

B 型钠尿肽评估肿瘤重症患者预后的临床价值研究

沈珏¹, 顾葆春¹, 苏磊², 赵擎宇¹

(1. 华南肿瘤学国家重点实验室, 中山大学肿瘤防治中心重症医学科, 广东 广州 510060;

2. 广州军区广州总医院重症医学科, 广东 广州 510010)

【摘要】目的 探讨 B 型钠尿肽 (BNP) 水平对肿瘤重症患者预后评估的价值。**方法** 前瞻性观察 2011 年 10 月至 2012 年 6 月中山大学肿瘤防治中心重症医学科收治的肿瘤重症患者在进入重症监护病房 (ICU) 24 h 内的急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评分 (SOFA)、血浆 BNP 水平;以 28 d 为观察终点,将患者分为存活组和死亡组,比较各指标的差异。**结果** 107 例患者纳入分析,25 例在观察期死亡,病死率为 23.4%;患者的 BNP 水平与 APACHE II 评分 ($r=0.448$, $P<0.01$)、SOFA 评分 ($r=0.379$, $P<0.01$) 均呈明显正相关。存活组和死亡组性别、年龄、有创通气、既往史、心率 (HR)、白细胞计数 (WBC) 比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。存活组肌酐 (SCr)、BNP 水平、APACHE II 评分和 SOFA 评分分别是 61.1 ($21.7 \sim 715.0$) $\mu\text{mol/L}$ 、 147.83 ($5.95 \sim 5000.00$) ng/L 、 14 ($4 \sim 36$) 分和 4 ($2 \sim 14$) 分,均低于死亡组的 93.7 ($38.5 \sim 1108.0$) $\mu\text{mol/L}$ 、 304.37 ($38.17 \sim 4526.72$) ng/L 、 27 ($5 \sim 42$) 分和 11 ($2 \sim 18$) 分,差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。而平均动脉压 [MAP: (104.0 ± 26.8) mm Hg , $1 \text{ mm Hg}=0.133 \text{ kPa}$]、血红蛋白 [Hb: (110.5 ± 23.2) g/L] 明显高于死亡组 [(74.2 ± 34.1) mm Hg , (91.7 ± 22.7) g/L , 均 $P<0.01$]。住 ICU 时间 (d) 明显长于死亡组 [6 ($1 \sim 123$) 比 3 ($1 \sim 31$), $P<0.05$]。通过比较受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 下面积 (AUC) 发现,在区分患者死亡与存活能力方面,BNP 与 APACHE II、SOFA 评分系统差异均无统计学意义 ($r_1=3.42$, $P_1=0.064$; $r_2=3.20$, $P_2=0.076$)。Cox 比例风险回归分析表明,APACHE II 评分和 SOFA 评分是预测患者 28 d 病死率的独立危险因素 [相对危险度 (RR_1) = 8.39 , $P_1<0.001$; $RR_2=11.64$, $P_2<0.001$], 而 BNP 不是 ($RR=1.19$, $P=0.276$)。**结论** BNP 水平可作为评估肿瘤重症患者近期预后的一个重要指标,但尚不能作为预测 28 d 生存状态的独立危险因素。

【关键词】 B 型钠尿肽; 重症; 肿瘤患者; 预后

Clinical significance of B-type natriuretic peptide in predicting outcomes of critically ill cancer patients SHEN Jue*, GU Bao-chun, SU Lei, ZHAO Qing-yu. *State Key Lab. of Oncology in Southern China, Critical Care Medicine of Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, Guangdong, China
Corresponding author: ZHAO Qing-yu, Email: zhaoqy@sysucc.org.cn

【Abstract】Objective To explore the prognostic value of B-type natriuretic peptide (BNP) level in critically ill cancer patients. **Methods** A prospective study was carried out, in which the clinical data of critically ill cancer patients in critical care medicine from October 2011 to June 2012 in Sun Yat-sen University Cancer Center were collected. The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score and plasma BNP level were measured within 24 hours after admission. The patients were divided into survival group and non-survival group according to their survival status within 28 days, then clinical data were compared between the two groups. **Results** One hundred and seven patients were enrolled, 25 patients died during the observation period and the mortality was 23.4%. There were positive correlations between BNP level and APACHE II score ($r=0.448$, $P<0.01$), SOFA score ($r=0.379$, $P<0.01$) respectively. There were no statistical differences in sex, age, cases of mechanical ventilation application, past medical history, heart rate (HR) and white blood cell count (WBC) between two groups (all $P>0.05$). The serum creatinine (SCr), BNP level, APACHE II score and SOFA score in survival group were lower than those in non-survival group [61.1 ($21.7 \sim 715.0$) $\mu\text{mol/L}$ vs. 93.7 ($38.5 \sim 1108.0$) $\mu\text{mol/L}$, 147.83 ($5.95 \sim 5000.00$) ng/L vs. 304.37 ($38.17 \sim 4526.72$) ng/L , 14 ($4 \sim 36$) vs. 27 ($5 \sim 42$), 4 ($2 \sim 14$) vs. 11 ($2 \sim 18$), all $P<0.05$]. The mean arterial pressure (MAP), hemoglobin (Hb) in survival group were significantly higher than those in non-survival group [MAP (mm Hg , $1 \text{ mm Hg}=0.133 \text{ kPa}$): 104.0 ± 26.8 vs. 74.2 ± 34.1 , Hb (g/L): 110.5 ± 23.2 vs. 91.7 ± 22.7 , both $P<0.01$]. The intensive care unit (ICU) stay (day) in survival group was significantly longer than that in non-survival group [6 ($1 \sim 123$) vs. 3 ($1 \sim 31$), $P<0.05$]. From the comparisons between the areas under curve (AUC) in the graph of the receiver operating characteristic curves (ROC curves), it was shown that BNP did have the same ability as that of APACHE II score and SOFA score in discriminating survivors and non-survivors ($r_1=3.42$, $P_1=0.064$; $r_2=3.20$, $P_2=0.076$). Cox proportional hazards regression analysis indicated that APACHE II score and SOFA score both could be the independent risk factors to predict the 28-day mortality [relative risk (RR_1) = 8.39 , $P_1<0.001$; $RR_2=11.64$, $P_2<0.001$], while BNP level was not ($RR=1.19$, $P=0.276$). **Conclusion** BNP can be an important prognostic

indicator of short-term outcome, but not an independent risk factor to predict the survival status of critically ill cancer patients in 28 days of observation.

【Key words】 B-type natriuretic peptide; Critically ill; Cancer patient; Prognosis

B 型钠尿肽 (BNP) 是主要由心室肌细胞分泌的一种多肽, 心室压力增高可促进 BNP 分泌, 在判断心力衰竭 (心衰) 及其严重程度和评估慢性肺部疾病患者预后方面, BNP 的作用已被证实^[1-3]。研究还发现, 在各种缺血缺氧情况下 BNP 也会明显升高^[4-5]。本研究旨在评估血浆 BNP 水平与肿瘤重症患者近期预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 采用前瞻性研究方法, 选择 2011 年 10 月至 2012 年 6 月入住本肿瘤防治中心重症医学科的重症患者。剔除年龄 < 18 岁、住重症监护病房 (ICU) 时间 < 4 h、术后常规监护、肿瘤终末期以及患颅脑疾病的患者。

本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准, 所有治疗均取得患者或家属知情同意。

1.2 研究方法: 进入 ICU 后取 3 ml 静脉血, 用化学发光定量分析法检测血浆 BNP 水平, 检测上限为 5000 ng/L。读数 > 5000 ng/L 时结果记为 5000 ng/L。记录患者的一般资料、入 ICU 后第一个 24 h 内急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分和序贯器官衰竭评分 (SOFA) 的最差值, 记录患者 28 d 内的生存状态和临床指标, 将其分为存活组和死亡组, 比较两组上述指标的差异。

1.3 统计学处理: 采用 SPSS 16.0 统计软件。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 *t* 检验比较两组数据; 呈偏态分布的资料用中位数 [*M* (范围)] 描述, 用 Wilcoxon 秩和检验比较两组数据。用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 评价 BNP、APACHE II 评分和 SOFA 评分预测 ICU 患者

预后的能力, 并比较 ROC 曲线下面积 (AUC) 的差异; 生存分析采用 Kaplan-Meier 法并进行 Log-rank 检验; 多因素分析通过 Cox 比例风险回归分析进行研究; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 所有观察病例构成及分组 (表 1): 符合入组条件者共 109 例, 排除患有颅脑疾病和入住 ICU 后 3 h 死亡的患者各 1 例, 共 107 例纳入分析, 包括呼吸系统疾病 52 例 (48.6%), 心脏疾病 28 例 (26.2%), 休克 8 例 (7.5%), 急性肺栓塞待排除 6 例 (5.6%), 消化系统疾病 3 例 (2.8%), 肾功能不全 3 例 (2.8%), 其他疾病 7 例 (6.5%)。28 d 病死率 23.4% (25 例)。存活组和死亡组患者的性别、年龄、有创通气例数、既往史、心率 (HR)、白细胞计数 (WBC) 等比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 具有可比性。存活组动脉血 pH 值、平均动脉压 (MAP)、血红蛋白 (Hb) 水平均较对照组明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 住 ICU 时间明显长于死亡组, 而肌酐 (Scr)、BNP 水平、APACHE II 评分和 SOFA 评分均明显低于死亡组 (均 $P < 0.05$)。

2.2 相关性分析: 对 107 例肿瘤重症患者 BNP 与 APACHE II 评分和 SOFA 评分的相关性分析显示, 随着血浆 BNP 水平升高, APACHE II 评分和 SOFA 评分相应增加, BNP 水平与两种评分均呈明显正相关 ($r_1 = 0.448$, $P_1 < 0.01$; $r_2 = 0.379$, $P_2 < 0.01$)。

2.3 用 ROC 曲线分析评价 BNP 水平、APACHE II 评分以及 SOFA 评分区分患者存活和死亡的能力 (表 2; 图 1): 通过比较受试者 AUC 发现, 在区分患者死亡与生存能力方面, BNP 和两种评分比较差

表 1 所有患者的相关临床资料及存活组和死亡组各指标的比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	有创通气 (例)		既往史 (例)		住 ICU 时间 [d, <i>M</i> (范围)]	HR (次/min, $\bar{x} \pm s$)	动脉血 pH 值 ($\bar{x} \pm s$)	MAP (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		是	否	高血压	糖尿病				
所有患者	107	74	33	59.95 ± 11.35	69	38	18	11	6 (1~123)	129.8 ± 30.5	7.38 ± 0.11	97.4 ± 30.8
存活组	82	57	25	58.87 ± 11.47	52	30	17	8	6 (1~123)	129.1 ± 25.4	7.40 ± 0.09	104.0 ± 26.8
死亡组	25	17	8	63.52 ± 10.36	17	8	1	3	3 (1~31) ^a	131.9 ± 41.8	7.31 ± 0.17 ^a	74.2 ± 34.1 ^b

组别	例数	Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	WBC [$\times 10^9/L$, <i>M</i> (范围)]	Scr [$\mu\text{mol/L}$, <i>M</i> (范围)]	BNP [ng/L, <i>M</i> (范围)]	APACHE II 评分 [分, <i>M</i> (范围)]	SOFA 评分 [分, <i>M</i> (范围)]
所有患者	107	106.9 ± 24.5	14.2 (0.10 ~ 76.4)	64.1 (21.7 ~ 1108.0)	194.04 (5.95 ~ 5000.00)	15 (4 ~ 42)	4 (2~18)
存活组	82	110.5 ± 23.2	14.4 (0.20 ~ 75.4)	61.1 (21.7 ~ 715.0)	147.83 (5.95 ~ 5000.00)	14 (4 ~ 36)	4 (2~14)
死亡组	25	91.7 ± 22.7 ^b	11.7 (0.10 ~ 76.4)	93.7 (38.5 ~ 1108.0) ^a	304.37 (38.17 ~ 4526.72) ^a	27 (5 ~ 42) ^a	11 (2~18) ^a

注: 与存活组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 1 mm Hg = 0.133 kPa

表 2 107 例肿瘤重症患者的 BNP、APACHE II 评分及 SOFA 评分最佳截断值及对生存状态的评估能力

统计学指标	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比	AUC	95% 可信区间 (95%CI)
BNP	212.2	72	58.5	34.6	87.3	1.73	0.48	0.678	0.567 ~ 0.789
APACHE II 评分	20.5	72	82.9	56.3	90.7	4.21	0.34	0.835	0.736 ~ 0.934
SOFA 评分	6.5	72	87.8	64.3	91.1	5.90	0.32	0.810	0.695 ~ 0.926

异均无统计学意义 ($r_1=3.42, P_1=0.064$; $r_2=3.20, P_2=0.076$)。

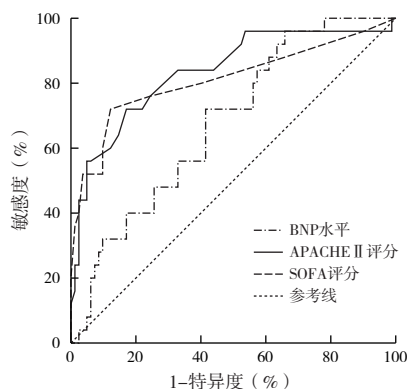


图 1 血浆 BNP 水平、APACHE II 评分和 SOFA 评分预测肿瘤重症患者 28 d 生存状态的 ROC 曲线

2.4 生存分析比较 (图 2): 以血浆 BNP 212.2 ng/L 为界, 以 APACHE II 评分 20.5 分为界, 以 SOFA 评分 6.5 分为界, 分别将所有患者分为两组, 对两组患者进行生存分析比较, 结果表明, 两组生存曲线差异有统计学意义 ($\chi^2_1=7.91, P_1=0.005$; $\chi^2_2=33.84, P_1<0.001$; $\chi^2_3=47.34, P_3<0.001$)。

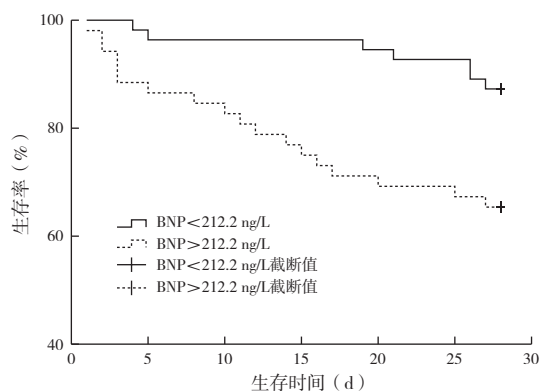


图 2 Kaplan-Meier 法估计不同血浆 BNP 水平肿瘤重症患者的生存率

2.5 危险因素评估: 运用 Cox 比例风险回归分析评估肿瘤重症患者 28 d 病死率的危险因素时, 纳入性别、年龄、血浆 BNP 水平、APACHE II 评分和 SOFA 评分 (考虑到 HR、MAP、SCr、WBC、动脉血 pH 值及

Hb 均包含在 APACHE II 评分中, 所以未纳入分析), 结果表明, 只有 APACHE II 评分和 SOFA 评分是预测患者 28 d 生存状态的独立危险因素 [相对危险度 (RR_1) = 8.39, $P_1<0.001$; $RR_2=11.64, P_2<0.001$], 而 BNP 不是 ($RR=1.19, P=0.276$)。

3 讨论

BNP 主要由心室肌合成与分泌, 具有对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活所致的钠水潴留、血管收缩和心室重构等功能, 是诊断心功能不全和心衰的敏感标志物, 其在心血管疾病的诊断、危险分层、预后评估和治疗监测等方面都有较好的临床应用价值^[6-9], 相继于 2007 年和 2008 年被正式写入欧美临床指南用以指导诊疗工作^[1-2]。

作为心功能不全的指标, BNP 在许多重症患者中会升高, 如严重感染和感染性休克、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、急性肺栓塞等, 且其升高程度与疾病严重程度和预后密切相关^[10-12]。近期有研究提示, N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 和 BNP 对判断入住 ICU 的重症患者预后有一定价值^[13-15]; 与 APACHE II 评分联用可预测重症患者的生存情况、机械通气发生率及通气时间、住院时间^[15]。虽然 NT-proBNP 和 BNP 具有相似的生理作用, 两者都能作为心衰的标志物, 无需同时检测, 但是两者不可相互替换。与 NT-proBNP 相比, BNP 半衰期短, 受年龄影响小, 血浆质量浓度低于 NT-proBNP, 因此, 在病情不稳定的患者中 BNP 更能反映近期的血流动力学变化^[16]。鉴于 BNP 的上述特点, 本研究选择其作为临床指标, 与 APACHE II 评分和 SOFA 评分共同评估肿瘤重症患者的病情严重程度和预后。

APACHE II 评分和 SOFA 评分已广泛用于各类重症患者病情严重程度和预后评估^[17-18]。本研究显示: 死亡组患者 APACHE II 评分和 SOFA 评分均显著高于存活组, 且病死率随评分增加而上升, 说明 APACHE II 评分和 SOFA 评分均可以作为预测肿瘤重症患者 28 d 生存状态的独立危险因素。

本研究还发现: 28 d 内死亡患者血浆 BNP 水平明显高于存活组, 而住 ICU 天数明显短于存活组。分析 ROC 曲线发现, 取 212.2 ng/L 为截断值时, BNP

具有很好的阴性预测值和阴性似然比,且血浆 BNP 水平对于患者近期生存情况有良好的预测价值,且肿瘤患者入 ICU 时的 BNP 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分均呈正相关,随血浆 BNP 水平逐步增高,两种评分均相应升高,病死率也逐步升高。以上结果与黄世芳等^[15]的研究结果相符,表明血浆 BNP 水平可作为判断肿瘤重症患者预后的参考指标之一。通过比较 BNP 和 APACHE II 评分、SOFA 评分在 ICU 患者预后评估中的价值发现,BNP 与两种评分在区分患者预后能力方面差异无统计学意义。表明在临床工作中,主管医师利用 BNP 可以更快速评估、判断患者病情及预后,指导救治。

既往研究证明,BNP 的血浆浓度除受心脏因素影响外,还受年龄、性别^[19]、肥胖^[20]、肾功能^[21]等多种非心脏因素影响。本研究发现,肿瘤重症患者入 ICU 24 h 内的血浆 BNP 水平与性别、年龄和既往史均无明显相关性,但与作为判断急性肾损伤(AKI)指标之一的 SCr 水平有关。根据本结果可以认为,在应用 BNP 评估肿瘤重症患者病情及预后时应同时严密监测患者肾功能,以作出合理判断。

ICU 重症患者往往病情进展快,可见多个器官功能受累表现。本研究虽然提示血浆 BNP 水平有助于判断肿瘤重症患者预后,但由于样本量较小,观察周期较短,没有观察到 BNP 与其他器官功能不全的关系,也未能证实 BNP 可作为判断肿瘤重症患者近期预后的独立危险因素。我们考虑,如若能纳入有效反映机体状态及器官功能的生物标志物(如胱抑素 C、降钙素原、C-反应蛋白及 D-二聚体等),从肾功能、感染情况及凝血功能等不同角度进行分层分析,可能会使预后判断更加精准。

综上所述,BNP 作为单独一个因素来判断疾病的危重程度和预后仍有一定的局限性,动态监测 BNP 水平,并联合 APACHE II 评分和 SOFA 评分系统进行综合判断,完善对重症患者的全面评估,有望提高预测价值。此外,对于 BNP 判断肿瘤重症患者预后时的分界点尚需要进一步的研究确定。

参考文献

- [1] Tang WH, Francis GS, Morrow DA, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. Clin Biochem, 2008, 41 (4-5): 210-221.
- [2] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive

- Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail, 2008, 10 (10): 933-989.
- [3] Gale CP, White JE, Hunter A, et al. Predicting mortality and hospital admission in patients with COPD: significance of NT pro-BNP, clinical and echocardiographic assessment. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2011, 12 (9): 613-618.
- [4] 赵慧颖,安友仲,刘方,等. B 型利钠肽对严重感染及感染性休克患者预后的预测作用. 中国危重病急救医学, 2009, 21 (5): 293-295.
- [5] 王玺,王平,李鸿飞,等. 非心源性休克患者脑钠肽与血流动力学参数的相关性分析及两者预测预后的价值探讨. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (1): 54-56.
- [6] Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. J Am Coll Cardiol, 2011, 58 (16): 1705-1714.
- [7] Goto K, Arai M, Watanabe A, et al. Utility of echocardiography versus BNP level for the prediction of pulmonary arterial pressure in patients with pulmonary arterial hypertension. Int Heart J, 2010, 51 (5): 343-347.
- [8] Lowenthal A, Camacho BV, Lowenthal S, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as biomarkers for heart failure in young children with single ventricle congenital heart disease. Am J Cardiol, 2012, 109 (6): 866-872.
- [9] Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail, 2008, 10 (9): 824-839.
- [10] 杜玉哲. 血浆脑钠肽对重度脓毒症患者诊断及预后的影响. 实用临床医药杂志, 2012, 16 (1): 99-101.
- [11] Noveanu M, Pargger H, Breidhardt T, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the management of hypoxaemic respiratory failure. Eur J Heart Fail, 2011, 13 (2): 154-162.
- [12] Yarden T, Altintop L, Baydin A, et al. B-type natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. Int J Clin Pract, 2008, 62 (8): 1177-1182.
- [13] Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. Crit Care Med, 2007, 35 (10): 2268-2273.
- [14] 李召辉,肖军,李金泽. 血浆 N 末端 B 型钠尿肽前体对重症患者预后的预测价值研究. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (3): 179-182.
- [15] 黄世芳,李自成,高友山,等. BNP 联合 APACHE II 评分在危重病患者预后评价中的意义. 中国病理生理杂志, 2012, 28 (5): 911-913.
- [16] 刘震宇,张抒扬. 脑钠肽测定在心衰衰竭早期诊断和预后评估中的应用. 中国实用内科杂志, 2007, 27 (23): 1884-1886.
- [17] 孟新科,邓跃林. APACHE II 和 SAPS II 评分系统对急诊内科危重患者病情评估价值的比较. 中国危重病急救医学, 2001, 13 (12): 751-755.
- [18] 俞凤,赵良,管军,等. SOFA 评分对多器官功能障碍综合征患者的预后评价作用. 中国危重病急救医学, 2002, 14 (8): 481-484.
- [19] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. Am J Cardiol, 2002, 90 (3): 254-258.
- [20] Koizumi M, Watanabe H, Kaneko Y, et al. Impact of obesity on plasma B-type natriuretic peptide levels in Japanese community-based subjects. Heart Vessels, 2012, 27 (3): 287-294.
- [21] Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E, et al. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. Clin Chem, 2007, 53 (7): 1264-1272.

(收稿日期: 2012-09-17) (本文编辑: 李银平)