

## 社区队列人群血浆 NT-proBNP 水平分布状况分析

王征<sup>1</sup>, 张宝妮<sup>1</sup>, 赵锋<sup>1</sup>, 霍勇<sup>1</sup>, 徐国宾<sup>2</sup>, 杨颖<sup>1</sup>, 齐丽彤<sup>1</sup>, 孟磊<sup>1</sup>, 马为<sup>1</sup>, 王学菁<sup>2</sup>, 王淑玉<sup>3</sup>, 刘力生<sup>3</sup>

(北京大学第一医院 1. 心内科, 2. 检验科, 3. 北京市高血压联盟, 北京市 100034)

[关键词] 社区队列人群; 氨基末端脑钠肽前体; 心血管疾病

[摘要] 目的 探讨社区队列人群血浆 NT-proBNP 水平的分布状况。方法 横断面调查北京首钢社区 734 例具有心血管疾病高危因素的队列人群, 运用电化学发光免疫技术测定血浆 NT-proBNP 水平。收集人群心血管疾病病史情况如心肌梗死、心绞痛、高血压病、心房颤动, 并收集有无糖尿病病史; 对受试者进行 NYHA 分级评估, 行超声心动图测量左心室射血分数, 并依据二尖瓣口血流多普勒、二尖瓣环组织多普勒、肺动脉血流多普勒对左心室射血分数正常者进行左心室舒张功能分级分组 (正常、轻度受损、中/重度受损)。分析不同人群血浆 NT-proBNP 水平情况。结果 该人群中 NYHA iv 级 86.5%, ㊟级 12.9%; 左心室射血分数 < 50% 者占 3.5%。该人群的血浆 NT-proBNP 水平中位数为 69.75 ng/L。血浆 NT-proBNP 水平在有冠心病者高于无冠心病者 (108.60 ng/L 比 65.68 ng/L,  $P < 0.05$ ), 有高血压者高于无高血压者 (72.71 ng/L 比 61.51 ng/L,  $P < 0.05$ ), 有房颤者高于无房颤者 (93.31 ng/L 比 67.61 ng/L,  $P < 0.05$ ), 有糖尿病患者高于无糖尿病患者 (80.05 ng/L 比 66.04 ng/L,  $P < 0.05$ ), NYHA 分级 ㊟级者高于 iv 级者 (115.5 ng/L 比 65.01 ng/L,  $P < 0.05$ ), 左心室射血分数降低者高于左心室射血分数正常者 (293.8 ng/L 比 67.85 ng/L,  $P < 0.05$ ), 舒张功能正常、轻度受损、中/重度受损和未定型人群血浆 NT-proBNP 水平分别为 53.73 ng/L, 75.07 ng/L, 101.85 ng/L 和 269.75 ng/L。结论 社区人群血浆 NT-proBNP 水平虽处于相对较低水平, 但可能对早期监测各种心血管疾病导致心功能变化有一定临床意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Disposition of Plasma NT-proBNP Level in the Community Cohort

WANG Zheng<sup>1</sup>, ZHANG Bao-Wei<sup>1</sup>, ZHAO Feng<sup>1</sup>, HUO Yong<sup>1</sup>, XU Guo-Bin<sup>2</sup>, YANG Ying<sup>1</sup>, QILi-Tong<sup>1</sup>, MENG Lei<sup>1</sup>, MA Wei<sup>1</sup>, WANG Xue-Jing<sup>2</sup>, WANG Shu-Yu<sup>3</sup>, and LIU Li-Sheng<sup>3</sup>

(1 Department of Cardiology, 2 Department of Laboratory Medicine Science, Peking University First Hospital, 3 Beijing Hypertension League, Beijing 100034, China)

[KEY WORDS] Community Cohort, N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide, Cardiovascular Disease

[ABSTRACT] **Aim** To explore the disposition of plasma NT-proBNP level in the community cohort. **Methods**

734 subjects with high risks of cardiovascular diseases in Beijing Shougang community were investigated. The plasma NT-proBNP level were measured with the automated electrochemiluminescence immunoassay. Their history of myocardial infarction, angina pectoris, hypertension, atrial fibrillation, and diabetes mellitus were collected, their cardiac function were also evaluated with New York Heart Association functional classification. The left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured by Echocardiography. To the normal LVEF subjects, they were put in different diastolic heart function groups (the normal one, the mild-damaged and the moderate/severe damaged ones) according to mitral inflow, annulus of mitral valve tissues and pulmonary venous flow of echocardiography. Then the disposition of plasma NT-proBNP level in the community cohort were analyzed. **Results** The percentage of NYHA functional class iv and class ㊟ were 86.5% and 12.9%, and LVEF less than 50% was 3.5%. The median of plasma NT-proBNP level was 69.75 ng/L. The plasma NT-proBNP level in the group with coronary artery disease was higher than that in the group without coronary artery disease (108.60 ng/L vs 65.68 ng/L,  $P < 0.05$ ), the plasma NT-proBNP level in the group with hypertension was higher than that in the group without hypertension (72.71 ng/L vs 61.51 ng/L,  $P < 0.05$ ), the plasma NT-proBNP level in the group with atrial fibrillation was higher than that in the group without atrial fibrillation (93.31 ng/L vs 67.61 ng/L,  $P < 0.05$ ), and the plasma NT-proBNP level in the group with diabetes mellitus was higher than that in the group without diabetes mellitus (80.05 ng/L vs 66.04 ng/L,  $P < 0.05$ ). It was found that the plasma NT-proBNP level in the group of NYHA functional class ㊟ was higher than that in the group of class iv (115.5 ng/L vs 65.01 ng/L,  $P < 0.05$ ), and the plasma NT-proBNP level in the lower LVEF group was higher than that in the normal LVEF group (293.8 ng/L vs 67.85 ng/L,  $P < 0.05$ ). In the group with normal LVEF, the plasma NT-proBNP level in the group with different diastolic heart function were 53.73 ng/L, 75.07 ng/L, 101.85 ng/L and 269.75 ng/L. **Conclusion** Although the plasma NT-proBNP level in the community cohort is low, but it may be a biochemical marker to monitor the change of

[收稿日期] 2010-07-15 [修回日期] 2010-09-05

[基金项目] “十一五”国家科技支撑计划 (2006BA01A02)

[作者简介] 王征, 主治医师, 硕士, 研究方向为重症医学, E-mail: wangzheng3@medmail.com.cn. 通讯作者张宝妮, 教授, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压、动脉硬化的诊断治疗。赵锋, 教授, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压、动脉硬化的诊断治疗。

their heart function which results in various kinds of cardiovascular diseases

脑钠肽 (BNP) 和氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 均由心室合成与分泌, 二者以等摩尔形式同时分泌入血循环, 其血浆水平有良好的相关性。与 BNP 相比, NT-proBNP 具有半衰期长、稳定性好、检测方法一致等特点, 因此, 其更适用于临床。国内外学者总结了可以影响 BNP 和 NT-proBNP 水平的病理情况<sup>[1,2]</sup>, 其中与心血管疾病有关的病理情况包括高血压、心脏缺血性疾病、心律失常、心脏结构异常及心肌疾病等。现有的诸多临床研究多集中于由于不同原因而到医疗机构就诊的患者, 而对于处在病情相对平稳状态的社区人群, NT-proBNP 检测尚缺乏大规模的资料, 分析病因相对复杂的社区人群 NT-proBNP 水平的分布状况, 对进一步分析 NT-proBNP 的临床价值以及其对社区人群病情的监测作用有实用价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

本研究由北京大学第一医院临床研究伦理委员会批准, 所有受检者均签署知情同意书。本研究对象为北京市石景山区首钢社区队列人群共 1058 例<sup>[3]</sup>。2009 年 2 月~4 月, 对该队列人群中具有吸烟史、原发性高血压、冠心病、脑卒中、糖尿病、高脂血症、间歇性跛行等心血管疾病, 或冠心病高危因素者电话通知复查超声心动图及血液指标, 到访者 779 例, 均进行了一般资料调查及超声心动图检查, 并留取清晨空腹静脉血行血生化、血浆 NT-proBNP 水平检测, 其中各项资料完整者 734 例, 本研究对此人群进行分析。

### 1.2 病史采集

冠心病: 根据冠心病诊断标准, 具有心绞痛或心肌梗死病史的受试者为有冠心病者, 其中心绞痛为既往门诊或住院明确诊断有心绞痛发作的受试者, 或由病史采集医师根据患者临床症状结合心动图、运动平板试验、冠状动脉造影、冠状动脉 CT 或心肌核素等检查资料作出临床诊断的受试者; 心肌梗死为既往住院明确诊断心肌梗死病史的受试者为有心肌梗死者。高血压病: 既往门诊或住院明确诊断的受试者, 部分既往没有明确诊断高血压病的受试者资料由收集医师根据患者血压情况, 以 2005 年高血压防治指南为标准对患者进行诊断。糖尿病: 既往门诊或住院期间根据糖尿病诊断标准明确诊断的受试者为有糖尿病者。糖尿病的诊断标准为以下三项

中满足任意一项并且于非同日复测血糖满足下述任意一项诊断标准者: 糖尿病症状 + 任意时间血糖水平  $\geq 11.1$  mmol/L; ④空腹血糖水平  $\geq 7.0$  mmol/L; ④口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L。NYHA 心功能分级: 由病史采集医师根据受试者临床症状并根据 NYHA 心功能分级标准对受试者心功能情况进行评估。心房颤动: 本次入组登记时由病史采集医师根据患者登记时体征、心电图作出诊断, 有房颤的证据者为存在心房颤动患者。

### 1.3 血浆 NT-proBNP 水平测定

抽取清晨空腹肘静脉血 3 mL, 血浆 NT-proBNP 水平测定采用 Roche ProBNP 试剂盒, 运用电化学发光免疫技术 (ECLIA) 在 Roche Elecsys 2010 上测定。测定范围 5~35000 ng/L (0.6~4130 pmol/L)。所有标本均在室温下测定, 冻融标本需平衡至室温测定。同时测定肝肾功能、血糖、血脂等常规生物化学指标。

### 1.4 超声心动图检查与分析

超声心动图检查使用 GE Vivid 7 超声诊断系统, M3S 探头 (频率 2~4 MHz), 由 2 名有经验医生完成。受检者取左侧卧位, 连接心电图, 平静呼吸。常规检查后存储完整的系列标准切面数字化图像。所有受检者超声心动图图像由专人使用 EchoPAC 超声工作站阅读、测量与分析。左心室射血分数 (LVEF) 采用 tech 法测量, 有节段性运动不良者采用心尖双平面 Simpson's 法测量。左心室舒张功能分级以二尖瓣口血流多普勒、二尖瓣环组织多普勒、肺动脉血流多普勒为依据<sup>[4]</sup>, 将受检者划分为左心室舒张功能正常组、轻度受损组、中/重度受损组、未定型组。

### 1.5 统计学方法

血浆 NT-proBNP 水平呈偏态分布, 行对数转换后符合正态分布, 以转换后数据进行分析。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

本研究入选对象 734 例, 年龄 41~90 岁, 平均  $66.72 \pm 8.93$  岁。其中男性 368 例, 占 50.14%; 女性 366 例, 占 49.86%; NYHA iv 级 86.5%, ⑤级 12.9%; LVEF < 50% 者占 3.5%。本组人群血浆 NT-proBNP 水平为 6.36~8903.00 ng/L, 平均 69.75 ng/L。血浆 NT-proBNP 水平在有冠心病者高于无冠心病者, 有高血压者高于无高血压者, 有房颤者高

于无房颤者,有糖尿病者高于无糖尿病者, NYHA 分级 Ⅲ级者高于 iv 级者, 左心室射血分数降低者高于左心室射血分数正常者 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 舒张功能正常、轻度受损、中/重度受损和未定型人群血浆 NT-proBNP 水平分别为 53.73 ng/L、75.07 ng/L、101.85 ng/L 和 269.75 ng/L (表 1)。

表 1. 不同状态下 NT-proBNP 水平分布

	例数	NT-proBNP (ng/L)	NT-proBNP 对数转换值
总人群	734	69.75	1.86 ± 0.47
年龄			
41~50岁	26	31.44	1.47 ± 0.34
51~60岁	178	34.78	1.56 ± 0.40
61~70岁	262	71.80	1.88 ± 0.43
71~80岁	244	102.7	2.05 ± 0.41
81~90岁	24	139.4	2.29 ± 0.53
性别			
男	368 (50.1%)	70.45	1.86 ± 0.51
女	366 (49.9%)	68.69	1.86 ± 0.42
冠心病			
有	145 (19.8%)	108.60	2.03 ± 0.50
无	589 (80.2%)	65.68	1.82 ± 0.45 <sup>b</sup>
高血压病			
有	592 (80.7%)	72.71	1.88 ± 0.47
无	142 (19.3%)	61.51	1.77 ± 0.44 <sup>a</sup>
心房颤动			
有	22 (3%)	93.31	2.84 ± 0.48
无	712 (97%)	67.61	1.83 ± 0.43 <sup>b</sup>
糖尿病			
有	215 (29.3%)	80.05	1.94 ± 0.51
无	519 (70.7%)	66.04	1.82 ± 0.44 <sup>b</sup>
NYHA 分级			
iv级	635 (86.5%)	65.01	1.82 ± 0.44
Ⅲ级	95 (12.9%)	115.5	2.10 ± 0.52 <sup>c</sup>
Ⅱ级	3 (0.4%)	103.1	2.03 ± 0.51
Ⅰ级	1 (0.1%)	137.6	3.14
LVEF			
<50%	26 (3.5%)	293.8	2.46 ± 0.53
≥50% 正常	319 (43.5%)	53.73	1.72 ± 0.38
轻度受损	295 (40.2%)	75.07	1.85 ± 0.40
中/重度受损	58 (7.9%)	101.85	2.04 ± 0.54
未定型	36 (4.9%)	269.75	2.39 ± 0.67

a 为  $P < 0.05$  b 为  $P < 0.01$ , 与有相应疾病组比较; c 为  $P < 0.01$ , 与 NYHA 分级 iv 级组比较。

### 3 讨论

BNP 和 NT-proBNP 目前仍为是诊断心力衰竭可靠的生化指标, 但对一些病情相对稳定或者某一

特定相对稳定人群而未就诊于医疗机构的社区人群是否有监测意义, 目前尚缺乏大规模的研究。尤其心力衰竭目前认为是各种心血管疾病进展的“最终阶段”, 在临床尚未发现心力衰竭症状或表现时监测并及时干预亦属必要, 因此了解社区人群 BNP 和 NT-proBNP 水平的分布状况对进一步分析探讨该指标动态监测心力衰竭及其相关危险因素人群具有实际指导价值。

本研究入选人群来自北京高血压联盟监测的一个队列人群, 是一组动脉硬化高危的社区人群。此组人群疾病处于相对稳定期, 尤其是心功能情况处于相对稳定状态, 其心功能 NYHA 分级大多数为 iv 级、Ⅲ级。超声心动图检查发现大部分人 LVEF 正常, 占研究人群的 96.5%, 而左心室舒张功能正常者仅占 45.1%, 提示社区中具有动脉硬化高危险因素人群有相当一部分人存在心功能受损, 而且主要为左心室舒张功能受损。该研究人群的血浆 NT-proBNP 水平处于较低状态, 其中位数为 69.75 ng/L, 范围为 6.36~8903.00 ng/L, 由于其数据分布并不符合正态分布, 因此在本研究中采用对数转换方式进行统计分析。

本研究中, 具有冠心病、高血压病、心房颤动和糖尿病患者群血浆 NT-proBNP 水平高于无上述疾病人群, 但除心房颤动人群血浆 NT-proBNP 水平较高外, 有冠心病、高血压病和糖尿病人群血浆 NT-proBNP 水平尚处于较低水平。提示这些人群中虽然血浆 NT-proBNP 水平尚未达到已有心力衰竭诊断水平, 但反映出在疾病不同的病理生理阶段即心力衰竭的 A 期、B 期, 其血浆 NT-proBNP 水平已有所变化, 因此动态监测这些人群血浆 NT-proBNP 水平的变化对心脏受损情况可能有一定意义。

对于不同心功能状况人群, 近年来国内外研究表明血浆 BNP 和 NT-proBNP 水平与左心室舒张末压、LVEF 以及心功能 NYHA 分级密切相关<sup>[5-12]</sup>。由于本研究人群并非医疗机构就诊的患者, 而是相对稳定的社区人群, NYHA 分级 Ⅲ~Ⅳ级人数过少, 因此研究中仅对 NYHA 分级 iv、Ⅲ级资料进行分析, NYHA Ⅲ级者血浆 NT-proBNP 水平高于 NYHA iv 级者。虽然 LVEF 降低者例数较少, 但仍可以看出 LVEF 降低者血浆 NT-proBNP 水平高于 LVEF 正常者。因而血浆 NT-proBNP 水平的变化对监测社区中病情相对稳定的已有心功能受损人群的心功能变化可能仍有一定临床意义。

目前国内外亦有研究显示血浆 BNP 和 NT-proBNP 水平在舒张功能衰竭诊断中的意义<sup>[10-13-17]</sup>。

本研究中,采用更为严格的综合性左心室舒张功能分级的方法<sup>[4]</sup>,避免了单一方法的局限性,包括避免了观察者主观因素、切面水平改变、年龄、心率变化、二尖瓣反流等对心脏负荷产生非特异的短暂变化的影响等。根据此种分级方法,发现本研究中有52%的人存在舒张功能受损,但由于处于病情相对稳定状态,血浆NT-proBNP水平在不同舒张功能组中均处于偏低水平,但是随着舒张功能受损程度的加重,血浆NT-proBNP水平呈逐渐升高趋势,因而推测动态监测血浆NT-proBNP水平对社区人群舒张功能的评价亦可能有一定的价值。

综上所述,在疾病状态处于相对稳定的社区人群,血浆NT-proBNP水平虽处于相对较低水平,但可能对早期监测各种心血管疾病导致心功能变化有一定临床意义。

#### [参考文献]

- [1] 王春彬. B型脑钠肽与不同病因心力衰竭的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2008, 29 (3): 458-461.
- [2] Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. The differential diagnosis of an elevated aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide level [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101 (3A): 43-48.
- [3] Liu L, Zhao F, Yang Y, et al. The clinical significance of carotid intima-media thickness in cardiovascular diseases: a survey in Beijing [J]. *J Hum Hypertens*, 2008, 22: 259-265.
- [4] Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community [J]. *JAMA*, 2003, 289 (2): 194-202.
- [5] Alan S, Padan K, Richard M, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 161-167.
- [6] Wiecek SJ, Wu AH, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: multicenter evaluation [J]. *Am Heart J*, 2002, 144 (5): 834-839.
- [7] Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, et al. Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease [J]. *Circulation*, 2003, 108 (19): 2368-376.
- [8] Januzzi JL Jr, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27 (3): 330-337.
- [9] 赵思勤, 李秋, 吴涛, 等. 心力衰竭患者脑钠肽浓度与血流动力学的关系及临床意义 [J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33 (6): 502-504.
- [10] 曹久妹, 李菲卡, 杜萱, 等. 老年心力衰竭患者血清N端脑钠素前体浓度与心功能的关系 [J]. 老年医学杂志, 2006, 25 (1): 51-52.
- [11] 马海涛, 吴翼伟, 章斌. 血浆利钠肽水平与心功能状态的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12 (20): 4-6.
- [12] Suzuki T, Yamaoki K, Nakajima O, et al. Screening for cardiac dysfunction in asymptomatic patients by measuring B-type natriuretic peptide levels [J]. *Jpn Heart J*, 2000, 41 (2): 205-214.
- [13] Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from the breathing not properly multinational study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41 (11): 2010-2017.
- [14] Lubien E, DeMaria A, Krishnasamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings [J]. *Circulation*, 2002, 105 (5): 595-601.
- [15] Tischer C, Kasner M, Westermann D, et al. The role of NT-proBNP in the diagnosis of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26 (21): 2277-2284.
- [16] Grewal J, McKelvie R, Lonn E, et al. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10 (3): 252-259.
- [17] 袁方, 潘欣, 刘华, 等. 血浆B型利钠肽水平与临床舒张功能不全程度关系的界值研究 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2009, 29 (1): 64-67.

(此文编辑 文玉珊)