

· 专题笔谈 ·

脑钠肽在心力衰竭诊断治疗中的应用进展

施仲伟

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是利钠肽家族(natriuretic peptide family)的主要成员之一,可在脑组织中检出,但主要由心室肌细胞合成和释放^[1]。人的脑钠肽前体(proBNP)含有 108 个氨基酸^[2],经裂解形成由 32 个氨基酸肽链组成的 BNP 和无生物学活性的碎片(NT-proBNP,含 76 个氨基酸,图 1)。BNP 有排钠、利尿、扩张血管和松弛平滑肌等作用^[3]。在多种病理情况下、特别是心室壁伸展或容量负荷增加(如心力衰竭、肾功能衰竭或原发性醛固酮增多症)时,血浆 BNP 浓度可明显增高。在过去 10 年中,有关测定血浆 BNP 浓度可协助心力衰竭诊断、筛检和疗效评估的研究众多,目前已经达成比较一致的认识。

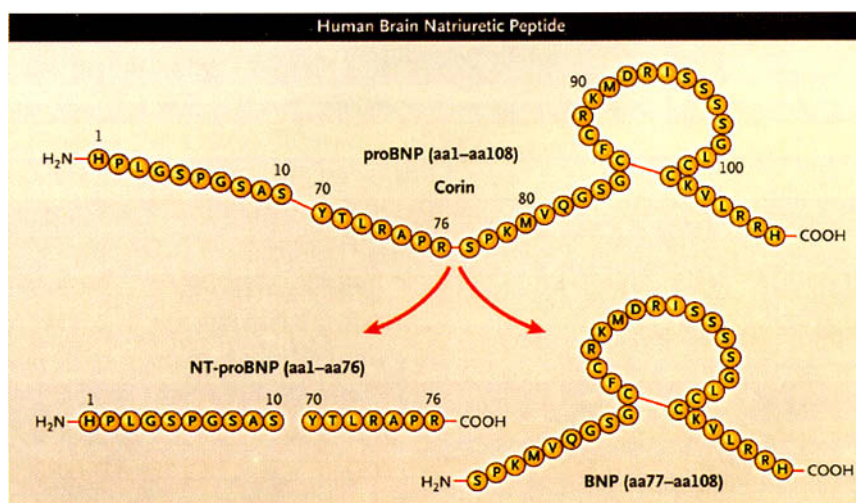
1 诊断心力衰竭

BNP 能够协助心力衰竭诊断的证据来自门诊和急诊患者。

1.1 门诊心力衰竭患者 在以社区人群为对象的

Hillingdon 心力衰竭研究中,由社区医师初步诊断为新发生心力衰竭的患者,仅有 1/3 在进一步的评价中证实心力衰竭诊断。反之,血浆 BNP 浓度测值与专家小组的临床诊断意见有很高的一致性。以 22pmol/L(76.4ng/L)作为分界值时,阴性预测值高达 98%,阳性预测值 70%,敏感性和特异性分别为 97%和 84%。这一研究提示,通过测定血浆 BNP 浓度,有可能改善基层医师初步筛检心力衰竭患者的能力。在另一项社区研究中,304 例患者因为气急或水肿被基层医师诊断为心力衰竭,其中仅有 25%符合欧洲心脏病学会(ESC)的心力衰竭诊断标准。在将心电图、胸片和超声心动图检查结果告知基层医师后,诊断正确率仅提高 7%;但在将 NT-proBNP 测值同时告知后,诊断正确率提高了 21%($P=0.002$)。

1.2 急诊心力衰竭患者 在急诊情况下,测定血浆 BNP 浓度有助于鉴别呼吸困难的原因是心力衰竭或肺部疾病。在一些欧美国家,测定 BNP 浓度已经成为急诊室内预测心力衰竭的重要指标。一项在 multis-

图 1 人体脑钠肽的结构示意图^[2]

收稿日期:2005-11-10

作者单位:200025 上海市,上海交通大学附属瑞金医院心脏科

作者简介:施仲伟,男,1952 年 6 月生,上海市人,医学博士,主任医师,教授。Tel:021-64370045-665357

教学医院进行的研究显示,如果不告知 BNP 结果,40%以上的急诊室医师不敢明确诊断心力衰竭^[3]。在这项研究中,以血浆 BNP 浓度 100ng/L 作为分界值时,诊断心力衰竭的敏感性和特异性分别为 90%和 76%;BNP 检出心力衰竭的准确性高于临床判断和传统诊断方法(81%:74%, $P=0.0001$)。

总之,心力衰竭症状越明显、心脏病变越严重,血浆 BNP 浓度越高^[4]。然而目前已经清楚,血浆 BNP 浓度受到很多因素包括性别、年龄、体重、合并疾病和药物等的影响。例如,心肌缺血、心肌梗死、肺栓塞或肾功能不全等会增高 BNP 浓度,使用血管紧张素转换酶抑制剂或利尿剂有可能降低 BNP 浓度。因此,日前对于血浆 BNP 浓度在心力衰竭诊断中的价值,主要有以下两点共识:第一,血浆 BNP 浓度不能作为诊断或排除心力衰竭的惟一依据,必须紧密结合其他临床资料。第二,无论在门诊或急诊背景下,血浆 BNP 浓度测定的主要价值是“排除”心力衰竭诊断。即,如果血浆 BNP 浓度低于某一认定的分界值(即在正常范围内),那么可以认为,患者发生心力衰竭的可能性很小。一些专家提出,在未经治疗的患者中,血浆 BNP 浓度的分界值为 100ng/L^[3]。

2 筛检左室收缩功能异常

早年一些研究曾提示,测定血浆 BNP 浓度有助于在心肌梗死后患者或普通人群中筛检出左室收缩功能异常的患者^[3]。例如,在一项 75 例心肌梗死后患者的研究中,以超声心动图测定左室射血分数(LVEF) < 40% 作为参照标准,血浆 BNP 浓度以 15pmol/L(52ng/L)作为分界值时,检出左室收缩功能异常的敏感性和特异性分别为 84%和 62%。在英国 Glasgow 的社区研究中,以 LVEF ≤ 30% 作为参照,血浆 BNP 浓度 > 5.2pmol/L(17.9ng/L)时检出左室收缩功能异常的敏感性和特异性分别为 76%和 87%。但是,以后的一些同类研究结果很不一致。因此,日前的主流观点是,血浆 BNP 浓度不适用于在无症状人群中筛检左室收缩功能异常患者。即便在某些高危人群如心肌梗死后患者中,检测左室收缩功能异常的主要技术仍然是超声心动图。

有专家指出,在临床怀疑心力衰竭而超声心动图未发现左室收缩功能异常、又无瓣膜性心脏病的患者中,血浆 BNP 浓度增高有助于筛检出左室舒张功能异常的患者。但是这一方面的研究报道还不多。

3 监测心力衰竭治疗

心力衰竭患者经有效治疗后,血浆 BNP 浓度常迅速下降;小样本研究提示可根据血浆 BNP 浓度的下降情况来调整心力衰竭患者的血管扩张药物剂量及治疗方案。在这一令人关注的领域中,有多项前瞻性随机临床试验正在进行之中^[5]。然而,有症状心力衰竭患者的血浆 BNP 浓度变异很大,影响各种利钠肽血浆浓度的因素众多。因此,目前尚不能推荐用血浆 BNP 浓度变化来指导心力衰竭患者的药物治疗。

4 治疗心力衰竭

奈西立肽(nesiritide)是采用重组 DNA 技术制成的人体 BNP 分子,2001 年在美国被批准用于治疗急性失代偿性心力衰竭。但是最近的一些研究提示,与安慰剂组相比较,奈西立肽治疗有增加肾功能异常和死亡率的倾向^[2]。

5 估计心力衰竭患者的预后

多项研究显示,在心力衰竭患者或无症状的人群中,血浆 BNP 浓度增高是预后不佳的指标。Doust 等^[6]汇总分析了 19 项研究,发现在不同程度的心力衰竭患者中,BNP 浓度每增高 100ng/L,死亡率相对增高 35%。文献中共有 35 个多元预后判断模型包含 BNP 或 NT-proBNP,其中 9 个模型中,BNP 或 NT-proBNP 是唯一具有统计学显著意义的预后指标,其所提供的预后信息优于其他指标包括血清肌酐、LVEF 和纽约心功能分级。

Wang 等^[7]前瞻性研究 Framingham 地区 3346 例无心力衰竭的居民,观察血浆 BNP 或 NT-proBNP 浓度与发生死亡等事件的关系。在 5.2 年随访期间,共有 119 例死亡、79 例发生首次主要心血管病事件。校正传统危险因素之后,血浆 BNP 水平的增高伴随着大多数事件的发生率显著增高。BNP 测值高于 80%(男性为 20.0ng/L,女性 23.3ng/L)的患者,死亡率增加 62%($P=0.02$)、首次主要心血管病事件增加 76%($P=0.03$)、心力衰竭增加 207%($P=0.002$)、心房颤动增加 91%($P=0.02$)、脑卒中或短暂脑缺血发作增加 99%($P=0.02$)。NT-proBNP 浓度增高同样伴随着主要心血管病事件发生率的显著增高。

6 指南中的表述

2001 年版的 ESC 慢性心力衰竭指南首次提出,

BNP 浓度具有很高且稳定的阴性预测值,因此其最大的临床用处是作为一项“排除性”诊断试验。即在怀疑心力衰竭的患者中,若 BNP 浓度正常,则很有助于排除心力衰竭诊断,患者的呼吸困难等症状应注意寻找其他原因。2005 年版的 ESC 慢性心力衰竭指南再次强调,测定血浆 BNP 或 NT-proBNP 浓度的最大价值是在未经治疗的患者中作为“排除性”试验来除外严重的心脏疾病^[8]。

2005 年版的 ACC/AHA 慢性心力衰竭指南,就以下两种情况是否考虑测定血浆 BNP 浓度提出了比较明确的建议^[9]:(1)急诊患者不能明确心力衰竭诊断时,测定血浆 BNP 浓度可能有帮助(推荐级别 II a,证据水平 A);(2)连续测量 BNP 浓度以指导心力衰竭的治疗,价值尚未确定(推荐级别 II b,证据水平 C)。

7 结 论

心力衰竭患者血浆 BNP 浓度增高的发现使 BNP 一度成为临床研究中最热门的生物学标记物,在诊断心力衰竭、筛检无症状左室功能异常、估计预后和指导临床治疗四大方面都作了许多探讨^[10]。但是随着研究的深入,也揭示出 BNP 浓度增高受多种生理病理因素影响的问题。

目前,血浆 BNP 浓度测定在诊断心力衰竭中的价值已经比较明确,主要用于在新近出现症状、未经治疗的患者中排除严重心脏疾病包括心力衰竭(如果 BNP 浓度正常)。此外,血浆 BNP 浓度测定有助于急性呼吸困难病例的病因诊断。在筛检、估计预后和指导治疗等方面,血浆 BNP 浓度测定的意义仍在探索中^[4]。

最近的汇总分析强烈提示,血浆 BNP 浓度增高是预后不佳的有效指标^[6]。一些专家还乐观地预期,随着几项随机临床试验的陆续完成,血浆 BNP 浓度测定在指导心力衰竭治疗和在高危人群中(如

心肌梗死后、糖尿病或难治性高血压患者)筛检心力衰竭患者等方面将会很快取得突破^[4,5]。我们将继续追踪这些领域中的研究动态和进展。

参 考 文 献

- 1 Levin ER, Cardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*, 1998, 339:321-328.
- 2 Topol EJ. Nesiritide: not verified. *N Engl J Med*, 2005, 353: 113-116.
- 3 Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J*, 2003, 24:1710-1718.
- 4 Cowie MR. B-type natriuretic peptide testing: where are we now? *Heart*, 2004, 90:725-726.
- 5 Young J, Correia NG, Francis GS, et al. Testing for B-type natriuretic peptide in the diagnosis and assessment of heart failure: what are the nuances? *Cleve Clin J Med*, 2004, 71(Suppl 5): S1-S17.
- 6 Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *Br Med J*, 2005, 330: 625-633.
- 7 Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*, 2004, 350:655-663.
- 8 Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J*, 2005, 26:1115-1140.
- 9 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*, 2005, 112:1825-1852.
- 10 Mark DB, Felker GM. B-type natriuretic peptide: a biomarker for all seasons? *N Engl J Med*, 2004, 350:718-720.