



血浆 NT-proBNP 对特发性肺动脉高压预后预测价值研究

徐希奇 孙明利 蒋鑫 张锐 赵勤华 孙凯 王晓建 彭富华 王勇 郑璐 文莉 荆志成

【摘要】 目的 评价血浆 NT-proBNP 在 IPAH 预后预测中的价值。方法 本研究入选 2006 年 9 月至 2011 年 8 月在研究参加单位住院的 IPAH 患者为研究对象。所有患者均于基线时测量血浆 NT-proBNP 水平。于 2013 年 6 月至 12 月对所有患者进行随访, 收集患者生存状态、服用药物情况等信息。结果 本研究平均随访时间为 2.46 ± 1.26 年, 其中 23 例患者死亡, 生存 87 例。基线血浆 NT-proBNP 水平与 WHO 心功能分级、mPAP、CI 及 PVR 存在明显相关性。通过 ROC 曲线分析发现**血浆 NT-proBNP 预测死亡的界值为 480pg/ml** (AUC=0.74), 敏感性为 87.0%, 特异性为 62.1%。Kaplan-Meier 生存分析发现 NT-proBNP ≥ 480 pg/ml 和 < 480 pg/ml 两组的生存率存在显著性差异 (Log-rank 检验, $P=0.02$)。结论 血浆 NT-proBNP 是 IPAH 患者预后预测的独立危险因素。

【关键词】 特发性肺动脉高压; N 末端脑钠肽前体; 预后

Clinical Studies of NT-proBNP in the Prognosis of Chinese Patients with IPAH

XUN Xi-qi, SUN Ming-li, JIANG Xin, ZHANG Rui, ZHAO Qin-hua, SUN Kai, WAN Xiao-jian, PENG Fu-hua, WANG Yong, ZHENG Lu, WEN Li, JIANG Zhi-cheng. Thrombosis and Vascular Medicine Center, Vascular biology Research Unit in State Key Lab of Cardiovascular disease, FuWai Hospital & National center for Cardiovascular disease, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Science, Beijing, China, 100037

【Abstract】 Objective To evaluate the prognosis value of N-terminal (NT)-pro-brain natriuretic peptide (BNP) levels in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Methods** IPAH patients who were referred between Sep 2006 and Aug 2011 in attending hospitals were analyzed. NT-pro-BNP levels were measured in each patient at baseline. All the patients were followed up from Jun 2013 to Dec 2013. The primary endpoints were death and therapy medicine. **Results** In a mean follow-up period of 2.46 ± 1.26 years, 23 patients died, and 87 patients survived. Plasma NT-proBNP level was correlated with WHO functional class, mPAP, CI and PVR. Receiver operating characteristic analysis identified ≥ 480 pg/ml as the best NT-proBNP threshold predicting fatal outcome for the study (sensitivity=87.0%, specificity=62.1%). Kaplan-Meier survival analysis showed that there was significant difference between higher NT-proBNP group and lower group (Log-rank test, $P=0.02$). **Conclusions** Plasma NT-proBNP is an independence risk factor for prognosis in patients with IPAH.

【Key Words】 Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension; N-terminal-pro-brain Natriuretic Peptide; Prognosis

特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 是一类以肺血管阻力进行性升高为主要特点的恶性肺血管疾病, 往往导致右室功能衰竭甚至死亡。右室功能衰竭是 IPAH 患者最主要的死亡原因, **即使接受靶向药物治疗, 仍约 50% 心功能 IV 级患者的生存时间少于 3 年**^[1]。寻找能够反映 IPAH 病情严重程度及预后的生化标记物对判断患者病情严重程度、评价疗效以指导治疗方案更改、预测预后等具有非常重要的作用。近年来国际多项研究均提示 NT-proBNP 是肺动脉高压导致右室功能衰竭的重要血清标记物^[2,3], 但我国至今尚缺乏 NT-proBNP 在 IPAH 中的价值报道。本研究主要目的是评价血浆 NT-proBNP 在我国 IPAH 预后预测中的价值。

1. 对象与方法

一、对象

基金项目: 国家自然科学基金国际 (地区) 合作与交流项目 (81320108005)

作者单位: 1: 100037 中国医学科学院 阜外心血管病医院 心血管疾病国家重点实验室 血栓性疾病诊治中心
2: 200433 同济大学附属上海市肺科医院 心肺循环中心
3: 100038 首都医科大学附属北京世纪坛医院肺循环科

通讯作者: 荆志成 Email:jingzhicheng@vip.163.com

本研究为回顾性队列研究, 连续入选 2006 年 9 月至 2011 年 8 月在中国医学科学院阜外心血管病医院、同济大学附属上海市肺科医院、首都医科大学附属北京世纪坛医院住院的 WHO 心功能 II-IV 级的 IPAH 患者为研究对象。肺动脉高压诊断标准为: 静息状态下右心导管测量肺动脉平均压 ≥ 25 mmHg, 同时肺毛细血管楔压 ≥ 15 mmHg, 肺血管阻力 > 3 Wood 单位^[4]。在此基础上排除已知危险因素或相关因素所致则诊断为 IPAH。该研究得到相关参加单位伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

排除标准: 根据 2003 年 WHO 肺循环高压诊断分类标准^[5], 合并先天性心脏病、结缔组织病、门脉高压、HIV 感染、血吸虫病等相关因素所致肺动脉高压; 减肥药所致肺动脉高压; 第一大类肺动脉高压外的其它类型肺循环高血压如 (左心疾病相关肺高压、呼吸系统疾病相关肺高压、慢性血栓栓塞性肺高压及混合性肺高压等) 均未纳入本研究。

二、研究方法

全面采集入选患者的基线资料, 包括年龄、性别、心功能分级、6 分钟步行距离、右心导管及靶向药物等。血浆 NT-proBNP 测定: 所有患者均于**入院后次日清晨空腹状态下**抽取 3ml 静脉血, 分离血浆后采用法国生物梅里埃公司的 mini VIDAS30 全自动免疫荧光酶标仪测定, 试剂盒为仪器配套专用试剂; 常规实验室检测均由所在医院检验科完成; 6min 步行距

离试验按照标准方法进行^[6]；所有患者均接受右心导管检查确诊。于2013年6月至12月由指定内科医师按照统一随访表格对所有患者进行随访，收集患者生存状态、服用药物情况等信息。

三、靶向药物治疗

肺动脉高压的治疗按照我国肺动脉高压诊断和治疗专家共识流程制定。基础治疗包括利尿剂、华法林、地高辛等。靶向药物选择根据患者病情或经济状况选择，包括磷酸二酯酶抑制剂（西地那非、伐地那非、他达拉非）、内皮素受体拮抗剂（波生坦、安立生坦）及前列环素类药物（万他维及贝前列素）。

四、统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件包进行统计学分析，计量资料数据采用均数 ± 标准差表示，计数资料采用频数及百分比表示，两组生存率比较采用Kaplan-Meier检验，P<0.05表示差异有显著性。

2. 结果

本研究共入选110例IPAH患者，所有患者均接受右心导管检查，并按照规范流程确诊为IPAH^[4]。患者平均年龄38.14 ± 14.51岁；其中女性75例，占68%；WHO心功能II级、III级和IV级分别为34例、71例和5例。肺动脉平均压为61.91 ± 15.41 mm Hg，肺毛细血管楔压为8.30 ± 3.11 mm Hg，心指数为2.44 ± 0.77 L/min/m²。血浆NT-proBNP平均水平为1536.18 ± 1837.25 pg/ml。所有患者均接受磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂或前列环素类药物（见表1）。

一、生存组与死亡组临床特征比较

本研究平均随访时间为2.46 ± 1.26年，其中23例（20.9%）患者死亡。根据随访结果将患者分为生存组与死亡组。比较两

表 1. 特发性肺动脉高压患者临床资料、运动耐量及血液动力学

	所有患者 (N=110)	生存组 (N=87)	死亡组 (N=23)	P 值
年龄 (岁)	38.14 ± 14.51	36.44 ± 13.59	44.48 ± 16.34	0.02
性别 (男/女)	35/75	26/61	10/13	0.19
BMI (kg/m ²)	22.17 ± 3.16	21.97 ± 3.17	22.93 ± 3.06	0.20
心率 (次/分)	82.28 ± 14.57	81.85 ± 14.58	86.17 ± 17.94	0.59
平均血压 (mm Hg)	86.51 ± 13.36	86.10 ± 12.88	88.04 ± 15.22	0.54
WHO 心功能分级 (n)				0.03
II	34	32	2	
III	71	52	19	
IV	5	3	2	
6分钟步行距离 (米)	382.30 ± 115.30	394.10 ± 122.21	334.41 ± 64.16	0.008
总胆红素 (umol/L)	20.23 ± 12.48	19.75 ± 12.85	22.02 ± 11.05	0.44
UA (umol/L)	391.70 ± 125.79	372.74 ± 120.86	460.91 ± 121.45	0.003
NT-proBNP (pg/ml)	1536.18 ± 1837.25	1296.81 ± 1687.95	2431.23 ± 2121.52	0.008
肺循环血液动力学				
mRAP (mm Hg)	7.98 ± 5.02	8.03 ± 5.12	7.78 ± 4.72	0.83
mPAP (mm Hg)	61.91 ± 15.41	60.83 ± 15.07	65.96 ± 16.32	0.16
PCWP (mm Hg)	8.30 ± 3.11	8.52 ± 3.03	7.48 ± 3.32	0.15
CI (L/min/m ²)	2.44 ± 0.77	2.53 ± 0.81	2.11 ± 0.48	0.002
PVR (Wood Units)	15.18 ± 6.75	14.37 ± 6.30	18.17 ± 7.61	0.02
SaO ₂ (%)	93.63 ± 4.43	93.75 ± 4.47	93.19 ± 4.36	0.59
靶向药物治疗 (n)				0.53
磷酸二酯酶抑制剂	73	60	13	
内皮素受体拮抗剂	22	16	6	
前列环素类	15	11	4	

组基线临床资料可以发现，两组基线时性别、心率、体循环平均血压及靶向药物治疗间均无明显差异（见表1）；生存组WHO心功能II级所占比例明显高于死亡组，心功能IV级所占比例更低；生存组6分钟步行明显高于死亡者；生存组血清尿酸、血浆NT-proBNP水平显著低于死亡组。另外两组间心指数（CI）和肺血管阻力（PVR）亦存在显著性差异，提示死亡组患者血液动力学更差。

二、血浆NT-proBNP水平与心功能及血液动力学相关性分析

基线血浆NT-proBNP水平与WHO心功能分级、mPAP、CI及PVR存在明显相关性。NT-proBNP与WHO心功能正相关（r=0.3, P<0.001），与mPAP正相关（r=0.3, P=0.001），与CI负相关（r=-0.3, P=0.001），与PVR正相关（r=0.4, P=0.001），但并未发现NT-proBNP与6分钟步行距离存在相关性。

表 2. IPAH 患者血浆 NT-proBNP 水平与基线资料及血液动力学参数相关性分析

	相关系数 (r 值)	P 值
年龄 (岁)	0.02	0.82
性别 (男/女)	0.22	<0.001
BMI (kg/m ²)	0.05	0.46
心率 (次/分)	0.27	0.005
平均血压 (mm Hg)	-0.06	0.57
WHO 心功能分级	0.33	0.001
6分钟步行距离 (米)	-0.18	0.10
总胆红素 (umol/L)	0.26	0.006
UA (umol/L)	0.37	<0.001
肺循环血液动力学		
mRAP (mm Hg)	0.22	0.02
mPAP (mm Hg)	0.30	0.001
PCWP (mm Hg)	0.06	0.37
CI (L/min/m ²)	-0.33	<0.001
PVR (WOOD Units)	0.41	<0.001
SvO ₂ (%)	-0.42	<0.001
SaO ₂ (%)	-0.18	0.07

三、血浆NT-proBNP的预后预测价值

基线血浆NT-proBNP水平与患者预后明显相关。通过ROC曲线分析发现血浆NT-proBNP预测死亡的界值为480pg/ml（AUC=0.74），敏感性为87.0%，特异性为62.1%（图1）。根据基线血浆NT-proBNP水平将患者分为480pg/ml和<480pg/ml两组，480pg/ml组有74例IPAH患者，死亡20例；<480pg/ml组有36例IPAH患者，死亡3例。Kaplan-Meier生存分析发现两组生存率存在显著性差异（Log-rank检验，P=0.02，见图2）。

3. 讨论

本研究入选109例IPAH患者，其临床特征、实验室检查及血流动力学参数与我们既往研究相似^[7]。本研究结果表明，血浆NT-proBNP水平与WHO心功能分级、mPAP、CI及PVR存在明显相关性，NT-proBNP水平越高则患者预后越差。

脑钠肽前体蛋白（pro-BNP）是由心室肌细胞受牵张时分泌的激素前体物质，经快速裂解为BNP和NT-proBNP。NT-

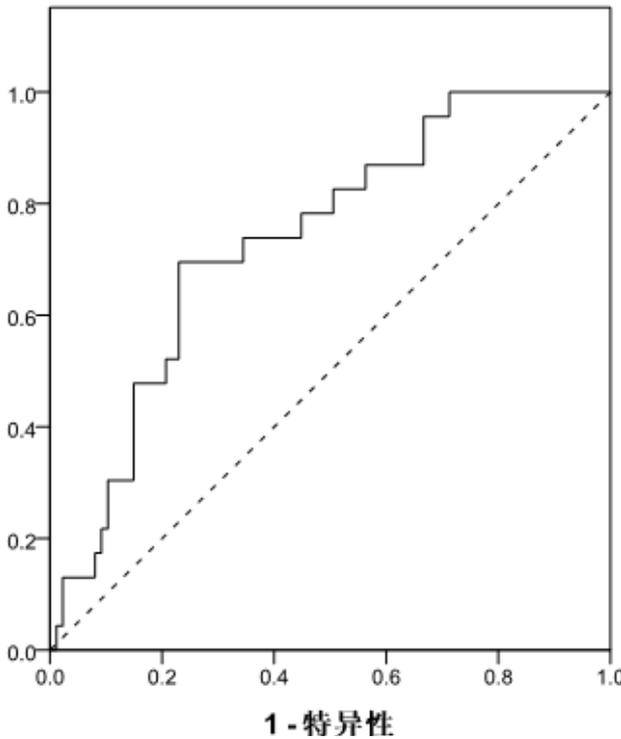
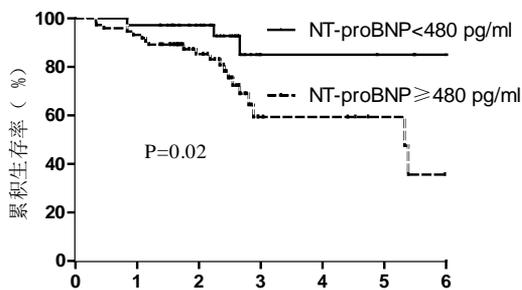


图 1. 血浆 NT-proBNP 水平与特发性肺动脉高压死亡率关系的 ROC 曲线



风险患者数列 随访时间	时间 (年)				
	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
NT-proBNP < 480pg/ml	36	27	5	4	2
NT-proBNP ≥ 480pg/ml	70	43	10	6	3

图 2. Kaplan-Meier 生存分析表明, 基线血浆 NT-proBNP ≥ 480pg/ml 组 IPAH 患者生存率显著低于 < 480pg/ml 组 (Log-rank 检验, $P=0.02$)。

proBNP 血浆浓度显著高于 BNP, 并且半衰期更长, 因此临床应用方面比 BNP 更有优势^[8]。既往研究表明血浆 NT-proBNP 水平与左室功能衰竭严重程度和预后明显相关, 尤其在左心衰排除诊断中发挥重要作用。正常生理状态下, BNP 和 NT-proBNP 主要由左室心肌细胞分泌, 而肺动脉高压时则主要右室心肌细胞分泌, 因而也是评价右室功能的重要指标。肺动脉高压早期右室代偿反应以心肌肥厚为主, 而室壁张力初期不增加, 因此早期血浆 NT-proBNP 水平并不升高。随着肺血管阻力增加, 肺动

脉压力升高、心指数下降, 导致右室壁张力增加, NT-proBNP 相应地明显升高。本研究表明血浆 NT-proBNP 水平与 WHO 心功能分级、mPAP、CI 及 PVR 存在明显相关性, 均提示血浆 NT-proBNP 与右室功能密切相关。

本研究还发现, 基线 NT-proBNP 水平是 IPAH 患者强的预后预测因素。74 例血浆 NT-proBNP ≥ 480pg/ml 组中有 20 例死亡, 死亡率为 27.0%; 而 36 例血浆 NT-proBNP < 480pg/ml 组中有 3 例死亡, 死亡率为 8.3%。提示基线 NT-proBNP 水平是 IPAH 合并右室功能衰竭的预后预测因素, 与文献报道结果一致^[2,9]。如 2006 年 Fijalkowska 等人报道 NT-proBNP 与 PAH 患者右室形态和功能密切相关, 基线水平升高提示患者预后较差^[2]。本研究仅入选 IPAH 患者, 排除其它因素对 NT-proBNP 可能的影响, 结果再次证实 NT-proBNP 是 IPAH 患者预后预测的重要因素。

总之, 本研究首次在中国 IPAH 患者中证实 NT-proBNP 与 IPAH 导致右室功能衰竭严重程度密切相关, 并且是 IPAH 预后预测的独立危险因素。

参考文献

- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:780-788.
- Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129(5): 1313-1321.
- Takatsuki S, Wagner BD, Ivy DD, et al. B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Congenit Heart Dis* 2012; 7(3): 259-267.
- 荆志成. 中国肺动脉高压筛查诊断治疗专家共识. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(11):979-987.
- Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004 Dec;25(24):2243-78.
- 荆志成. 六分钟步行距离试验的临床应用. *中华心血管病杂志*, 2006,34:381-384.
- Zhang R, Dai LZ, Xie WP, et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Chest* 2011;140:301-9.
- Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728-735.
- Souza R, Bogossian HB, Humbert M, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25(3): 509-513.