- [47] Samransamruajkit R, Uppala R, Pongsanon K, et al. Clinical outcomes after utilizing surviving sepsis campaign in children with septic shock and prognostic value of initial plasma NT-proBNP [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2014, 18 (2): 70-76.
- [48] Perman SM, Chang AM, Hollander JE, et al. Relationship between B-type natriuretic peptide and adverse outcome in patients with clinical evidence of sepsis presenting to the emergency department [J]. *Acad Emerg Med*, 2011, 18 (2): 219-222.
- [49] Yeh JH, Huang CT, Liu CH, et al. Cautious application of pleural N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in diagnosis of congestive heart failure pleural effusions among critically ill patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e115301.

(收稿日期: 2015-01-27)

(本文编辑: 邸美仙 李银平)