

低氧血症对血浆氨基末端 B 型利钠肽的影响

张 炯¹, 黄向阳², 王 苒¹, 孙耕耘¹

摘要 目的 探讨血浆氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)与低氧血症之间的关系。方法 回顾性分析 453 例同时行 NT-proBNP、血气分析及超声心动图检查的住院患者临床资料。根据氧合指数分为低氧血症组和无低氧血症组,比较两组患者血浆 NT-proBNP 浓度变化,并分别比较在左心室收缩功能不全、肺动脉高压、左心室收缩功能不全合并肺动脉高压及心功能正常情况下两组血浆 NT-proBNP 浓度的变化。将心功能正常条件下的低氧血症组患者根据氧合指数分为 I (301 ~ 400 mmHg)、II (201 ~ 300 mmHg)、III (≤ 200 mmHg) 3 个亚组,分析低氧程度与血浆 NT-proBNP 浓度的关系。结果 ① 低氧血症组患者血浆 NT-proBNP 浓度高于无低氧血症组 ($P < 0.01$)。在左心室收缩功能不全、肺动脉高压、心功能正常 3 种情况下低氧血症组患者 NT-proBNP 浓度均高于无低氧血症组 ($P < 0.05$)。② 在心功能正常条件下的低氧血症组中,III 组患者的血浆 NT-proBNP 水平高于 I 和 II 组 ($P < 0.05$)。③ 血浆 NT-proBNP 浓度与氧合指数呈负相关;与 PaCO₂ 不相关。结论 低氧血症可能是血浆 NT-proBNP 浓度升高的一个独立影响因素,并且与缺氧程度呈正相关。

关键词 脑利钠肽 N 端前体肽; 低氧血症

中图分类号 R 563.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)03-0366-04

B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)是在心室容量负荷和(或)室壁压力增加时,由心肌细胞合成和分泌的一种多肽类激素,临床常用于心力衰竭的诊断、危险分层、预后评价及治疗效果的判断^[1]。氨基末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)与 BNP 共同来源于 BNP 前体(proBNP)在血液中的分解。与 BNP 相比,NT-proBNP 的半衰期长,在血液中浓度高,并且不受生理节律、标本采集条件的影响和限制,利于临床检测^[2],因而 NT-proBNP 作为一项新型指标受到越来越多的关注。同时,BNP 和 NT-proBNP 浓度的升高也见于一些常见肺部疾病如慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压、肺源性心脏病、肺间质性疾病、肺栓塞、急性呼吸窘迫综合征等,但其原因尚不十分明确。该研究旨在分析低氧血症对血浆 NT-proBNP 浓度变化的影响及影响程度。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析 2012 年 1 月 ~ 2013 年 6 月入住安徽医科大学附属省立医院患者中同时行血浆 NT-proBNP 浓度检测、血气分析及超声心动

2013-12-20 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81300041)

作者单位: ¹安徽医科大学第一附属医院呼吸内科,合肥 230022

²安徽医科大学附属省立医院心脏超声室,合肥 230001

作者简介: 张 炯,女,硕士研究生;

孙耕耘,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-

mail: sungengyun@tom.com

another 80 cases of corresponding adjacent tissues as a control group. The expressions of MIF and MMP-9 were detected in 80 cases of gastric cancer patients cancer tissue and corresponding adjacent normal tissue by immunohistochemical SP method. **Results** ① The expression of MIF and MMP-9 of gastric cancer in varying degrees: The positive rates of MIF and MMP-9 were 68.8% and 67.5%, which were higher than that in adjacent normal tissues, 32.5% and 37.5% ($P < 0.05$); ② The expression of MIF was significantly associated with the clinical stage, depth of invasion, degree of differentiation, lymph node metastasis and TNM staging ($P < 0.05$), nothing to do with other clinicopathological parameters; the expression of MMP-9 was significantly associated with the depth of invasion, degree of differentiation, lymph node metastasis and TNM staging ($P < 0.05$), nothing to do with other clinicopathological parameters; ③ There was positive correlation between the expression of MIF and MMP-9 in gastric cancer tissue ($\chi^2 = 9.154$, $P < 0.01$, $r = 0.338$). **Conclusion** The expressions of MIF and MMP-9 show a positive expression in gastric carcinoma, there maybe have a positive correlation between MIF and MMP-9. Their expressions of varying degrees are closely related with the occurrence and development of gastric cancer, guidance gastric diagnosis, treatment and prognosis.

Key words gastric cancer; MIF; MMP-9; immunohistochemistry

图检查的患者。纳入标准: ① 患者在入院后 24 h 内行血浆 NT-proBNP 和血气分析检测, 并在入院 72 h 内行超声心动图检查; ② 患者在住院期间因病情变化或临床需要, 于同一个 24 h 内行血浆 NT-proBNP 浓度检测和血气分析检测, 并在 ± 72 h 内行超声心动图检查。排除: 急性冠状动脉综合征、2 个月内心脏手术、肝肾功能衰竭、甲亢、结缔组织疾病、严重感染或代谢紊乱等可影响血浆 NT-proBNP 浓度变化的疾病和因素。

1.2 研究方法 共收集患者病例资料 552 例, 依据以上标准最终获得 453 例血浆 NT-proBNP 浓度数据 (男 239 例, 女 214 例), 制定统一调查表记录患者资料。患者疾病主要有: 高血压病、扩张性心肌病、心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病、肺栓塞、支气管炎、支气管哮喘、支气管扩张、慢性肺源性心脏病、呼吸衰竭、其他 (外伤、外科手术)。根据氧分压结果计算出氧合指数 [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, 正常值 400 ~ 500 mmHg, FiO_2 为吸入氧的分数值, 可由下列公式计算: $21 + 4 \times \text{氧流量 (L/min)}$] 数值。首先将研究对象分为低氧血症组 (氧合指数 < 400 mmHg) 和无低氧血症组 (氧合指数 ≥ 400 mmHg), 比较两组血浆 NT-proBNP 浓度变化; 其次, 比较在左心室收缩功能不全、肺动脉高压、左心室收缩功能不全合并肺动脉高压以及心功能正常情况下两组血浆 NT-proBNP 浓度的变化。规定如下: ① 左心室收缩功能不全: 超声心动图提示心室腔扩大或室壁增厚; 左室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD) > 50 mm; 左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) $< 50\%$ 。② 肺动脉高压: 肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP) > 4 kPa。

心功能正常患者共有 120 例, 将其中单纯低氧血症组患者 (68 例) 根据氧合指数分为 3 个亚组: I (301 ~ 400 mmHg)、II (201 ~ 300 mmHg)、III (≤ 200 mmHg), 与无低氧血症组患者 (对照组, 52 例) 对比血浆 NT-proBNP 浓度的变化。

1.3 检测仪器及方法

1.3.1 血气分析 采用丹麦雷度 ABL 800 血气分

析仪, 测定 PaO_2 、 PaCO_2 等指标。

1.3.2 血浆 NT-proBNP 浓度检测 抽取肘静脉血 2 ml, 加入依地酸 (乙二胺四乙酸) 二钾 (EDTA-K2) 抗凝管后送检, 由 VITROS 5600 全自动生化免疫分析仪采用化学发光法测定。

1.3.3 超声心动图 采用 Philips iE33 心脏彩色多普勒超声检查仪检测患者主动脉内径 (aortic dimension, AOD)、LVEDD、室间隔厚度 (interventricular septal thickness, IVST)、左房内径 (left atrial diameter, LAD)、左室收缩末内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、主肺动脉压 (pulmonary artery pressure, PAP)、三尖瓣反流压差 (pressure gradient of tricuspid valve regurgitation, PGTI)、LVEF、二尖瓣口前向血流舒张早期 (E) 与舒张晚期 (A) 血流峰值速度比值 (E/A) 等指标, 评价左心功能, 并估测 PASP。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。血浆 NT-proBNP 浓度呈偏态分布, 故用中值 (下四分位数, 上四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 描述, 差异的显著性分析, 两组间采用 Mann-Whitney-U 检验, 多组间采用方差分析, 其余计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t 检验。计数资料用 χ^2 检验。参数之间的关系采用 Spearman 相关分析。

2 结果

2.1 各组患者血浆 NT-proBNP 浓度变化 两组患者年龄与性别构成上差异无统计学意义 ($P = 0.710, 0.660$)。低氧血症组患者血浆 NT-proBNP 浓度 [2 801 (627, 9 574) pg/ml] 高于无低氧血症组 [1 300 (275, 5 755) pg/ml] ($P = 0.000$)。在不同情况下低氧血症与无低氧血症患者血浆 NT-proBNP 浓度结果见表 1。在左心室收缩功能不全、肺动脉高压、心功能正常情况下, 低氧血症组 NT-proBNP 浓度均高于各相应的无低氧血症组 ($P = 0.030, 0.024, 0.000$); 左心室收缩功能不全合并肺动脉高压时, 两组数据对比差异无统计学意义 ($P = 0.239$)。

表 1 不同情况下两组血浆 NT-proBNP 浓度的比较 (pg/ml)

组别	n	左心室收缩功能不全		肺动脉高压		左心室收缩功能不全 合并肺动脉高压		心功能正常	
		n	NT-proBNP	n	NT-proBNP	n	NT-proBNP	n	NT-proBNP
低氧血症	243	56	6 775 (2 050, 19 025) *	61	1 850 (392, 4 894) *	58	9 459 (2 387, 19 650)	68	535 (216, 2 365) **
无低氧血症	210	50	3 231 (708, 10 278)	55	1 170 (146, 3 660)	53	6 660 (2 190, 15 400)	52	262 (105, 447)

与无低氧血症组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表2 低氧亚组血浆 NT-proBNP 浓度的比较(pg/ml)

项目	对照(<i>n</i> = 52)	I (<i>n</i> = 25)	II (<i>n</i> = 24)	III (<i>n</i> = 19)
氧合指数(mmHg)	453.56 ± 53.3	346.80 ± 23.03	249.6 ± 30.78	143.27 ± 34.98
NT-proBNP	262(105 ~ 447)	332(150 ~ 110) ^{##}	396(172 ~ 282) ^{* ##}	2 500(538 ~ 840) ^{**}

与对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与Ⅲ组比较: ^{##} $P < 0.01$

2.2 低氧程度对血浆 NT-proBNP 的影响 比较心功能正常条件下低氧血症亚组与对照组(无低氧血症且心功能正常)之间血浆 NT-proBNP 浓度,结果显示3个亚组的血浆 NT-proBNP 浓度均高于对照组,但仅Ⅱ、Ⅲ组与对照组差异有统计学意义($P = 0.035, 0.000$)。Ⅲ组血浆浓度高于Ⅰ、Ⅱ组,差异有统计学意义($P = 0.003, 0.009$)。

2.3 血浆 NT-proBNP 浓度的相关性分析 将氧合指数与 NT-proBNP 浓度进行 Spearman 相关性分析,结果二者呈负相关($r_s = -0.206, P = 0.000$), NT-proBNP 与 PaCO_2 不相关($r_s = -0.092, P = 0.055$)。

3 讨论

当心肌受到机械性牵拉及缺血缺氧性损伤时, BNP 由心室(左心室为主)合成和分泌,释放入血,发挥扩血管、利尿、利钠和抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用,并可减少心室肌纤维化^[3]。影响 NT-proBNP 合成和释放的心脏因素与 BNP 类似,但其不具有生物活性。欧洲心脏病学会于2012年公布的心力衰竭诊疗指南中,已将 BNP 和 NT-proBNP 列为心衰的诊断指标^[4]。而在鉴别心源性与其他原因的呼吸困难(如肺源性等)时,二者也具有很高的准确性^[5-6]。

低氧血症是指血氧含量低于正常范围,临床常用动脉血氧分压判定。本研究使用氧合指数这一指标,能综合血氧分压及吸入氧分压的数值,以准确评价患者体内的缺氧情况。依据氧合指数的数值将患者分为低氧血症组和无低氧血症组,结果表明低氧血症组患者的血浆 NT-proBNP 浓度值明显高于无低氧血症组,差异有统计学意义。

既往研究^[7-9]表明,血浆 NT-proBNP 浓度在心衰时升高明显,并随着心功能 NYHA 分级的增加而升高。在急慢性肺部疾病中,NT-proBNP 浓度的升高也存在于肺动脉高压及右心功能不全的患者中^[10-12]。很多老年和危重症患者,可同时合并低氧血症以及左(右)心功能不全,而左、右心功能不全的发生发展又与体内缺氧相互影响。因此,本研究分别比较两组患者在左心室收缩功能不全、肺动脉

高压、左心室收缩功能不全合并肺动脉高压以及心功能正常四种情况下血浆 NT-proBNP 浓度的变化。结果显示,在左心室收缩功能不全、肺动脉高压、心功能正常患者中,低氧血症组血浆 NT-proBNP 浓度均明显高于无低氧血症组,提示低氧血症影响血浆 NT-proBNP 浓度的变化,且可能是引起浓度升高的一个独立因素。

为排除心功能对 NT-proBNP 浓度的影响,对比心功能正常情况下两组患者的血浆浓度,发现低氧血症组同样高于无低氧血症组,进一步表明低氧血症可以引起血浆 NT-proBNP 浓度升高,并且低氧血症是影响血浆 NT-proBNP 浓度升高的独立因素。将这部分低氧血症组患者根据缺氧严重程度进行亚组的划分,结果显示Ⅲ组血浆 NT-proBNP 浓度明显高于Ⅰ、Ⅱ组,Ⅱ、Ⅲ组的血浆浓度明显高于对照组,表明血浆 NT-proBNP 浓度还与缺氧的程度有关,低氧血症越严重,NT-proBNP 浓度越高。由于部分低氧血症患者同时合并高碳酸血症,将 NT-proBNP 与氧合指数和 PaCO_2 分别进行 Spearman 相关性分析,结果表明 NT-proBNP 与氧合指数呈负相关,与 PaCO_2 无关。由此提示,对待血浆 NT-proBNP 浓度异常升高的呼吸衰竭患者,在警惕心功能不全的同时,不能忽略低氧血症对血浆 NT-proBNP 浓度的影响。

低氧血症引起血浆 NT-proBNP 浓度升高的可能机制有:①慢性低氧血症的代偿反应期,回心血量增多,心输出量增加,导致左心室容量和负荷增加;肺循环中肺小动脉持续收缩,使循环阻力和右心室后负荷增加,刺激心肌细胞合成和分泌利钠肽激素。Hill et al^[13]在大鼠体内的实验中发现,缺氧可使右心室血液容量和 BNP 的基因表达3~4倍地增加,利钠肽激素的大量释放可能为一种保护机制,以防止右心室肥大和肺动脉压力的进一步升高。因而,在心功能尚未受到损伤时,血浆 NT-proBNP 浓度也明显增加。随着缺氧程度的加重,机体出现失代偿,心肌收缩和舒张功能减低,肺动脉高压形成,导致 BNP 和 NT-proBNP 大量合成和释放入血。②急性缺氧时肺动脉高压形成,同时心肌细胞受到缺氧性损伤,严重时出现急性心力衰竭,利钠肽激素的基因表达增加,

引起血浆 BNP 和 NT-proBNP 浓度增加^[14]。

参考文献

- [1] Maisel A, Mueller C, Adams K Jr et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice [J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(9): 824–39.
- [2] Gopal D J, Iqbal M N, Maisel A et al. Updating the role of natriuretic peptide levels in cardiovascular disease [J]. Postgrad Med, 2011, 123(6): 102–13.
- [3] Potter L R, Yoder A R, Flora D R et al. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications [J]. Handb Exp Pharmacol 2009(191): 341–66.
- [4] McMurray J J, Adamopoulos S, Anker S D et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8): 803–69.
- [5] Maisel A S, Krishnaswamy P, Nowak R M et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure [J]. N Engl J Med 2002, 347(3): 161–7.
- [6] Gori C S, Magrini L, Travaglini F et al. Role of biomarkers in patients with dyspnea [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2011, 15(2): 229–40.
- [7] Hobbs F D, Davis R C, Roalke A K et al. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnostics of heart failure: cohort study in representative and high-risk community populations [J]. BMJ 2002, 324(7352): 1498–502.
- [8] 程寅, 冯媛媛. 老年维吾尔族慢性心力衰竭患者 N 末端脑钠肽前体变化 [J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(7): 828–31.
- [9] Seino Y, Ogawa A, Yamashita T et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(3): 295–300.
- [10] Pieralli F, Olivetto L, Vanni S et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism [J]. Am J Cardiol 2006, 97(9): 1386–90.
- [11] Andersen C U, Mellemkjaer S, Nielsen-Kudsk J E et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive and interstitial lung diseases [J]. Int J Cardiol 2013, 168(3): 1795–804.
- [12] 张茜, 余再新, 欧细平, 等. 左、右心功能不全患者氨基末端 B 型利钠肽前体水平的比较 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(3): 828–31.
- [13] Hill N S, Klinger J R, Warburton R R et al. Brain natriuretic peptide: possible role in the modulation of hypoxic pulmonary hypertension [J]. Am J Physiol, 1994, 266(3 Pt 1): L308–15.
- [14] Goetze J P, Gore A, Möller C H et al. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression [J]. FASEB J 2004, 18(15): 1928–30.

Effects of hypoxemia on plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels

Zhang Jiong¹, Huang Xiangyang², Wang Ran¹, et al

(¹Dept of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Cardiology and Ultrasonography, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To explore the relationship between NT-proBNP and hypoxemia. **Methods** 453 patients who accepted examinations of plasma NT-proBNP, blood gas analysis and echocardiography were retrospectively investigated and were divided into hypoxic and normoxic groups according to oxygenation index. The concentrations of serum NT-proBNP were compared in the two groups and also on situations including left ventricular systolic dysfunction, pulmonary artery hypertension, left ventricular systolic dysfunction with pulmonary artery hypertension and normal cardiac function. Then the hypoxic patients with normal cardiac function were classified into three subgroups: I (oxygenation index: 301~400 mmHg), II (oxygenation index: 201~300 mmHg), III (oxygenation index ≤ 200 mmHg) to detect the relationship between NT-proBNP and the degree of hypoxia. **Results** ① In hypoxic group, the plasma NT-proBNP levels were higher than patients in normoxic group ($P < 0.01$). NT-proBNP levels were also higher in hypoxic group in patients with left ventricular systolic dysfunction or pulmonary artery hypertension or normal cardiac function ($P < 0.05$). ② NT-proBNP levels were higher in sub-group III than I and II ($P < 0.05$) in hypoxic patients without heart dysfunction. ③ The correlation analysis suggested that NT-proBNP was negatively correlated with oxygenation index and there was no correlation between NT-proBNP and PaCO₂. **Conclusion** Hypoxemia may be an independent factor which influences plasma NT-proBNP levels. NT-proBNP positively correlates with the degree of hypoxia.

Key words N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; hypoxemia