

# N-末端脑钠肽前体联合超声心动图对急性肺栓塞患者预后的评估

周天恩 张萌 林辉 杨正飞 蒋龙元

**【摘要】** **目的** 明确 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)联合超声心动图在急性肺栓塞(APE)患者预后评估中的价值。**方法** 收集2005年1月至2011年5月收治的48例急性肺栓塞患者的临床资料,分别分为死亡组与存活组,高 NT-proBNP 组与低 NT-proBNP 组,高肺动脉收缩压(PASP)组与低 PASP 组;分别比较两组间一般指标、肾功能、NT-proBNP 值、PASP 值、大面积 APE 发生率以及死亡率的差异。**结果** 各组间性别、年龄以及肾功能指标均无统计学差异( $P > 0.05$ );死亡组大面积 APE 发生率、PASP 及 NT-proBNP 均明显高于存活组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ );高 NT-proBNP 组大面积 APE 发生率及死亡率均明显高于低 NT-proBNP 组( $P < 0.05$ );高 PASP 组大面积 APE 发生率及死亡率均明显高于低 PASP 组( $P < 0.05$ );相关分析显示 PASP 与 NT-proBNP 两者呈显著正相关( $r = 0.423, P < 0.01$ )。**结论** NT-proBNP 联合超声心动图对 APE 患者预后的评估有较大价值。

**【关键词】** 肺栓塞; 利钠肽,脑; 超声心动描记术

**Value of NT-proBNP combined with echocardiogram in the evaluation of prognosis in patients with acute pulmonary embolism** ZHOU Tian-en, ZHANG Meng, LIN Hui, YANG Zheng-fei, JIANG Long-yuan. Department of Emergency, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China Corresponding author: JIANG Long-yuan, Email: jly@china-em.com

**【Abstract】** **Objective** To determine the value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) combined with echocardiogram in the evaluation of prognosis in patients with acute pulmonary embolism (APE). **Methods** Clinical data of 48 patients with APE in our hospital from January 2005 to May 2011 were collected and divided into death group and survival group, high NT-proBNP group and low NT-proBNP group, high PASP group and low PASP group. General indexes, renal function, NT-proBNP, PASP, 28-day mortality and the rate of massive APE between every two groups were compared respectively. **Results** There were no significant differences among all groups on the following items such as age, sex and renal function ( $P > 0.05$ ). However, PASP, NT-proBNP and the rate of massive APE in the death group were higher as compared with that in the survival group ( $P < 0.05$ ). The mortality and the rate of massive APE in the high NT-proBNP group were higher as compared with that in the low NT-proBNP group ( $P < 0.05$ ). The mortality and the rate of massive APE in the high PASP group were higher as compared with that in the low PASP group ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that there was significant positive correlation between PASP and NT-proBNP ( $r = 0.423, P < 0.01$ ). **Conclusions** NT-proBNP combined with echocardiogram may have greater value in the evaluation of prognosis in patients with APE.

**【Key words】** Pulmonary embolism; Natriuretic peptide, brain; Echocardiography

急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)是由于内源性或外源性栓子堵塞肺动脉主干或分支引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征,以肺循环和呼吸功能障碍为其主要临床和病理生理特征。随着临床诊断技术的不断提高,APE也不再被认为是少见病,其病情复杂,病死率高。在心血管疾病中,静脉血栓形成和 APE 的发病率仅次于冠心病和高血压,居第三位,而 APE 的病死率占全部疾病死亡原因的第三位,仅次

于肿瘤和心肌梗死。因此,早期准确地识别 APE 的高危患者对指导临床治疗具有重大意义。心肌损伤、心功能障碍是肺栓塞重要的病理生理改变之一,心肌损伤的程度可能会影响肺栓塞的预后,目前已有研究提出,心肌标记物可用来评估 APE 的预后。但是心肌标记物影响因素较多,联合超声心动图可提高其特异性及预测价值。本实验拟研究心肌标记物 N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)联合超声心动图对 APE 患者预后评估的价值。

## 对象与方法

1. 研究对象:收集 2005 年 1 月至 2011 年 5 月中山大学孙逸仙纪念医院呼吸科、急诊科及 ICU 收治的经螺旋 CT 肺血管造影确诊 APE 患者的临床资料,共 48 例。其中男 29 例,女 19 例,平均年龄( $53.6 \pm 15.3$ )岁,大面积 APE 16 例,确诊 APE 28 d 内死亡 17 例。诊断标准依据 2001 年中华医学会呼吸病学分会的《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)》<sup>[1]</sup>。大面积 APE 为临床上以休克和低血压为主要表现,收缩压  $< 90$  mm Hg 或较基础值下降  $\geq 40$  mm Hg,持续 15 min 以上;非大面积 APE 为不符合大面积标准,包括次大面积 APE(即非大面积 APE 并右心功能不全)。排除严重慢性阻塞性肺疾病、慢性肺源性心脏病、急性心肌梗死、心肌病、心瓣膜病、慢性心力衰竭、肾功能不全以及晚期肿瘤等。

2. 检测指标与方法:确诊 APE 后即刻抽取静脉血 2 ml,应用 HITACHI 7600-010 全自动生化分析仪检测血肌酐,了解基础肾功能,基础肾功能可影响 NT-proBNP 等检测指标的数值。

确诊 APE 后即刻抽取静脉血 2 ml,应用南京普朗医用设备有限公司 FIA8000 免疫定量分析仪,利用 NT-proBNP 检测试剂盒(胶体金法)检测 NT-proBNP 浓度。有初步研究表明<sup>[2]</sup>,NT-proBNP  $> 500$  ng/L 可作为 APE 心脏负荷的指标,并可作为死亡的预测因素,因此本实验以此为界分为高 NT-proBNP 组与低 NT-proBNP 组。

确诊 APE 后 12 h 内尽快行超声心动图检查,并估测肺动脉压力。应用西门子 Acuson Sequoia 512 彩色多普勒超声诊断仪,用连续多普勒(CW)测量三尖瓣最大反流流速及跨瓣压差( $\Delta P$ ),估测肺动脉收缩压(pulmonary arterial systolic pressure, PASP)为  $\Delta P + 10$  mm Hg(右房压)。目前推荐超声心动图拟诊肺动脉高压的 PASP 标准<sup>[3]</sup>为  $\geq 40$  mm Hg,因此本实验以此为界分为高 PASP 组与低 PASP 组。

分别比较各组患者的预后指标即 28 d 死亡率。

3. 统计学分析:计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验;两组数据之间的相关研究采用直线相关分析,相关系数用  $r$  表示。应用 SPSS 16.0 统计软件包对所有临床资料进行统计分析处理, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

各组之间性别、年龄、肾功能差异无统计学意义;死亡组大面积 APE 发生率、PASP 及 NT-proBNP 均明显高于存活组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1;高 NT-proBNP 组大面积 APE 发生率及死亡率均明显高于低 NT-proBNP 组( $P < 0.05$ ),见表 2;高 PASP 组大面积 APE 发生率及死亡率均明显高于低 PASP 组( $P < 0.05$ ),见表 3;相关分析显示 PASP[( $41.4 \pm 11.3$ ) mm Hg]与 NT-proBNP[( $598.0 \pm 239.3$ ) ng/L]两者显著正相关( $r = 0.423, P < 0.01$ )。

表 1 存活组与死亡组之间各指标比较

组别	性别(男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	血肌酐 ( $\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$ )	大面积 APE 发生率 (大面积/非大面积)	PASP (mm Hg, $\bar{x} \pm s$ )	NT-proBNP (ng/L, $\bar{x} \pm s$ )
存活组	18/13	$52.1 \pm 14$	$92.3 \pm 14.5$	19.4% (6/25)	$37.7 \pm 10.0$	$536.2 \pm 218$
死亡组	11/6	$56.3 \pm 16$	$84.5 \pm 13.2$	58.8% (10/7)	$48.2 \pm 10.6$	$710.8 \pm 241$
$t$ 值/ $\chi^2$ 值	0.202	0.56	0.89	7.70	3.39	2.56
$P$ 值	$> 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$	$< 0.01$	$< 0.01$	$< 0.05$

表2 高 NT-proBNP 组与低 NT-proBNP 组之间各指标比较

组别	性别(男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	血肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	大面积 APE 发生率 (大面积/非大面积)	死亡率(死亡/存活)
高 NT-proBNP 组	13/11	54.3 $\pm$ 15	94.8 $\pm$ 16.1	54.2% (13/11)	50.0% (12/12)
低 NT-proBNP 组	16/8	52.9 $\pm$ 14	84.3 $\pm$ 12.1	12.5% (3/21)	20.8% (5/19)
<i>t</i> 值/ $\chi^2$ 值	0.28	0.34	0.79	9.38	4.46
<i>P</i> 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.01	< 0.05

表3 高 PASP 组与低 PASP 组之间各指标比较

组别	性别(男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	血肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	大面积 APE 发生率 (大面积/非大面积)	死亡率(死亡/存活)
高 PASP 组	12/9	56.1 $\pm$ 16	95.3 $\pm$ 16.8	61.9% (13/8)	52.4% (11/10)
低 PASP 组	17/10	51.7 $\pm$ 14	85.1 $\pm$ 12.5	11.1% (3/24)	22.2% (6/21)
<i>t</i> 值/ $\chi^2$ 值	0.17	0.73	0.93	13.7	4.7
<i>P</i> 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.001	< 0.05

## 讨 论

目前研究已发现 APE 可引起继发性心肌损害<sup>[4]</sup>。栓子阻塞肺动脉后,通过机械阻塞、诱发血管活性物质的释放以及缺氧等机制引起肺血管收缩<sup>[5-6]</sup>,导致肺循环阻力增加,继发肺动脉高压,右心功能不全,同时在神经、体液因素的作用下交感神经系统激活,心肌需氧量增加和冠状动脉灌注减少,最终导致心肌损伤,左心室功能亦受损,导致心输出量下降,引发休克。心肌损伤、心功能障碍是影响 APE 预后的一个重要因素,其不仅是 APE 重要的病理生理改变之一,也是疾病危险性分层和判断预后的重要依据之一<sup>[7]</sup>。目前可通过检测心肌标记物以及超声心动图检查来反映心肌损伤和心功能障碍的程度,从而间接反映 APE 的严重程度及预后。目前已有研究发现,心肌酶、心肌肌钙蛋白等心肌标记物可作为判断预后的依据之一。然而心肌酶对微小心肌损伤早期识别的敏感性和特异性均较差,而肌钙蛋白对 APE 预后的阳性预测值仅有 12%~44%<sup>[8]</sup>,因此随着心肌损伤标记物的研究发展,其已逐渐被一些新的指标所代替。

脑钠肽是主要由心室肌细胞合成和分泌的心脏激素,由脑钠肽原裂解产生,同时生成无生理活性的 NT-proBNP。人体脑钠肽生物半衰期约为 20 min,而 NT-proBNP 为 60~120 min,后者在血浆中存在时间长且浓度稳定,因此常以 NT-proBNP 浓度代表脑钠肽水平。NT-proBNP 不仅可以用于早期评价心脏收缩功能不全,还可以早期评价舒张功能不全和心室壁节段运动协调性,有较高的敏感性和阴性预测值<sup>[9]</sup>。APE 时继发性心肌损伤可引起 NT-proBNP 不同程度的升高,NT-proBNP 越高,心肌损伤越严重,预后可能越差。有研究发现<sup>[10-11]</sup>,NT-proBNP 有助于识别 APE 中的右心室功能障碍,是预测 APE 并发症及预后的重要指标之一,NT-proBNP 升高与死亡率密切相关。Klok 等<sup>[12]</sup>对 1132 例 APE 患者分析发现,NT-proBNP 升高者住院并发症及死亡率均明显高于低 NT-proBNP 者。本试验发现,死亡组 NT-proBNP 明显高于存活组,高 NT-proBNP 组大面积 APE 发生率及死亡率均明显高于低 NT-proBNP 组,说明 NT-proBNP 升高提示病情危重,预后不良,是一个独立的预测因子。

超声心动图由于可在床旁进行并可随访观察,在 APE 患者的危险度分层上起到较重要的作用,同样对临床选择治疗手段也有一定的指导价值<sup>[13]</sup>。刘东红等<sup>[14]</sup>对 75 例原发性肺动脉高压患者的研究中发现,18 例同时做心导管测压和超声心动图估测 PASP,两种方法所测结果无明显差异,相关性好,进一步说明用超声心动图估测 PASP 有准确、无创、可重复检测的优点。已有研究发现<sup>[15]</sup>,右心功能不全是 APE 患者预后的一个独立预测因子,而肺动脉高压是右心功能不全的重要指标之一。本试验即采用超声心动图估测 PASP,并研究了 PASP 与 APE 患者预后的关系,发现死亡组 PASP 明显高于存活组,高 PASP 组大面积 APE 发生率及

死亡率均明显高于低 PASP 组,这说明肺动脉高压提示病情危重,预后不良,亦是一个独立的预测因子。

NT-proBNP 预测 APE 预后的局限是阳性预测值较低,而超声心动图的局限是测量值的准确性容易受检查医师的经验影响。已有研究发现<sup>[16-18]</sup>,NT-proBNP 与 PASP、肺动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP)以及右心房压(right atrial pressure, RAP)显著相关。本试验结果显示,NT-proBNP 与 PASP 呈正相关,说明二者是密切联系的,因此把二者结合起来评估 APE 的预后应是较好的选择。

本研究的不足之处为各组患者抽血及超声心动图检测时间点难于做到完全一致,可能会对检测结果造成一定影响。

综上所述,NT-proBNP 与 PASP 均是 APE 患者预后的独立预测因子,二者结合的评估价值较大。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断和治疗指南(草案). 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24: 259-264.
- [2] Alonso-Martinez JL, Urbietta-Echezarreta M, Anniceherico-Sdnehez FJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts the burden of pulmonary embolism. *Am J Med Sci*, 2009, 337: 88-92.
- [3] 郑玉水, 刘怀凤, 时欣. 超声心动图诊断肺动脉高压 157 例分析. 蚌埠医学院学报, 2011, 36: 392-393.
- [4] Pruszczyk P, Bochowicz A, Kostrubiec M, et al. Myoglobin stratifies short-term risk in acute major pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*, 2003, 338: 53-56.
- [5] Battistini B. Modulation and roles of the endothelins in the pathophysiology of pulmonary embolism. *Can J Physiol Pharmacol*, 2003, 81: 555-569.
- [6] 陈勇, 刘双. 心肌标记物在肺栓塞中的应用. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12: 1039-1041.
- [7] Giarmitsis E, Katus HA. Risk stratification in pulmonary embolism based on biomarkers and echocardiography. *Circulation*, 2005, 112: 1520-1521.
- [8] Bova C, Pesavento R, Marchiori A, et al. Risk stratification and outcomes in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective, multicenter, cohort study with three months of follow-up. *J Thromb Haemost*, 2009, 7: 938-944.
- [9] 张向阳, 朱继红. 脑钠肽前体 N-末端肽的临床意义. 北京大学学报: 医学版, 2004, 36: 547-549.
- [10] Kaczyńska A, Kostrubiec M, Ciurzyński M, et al. B-type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*, 2008, 398: 1-4.
- [11] Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, et al. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med*, 2008, 34: 2147-2156.
- [12] Klok FA, Mos IC, Huisman MV, et al. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178: 425-430.
- [13] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008, 29: 2276-2315.
- [14] 刘东红, 陆堃, 林红. 多普勒超声心动图在诊断原发性肺动脉高压的应用. 中国医学影像技术, 2004, 20: 547-549.
- [15] 温勇伟, 邹真力, 吴雷, 等. 超声心动图与休克指数在评价肺栓塞预后中的意义. 广东医学, 2009, 30: 578-579.
- [16] Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 2357-2368.
- [17] 康丽惠, 张宝妮, 齐丽彤, 等. 肺动脉压与左心室射血分数和血浆氨基末端脑钠肽前体等参数的相关性研究. 中国循环杂志, 2011, 26: 38-41.
- [18] Zhang YH, Zhang J, Wang D, et al. The association study of serum total bilirubin, plasma N-terminal proBNP and invasive hemodynamic parameters in patients with heart failure. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2010, 49: 313-315.

(收稿日期: 2011-06-16)

(本文编辑: 吴莹)

周天恩, 张萌, 林辉, 等. N-末端脑钠肽前体联合超声心动图对急性肺栓塞患者预后的评估[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(21): 6256-6259.