

N 末端 B 型钠尿肽原及心肌肌钙蛋白 I 对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者病情的评估价值

马爱闻, 徐继扬, 陈俊, 徐敏

(扬州大学临床医学院, 江苏省苏北人民医院 急诊医学科, 江苏 扬州, 225001)

摘要: **目的** 探讨血浆 N 末端 B 型钠尿肽原 (NT-proBNP) 及心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 评估慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 合并肺动脉高压 (PH) 患者病情的价值。**方法** 选取 COPD 合并 PH 患者 79 例作为合并组, 87 例未发生 PH 的 COPD 患者为非合并组, 40 名健康体检者为对照组。比较各组患者入院后 48 h 内氧合指数、6 min 步行距离 (6MWT)、血乳酸、急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II 评分)、机械通气率、平均住院时间、NT-proBNP、cTnI 等指标。**结果** 合并组与非合并组患者的氧合指数、6MWT、血乳酸、APACHE II 评分、机械通气率、平均住院时间等指标比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。合并组患者 NT-proBNP、cTnI、右室舒张末期内心径结果均显著高于非合并组与对照组 ($P < 0.05$) ; 非合并组 NT-proBNP、cTnI 指标水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, NT-proBNP、cTnI、氧合指数、血乳酸是 COPD 患者行机械通气的影响因素 ($P < 0.05$)。NT-proBNP 联合 cTnI 诊断 COPD 合并 PH 的灵敏度、特异度均较高。**结论** NT-proBNP 与 cTnI 不仅在诊断 COPD 合并 PH 中具有重要意义, 而且能够对 COPD 合并 PH 患者的病情严重程度及预后进行预测, 可以作为评估 COPD 是否合并 PH 及右心功能不全的敏感的血清生物学标志物。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; N 末端 B 型钠尿肽原; 心肌肌钙蛋白 I; 病情; 灵敏度; 特异度

中图分类号: R 441.8 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)07-016-04 DOI: 10.7619/jcmp.202007005

Values of N-terminal B-type natriuretic peptide and cardiac troponin I in evaluating disease condition of patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension

MA Aiwen, XU Jiyang, CHEN Jun, XU Min

(Department of Emergency Medicine, Subei People's Hospital, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

ABSTRACT: Objective To explore the values of N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I (cTnI) in evaluating disease condition of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary hypertension (PH). **Methods** Totally 79 COPD patients with PH were selected as combined group, 87 COPD patients without PH were selected as non-combined group, and 40 healthy people were selected as control group. The indexes such as oxygenation index, 6-minute walking distance (6MWT), blood lactate, acute physiology and chronic health score II (APACHE II), rate of mechanical ventilation, average hospital stay, NT-proBNP level and cTnI level were compared between groups. **Results** There were significant differences in oxygenation index, 6MWT, blood lactate, APACHE II score, mechanical ventilation rate and average hospital stay between combined group and non-combined group ($P < 0.05$). The results of NT-proBNP, cTnI and the end diastolic diameter of right ventricle in the combined group were significantly higher than those in the non-combined group and the control group ($P < 0.05$), and the levels of NT-proBNP and cTnI in the non-combined group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that NT-proBNP, cTnI, oxygenation

index and blood lactate were the influencing factors of mechanical ventilation in COPD patients ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of NT-proBNP combined with cTnI were relatively higher in the diagnosis of COPD patients with PH. **Conclusion** NT-proBNP and cTnI are not only important in the diagnosis of COPD patients with PH, but also can predict the severity of disease and prognosis of patients, and they can be used as sensitive serum biomarkers in evaluation COPD patients with or without PH and right heart dysfunction.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; N-terminal B-type natriuretic peptide; cardiac troponin I; disease condition; sensitivity; specificity

慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者发展至晚期常合并肺动脉高压(PH)及右心功能不全,而COPD急性发作频率增加也导致住院时间延长,治疗效果欠佳^[1]。研究^[2]统计晚期COPD合并右心功能衰竭患者常需要行机械通气及ICU监护治疗,其病死率为23%~80%。早期发现COPD合并PH并予以及时的综合治疗,积极控制PH或可延缓COPD进展为慢性肺源性心脏病,改善患者预后^[3-4]。研究^[5]表明COPD合并肺心病患者血浆N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平显著升高。本研究探讨NT-proBNP及心肌肌钙蛋白I(cTnI)评估COPD合并PH患者病情的价

值,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年7月—2019年8月江苏省苏北人民医院收治的COPD合并PH患者79例作为合并组,另选取87例未发生PH的COPD患者作为非合并组,40名健康体检者作为对照组。对照组男23例,女17例,年龄45~69岁,平均年龄(58.6 ± 15.6)岁。合并组与非合并组患者年龄、性别等一般资料比较无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 合并组与非合并组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)[$n(\%)$]

组别	年龄/岁	性别		氧合指数/mmHg	6MWT/m	血乳酸/(mmol/L)	APACHE II评分/分	机械通气	住院时间/d
		男	女						
非合并组($n=87$)	65.3 ± 3.6	48	39	$283.2 \pm 23.1^*$	$480.3 \pm 7.5^*$	$1.3 \pm 0.5^*$	$15.3 \pm 7.5^*$	$6(6.8)^*$	$10.3 \pm 7.5^*$
合并组($n=79$)	68.4 ± 5.1	42	37	212.3 ± 19.5	362.5 ± 8.1	2.5 ± 1.1	28.5 ± 8.1	$12(15.1)$	14.5 ± 8.1

6MWT: 6 min 步行距离; APACHE II 评分: 急性生理学及慢性健康状况评分 II。与合并组比较, * $P < 0.05$ 。

纳入标准: 所有患者入院后均完善肺功能检查、胸部CT检查、动脉血气分析、超声心动图以及血液常规及生化检查, COPD诊断标准参照中华医师学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013修订版)》中的相关诊断标准; PH的诊断标准为超声心动图估测肺动脉压力 ≥ 40 mmHg^[6]。排除标准: 特发性PH及其他类型PH如慢性肺栓塞、肺间质性疾病、先天性心脏病、结缔组织病、心脏瓣膜病、左心收缩或舒张功能不全等所致的PH及急性冠脉综合征, 主动脉夹层、心肌炎、心肌病、恶性肿瘤、恶病质或重度营养不良、全身性自身免疫性疾病、严重感染性疾病、肾功能衰竭、肝脏疾病、已知的血液系统疾病(如白血病、骨髓增生异常综合征等)。

1.2 方法

所有受试者均采集清晨空腹外周静脉血, NT-proBNP及cTnI检测采用Roche e601型电化学发光免疫分析仪, 采用免疫发光法检测。使用

GE Vivid E9彩色超声诊断仪, 探头频率2.5~5.5 MHz, 同时进行超声心动图检查, 主要测量肺动脉压力及患者右室的舒张末期内径。根据多普勒超声检查获得三尖瓣反流, 依据简化伯努利方程式计算三尖瓣的跨瓣压差, 加上右房压求得右心室的收缩压来评估肺动脉的收缩压^[7]。所有数据均测量3个以上心动周期取平均值。采用超声心动图测量左、右心室舒张末期内径, 并观测右心室是否明显扩张, 右心室游离壁的运动功能是否减弱, 以及心室间隔左移、收缩期室间隔矛盾运动。比较各组患者入院后48 h内氧合指数、6 min步行距离(6MWT)、血乳酸、急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II 评分)、机械通气率、平均住院时间等指标。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析, 计量资料采用均数 \pm 标准差表示, 组间多重比较采用LSD- t 检验; 计数资料以[$n(\%)$]表示, 组间比较

采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线)评价不同标记物诊断 COPD 合并 PH 患者的价值。采用 ROC 曲线的约登指数确定截断值,约登指数 = 灵敏度 + 特异性 - 1。采用二分类 Logistic 回归模型处理分析 COPD 患者行机械通气的危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 合并组与非合并组患者一般资料比较

合并组与非合并组患者的氧合指数、6MWT、血乳酸、APACHE II 评分、机械通气率、平均住院时间等指标比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),表现为合并组患者上述指标更差,提示合并组患者病情明显较重。

2.2 3 组受试者 NT-proBNP、cTnI、右室舒张末期径比较

合并组患者 NT-proBNP、cTnI、右室舒张末期径结果均显著高于非合并组与对照组 ($P < 0.05$);非合并组 NT-proBNP、cTnI 指标水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组受试者 NT-proBNP、cTnI、右室舒张末期径比较

组别	n	NT-proBNP/ (ng/L)	cTnI/ (ng/L)	右心室舒张 末期径/mm
非合并组	87	312.3 ± 12.6**	0.120 ± 0.090**	23.6 ± 2.1*
合并组	79	1426.5 ± 36.2	0.420 ± 0.360	52.3 ± 9.5
对照组	40	60.3 ± 11.5*	0.012 ± 0.010*	22.3 ± 1.5*

NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原; cTnI: 心肌肌钙蛋白 I。
与合并组比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 患者住院期间行机械通气的相关因素分析

以住院期间患者是否行机械通气作为因变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示, NT-proBNP、cTnI、氧合指数、血乳酸是 COPD 患者行机械通气的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 患者住院期间行机械通气的相关因素分析

指标	B	P	OR	95% CI
NT-proBNP	1.025	0.023	2.514	1.008 ~ 1.643
cTnI	2.001	0.012	1.851	2.212 ~ 3.866
氧合指数	0.895	0.036	3.216	1.578 ~ 1.998
血乳酸	0.972	0.026	2.174	1.481 ~ 1.235

2.4 NT-proBNP、cTnI 指标的 ROC 曲线分析

应用 ROC 曲线对 NT-proBNP、cTnI 的诊断价值进行分析,当 NT-proBNP 诊断临界值为 581.3 ng/L 时,其诊断 COPD 合并 PH 的灵敏度为 70.3%, 特异度 69.5%, ROC 曲线下面积 (AUC)

为 0.778; 当 cTnI 诊断临界值为 0.23 ng/L 时,其诊断灵敏度为 71.6%, 特异度 76.1%, ROC 曲线 AUC 为 0.794。NT-proBNP 联合 cTnI 诊断的 AUC 为 0.845, 灵敏度 81.1%, 特异度 72.5%。

3 讨论

PH 是 COPD 晚期严重并发症,会导致慢性肺源性心脏病及右心衰竭,直接影响患者生活质量及预后。平均肺动脉压 (mPAP) 与 COPD 的严重程度密切相关,是 COPD 患者疾病进程的独立危险因素和重要的预后因素^[8]。

既往 NT-proBNP 主要作为左心功能不全血清学标志物,当其水平明显升高时,提示充血性心力衰竭可能。Fisher C^[9] 发现 COPD 合并 PH 患者的 BNP 水平也明显升高,考虑与右心室后负荷增加有关。Minai OA 等^[10] 研究表明, COPD 并发 PH 时, NT-proBNP 水平显著升高的心力衰竭患者病死率也明显升高。研究^[11] 发现 COPD 合并 PH 患者 NT-proBNP 水平较单纯 COPD 组患者水平显著升高,其水平与肺动脉压力呈正相关,提示定期检测 COPD 患者血浆 NT-proBNP 的水平可及时发现及估测 PAH 的发生概率及严重程度。Marcun R 等^[12] 发现 COPD 急性加重期 (AECOPD) 患者入院时测得的 NT-proBNP 水平可预测其病死率 ($OR = 4.20$, 95% CI 为 1.07 ~ 14.01)。Abroug F 等^[13] 发现 NT-proBNP 与 AECOPD 相关的右心功能不全密切相关 ($OR = 74$, 95% CI 为 15 ~ 375, $P = 0.001$)。因此, NT-proBNP 被认为是 AECOPD 的独立预测因子。

本研究发现,合并组患者 NT-proBNP 水平显著高于非合并组 ($P < 0.05$),机械通气率及住院时间、APACHE II 评分也显著高于、长于非合并组 ($P < 0.05$),其 ROC 曲线分析其特异性及敏感性均较强,说明 NT-proBNP 的升高与 COPD 患者肺动脉压力水平具有显著相关性,能够通过反映肺动脉压力水平来预测 COPD 患者预后情况。分析其升高的原因可能为缺氧和二氧化碳潴留导致肺动脉压力升高,直接刺激右心室并影响左心,导致心室释放 NT-proBNP 增多。当肺动脉压力进一步升高时,室间隔移位及左心功能受损使左心室受到较强的牵拉刺激,使其升高的程度更加明显。

作为心肌肌钙蛋白的重要亚基组成, cTnI 是临床上反映心肌损害的高度特异性与敏感性标记物。一般情况下,急性心肌梗死时 cTnI 明显升

高,但临床上发现在严重肺血管及肺实质疾病时,cTnI水平也会升高,但升高幅度不及急性心肌梗死(AMI)。徐莉等^[14]发现,COPD患者合并不同程度低氧血症时,血清cTnI水平会出现相应变化,且血清cTnI增高的程度与COPD的严重程度相关。宋驻等^[15]对COPD组、非COPD组患者进行冠脉造影检查发现,COPD合并PH组患者冠脉病变血管数 ≥ 2 的比例较高,冠状动脉病变的总数量较多,Gensini's积分较高,校正其他传统心血管病危险因素后发现,COPD合并PH与冠状动脉病变的严重程度具有显著相关性,COPD合并PH可能是冠状动脉血管弥漫性病变的危险因素之一。研究^[16]表明,第1秒用力呼气容积占预计值百分比每下降10%,冠状动脉病变导致的缺血性心脏病病死率升高28%,且调整了传统心血管病危险因素后,COPD患者缺血性心脏病的病死率仍与气流受限的严重程度有关。COPD合并PH患者cTnI升高的原因可能与PH导致的右心负荷加大及室壁张力增加引起的心脏灌注不良有关,同时体液因素如内皮素分泌增加、前列环素与一氧化氮分泌减少以及冠状动脉弥漫性病变也有一定影响。

综上所述,NT-proBNP与cTnI不仅在诊断COPD合并PH中具有重要意义,而且能够对COPD合并PH患者的病情严重程度及预后进行预测,可以作为评估COPD是否合并PH及右心功能不全的敏感的血清生物学标志物。

参考文献

[1] Nishikimi T, Minamino N, Ikeda M, et al. Diversity of molecular forms of plasma brain natriuretic peptide in heart failure different proBNP-108 to BNP-32 ratios in atrial and ventricular overload[J]. *Heart*, 2010, 96: 432-439.

[2] 乔中会,李俊萍.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者死亡原因探讨[J].*临床肺科杂志*,2012,17(7):1309-1310.

[3] Han M K, Martinez F J. Pharmacotherapeutic approaches to preventing acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2011, 8(4): 356-

362.

[4] Criner G J, Bourbeau J, Diekemper R L, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD; American college of chest physicians and Canadian thoracic society guideline[J]. *Chest*, 2015, 147(4): 894-942.

[5] 任立新,周建军,裴金宝,等. COPD合并肺心病患者血NT-proBNP水平变化研究[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(7): 1217-1219.

[6] 张敏.应用多普勒超声心动图估测肺动脉高压的分析[J].*华夏医学*,2006,19(6):1104-1105.

[7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J].*中华心血管病杂志*,2007,35(11):979-987.

[8] Pavasini R, Tavazzi G, Biscaglia S, et al. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis[J]. *Chron Respir Dis*, 2017, 14(2): 117-126.

[9] Fisher C. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure[J]. *Heart*, 2003, 89(8): 879-881.

[10] Minai O A, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective[J]. *Chest*, 2010, 137(Suppl 6): 39S-51S.

[11] 王娜娜,孟自力,陈亮,等.慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压血清标志物研究[J].*临床肺科杂志*,2016,21(6):1051-1055.

[12] Marcun R, Sustic A, Brguljan P M, et al. Cardiac biomarkers predict outcome after hospitalisation for an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 161(3): 156-159.

[13] Abroug F, Ouannes-Besbes L, Nciri N, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(9): 990-996.

[14] 徐莉,徐晓.血清25(OH)D、Lp(a)和cTnI水平对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者合并冠心病患者早期诊断的临床研究[J].*临床肺科杂志*,2020,25(1):3-7.

[15] 宋祝,王蒙,徐昕焯,等. COPD与冠脉病变严重程度的相关性分析[J].*国际呼吸杂志*,2017(12):921-925.

[16] Fimognari F L, Scarlata S, Conte M E, et al. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3(1): 89-96.

(上接第15面)

[11] Conigliaro P, Triggianese P, Ballanti E, et al. Complement, infection, and autoimmunity[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(5): 532-541.

[12] Blom A M. The role of complement inhibitors beyond controlling inflammation[J]. *J Intern Med*, 2017, 282(2): 116-128.

[13] Nanthapaisal S, Eleftheriou D, Gilmour K, et al. Cutaneous

vasculitis and recurrent infection caused by deficiency in complement factor I[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 735-743.

[14] Zhou L, Mao Y, Wang L M, et al. Comparison of peripheral blood T lymphocyte immune function among venous thromboembolism patients with and without infection and patients with simple infection[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 6585-6591.