

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.18.016

急性缺血性脑卒中患者入院时血浆 BNP 水平与梗死部位关系 *

方麒林 沈 滔 刘团结 丁联斌 姜国林 毛 蕾 王 博 钟 玲 刘 恋

(上海交通大学附属第一人民医院宝山分院神经内科 上海 200940)

摘要 目的: 分析急性缺血性脑卒中患者入院时血浆脑钠肽(BNP)水平与缺血性脑卒中梗死部位的关系。**方法:** 随机入选 88 例急性缺血性脑卒中患者,按梗死部位,将其分为前循环病组(66 名)和后循环病组(22 名)两组进行比较。测定入院时血浆脑钠肽(BNP)水平进行比较。两组脑卒中病人的危险因素血糖、糖化血红蛋白、血脂全套,肝肾功能分析对比,并将急性缺血性脑卒中患者梗死部位相关的多个变量采用单因素 logistic 回归分析。**结果:** 前循环病组血浆脑利钠肽水平的中位数是 225.90 pg/mL,四分位数间距为 596.00 pg/mL;后循环病组的中位数是 750.95 pg/mL,四分位数间距为 907.00 pg/mL。后循环病组血浆脑利钠肽水平要显著高于前循环病组血浆脑利钠肽水平,两个部位入院时的脑利钠肽水平有统计学差异($P=0.004$)。通过入院时脑利钠肽水平与缺血性脑卒中梗死部位的关系的 ROC 曲线,得出截点 299.50 pg/mL。入院时血浆脑利钠肽水平 ≥ 299.50 pg/mL 可以作为后循环病组的预测指标,其敏感性 72.72%,特异性 62.12%。**结论:** 急性缺血性脑卒中患者入院时血浆 BNP 水平可作为急性期区别前后循环脑梗死的预测因子。

关键词: 脑钠肽; 缺血性脑卒中; 梗死部位

中图分类号:R743 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)18-3465-04

The Relationship between Plasma Brain Natriuretic Peptide Level on Admission and Infarction Location in Patients with Acute Ischemic Stroke*

FANG Qi-lin, SHEN Tao, LIU Tuan-jie, DING Lian-bin, JIANG Guo-lin, MAO Lei, WANG Bo, ZHONG Ling, LIU Lian

(Department of Neurology, Baoshan Branch of the 1st People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200940, China)

ABSTRACT Objective: To analysis the relation between plasma brain natriuretic peptide (BNP) levels on admission and the infarction location in acute ischemic stroke patients. **Methods:** Randomly selected 88 acute ischemic stroke patients with acute phase of neurological deficit. The patients were divided into the anterior circulation infarction group and the posterior circulation infarction group. The plasma brain natriuretic peptide (BNP) levels on admission were compared. The risk factors, blood glucose, glycosylated hemoglobin, blood lipids, liver and kidney function of two groups complete comparative analysis. And a number of variables related to the position in patients with acute ischemic stroke are analysis with the single factor Logistic regression. **Results:** The median of anterior circulation lesion group of plasma brain natriuretic peptide level is 225.90 pg/mL, The four quantile interval is 596.00 pg/mL, The median of posterior circulation lesion group of plasma brain natriuretic peptide level is 750.95 pg/mL, The four quantile interval is 907.00 pg/mL. The plasma BNP levels on admission in the posterior group were significantly higher than in the anterior group ($P=0.004$). The ROC curves of admission of brain natriuretic peptide level in patients with cerebral ischemic stroke infarcts shows that section is 299.50 pg/mL. The brain natriuretic peptide levels $\geq$ plasma 299.50 pg/mL on admission may be viewed as a predictive factor of posterior circulation lesions, the sensitivity was 72.72%, specificity 62.12%. **Conclusion:** Plasma BNP levels on admission can be viewed as a predictive factor of anterior circulation infarction or the posterior circulation infarction of acute ischemic stroke patients.

Key words: Brain natriuretic peptide; Ischemic stroke; Infarction location

Chinese Library Classification: R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)18-3465-04

前言

缺血性卒中又称脑梗塞, 约占脑卒中的 60%~80%, 具有“四高一多”即高发病率、高死亡率、高致残率、高复发率及并发症多的特点。随着我国人口老龄化的到来, 缺血性脑卒中发病率逐年增多, 是目前临床致死、致残事件的重要疾病之一^[1], 每年经济损失接近 400 亿人民币, 这给我国人民带来了沉重的经

济和生活负担。缺血性脑卒中病因复杂多样, 其病理生理及发病机理尚未完全清楚, 但多项研究已经证实, 神经内分泌的激活在缺血性脑卒中的发生和发展过程中起着重要的作用。有学者研究发现血浆脑钠肽在急性脑卒中的病理生理过程中起着重要作用。有文献报道, 血浆脑钠肽水平在急性脑卒中患者中可有不同程度的升高, 尤其是伴有心房颤动的卒中患者^[2,3]。除此之外, 国内外大量研究表明 BNP 水平与脑卒中发病时间、梗

* 基金项目: 上海市宝山区科技发展基金项目 (10-E-20)

作者简介: 方麒林 (1964-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 脑血管病的诊治, Email: fangqilin11@yahoo.cn, 电话: 15801822743

(收稿日期: 2013-12-22 接受日期: 2014-01-20)

死体积、梗死部位有密切的相关^[4,5]。血浆 BNP 水平升高是 ACI 患者近期死亡和复发的独立预测因素^[6]。本研究通过分析急性缺血性脑卒中患者入院时血浆脑钠肽水平与梗死部位之间的关系,为脑梗塞的病情评估提示理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 3 月-2011 年 9 月于我院神经内科病房住院的发病 24 h 内的首发急性缺血性脑卒中患者 98 例,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》诊断标准的发病 24 内的首发急性缺血性脑卒中患者,并经头颅 CT 或 MRI 证实确诊有责任梗死病灶。经筛选 88 例符合研究条件,其余 10 例患者由于合并心力衰竭、慢性阻塞性肺病、严重肝、肾功能不全或恶性肿瘤而予排除。

1.2 研究方法

对所有入选患者在入院时进行评估并登记,包括年龄、性别、既往脑卒中心、血管疾病高危因素、既往疾病治疗史、血压、NIHSS 评分(美国国立卫生研究院卒中量表)^[7]、OCSP(Oxfordshire Community Stroke Project Classification)卒中分型^[8]。于入院 24 小时内检测血常规、血糖、糖化血红蛋白、血脂全套,肝肾功能、BNP 等。血浆 BNP 测定采用胶体金免疫层析法测定。并尽早行胸外心脏彩超、心电图、脑彩超、CT、MRI、MRA 等多种手段进行脑卒中机制分析。根据 MRI 影像记录梗死体积、梗死部位。

评估标准:高血压定义为收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压 ≥ 90 mmHg 或已使用降压药物治疗(卒中前或

卒中后 2 周);糖尿病定义为空腹血糖 ≥ 7 mmol/L 或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 或已服用口服降糖药物或使用胰岛素治疗;高脂血症定义为血总胆固醇 ≥ 5.7 mmol/L 或已使用降脂药物治疗;心房颤动者由 12 导联心电图或 24 小时动态心电图检查明确者;现阶段吸烟者定义为近 3 月有吸烟习惯者。梗死体积计算采用:长 $\times$ 宽 $\times$ 高/2(cm³)。设定梗死体积 ≥ 30 cm³ 为大面积梗死,梗死体积 < 30 cm³ 非大面积梗死。按梗死部位分为前循环梗死和后循环梗死。按 NIHSS 评分,设定 NIHSS 评分 ≥ 8 分患者为急性期神经功能缺失较严重组,NIHSS 评分 < 8 分患者为急性期神经功能缺失较轻组。

1.3 统计分析

用 SPSS17.0 统计软件进行数据整理和分析,所用的统计学方法有:数值变量的统计描述、分类变量的统计描述、正态性检验两独立样本的 Mann-Whitney 检验、两相关样本的 Wilcoxon 检验、ROC 曲线分析、两分类 Logistic 回归分析(单因素)。

2 结果

共入选 88 例患者,包括按梗死部位,将其分为前循环病组(66 名)和后循环病组(22 名)两组。

2.1 脑卒中病人年龄和性别情况描述

本次研究共有 88 名病人,这些病人的人口学特征如下,其年龄分布为: < 50 岁 4 人,50-60 岁(含 50 岁)12 人,60-70 岁(含 60 岁)16 人,70-80 岁(含 70 岁)34 人, ≥ 80 岁 22 人。这 88 名病人的年龄为 71.33 ± 10.78 岁,年龄范围为 48 岁~90 岁;从性别上看,男 53 例(60.2%),女 35 例(39.8%)。

2.2 两组脑卒中病人的危险因素分析对比

表 1 前循环病组和后循环病组两组病人的脑卒中危险因素比较

Table 1 Comparison of risk factors between the anterior circulation group and posterior circulation group

Variable		Anterior circulation group	Posterior circulation group	P
Smoke	Yes	24	8	1.000
	No	42	14	
Hypertension	Yes	40	17	0.156
	No	26	5	
Diabetes	Yes	18	9	0.230
	No	48	13	
Hyperlipidemia	Yes	28	10	0.323
	No	38	12	

2.3 脑卒中病人入院时的实验室检查结果比较

表 2 前循环病组和后循环病组两组病人的实验室检查结果比较

Table 2 Comparison of Laboratory test results between the anterior circulation group and posterior circulation group

Variable	Anterior circulation group	Posterior circulation group	P
SBP(mmHg)	148.05 $\pm$ 19.28	155.82 $\pm$ 14.09	0.085
DBP(mmHg)	80.53 $\pm$ 12.78	85.50 $\pm$ 6.29	0.084
Cr(umol/L)	74.97 $\pm$ 12.83	75.05 $\pm$ 15.26	0.982
FPG(mmol/L)	6.17 $\pm$ 1.78	6.45 $\pm$ 1.80	0.524
TC(mmol/L)	5.64 $\pm$ 0.78	5.75 $\pm$ 0.71	0.537
LDL-C(mmol/L)	3.31 $\pm$ 0.71	3.46 $\pm$ 0.44	0.366
BNP(pg/mL)	363.87 $\pm$ 360.37	667.69 $\pm$ 462.38	0.002

2.4 梗死部位与相关变量的等级相关分析

表3 各变量与梗死部位的等级相关分析

Table 3 The rank correlation analysis between each variable and the infarction location

Variable	Rank correlation coefficient	P
Age	-0.195	0.068
Gender	-0.013	0.901
SBP	-0.184	0.085
DBP	-0.185	0.084
Cr	-0.002	0.982
FPG	0.069	0.524
TC	-0.067	0.537
LDL-C	-0.097	0.366
TC	0.041	0.703
LDL-C	0.048	0.655

前循环病灶组血浆脑利钠肽水平的中位数是 225.90 pg/mL,四分位数间距为 596.00 pg/mL;后循环病灶组的中位数是 750.95 pg/mL,四分位数间距为 907.00 pg/mL。后循环病灶组血浆脑利钠肽水平要显著高于前循环病灶组血浆脑利钠肽水平,两个部位间入院时的脑利钠肽水平有统计学差异($Z=-2.911, P=0.004$)。通过入院时脑利钠肽水平与缺血性脑卒中梗死部位的关系的 ROC 曲线(如图 1),得出截点 299.50

2.5 脑利钠肽与缺血性脑卒中梗死部位的关系

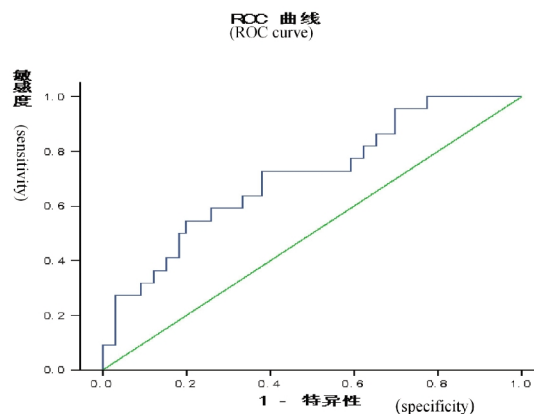


图1 入院时脑利钠肽水平与缺血性脑卒中梗死部位间的关系的 ROC 曲线

Fig. 1 The ROC curves of brain natriuretic peptide level in patients with cerebral ischemic stroke and infarction location

pg/mL。血浆脑利钠肽水平 ≥ 299.50 pg/mL 可以作为后循环病灶组的预测指标,其敏感性 72.72 %,特异性 62.12 %。

2.6 梗死部位与不同变量间关系的分析(Logistic 回归分析)

自变量:性别、年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、高脂血症史、梗死体积、入院时脑利钠肽值等级(根据四分位数划分)。因变量:梗死部位。我们发现梗死部位与入院时脑利钠肽值等级有显著相关性(P 值=0.006),见表 4。

表4 梗死部位部位体积的单因素 Logistic 回归分析

Table 4 Univariate Logistic regression analysis of the volume of infarction

Variable	Partial regression coefficient	Standard error	Wald χ^2	P	OR	OR95%CI
Gender	-0.067	0.501	0.016	0.900	0.939	0.351-2.509
Age	-0.866	0.419	4.266	0.039	0.421	0.185-0.957
Smoke	0.000	0.512	0.000	1.000	1.000	0.367-2.727
Hypertension	0.793	0.568	1.951	0.162	2.210	0.726-6.724
2 -Diabetes	0.613	0.514	1.422	0.233	1.846	0.674-5.058
Hyperlipidemia	0.488	0.495	0.969	0.325	1.629	0.617-4.300
Infarction volume	-0.088	-0.591	0.022	0.881	0.915	0.287-2.916
BNP Grade	-0.688	0.251	7.498	0.006	0.503	0.307-0.822

入院时 BNP 值等级是指按四分位数分级:1 级为 $BNP < P_{25}$,即 $BNP < 79.58$ pg/mL;2 级为 $P_{50} > BNP \geq P_{25}$,即 252.00 pg/mL $> BNP \geq 79.58$ pg/mL;3 级为 $P_{75} > BNP \geq P_{50}$,即 784.65 pg/mL $> BNP \geq 252.00$ pg/mL;4 级为 $BNP \geq P_{75}$,即 $BNP \geq 784.65$ pg/mL。

3 讨论

血浆脑钠肽(BNP)最早发现于 1988 年,是由猪脑中提取分离出的一种由 32 个氨基酸组成的多肽物质,研究证实 BNP 广泛分布于脑、脊髓以及心肺等组织中,具有扩张血管活性的利尿效果^[9]。虽然 BNP 最早在脑内被发现并命名为“脑钠肽”,但在心脏中表达的含量却是最高,有研究表明,不论是正常人还是左心室功能不全的患者,BNP 主要都是由左心室分泌,其次是脑内,在脑内以延髓的含量最高,下丘脑的外侧区视上核、室旁核、三叉神经节等处也含有较丰富的 BNP^[10]。众所周知,BNP 与心功能不全的关系已得到广泛公认,并作为临床评

估患者心功能不全的敏感指标^[11]。Rodriguez-Yanez^[12]等学者提出血浆 $BNP > 360$ pg/mL 可以用来诊断心源性卒中。然而,BNP 与脑血管病的相关性研究文献较少。Shibazaki^[13]等研究显示当患者血浆 $BNP > 140$ pg/mL 时可以考虑为心源性脑梗死,特异性和敏感性均为 80.4 %。国内学者陈颂春^[14]等人研究发现急性期和大面积脑梗死患者血浆 BNP 水平明显升高,提示 BNP 可能在脑梗死的发病过程中起着关键作用,有望成为脑梗死病情程度重要的评价指标之一。

急性缺血性脑卒中后 BNP 分泌机制尚不明确,造成急性缺血性脑卒中患者血浆 BNP 水平升高的合理解释可能如下:
① 脑组织损伤导致神经源性分泌 BNP:BNP 一般主要由心肌细胞分泌,但已有研究^[15]提示 BNP 存在神经源性分泌,在脑缺血状态时,血脑屏障通透性增加,神经源性 BNP 可通过异常状态的血脑屏障入血。脑组织缺血损伤越重,可能造成的血浆 BNP 水平升高越明显。另外,急性缺血性脑卒中直接累及延髓、尾状核、豆状核及下丘脑等 BNP 含量较丰富的部位,缺血缺氧

刺激引起这些部位脑组织 BNP 的分泌^[15]。②较大面积的急性缺血性脑卒中后颅内压升高或合并脑积水,使下丘脑受到机械性压迫,而造成 BNP 的分泌增多^[4]。③脑梗死患者 BNP 水平与血压升高也有关。脑梗死患者多有高血压史或急性期有血压升高,可能导致血浆 BNP 水平明显升高^[16]。因此我们推测神经源性 BNP 释放入血与脑组织缺血性病变本身及其造成的机械压迫相关,卒中急性期测定血 BNP 浓度的变化,可一定程度反映缺血脑组织合成及分泌 BNP 增加程度,也反映血脑屏障破坏的程度^[17,18]。Makikallio^[19]和 Shibazaki^[20]等人研究报道血浆 BNP 水平与急性脑梗死患者的死亡率相关,由此可见,血浆 BNP 水平与急性脑梗死患者的近期和远期预后可能有关。

本研究中前瞻性入选 88 例 24 小时内发病的首发急性缺血性脑卒中患者,采用 OSCP 卒中分型将急性脑卒中患者分为,前循环组与后循环组,分析急性脑梗死患者血浆 BNP 水平变化与梗死部位的相关性。结果显示两组患者的临床基线数据基本一致,无统计学差异。后循环组入院时血浆脑钠肽水平显著高于前循环组 (667.69 ± 462.38 pg/mL vs. 363.87 ± 360.37 pg/mL, $P < 0.001$),提示患者入院时血浆 BNP 水平与缺血性脑卒中梗死部位之间存在显著关联性。陈子晞^[14]等人在脑梗死急性期和亚急性期住院患者的研究中发现非大面积梗死组中后循环梗死组血浆 BNP 水平与前循环梗死组比较有显著升高,与本研究结果一致。

本研究结果显示入院时血浆 BNP 水平 ≥ 299.50 pg/mL 可以作为后循环病灶组的预测指标,其敏感性 72.72%,特异性 62.12%。这可能原因为:后循环区域的脑组织延髓、下丘脑含有较丰富的 BNP^[10],后循环梗死刺激梗死周围脑组织神经元分泌 BNP^[4],引起大量的神经源性 BNP 通过破坏的血脑屏障入血。同时入院时梗死部位的单因素 Logistic 回归分析结果中看到入院时梗死部位与入院时脑钠肽值等级有显著相关性 ($P < 0.05$)。因此我们可以推测神经源性 BNP 释放入血与缺血性卒中的梗死部位相关,测定卒中急性期血 BNP 浓度的变化,可一定程度鉴别前循环还是后循环的脑卒中。

本研究尚存在以下局限性:(1)样本数少,随访时间短;(2)是一项单中心研究,样本来源于住院病例,在急诊室和神经科门诊就诊的急性缺血性脑卒中患者并未入选,存在一定的选择性偏倚;(3)对于患者潜在的基础性心血管疾病难以完全除外,对于少数其他可引起血浆 BNP 水平明显升高的因素未能予以进一步区分(如体重指数、高尿酸血症)等。因此有待今后进行大样本、多中心、前瞻性临床及基础研究进一步证实 BNP 与急性缺血性脑卒中的相关性。与已知的其他国内外的研究结果一致,本组资料结果提示急性缺血性卒中患者的急性期血浆 BNP 水平测定可作为预测梗死部位的一项重要指标。

参考文献(References)

- [1] Kimura K, Kazui S, Minematsu K, et al. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 18(11): 47-56
- [2] Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M, et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 19(3): 157-164
- [3] Di Angelantonio E, De Castro S, Toni D, et al. Determinants of plasma levels of brain natriuretic peptide after acute i [schemic stroke or TIA [J]. *J Neurol Sci*, 2007, 260(1-2): 139-142
- [4] Emanuele DA, Stefano DC, Danilo T, et al. Determinants of plasma levels of brain natri uretic peptide after acute ischemic strok or TIA [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2007, 260(12): 139-142
- [5] Kensaku Shibazaki, Kazumi Kimura, Yoko Okada, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide as an Independent Predictor of In-Hospital Mortality after Acute Ischemic Stroke [J]. *Intern Med*, 2009, 48(18): 1601-1606
- [6] Zhou Haibin, GAO Yun-feng, FAN Shu-xin, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels and prognosis of acute cerebral infarction starter [J]. *International Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2009, 17(4): 284-287
- [7] Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group [J]. *Stroke*, 1994, 25(11): 2220-2226
- [8] Bam ford J, Sandercock P, Dennis M, et al. C lassification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction [J]. *Lancet*, 1991, 337(8756): 1521-1526
- [9] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain[J]. *Nature*, 1988, 332(6159): 78-81
- [10] Aburaya M, Suzuki E, Minamino N, et al. Concentration and molecular forms of brain natriuretic peptide in rat plasma and spinal cord[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 177(1): 40-47
- [11] Gopal DJ, Iqbal MN, Maisel A. Updating the role of natriuretic peptide levels in cardiovascular disease [J]. *Postgrad Medicine*. 2011, 123(6): 102-113
- [12] Rodriguez-Yanez M, Sobrino T, Blanco M, et al. High serum levels of pro-brain natriuretic peptide (pro BNP) identify cardioembolic origin in undetermined stroke[J]. *Dis Markers*, 2009, 26(4): 189-195
- [13] Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide can be a biological marker to distinguish cardioembolic stroke from other stroke types in acute ischemic stroke[J]. *Intern Med*, 2009, 48(5): 259-264
- [14] Chen Song-chun, Xia Shi-jin, Wang Hai-dong, et al. Changes and significance of plasma B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. *Chinese Journal of Gerontology* 2010(22): 3271-3272
- [15] Chen Zi-xi, Chen Huai-hung, Chen Lin-di. Changes and clinical significance of plasma BNP and CRP concentration in patients with cerebral ischemic stroke [J]. *Cardiovascular disease prevention and control*, 2008, 8(04): 225-226
- [16] Lucarelli K, Iacoviello M, Dessì -Fulgheri P, et al. Natriuretic peptides and essential arterial hypertension [J]. *Ital Heart J Suppl*, 2002, 3(11): 1085-1091
- [17] Shimizu H, Murakami Y, Inoue S, et al. High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2002, 33: 1005-1010
- [18] Iltumur K, Karabulut A, Apak I, et al. Elevated plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke [J]. *Am Heart J*, 2006, 151: 1115-1122
- [19] Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT, et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36(5): 1016-1020
- [20] Shibazaki K, Kimura K, Okada Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an independent predictor of in-hospital mortality after acute ischemic stroke[J]. *Intern Med*, 2009, 48(18): 1601-1607