

脑钠肽临床应用进展

金 涛 戴晓莉 胡玉霞

(牡丹江医学院第二附属医院神经外科 黑龙江 牡丹江 157000)

摘要 脑钠肽(brain natriuretic peptide ,BNP)是近年倍受关注的心血管生物标记物 ,BNP 是一种主要由心脏分泌的肽类激素 ,在心脏维持其正常结构和功能的中起着重要的作用 ,它具有利钠、利尿、扩血管、降压、拮抗 RAAS 系统、抑制交感神经兴奋等作用。它已超过原来仅作为心衰的诊断检测指标范畴。研究表明 BNP 与呼吸困难的鉴别诊断、心肌梗死、高血压、心房颤动、心肌病、肺栓塞等关系密切 ,现就 BNP 的临床研究进展作一综述。

关键词 脑钠肽 心房颤动 肺栓塞 心肌梗死

中图分类号 :R541 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)24-4797-04

Advances in Clinical Application of Brain Natriuretic Peptide

JIN Tao, DAI Xiao-li, HU Yu-xia

(Department of neurology, the second hospital of Mudanjiang Medical University, Heilongjiang, Mudanjiang, 157000, China)

ABSTRACT: Brain natriuretic peptide (BNP) is one of the most attentive cardiovascular physiological biomarkers in recent years, It is a major peptide hormone secreted by the heart, and it plays an important compensatory role in maintaining heart normal structure and function. It's has satisfaction row, urination, vasodilators, and lowering blood pressure and so on in the human body, inhibitting RAAS system and sympathetic nervous system. BNP has a closing relationship with differential diagnosis of dyspnea, myocardial infarction, hypertension, fibrillation, cardiomyopathy, pulmonary embolism and so on. Now this paper will reviewe on BNP's research progress.

Key words: BNP (brain natriuretic peptide); Fibrillation; Pulmonary embolism; Myocardial infarction

Chinese Library Classification(CLC): R541 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)24-4797-04

1981 年由 De Bold 等在鼠的心肌细胞提取物中发现 A-型钠尿肽(ANP),之后 1988 年 Sudoh 首次报道了脑型利钠肽(brain natriuretic peptide ,BNP),由于其独特的生物学特性及重要临床应用价值得到了国内外许多学者的关注,对它研究也越来越深入,并广泛应用于临床的诊断与治疗。本研究主要就 BNP 在临床中的应用做一综述。

1 脑钠肽的结构与功能

BNP 主要是由心脏分泌和储存的一种神经内分泌激素,在右心房中 BNP 含量最多,其中右心房含量约为左心房的 3 倍,BNP 虽然在右心房中储存多,但是释放到外周血中较少。心室内 BNP 的含量较少约为心房的 1%-2%,但是在外周血中 60%的 BNP 由心室分泌。室壁张力和心室负荷的改变是刺激 BNP 分泌的主要条件。BNP 具有利钠、利尿、扩血管、降压、拮抗 RAAS 系统、抑制交感神经兴奋等作用。BNP 可以通过调节血管渗透压抑制冠状动脉痉挛,扩张冠状动脉血管。BNP 还可以改善心肌重塑和抑制纤溶酶原激活物防止血栓形成。

2 BNP 的临床应用

根据 BNP 的生物活性及功能最早应用于心力衰竭的诊断,随后在脑血管疾病、呼吸系统疾病、脑梗塞及其他一些疾病中得到广泛应用。

2.1 BNP 在呼吸困难鉴别诊断中的作用

急性呼吸困难是临床上常见的症状,是很多疾病的最早出现的症状或是疾病发展到某个阶段引起的症状,重者可危及生命。所以快速鉴别呼吸困难的病因在临床上非常重要。通过询问病史、查体、血生化、血常规及特殊检查心电图、胸片、胸部 CT 等,虽然有助于上述疾病的诊断,但是很难准确的鉴别肺源性疾病与充血性心力衰竭所致急性呼吸困难。它们的治疗方法不同,而且差异较大。因此临床上需要能够早期、迅速、有效的检测手段来帮助诊断及指导治疗。血浆 BNP 对急性呼吸困难患者具有鉴别作用。因此,对新发呼吸困难患者在进行常规检查的同时需要检测血浆 BNP。林文辉等^[1]通过实验提示 BNP 显著增高可用来鉴别是否存在心源性呼吸困难。因此通过血 BNP 的测定增加了肺源性疾病及心力衰竭的诊断率,提高了治疗疗效,甚至由此挽救患者的生命。Mueller^[2]等提示 BNP 是预测急性心力衰竭的最强预测指标。血浆 BNP 的测定已经成为对呼吸困难病因的判断的重要临床应用指标。

2.2 BNP 在心力衰竭中的应用

心力衰竭是指各种心脏疾病及功能性疾病导致的心室充盈及(或)射血能力受损而引起的一组综合征。由于血浆 BNP 是主要是由心脏产生的神经激素,因此它的浓度能够反映心脏的结构及功能状态。在慢性心力衰竭患者中血浆 BNP 的浓度明显升高,且其升高的水平与心力衰竭的分级和左室舒张末内径呈正相关,而与左室射血分数、左室短轴缩短率呈负相关。BNP 作为新的标志物,可以为心功能的分级提供参考依据,即心功能分级越高而血浆 BNP 的水平越高^[3]。但一些严重的终末

作者简介 金涛(1982-)男,住院医师,
电话:13904530330 E-mail:tyree_777@sina.com
(收稿日期 2012-02-07 接受日期 2012-02-28)

期心衰患者 BNP 浓度反而相对较低,这并不代表病情好转或平稳,而是心肌细胞变性、坏死及心肌纤维化严重,心室分泌 BNP 的能力已经极度减弱,此时已经到了心衰的终末阶段只有心脏移植才能挽救患者的生命。血浆 BNP 的测定在无症状型心力衰竭的患者中有一定的应用价值,但是效果欠佳。因为无症状心力衰竭及左室功能低下的患者血浆 BNP 增高不如症状性心力衰竭患者明显。Wang 等^[4]的研究证明血浆 BNP 的测定是心力衰竭的危险分层、心功能恶化及预后的判定是非常有效的预测指标。Albertini 等^[5]研究表明血浆 BNP 的测定可以揭示 2 型糖尿病的血管重塑和无症状 2 型糖尿病患者左心室功能障碍。近年来应用重组人脑钠肽(rhBNP)治疗充血性心力衰竭在临床上已经得到广泛应用,通过利尿、扩血管、降压、拮抗 RAAS 系统、抑制交感神经兴奋等作用能够在短期内明显改善患者临床症状,对于部分难治性心衰可能起到较好的临床效果。因此可以应用出入院血浆 BNP 的浓度变化作为 HF 患者的优化住院患者的治疗的指标。Berger 等^[6]推测在发生心力衰竭时刺激 BNP 分泌同时有致心律失常的作用。该研究提出 BNP 水平可作为筛选慢性心衰患者中高危人群安装 ICD 的一项简易而敏感的指标。

2.3 BNP 在急性心肌梗死中的应用

血浆 BNP 的测定在急性心肌梗死(AMI)的患者中应用突出。在急性心肌梗死发生后由于心肌细胞受到牵拉和缺血等原因分泌大量 BNP,引起血浆 BNP 水平明显升高。血浆 BNP 在心肌梗死的急性及亚急性期其他生化指标尚正常范围时已有改变,而且它是较稳定受外界干扰较小的标记物。因此对于临床工作有重要的指导意义。血浆 BNP 水平与心功能状态呈负相关。急性心肌梗死发生后患者心功能状态越差,血浆 BNP 水平越高。刘媛媛等^[7]发现血浆 BNP 浓度可以反映心肌梗死的面积。Clerico 等^[8]认为,急性心肌梗死后 1-4 日内血浆 BNP 升高,发生充血性心力衰竭的可能性在未来 30d 内增加 5 倍。因此对入院 BNP 水平的急性心肌梗死患者早期进行血运重建、扩血管、拮抗 RAAS 系统、抑制交感神经兴奋对于防止充血性心力衰竭及心室重构的发生有帮助。Bavry 等^[9]发现,AMI 后高水平血浆 BNP 提示心室重构。赵雅琳等^[10]发现,溶栓成功组血浆 BNP 水平明显低于溶栓未成功组。因此血浆 BNP 的测定有助于 AMI 溶栓是否成功的判定。Eagle KA 等^[11]研究表明通过测定血浆 BNP 水平可以间接评价心肌梗死患者心肌血流再灌注水平。而且早期积极的再灌注治疗,还有助于血浆 BNP 水平的降低和改善预后。杨跃进^[12]等证明血浆 BNP 水平能预测心肌梗死患者心源性死亡且预测作用最佳。

2.4 BNP 在心律失常中应用

心律失常时因心腔扩大、室壁张力增大、房室收缩的不同步、心肌供血不足等原因导致心肌分泌 BNP。近年来关于 BNP 与心房颤动(AF)的关系研究较多。李秀娟等^[13]发现心房颤动射频消融术后成功恢复窦性心律患者血浆 BNP 水平较术前明显下降。还发现无器质性心脏病、心功能正常的阵发性房颤患者血浆 BNP 水平明显高于正常人,说明房颤可引起血浆 BNP 水平升高。Ohta 等提示^[14]AF 患者血浆 BNP 水平明显高于健康者,而有器质性心脏病的 AF 患者的 BNP 又明显高于特发性

AF 患者,而对 AF 患者进行复律并维持窦性心律 7 天后,BNP 水平显著下降。Asselbergs 等^[15]研究提示血浆 BNP 水平的测定对于预测房颤的发生有一定的意义。

2.5 BNP 在心肌病中的应用

血浆 BNP 的测定在肥厚性心肌病、扩张性心肌病、药物性心肌病等原发性及继发性心肌病的患者中有临床应用价值。韩智红等^[16]研究结果发现肥厚性心肌病(HCM)患者的血浆 BNP 水平明显升高,梗阻型患者明显高于非梗阻型患者。血浆 BNP 的浓度与左心室肥厚的程度成正相关,但是要判定 HCM 患者是否存在梗阻则还需要借助于心脏彩超、放射性核素等检查手段。黄斌等^[17]发现血浆 BNP 水平与 DCM 组功能不全程度、左心室舒张末内径(LVEDD)、左心室体积指数(LVMI)呈正相关,并且能较好地反映 DCM 病人的心功能状态。近年,因使用阿霉素等蒽环类抗癌药物等、锂制剂、依米丁和其他药物等,发生药物性心肌病日益增多。血浆 BNP 的测定有助于预测药物性心肌病心功能不全的发生及严重性。

2.6 BNP 在呼吸系统疾病中的应用

肺源性心脏病和慢性阻塞性肺疾病(COPD)是常见的呼吸系统疾病,而大部分肺心病也是由 COPD 发展而来。孙荷等^[18]研究提示 BNP 参与了肺心病右心室改变的病理生理过程。因此血浆 BNP 的测定可以作为一种无创性检查用于肺心病的诊断有一定的临床应用价值。钱文霞等研究^[19]提示 COPD 随着肺动脉压力增高血浆 BNP 水平明显增高,血浆 BNP 浓度是诊断肺动脉高压(PH)的可靠的生化指标,同时也可以用于 PH 严重程度的判定、指导临床治疗及预后判定。朱洁莹等^[20]研究提示肺栓塞中有右心衰竭表现的患者血浆 BNP 水平高于无右心衰竭表现的患者,差异有统计学意义,且血浆 BNP 水平高的患者病死率也增高。经肺动脉取栓、溶栓、抗凝等治疗后,患者的血浆 BNP 水平可下降。提示 BNP 可以作为肺栓塞患者是否发生右心衰及预后如何的预测指标。

2.7 BNP 在脑梗塞及其他疾病中的应用

研究表明脑组织内存在特异性 BNP 受体。因此血浆 BNP 浓度的变化对于脑功能产生一定的影响。陈颂春等^[21]研究表明血浆 BNP 可能参与了脑梗塞急性期的病理生理过程。而且可以用于临床上脑梗塞病情轻重的判定。还有研究提示血浆 BNP 水平不仅能预示脑梗死病变程度,也具有评估患者预后的参考价值^[22-23]。血浆 BNP 水平在原发性高血压可以升高,是预测左室肥厚(LVH)和舒张功能异常(LVDD)有价值的生化指标^[24,25]。血浆 BNP 在糖尿病血管病变和糖尿病肾病时也会增高,因此具有预测作用^[26,27]。

3 BNP 应用的展望

血浆 BNP 的测定已广泛应用于心力衰竭的诊断和预后评估,rhBNP(重组人脑钠肽)能够改善充血性心力衰竭的临床症状已被实践证实,但是远期作用尚不肯定。肺动脉高压和右心衰竭领域,已证实 rhBNP 不能改善近期血流动力学指标,但是远期作用尚不肯定。因此 BNP 的病理生理机制和 rhBNP 对心力衰竭的远期作用仍需要深入研究。BNP 的检测虽然较方便,但是尚未达到院前就地检测用于急性呼吸困难的鉴别诊断。再者目前的检测方法尚不能区分内源性和外源性 BNP。血浆

BNP 的升高在心血管疾病、呼吸系统疾病、脑梗塞、心律失常等疾病中不具有高度特异性,不能取代常规生化检查及心电图、超声、CT 等特殊检查,应结合临床资料和辅助检查来综合判断。BNP 的正常参考值范围差异较大,国际上对 BNP 的检测阈值尚无统一标准,希望不久的将来能够根据种族、年龄等因素确定相对精确的正常参考值范围,更好地服务于临床。血超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸在心脑血管疾病中具有评估病情和预测预后的作用,已引起国内外学者极大的兴趣和广泛的关注。但是三者及更多炎症因子的测定对心血管疾病的诊断、评估病情及判断预后的综合作用尚不清楚。综上所述,BNP 的研究虽然已经取得了较大的进展,但是仍有很长的路要走。

参考文献(References)

- [1] 林文辉, 鲍贤俊, 周仁芳, 等. 快速测定血浆 B 型尿钠肽鉴别老年人呼吸困难的临床观察[J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23(10): 693-696
Lin Wen-hui, Bao Xian-jun, Zhou Ren-fang, et al. Clinical study of a rapid B-type natriuretic peptide assay in differentiating etiology of dyspnea in the elderly [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2004, 23(10):693-696(In Chinese)
- [2] Mueller C, Breidhardt T, Laule-Kilian K, et al. The integration of BN-P and NT- proBNP into clinical medicine [J]. Swiss MedWkly, 2007, 13(7):4-12
- [3] Wiecek SJ, Wu AH, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. [J]. Am Heart J, 2002, 144: 834-839
- [4] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death [J]. N Engl J Med, 2004, 350(7):655-663
- [5] Albertini JP, Cohen R, Valensi P, et al. B-type natriuretic peptide, a marker of asymptomatic left ventricular dysfunction in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Metab, 2008, 34(4 Pt1): 355-362
- [6] Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure [J]. Circulation, 105(20):2392-2397
- [7] 刘媛媛, 张晓华, 郭晋, 等. 急性心肌梗死患者血浆脑钠肽测定的临床意义[J]. 实用全科医学, 2008, 6(6):555-556
Lin Yuan-yuan, Zhang Xiao-hua, Guo Jin, et al. Clinical Significance of Blood Plasma Level of Brain Natriuretic Peptides in Patients with Acute Myocardial Infarction [J]. Applied Journal of General Practice, 2008, 6(6):555-556
- [8] Clerico A, Fontana M, Zyw L, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review [J]. Clin Chem, 2007, 53(5): 813-822
- [9] Bavry AA, Kumbhani DJ, Kassian, et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials [J]. AM Coll Cardiol 2006, 48(7): 1319-1325
- [10] 赵雅琳, 蒋宝国. 急性心肌梗死患者溶栓后血浆中脑钠素浓度变化的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, (8)3:168-170
Zhao Ya-lin, Jiang Bao-guo. Plasma levels of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction patients after thrombolysis[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2006, (8)3: 168-170
- [11] Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go [J]. Eur Heart, 2008, 29(5):609-617
- [12] 杨跃进, 毛懿, 倪新海, 等. B 型尿钠肽水平对急性心肌梗死患者心源性死亡的预测价值[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(6):450-453
Yang Yue-jin, Mao Yi, Ni Xin-hai, et al. The predictive value of B-type natriuretic peptide for the mortality from acute myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2007, 46(6): 450-453
- [13] 李秀娟, 李丽梅, 蔡尚郎, 等. NT-proBNP 在房颤消融术后复发的预测意义[J]. 实用心脑血管杂志, 2011, 19(3):397-398
Li Xiu-juan, Lin Li-mei, Cai Shang-lang, et al. NT-proBNP has the prediction significance in patients who have recurrent after AF ablation [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2011, 19(3):397-398
- [14] Ohta Y, Shimada T, Yoshitomi H, et al. Drop in plasma brain natriuretic peptide levels after successful direct current cardioversion in chronic atrial fibrillation[J]. Can J Cardiol, 2001, 17(4):415-420
- [15] Asselbergs FW, VandenBerg MP, Bakker SJ, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort[J]. NethHeart J, 2008, 16(3):73-78
- [16] 韩智红, 姜腾勇, 赵华, 等. 肥厚型心肌病血浆 BNP 测定的临床意义[J]. 心肺血管病杂志, 2008, 27(1):15-15
Han Zhi-hong, Jiang Teng-yong, Zhao Hua, et al. The value of B-type natriuretic peptide levels in hypertrophic cardiomyopathy [J]. Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases, 2008, 27(1):15-15
- [17] 黄斌. 扩张性心脏病患者血浆 BNP 水平与左心功能关系的研究[J]. 医疗保健器具, 2008, 111(5):9-10
Huang Bin. Research of the relationship between Plasma BNP levels and left cardiac of the patients with dilated cardiomyopathy [J]. Medical Healthcare Apparatus, 2008, 111(5):9-10
- [18] 孙荷, 王兴木, 胡若愚, 等. 血浆 BNP 对肺源性心脏病的诊断价值[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(4):417-418
Sun He, Wang Xing-mu, Hu Ruoyu, et al. Plasma BNP on the diagnostic value of Pulmonary Heart Disease [J]. Journal of Radioimmunology, 2009, 22(4):417-418
- [19] 钱文霞, 朱敏锋, 徐春明, 等. 血浆 NT-proBNP 与 COPD 肺动脉高压的相关性研究[J]. 当代医学, 2009, 15(31):8-9
Qian Wen-xia, Zhu Min-feng, Xu Chun-ming, et al. Correlation of plasma NT-proBNP with COPD of pulmonary hypertension [J]. Contemporary Medicine, 2009, 15(31):8-9
- [20] 朱洁莹, 魏雪梅, 常超, 等. BNP 对肺栓塞患者右心衰竭预测作用的研究[J]. 浙江临床医学, 2010, 12(9):948-949
Zhu Jie-ying, Wei Xue-mei, Chang Chao, et al. The research of prediction of BNP on right heart failure who had pulmonary embolism [J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2010, 12(9):948-949
- [21] 陈颂春, 汪海东, 张维, 等. 老年急性脑梗死患者 B 型脑钠肽的变化及其意义[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(22):3271-3272
Chen Song-chun, Wang Hai-dong, Zhang Wei, et al. Elderly acute

- cerebral infarction with B-type natriuretic peptide changes and its significance [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2010,30 (22): 3271-3272
- [22] 陈子唏, 陈怀红, 陈琳迪. 脑梗死患者血浆 BNP 与 CRP 浓度的变化及临床意义[J]. 心脑血管病防治, 2008,8(4): 225-226
Chen Zi-xi, Chen Huai-hong, Chen Lin-di. Study on the Changes of Plasma Levels of Brain natriuretic peptide (BNP) and C-Reactive Protein (CRP) in Patients with Acute Cerebral Infarction [J]. Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral-Vascular Disease, 2008,8 (4): 225-226
- [23] 张素华. 急性脑梗塞患者血浆 BNP 与 AII、ALD 浓度的变化与意义[J]. 右江民族医学院学报, 2006, 28(6): 966-967
Zhang Su-hua. The changes and meaning of plasma BNP AII, ALD concentration with acute cerebral infarction patients [J]. Journal of Youjiang Medical College For Nationalities, 2006, 28(6):966-967
- [24] 管丽华, 樊必夫, 高美英. 原发性高血压患者血浆 BNP、ANF 及血清 Mb 测定的结果分析[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(1): 47-48
Guan Li-hua, Fan Bi-fu, Gao Mei-ying. The analysis of results of plasma BNP, ANF and serum Mb in patients with primary hypertension [J]. Journal of Radioimmunology, 2006, 19(1):47-48
- [25] 李玉香, 李继福. 监测高血压病患者血浆 BNP 浓度的临床价值研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2007, 45(12): 1282-1288
Li Yu-xiang, Li Ji-fu. Clinical effect of plasma BNP levels in hypertensive patients[J]. Journal of Shandong University(Health Sciences), 2007, 45(12):1282-1288
- [26] 李连喜, 陶征, 陈霞, 等. 2 型糖尿病血管病变时血浆 ANP、BNP 及 CNP 的变化及临床意义 [J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(2): 350-353
Li Lian-xi, Tao Zheng, Chen Xia, et al. Changes and clinical implications of plasma ANP, BNP and CNP levels in type 2 diabetic patients with vascular complications [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2008, 24(2):350-353
- [27] 王青, 刘卫红, 冷峰. BNP 在糖尿病肾病患者血浆中的变化[J]. 大连医科大学学报, 2008, 30(3): 271-272
Wang Qing, Liu Wei-hong, Leng Feng. Clinical application of plasma BNP detection in diabetic nephropathy patients [J]. Journal of Dalian Medical University, 2008, 30(3):271-272
-
- (上接第 4796 页)
- [54] Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial [J]. Br J Cancer, 2008,98(2):309-315
- [55] C Bengala, F Bertolini, N Malavasi, et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial [J]. Br J Cancer, 2010,102(1): 68-72
- [56] Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2010,11(12):1142-1148
- [57] Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, et al. Massachusett Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2010,11(1):48-54