

中段心房利钠肽原对呼吸困难人群心力衰竭的诊断价值

杨爱龙,周露露,陈曦,高宏伟

[摘要] **目的:**评价中段心房利钠肽原(MR-proANP)对呼吸困难人群心力衰竭(心衰)的诊断价值。**方法:**前瞻性纳入 203 例因呼吸困难就诊的病人,包括 96 例心衰病人和 107 例非心衰病人。以 KRYPTOR 平台检测病人就诊时血浆中 MR-proANP 水平。采用受试者工作特征曲线法分析 MR-proANP 对心衰的诊断价值,同时与 B 型利钠肽前体 N 端(NT-proBNP)进行比较。采用 logistic 回归模型将 NT-proBNP 和 MR-proANP 合并为一个参数(NT-proBNP + MR-proANP),并分析其诊断心衰的准确性。分析纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、NT-proBNP 水平与 MR-proANP 的相关性。并收集 120 名健康体检者的血浆,用于分析 MR-proANP 的参考范围。**结果:**心衰病人血浆 MR-proANP 水平明显高于非心衰病人($P < 0.01$)。NT-proBNP ROC 曲线下面积与 MR-proANP 差异无统计学意义($P > 0.05$)。NT-proBNP 和 MR-proANP 联合诊断心衰的 ROC 曲线下面积均高于 MR-proANP 和 NT-proBNP 曲线下面积($P < 0.05$)。MR-proANP 的最佳诊断界值为 100 pmol/L,对应的诊断敏感性(95% CI)和特异性(95% CI)分别为 0.91(0.83 ~ 0.96)和 0.64(0.55 ~ 0.74)。随着 NYHA 心功能分级的升高,心衰病人血浆 MR-proANP 水平增加($P < 0.01$)。MR-proANP 和 NT-proBNP 呈正相关关系($r_s = 0.64, P < 0.01$)。**结论:**MR-proANP 对呼吸困难人群心衰的诊断具有一定帮助。联合 MR-proANP 和 NT-proBNP 可以提高心衰的诊断准确性。

[关键词] 心力衰竭;呼吸困难;中段心房利钠肽原

[中图分类号] R 541.6

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.12.017

Diagnostic value of MR-proANP for heart failure in dyspnea patients

YANG Ai-long, ZHOU Lu-lu, CHEN Xi, GAO Hong-wei

(The 263 Clinical Branch of the Army General Hospital, Beijing 101149, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the diagnostic value of midregion of pro-atrial natriuretic peptide(MR-proANP) for heart failure in dyspnea patients. **Methods:** The serum levels of MR-proANP in 203 dyspnea patients [including 96 heart failure(HF) patients and 107 non-HF patients] on admission was determined by KRYPTOR platform. The diagnostic value of MR-proANP for HF was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve, and which was compared with amino-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP). The MR-proANP and NT-proBNP were combined into an index using logistic regression model, which was used to analyze its diagnostic accuracy for HF. The relationships between cardiac function of New York Heart Association(NYHA), NT-proBNP and MR-proANP were analyzed. The reference range of MR-proANP was established by 120 healthy examinees. **Results:** The serum level of MR-proANP in HF patients was higher than that in non-HF patients ($P < 0.01$). The difference of the area under ROC curve between NT-proBNP and MR-proANP was not statistically significant ($P > 0.05$). The area under ROC curve of the joint diagnosis of heart failure with NT-proBNP and MR-proANP was higher than that in MR-proANP or NT-proBNP ($P < 0.05$). The optimal threshold, sensitivity and specificity of MR-proANP were 100 pmol/L, 0.91 (0.83 to 0.96) and 0.64 (0.55 to 0.74), respectively. With the cardiac function classification of NYHA increasing, the level of MR-proANP increased ($P < 0.01$), and the MR-proANP was positively correlated with NT-proBNP ($r_s = 0.64, P < 0.01$). **Conclusions:** MR-proANP is a useful diagnostic marker for HF in dyspnea patients. The combined detection of MR-proANP and NT-proBNP can improve the diagnostic accuracy of HF.

[Key words] heart failure; dyspnea; midregion of pro-atrial natriuretic peptide

呼吸困难是急诊病人就诊的常见主诉,在众多导致呼吸困难的疾病中,心力衰竭(心衰)是常见的原因之一^[1]。如何及时、快速、准确地在呼吸困难人群中诊断出心衰,是急诊和心内科医师经常面临的难题之一。B 型利钠肽(BNP)以及 B 型利钠肽前体 N 端(NT-proBNP)是心衰最为常用的实验室标志

物,对心衰的诊断和鉴别诊断具有十分重要的作用^[2]。然而,BNP 和 NT-proBNP 对心衰的诊断并非完美无缺^[2-3],仍然有必要进一步探索新的心衰标志物,以弥补 BNP 和 NT-proBNP 的不足,丰富和完善心衰的诊断手段^[3-5]。既往研究^[6]表明,中段心房利钠肽原(MR-proANP)在呼吸困难人群中具有诊断心衰的价值,但到目前为止,国内关于 MR-ProANP 在呼吸困难人群中诊断心衰的报道相对较少。因此,我们开展研究,旨在探讨 MR-proANP 在

呼吸困难人群中诊断心衰的价值。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究,纳入2012年1月至2014年5月期间因呼吸困难而就诊于我院的病人。排除标准:(1)年龄 <18 周岁;(2)因外伤等导致呼吸困难;(3)可根据病史作出诊断的病人,如既往已经确诊的哮喘病人。最终募集到203例病人,其中包括96例心衰病人和107例非心衰病人。心衰的诊断由心内科医师根据NT-proBNP、超声心动图、影像学检查、治疗反应性、症状和体征等进行综合判断。非心衰组疾病包括:肺栓塞(12例),心律失常(33例),肺炎(18例),哮喘(14例),急性冠状动脉综合征(13例),支气管炎(14例),气胸(3例)。心衰组中男52例,女44例,年龄42~78岁;非心衰组男57例,女50例,年龄18~77岁。

同期随机选择来我院体检的120名健康个体作为健康对照,用于参考范围的制定。纳入标准:(1)近2个月内无明显感染性疾病病史;(2)未合并高血压、糖尿病、高血脂、病毒性肝炎、恶性肿瘤和慢性肾病等慢性疾病病史;(3)常规实验室检查的指标均在参考范围以内;(4)胸部X线片未见明显异常;(5)未发生过心脑血管疾病,如急性心肌梗死、缺血性或出血性脑血管病。120名健康个体中男女各60名,年龄35~65岁。

本研究得到我院医学科研伦理委员会的批准,研究过程严格遵守赫尔辛基宣言。

1.2 方法 于病人就诊时,抽取其静脉血液2 mL,以EDTA-K2抗凝,标本采集完成后于4 h内以2 000 g的离心力离心10 min,分离血浆后置于 -80°C 保存待测。NT-proBNP检测系统为美国罗氏诊断公司的Elecsys 2010。待所有标本收集完成后在室温下统一复融,以KRYPTOR平台(Thermo-Fisher公司,BRAHMS,德国)检测血浆中MR-proANP水平。对于浓度在23 pmol/L以上时,其批间变异系数均 $<10\%$,对于浓度在65 pmol/L以上的样本,其批内变异系数 $<10\%$ ^[7]。为避免操作偏倚,负责MR-proANP检测操作的人员并不知晓受试对象的病历资料。

1.3 统计学方法 采用Shapiro-Wilk检验、 t 检验、单因素方差分析、Mann-Whitney U检验和Kruskal-Wallis H检验、Spearman相关性分析、ROC曲线法和logistic回归分析。

2 结果

2.1 心衰病人和非心衰病人MR-proANP、NT-proBNP水平比较 心衰病人的MR-proANP水平为 (453 ± 330) pmol/L,明显高于非心衰病人的 (111 ± 131) pmol/L($Z = 1\ 318.00, P < 0.01$);NT-proBNP水平为 $(4\ 787 \pm 4\ 924)$ pmol/L,亦明显高于非心衰病人的 (494 ± 704) pg/mL($Z = 1\ 432.50, P < 0.01$)。

2.2 MR-proANP及NT-proBNP对心衰的诊断价值

NT-proBNP和MR-proANP的ROC曲线下面积(95% CI)分别为0.86(0.81~0.91)和0.87(0.82~0.92),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.16, P > 0.05$);NT-proBNP+MR-proANP诊断心衰的ROC曲线下面积(95% CI)为0.91(0.81~0.95),大于MR-proANP ROC曲线下面积($\chi^2 = 5.85, P < 0.05$),也大于NT-proBNP ROC曲线下面积($\chi^2 = 8.0, P < 0.05$)(见图1)。不同诊断界值下,NT-proBNP和MR-proANP的最佳诊断界值以及对应的敏感性、特异性和准确率见表1。

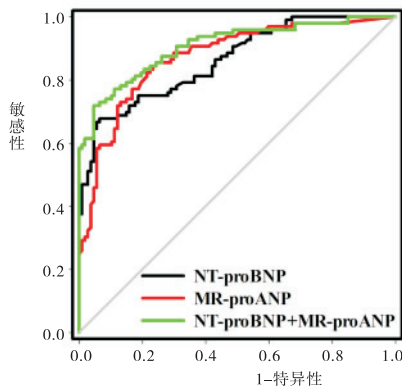


图1 NT-proBNP和MR-proANP以及二者联合诊断心衰的ROC曲线图

表1 不同诊断界值下NT-proBNP和MR-proANP以及二者联合诊断心衰的性能

AUC(95% CI)	0.86(0.81~0.91)	0.87(0.82~0.92)	0.91(0.87~0.95)
界值	249 pg/mL	100 pmol/L	0.30
敏感性(95% CI)	0.91(0.83~0.96)	0.91(0.83~0.96)	0.91(0.83~0.96)
特异性(95% CI)	0.50(0.41~0.60)	0.64(0.55~0.74)	0.69(0.60~0.78)

为研究NT-proBNP和MR-proANP是否与心衰独立相关,以logistic回归方程对NT-proBNP和MR-proANP与心衰的关系进行了分析,结果显示,NT-proBNP和MR-proANP与心衰之间均存在独立的关系,二者每变化一个自然对数,对应的优势比(95% CI)分别为2.340(1.655~3.308)和2.907(1.881~

4.493)(见表 2)。

表 2 多元 logistic 回归分析 MR-proANP 以及 NT-proBNP 与心衰之间的关系

	β	SE	Wald χ^2	OR(95% CI)	P
Ln(NT-proBNP)	0.850	0.177	23.17	2.340(1.655~3.308)	<0.01
Ln(MR-proANP)	1.067	0.222	23.07	2.907(1.881~4.493)	<0.01
常数	-10.938	1.480	54.63	—	<0.01

2.3 MR-proANP 与心衰病人临床特征的关系

NYHA 心功能分级为 II、III 和 IV 级的病人血浆 MR-proANP 水平分别为 (159 ± 141) pmol/L、 (321 ± 197) pmol/L 和 (726 ± 277) pmol/L,随着心功能分级的升高,病人血浆 MR-proANP 水平增加 ($Z = 46.52, P < 0.01$)。MR-proANP 和 NT-proBNP 之间呈正相关关系 ($r_s = 0.64, P < 0.01$)。

2.4 健康个体中 MR-proANP 的分布特征 120 名健康个体 MR-proANP 水平原始数据不服从正态分布 ($W = 0.844, P < 0.01$),进行自然对数转换后服从正态分布 ($W = 0.987, P > 0.05$)。自然对数转换后的 MR-proANP 均值和标准差分别为 3.907 和 0.436,因此参考范围为 3.053 ~ 4.761,对应的 MR-proANP 浓度为 $(21 \sim 117)$ pmol/L。

3 讨论

研究^[2]表明,当心脏负荷增大时,心室细胞开始分泌 pro-BNP,proBNP 在外周血中进一步裂解为 NT-proBNP 和 BNP,二者在心衰的诊断、治疗与预后评估中均发挥重要作用。另一方面,心房细胞则开始释放 proANP,且 proANP 的释放量约为 proBNP 释放量的 10 ~ 50 倍^[8]。proANP 在外周血并不稳定,会进一步裂解为 NT-proANP(第 1 ~ 98 个氨基酸)和成熟 ANP(第 99 ~ 126 个氨基酸)^[9]。与成熟 ANP 相比,NT-proANP 的半衰期相对较长,因此是较为理想的心衰标志物^[9-10]。然而,NT-proANP 的免疫学检测是一个十分棘手的问题。虽然有部分研究建立了针对 NT-proANP 的 N 端或 C 端抗原表位的免疫学检测方法^[11],但由于 NT-proANP 的构象较为复杂,捕获抗体和标记抗体均难以接近,且 NT-proANP 的 C 端和 N 端容易进一步降解,因此在很大程度上限制了 NT-proANP 的临床应用。2004 年, MORGENTHALER 等^[7]发明了一种新的 NT-proANP 检测方法,其用的抗体主要是针对 NT-proANP 相对稳定的中间区域(第 53 ~ 90 个氨基酸),因此通

常将该法检测到的蛋白质称为 MR-proANP。由于这种检测方法的性能较为优越,无论在精密度、检测下限等方面均较以往的 NT-proANP 方案有较大改进,因此临床应用十分广泛^[1]。

本研究比较了心衰和非心衰的呼吸困难病人血浆 MR-proANP 水平,发现心衰病人血浆 MR-proANP 水平显著增高,提示 MR-proANP 对心衰的诊断具有一定价值。采用 ROC 分析法评价 MR-proANP 对心衰的诊断价值后发现,MR-proANP 的曲线下面积为 0.872,和 NT-proBNP 相近,差异无统计学意义,说明 MR-proANP 是一个可以和 NT-proBNP 相媲美的心衰诊断标志物。考虑到在本研究中 NT-proBNP 的结果并未对临床医师设盲,导致 NT-proBNP 诊断心衰的效能可能存在偏倚,将来仍然有必要开展更为严谨(NT-proBNP 与 MR-proANP 均设盲)的研究直接比较二者的诊断效能。

虽然既往已有一些关于 MR-proANP 和 NT-proBNP 诊断心衰的研究^[6],但这些研究均未明确 MR-proANP 与 NT-proBNP 之间是否可以相互补充。本研究采用 logistic 回归分析了 MR-proANP 和 NT-proBNP 和心衰的关系,发现二者均与心衰存在独立的相关性,提示 MR-proANP 可能会弥补 NT-proBNP 在诊断心衰方面的不足,二者存在互补的可能性。为评价二者联合诊断心衰的价值,我们在 logistic 回归的基础上,对 MR-proANP 和 NT-proBNP 进行了合并,发现合并后的新指标(NT-proBNP + MR-proANP)的曲线下面积为 0.91,均大于 MR-proANP 和 NT-proBNP ($P < 0.05$),这一结果说明联合 NT-proBNP 和 MR-proANP 更有助于提高心衰的诊断准确性。由于 NT-proBNP 和 BNP 均来自于心室细胞分泌的 proBNP,二者在很大程度上仅仅反映了心室细胞受到的牵拉力大小,目前一般认为 NT-proBNP 和 BNP 的临床价值并不能互补。MR-proANP 与 NT-proBNP、BNP 不同,来自于心房细胞,其分泌量反映了心房细胞受到的牵拉力的大小。因此,联合 MR-proANP 和 NT-proBNP 或 BNP 更能全面反映心脏受到的牵拉力大小,这可能是 MR-proANP 能弥补 NT-proBNP 诊断效率的原因之一。

值得注意的是,我们发现在中国人群中,MR-proANP 的参考范围为 21 ~ 117 pmol/L,与国外的报道^[8,10]略有差异,说明 MR-proANP 的参考范围具有一定的种族差异性,因此有必要采用更大样本量的研究来建立中国人群 MR-proANP 的参考范围。此

(下转第 1633 页)

义,不仅能对进展期脑卒中病人斑块特征进行测定、随访,还能对可能发生进展期脑卒中病人进行干预,增加颈动脉斑块稳定性,减少进展期脑卒中的发生。

[参 考 文 献]

- [1] LINO R, YOKOYAMA NY, KONNO K, *et al.* Impact of combined assessment of coronary artery calcium score, carotid artery plaque score, and brachial-ankle pulse wave velocity for early coronary revascularization in patients with suspected coronary artery disease [J]. *Int Heart J*, 2012, 55(3):154.
- [2] 张清秀, 刘佰龙, 付家亮, 等. 基于 Relief F 算法与脑卒中数据库评估脑卒中危险因素 [J]. *中华神经医学杂志*, 2016, 15(2):183.
- [3] 苏敏, 韩立影, 杨卫新, 等. 经颅磁刺激在脑卒中病人上肢功能康复疗效评估中的应用 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2016, 38(3):175.
- [4] 于广娜, 任占军, 李莉, 等. 长春西汀联合奥扎格雷钠治疗进展性脑卒中的疗效及对血小板的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(19):5344.
- [5] 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议. 各类脑血管病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):379.
- [6] Kim HS, Cho KI. Association of carotid artery parameters of atherosclerosis in coronary artery disease [J]. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2013, 21(2):72.
- [7] TUURI AL, JAUHAINEN MS, EHNHOLM CP, *et al.* Elevated serum angiotensin-like protein 6 in women with subsequent

pregnancy-induced hypertension: a preliminary study [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2013, 32(3):203.

- [8] 张明明, 贾化平, 梁会泽, 等. 联合应用颈动脉超声及经颅多普勒超声对缺血性脑卒中的诊断价值 [J]. *中国超声医学杂志*, 2015, 31(3):197.
- [9] WEI DH, WANG GX, TANG CJ, *et al.* Stromal derived factor-1 expression is up-regulated in atherosclerosis lesions induced by low density lipoprotein concentration polarization [J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(5):1018.
- [10] 智斌, 叶萌, 程芸, 等. 超声造影评估颈动脉粥样斑块与缺血性卒中相关性的初步研究 [J]. *中国超声医学杂志*, 2015, 31(10):945.
- [11] 穆洁, 勇强, 刘凤菊, 等. 三维颈动脉超声在缺血性脑血管病中的应用 [J]. *中国超声医学杂志*, 2015, 31(1):1.
- [12] 刘丽, 冯娟. 载脂蛋白 B/载脂蛋白 A I 与颈动脉斑块稳定性及狭窄程度的关系 [J]. *临床神经病学杂志*, 2015, 28(1):15.
- [13] 姬卫东, 方岩, 王经忠, 等. 血清纤维蛋白原、同型半胱氨酸及颈动脉斑块特征与复发性脑梗死的相关性研究 [J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(11):2046.
- [14] 宋爱霞, 宋征宇, 纪蓉, 等. 血清生物标志物水平与脑梗死伴颈动脉斑块形成的关系 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(4):318.
- [15] 姚涛, 王张锋, 李丽, 等. 血同型半胱氨酸水平与颈动脉斑块的相关性研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(8):846.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 1629 页)

外,我们还发现 MR-proANP 和 NT-proBNP 与 NYHA 心功能分级有关。由于 NT-proBNP 和 NYHA 心功能分级均为心衰的预后指标,因此这些结果提示 MR-proANP 也可能是心衰的预后标志物。这一推测尚需前瞻性的队列研究予以证实。

总之,本研究发现 MR-proANP 对心衰的诊断具有较高价值,其可以与 NT-proBNP 相互补充,二者联合更有助于提高心衰的诊断准确性。此外,MR-proANP 还是潜在的心衰预后标志物。

[参 考 文 献]

- [1] BRUNNER-LA ROCCA HP, SANDERS-VAN WIJK S, KNACKSTEDT C. Biomarkers in patients with acute dyspnoea: what for? [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(17):2124.
- [2] KIM HN, JANUZZI JL. Natriuretic peptide testing in heart failure [J]. *Circulation*, 2011, 123(8):2015.
- [3] MAISEL AS, CHOUDHARY R. Biomarkers in acute heart failure-state of the art [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9(8):478.
- [4] AHMAD T, FIUZAT M, FELKER GM, *et al.* Novel biomarkers in chronic heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9(8):347.
- [5] VAN KIMMENADE RR, JANUZZI JL. Emerging biomarkers in heart failure [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1):127.

[6] MAISEL A, MUELLER C, NOWAK R, *et al.* Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(19):2062.

- [7] MORGENTHALER NG, STRUCK J, THOMAS B, *et al.* Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma [J]. *Clin Chem*, 2004, 50(1):234.
- [8] MUKOYAMA M, NAKAO K, HOSODA K, *et al.* Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide [J]. *J Clin Invest*, 1991, 87(4):1402.
- [9] GHOSH N, HADDAD H. Atrial natriuretic peptides in heart failure: pathophysiological significance, diagnostic and prognostic value [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2011, 89(8):587.
- [10] TZIKAS S, KELLER T, WILD PS, *et al.* Midregional pro-atrial natriuretic peptide in the general population [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 51(5):1125.
- [11] GRUSON D, ROUSSEAU MF, AHN S, *et al.* Accuracy of N-terminal-pro-atrial natriuretic peptide in patients admitted to emergency department [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008, 68(5):410.

(本文编辑 刘畅)