

## 脑血管意外患者血浆 N 端脑钠尿肽前体浓度变化及对预后的影响

方明, 甄享凡, 胡皓, 黎春常, 詹伟峰, 曾红科

(广东省人民医院急危重症医学部, 广东省广州市 510080)

[关键词] 神经病学; 脑梗死; 脑出血; 蛛网膜下腔出血; N 端脑钠尿肽前体; 预后

[摘要] 目的 探讨 N 端脑钠尿肽前体在急性脑血管意外患者血浆中浓度变化及对预后的影响。方法 纳入 2005 年 8 月至 2007 年 4 月期间我医学部收治的急性脑血管意外患者共 137 例, 106 名健康对照来自同期我院体检人群。检测所有对照和入院 24 h 内患者的 N 端脑钠尿肽前体浓度, 所有患者行心脏超声测定左室射血分数, 并进行格拉斯哥评分和预后评分。比较病例组和对照组间 N 端脑钠尿肽前体浓度差别; 比较不同 N 端脑钠尿肽前体浓度患者心功能衰竭发生率, 分析 N 端脑钠尿肽前体水平与格拉斯哥评分和预后评分之间的相关关系。结果 脑梗死组、脑出血组和蛛网膜下腔出血组 N 端脑钠尿肽前体浓度均较正常对照组显著增高 ( $P < 0.01$ ); 蛛网膜下腔出血组较其他病例亚组高 ( $P = 0.021$ ), 脑梗死组、脑出血组间无统计学差别 ( $P > 0.05$ ); N 端脑钠尿肽前体高浓度组急性心功能衰竭发生率与低浓度组无差别; N 端脑钠尿肽前体浓度与格拉斯哥评分 ( $r = -0.696, P = 0.039$ )、预后评分 ( $r = -0.726, P = 0.008$ ) 均成负直线相关。结论 脑血管意外亦可引起血浆 N 端脑钠尿肽前体浓度升高, 其升高程度与疾病严重程度可能相关, 可望作为病情严重程度和预后的判断指标。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

### Research of Plasma Concentration of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Prognosis Impact in Patients Suffering from Cerebrovascular Accident

FANG Ming, ZHEN Xiang-Fan, HU Hao, LI Chun-Chang, ZHAN Wei-Feng, and ZENG Hong-Ke

(Emergency and critical care department, Guangdong provincial hospital, Guangzhou, 510080, China)

[KEY WORDS] Cerebral infarction; Cerebral Hemorrhage; Subarachnoid Hemorrhage; Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide; Prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and prognosis impact in patients suffering from Cerebrovascular accident. **Methods** We selected 137 patients suffering from acute cerebrovascular accident in our department, from August 2005 to April 2006; and 106 healthy people, who came for body-check, as control. All the people received blood test for NT-proBNP, and all patients received echocardiogram examination for left ventricular ejection fraction (LVEF), Glasgow coma score (GCS) and Glasgow outcome score (GOS). According to the NT-proBNP result, the patients were divided into two groups: the high concentration group and the low concentration group. We compared the NT-proBNP concentration between the cases and control, the incidence of heart failure between different concentration groups of NT-proBNP; analyzed the linear correlation relationship between the concentration of NT-proBNP and GCS and GOS.

**Results** The plasma concentrations of NT-proBNP in cerebral infarction group, cerebral hemorrhage group, and subarachnoid hemorrhage group were higher than in control ( $P < 0.01$ ), further more, the subarachnoid hemorrhage group showed highest level than the other groups ( $P < 0.05$ ). The high NT-proBNP concentration group showed the same incidence of heart failure as low group ( $P > 0.05$ ). There were negative linear correlation relationship between the plasma concentration of NT-proBNP and GCS ( $r = -0.696, P = 0.039$ ), GOS ( $r = -0.726, P = 0.008$ ). **Conclusions** cerebrovascular accident can independently cause the raise of plasma concentration of NT-proBNP, the degree of that can perhaps reflect the severity and prognosis of disease.

作为左心功能的热点标志物, 血浆脑钠尿肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 和 N 端脑钠尿肽前体 (amino-terminal proBNP, NT-proBNP) 在急性心功能衰竭的诊断、鉴别诊断以及治疗评价等领域的价值受

到广泛关注。值得提出的是, 临床上 BNP 或 NT-proBNP 的升高是否单纯指向心功能不全呢? 在实际临床工作中, 我们发现急性脑血管意外患者, 包括脑梗死、脑出血及蛛网膜下腔出血患者, 该标志物血浆浓度亦出现了较大程度的升高。本研究针对广东地区汉族居民, 通过检测血浆 NT-proBNP 浓度, 结合神经功能评分, 探讨急性脑血管意外患者该指标的

[收稿日期] 2007-08-14

[修回日期] 2008-04-18

[作者简介] 方明, 硕士, 主治医师, 主要从事危重病医学研究, E-mail 为 wellfm@163.com。

变化规律以及与原发病预后的关联,为合理判断 NT-proBNP 浓度的临床意义和有效预测脑血管意外病情走向提供新的临床思路。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象及分组

**1.1.1 病例组** 2005 年 8 月至 2007 年 4 月来我院急危重症医学部住院的经 CT 或 MR 证实为急性脑血管意外患者 137 例,均为广东省汉族居民,其中男性 82 例,女性 55 例,年龄  $54.59 \pm 7.33$  岁。排除急慢性心功能衰竭,肝肾功能不全,以及 COPD、哮喘、肺炎、肺栓塞、肺癌等疾患,根据影像学结果分为脑梗死组(68 例)、脑出血组(44 例)和蛛网膜下腔出血组(25 例)。

**1.1.2 对照组** 106 例同期在我院体检中心行常规体检的健康人群,心功能正常,排除脑血管病史,年龄  $54.36 \pm 8.29$  岁,性别构成与病例组匹配。

### 1.2 血浆心脏标志物的检测

血浆 NT-proBNP 浓度采用罗氏公司电化学发光全自动免疫分析系统进行定量测定,cTnI 浓度采用 Beckman 公司全自动微粒子化学发光免疫系统进行定量测定。所有的测定均在 6 h 内完成,质量控制在 2 个标准差内,批内误差  $< 3\%$ ,批间误差  $< 6\%$ 。

### 1.3 左心室射血分数测定

采用 LOGIQ Book XP 彩色超声心动图仪测定,探头频率 2.5-4 MHz,受检者左侧卧位,在超声心动图上取心尖四腔心切面进行测量,用改良的 Simpson

单平面法计算左心室射血分数(left ventricular effluent fraction, LVEF),以  $LVEF < 0.45$  定义心功能衰竭。

### 1.4 血浆 N 端脑钠肽前体测定和神经功能评分

所有病例入院后即刻取静脉血 3 mL,肝素抗凝,行 NT-proBNP 定量检测。参考文献[1],以 NT-proBNP = 300 ng/L 为截点,将全部病例分为高 NT-proBNP 组 and 低 NT-proBNP 组。入院后对所有病例每日进行格拉斯哥评分(Glasgow coma score, GCS),格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome score, GOS)进行时间点为病例出院时或死亡时。对照组 NT-proBNP 数据获得方法同上。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件进行数据分析。以单因素方差分析两两比较血浆 NT-proBNP 浓度的差别;卡方检验比较心功能衰竭发生率。以直线相关方法分析 NT-proBNP 浓度与 GCS 和 GOS 的相关性。所有计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义, $P < 0.01$  为有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 各组检测指标的比较

各组检测结果见表 1。可见脑梗死组、脑出血组和蛛网膜下腔出血组 NT-proBNP 浓度均较对照组显著增高( $P < 0.01$ ),脑梗死组、脑出血组之间无统计学差别( $P > 0.05$ ),蛛网膜下腔出血组较其他病例组为高( $P = 0.021$ )。病例各组内 LVEF、GCS 和 GOS 无差别( $P > 0.05$ )(表 1)。

表 1. 脑梗死组、脑出血组、蛛网膜下腔出血组和对照组 NT-proBNP 浓度的两两比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	例数	NT-proBNP (ng/L)	LVEF ④	GCS ④⑤	GOS
对照组	106	68.79 $\pm$ 38.52	72.55% $\pm$ 8.63%		
脑梗死组	68	472.05 $\pm$ 314.39	66.27% $\pm$ 7.42%	9.35 $\pm$ 3.46	3.88 $\pm$ 1.03
脑出血组	44	581.89 $\pm$ 296.24	65.70% $\pm$ 6.98%	8.02 $\pm$ 3.19	3.49 $\pm$ 0.72
蛛网膜下腔出血组	25	790.62 $\pm$ 347.55	66.92% $\pm$ 7.85%	7.63 $\pm$ 2.75	2.61 $\pm$ 1.20

两两比较结果,病例组 NT-proBNP 较对照组显著增高( $P < 0.01$ ),蛛网膜下腔出血组较其他两病例组高( $P = 0.021$ )脑梗死组和脑出血组间无统计差异( $P > 0.05$ );④各组 LVEF 水平无显著性差异( $P > 0.05$ );④⑤ 各病例组之间 GCS 和 GOS 评分无显著性差异( $P > 0.05$ )。

### 2.2 血浆 N 端脑钠肽前体浓度与心功能的关系

血浆 NT-proBNP 浓度不同患者心功能衰竭的发生率见表 2。发现 300 ng/L 以上的高 NT-proBNP 浓度组急性心功能衰竭发生率与低浓度组无差别。

### 2.3 血浆 N 端脑钠肽前体浓度与格拉斯哥评分和预后评分的关系

直线相关分析发现,血浆 NT-proBNP 浓度与

GCS 的相关系数为  $r = -0.696$ ,  $P = 0.039$ ;与 GOS 的相关系数为  $r = -0.726$ ,  $P = 0.008$ ,均成负相关。

## 3 讨论

近年来 BNP 的研究主要集中在心血管领域,尤其是 2005 年欧洲心脏病协会及其它皮层下结构延髓大脑皮层将该标志物作为急性心功能衰竭诊断和

表 2. 血浆 N 端脑钠尿肽前体浓度不同时心功能衰竭发生率的比较

NT-proBNP 浓度	合计	心功能衰竭		非心功能衰竭	
		例数	发生率	例数	发生率
< 300 ng/L	28	1	3.57%	27	96.43%
≥300 ng/L	109	7	6.42%	102	93.58%
合计	137	8	5.84%	129	94.16%

鉴别的重要指标。值得注意的是,该标记物的最初发现是日本学者从猪脑中获得<sup>[2]</sup>,在人体主要合成和分布的器官包括脑、心脏、肺脏等脏器<sup>[3]</sup>,即该标记物并非心脏独有。在中枢神经系统内,丘脑外侧区和脊髓内都含有 BNP<sup>[3]</sup>。中枢内的 BNP 主要生理功能是调节水盐代谢,抑制抗利尿激素、血管紧张素①及内皮素等,起到排水钠、扩血管、减少脑脊液生成等作用。文献[4,5]报道,颅内血肿、蛛网膜下腔出血、脑出血和脑梗死患者,急性期血浆和脑脊液中的 BNP 含量明显高于对照组和恢复期。

急性脑血管意外颅内压增高,造成缺血缺氧,BNP 代偿性分泌增加是机体保护性代偿。研究者发现,脑室内注射 BNP,可以观察到脑水肿明显减轻,与 BNP 直接作用于中枢神经系统有关<sup>[6]</sup>。由于 NT-proBNP 与 BNP 的代谢同步性、半衰期长、血浆浓度更大<sup>[7]</sup>,本研究选择 NT-proBNP 为观察指标。本研究中,急性脑血管意外各组的 NT-proBNP 均显著高于对照组,与国外报道一致。根据脑水肿程度与意识状态的关系,以 GCS 间接反映疾病的危重程度作进一步分析。结果发现,血浆 NT-proBNP 浓度与 GCS 呈现良好的负相关,提示 BNP 可能参与了颅高压的病理生理过程。此现象或许为我们判断患者病情危重程度提供新的思路。受条件限制,我们没有将梗死面积及出血量进一步分层分析,但初步按病种分类后,蛛网膜下腔出血组 NT-proBNP 浓度升高水平高于其他两组,由于蛛网膜下腔出血往往脑水肿发展迅速,且常伴有脑血管严重痉挛,进一步造成缺血,病情进展快,侧面证实了 NT-proBNP 的分泌与颅内压的关系<sup>[8]</sup>。

预后的判断对于脑血管意外患者意义十分重要,而当前的判断方法多依仗临床经验,客观指标较为有限。本研究只中,由于单病种样本例数有限,在分析 NT-proBNP 与临床病情严重程度和预后关系时,我们将三组病例合并统计,通过 GOS 评分与 NT-proBNP 水平的直线相关分析,提示 NT-proBNP 水平

与预后关系较为密切,可能是反映急性脑血管意外患者预后的较好指标。

本组病例资料均无严重心血管病史和心功能衰竭,经心脏超声证实,病程中发生了急性心功能衰竭者仅 5.84%,在 NT-BNP 升高(≥300 ng/L)患者中心功能衰竭比例亦仅 6.42%,且高 NT-proBNP 组与低 NT-proBNP 组心功能衰竭发生率无统计学差别,表明原发急性脑血管意外可引起该指标的升高。分析本组病例中并发急性心功能衰竭的原因,考虑与急性颅内压升高引起反射性血压急剧上升、引发心脏后负荷增加,同时脱水药物使用引发前负荷增加等因素有关。同时,考虑到年龄、性别对血浆 NT-proBNP 浓度的影响<sup>[9]</sup>,本研究通过对纳入环节的控制,结果三组研究对象的年龄、性别分布无统计学差别,以排除该因素对结果的干扰。

本研究结果提示,NT-proBNP 在急性脑血管意外患者中可异常增高,其结果与心血管功能无直接联系,其增高程度与疾病严重程度平行,并与预后相关,可望作为急性脑血管意外的病情评价和转归预测的良好指标。受临床限制,我们无法对本组病例进行颅内压的实时监测,NT-proBNP 与颅内压的确切关系及参与机制,尚需进一步深入研究。

#### [参考文献]

- [1] Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2005, **26** ( ): 384-416.
- [2] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* [J]. 1988, **322** (6159): 78-81.
- [3] Lang CC, Choy AM, Struthers AD. Atrial and brain natriuretic peptides: a dual natriuretic peptide system potentially involved in circulatory homeostasis [J]. *Clin Sci*, 1992, **83** (5): 519-527.
- [4] Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M, et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, **19** (3): 157-164.
- [5] Giannakoulas G, Hatzitolios A, Karvounis H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with acute ischemic stroke [J]. *Angiology*, 2005, **56** (6): 723-730.
- [6] Sviri GE, Soustiel JF, Zaaroor M. Alteration in brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2005, **30** (3): 316-341.
- [7] Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study [J]. *Am J Cardiol*, 2005, **95** (8): 948-954.
- [8] Mc Girt MJ, Blessing R, Nimjee SM, et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurosurgery*, 2004, **54** (6): 1369-373.
- [9] Kragelund C, Gronning B, Kober 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.

(此文编辑 胡必利)