

血清 BNP 水平与急性脑梗死亚型关系研究

王卓然 周珂 邓勇

摘要 目的 本文总结了血清 BNP 水平在心源性脑梗死(CE)与非心源性脑梗死(NCE)人群中的差异,并评估了血清 BNP 水平鉴别梗死类型的临床意义。**方法** 选择 2009 年 4 月~2010 年 2 月,武汉大学人民医院神经科收入的急性脑梗死病人 144 例,其中心源性脑梗死 45 例,非心源性脑梗死 99 例。在入院当天晨起空腹测试其血清 BNP 水平,并在 2 周后复查血清 BNP。**结果** 心源性脑梗死组 BNP 水平较非心源性脑梗死组高,且差异有显著性。**结论** 血清 BNP 水平可以作为临床鉴别心源性梗死与非心源性梗死的初步鉴别指标。

关键词 脑钠肽 BNP 脑梗死分型 TOAST

Research on the Relationship Between Serum BNP Level and Subtypes of Acute Cerebral Embolism. Wang Zhuoran, Zhou Ke, Deng Yong. Neurology Department, the people's Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective This paper summarized the different levels of serum BNP of CE and NCE, and was to assess the clinical significance to identify the type of the cerebral infarction with serum BNP level. **Methods** 144 cases of acute cerebral infarction were selected, of whom 45 were CE and 99 were NCE. These cases were in - patients of Neruology department, People's Hospital of Wuhan University from April 2009 to February 2010. In early morning of the first day and 2 weeks later, the serum BNP level was assayed. **Results** Serum BNP level of CE was higher than the level of NCE, and the difference was significant. **Conclusion** Serum BNP level can serve as a clinical serum mark to distinguish CE and NCE preliminary.

Key words Brain natriuretic peptide; BNP; Subtype of cerebral infraction; TOAST

脑钠肽是心脏肌层分泌的与调节心脏体积与心内压力的反应性激素。已有研究表明,血清 BNP 水平与左心室收缩功能有关。BNP 升高常常见于部分器质性心脏病,包括陈旧性心肌梗死、心肌病、心脏瓣膜病、高血压心脏病以及心房纤颤等^[1,2]。既往研究表明,这一部分器质性心脏病不仅与慢性心力衰竭有关,同时与脑梗死(心源性脑梗死)有关。有文献报道,急性脑梗死与血清 BNP 水平有确切关系。Framingham 心脏病研究指出,BNP 水平较高的 1/3 人群与 BNP 水平较低的 1/3 人群相比,前者出现脑梗死和短暂性缺血发作的概率是后者的 4.6 倍。由于心源性脑梗死具有起病急促、梗死面积大、出血可能性大以及神经功能损害更严重的特点,临床实践经验常提示比非心源性梗死更不佳的预后。对于如何鉴别初入院急性脑梗死患者的梗死类型,临床上存在较多困难。通常的标准导联心电图、24h 长程心电图、经胸部超声检查通常无法在初入院患者中及时进行,且一部分心源性梗死的原因,如卵圆孔未闭、肺动静脉

瘘等,并不能通过上述常规检查发现。血清脑钠肽(BNP)升高常见于心房纤颤、心肌病、心力衰竭、慢性肾衰竭等,少有文献报道 BNP 升高与脑梗死分型关系^[3~5]。本文试图通过检测心源性梗死患者(CE)与非心源性梗死(NCE)患者血清 BNP 水平差异,评价血清 BNP 水平能否作为鉴别心源性梗死与非心源性梗死的血清学指标。

资料与方法

1. 入选:选择在 2009 年 4 月~2010 年 2 月,收入武汉大学人民医院神经内科的 144 例急性脑梗死患者。确诊标准:①符合中华医学会神经病学分会 1995 年脑血管病诊断要点^[6];②经头颅磁共振证实明确的梗死灶。纳入标准:①首次发作的脑梗死;②发作时间距入院 < 24h;③既往病史明确。除外标准:①急慢性心力衰竭或者心脏超声提示心脏射血分数 < 40%;②陈旧性心肌梗死(ECG 提示 ST 段改变);③慢性肾衰竭(肌酐 > 1.5mg/dl,尿素氮 > 30mg/dl 或者肌酐清除率 < 70ml/min)^[7,8]。

2. 分组:按照 TOAST 脑梗死分型亚型分类标准,分为心源性与非心源性(动脉粥样硬化血栓性、腔隙性、隐源性和不明原因)脑梗死^[2]。1)心源性分组标准:①有 1 个或者多个心源性梗死高危因素(包括:种植人工机械瓣膜,二尖瓣狭窄并心房纤颤,单纯持续性心房纤颤,左房附壁血栓,病态窦房结

综合征,4个星期内发生的心肌梗死,左心室附壁血栓,扩张性心肌病,心房黏液瘤,感染性心内膜炎等);②血管彩超提示无动脉粥样硬化表现,或者虽有小动脉硬化表现,但不能解释此次卒中;③头颅MRI提示病灶 $>1.5\text{cm}^{[9]}$ 。2)非心源性分组标准:①血管超声提示有动脉粥样硬化表现或不稳定硬化斑块形成;②无心源性栓塞的危险因素。144例急性脑梗死患者中,心源性梗死45例,其中心房纤颤34例(75.6%),人工瓣膜4例(8.9%),二尖瓣狭窄3例(6.7%),其他原因4例(8.9%);非心源性梗死99例,其中动脉粥样硬化血栓性58例(58.6%),腔隙性脑梗死38例(38.4%),隐源性梗死和不明原因梗死3例(3.0%)。

3. 血清BNP浓度测量:血清样本共两次取样。第1次血清样本在入院24h内的第1个清晨空腹抽取,第2次血清样本在入院后的第14天清晨空腹抽取。标本送武汉大学人民医院检验科。

4. 统计分析:心源性与非心源性分组下,血清BNP浓度水平使用X表示,符合正态分布的资料,两独立样本的比较用t检验,多个独立样本的比较用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异显著性检验界限。样本率的比较使用 χ^2 检验,所有数据分析均用SPSS 10.0统计软件包在计算机上完成。

结 果

1. 不同检测时段组间心源性梗死与非心源性梗死血清BNP浓度比较:见表1。

表1 血清BNP浓度不同梗死亚型患者中的差异

梗死亚型	入院24h内血清	入院第2周血清
	BNP浓度	BNP浓度
心源性脑梗死	663.6 ± 531.5	408.9 ± 322.4
非心源性脑梗死	148.5 ± 121.1	57.3 ± 23.9
P	0.031	0.024

心源性脑梗死血清BNP浓度升高,与非心源性脑梗死差异有显著性, $P<0.05$

2. 鉴别心源性梗死与非心源性梗死的血清BNP浓度参考值范围:见图1。随着参考值设定的逐步上调,预测的敏感性降低,特异性上升。在参考值设定为 321ng/ml 时,敏感性和特异性取到同时最高值(敏感性80.0%,特异性78.8%),提示鉴别心源性与非心源性梗死的参考值设置在 321ng/ml 较为适宜。

3. 在拟定参考值下,不同年龄组间鉴别心源性梗死与非心源性梗死比较:见图2。在不同的年龄的4个组中,随着年龄的增加,血清BNP浓度鉴别的敏感性和特异性持续下降。在低年龄组(<50 岁)中,敏感性和特异性均达到最高值83.3%,在高年龄组(>70 岁),敏感性和特异性分别降至70.7%,64.1%。

4. 在拟定参考值下,不同检测时间段鉴别心源性

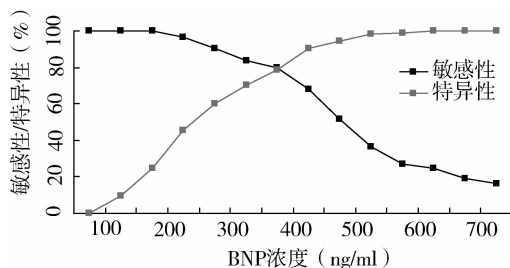


图1 BNP浓度与敏感性/特异性关系

敏感性(真阳性率) = $a/a+c$ (a为真阳性数,c为假阳性数,即血清BNP浓度小于参考值心源性梗死人数);特异性(真阴性率) = $d/b+d$ (d为真阴性数,b为假阳性数,即血清BNP浓度大于参考值的非心源性梗死人数)

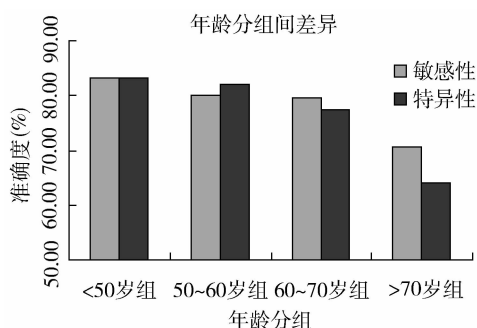


图2 血清BNP浓度鉴别意义在不同年龄患者中的差异

与非心源性梗死的比较:见表2。在不同的检测时间段比较入院24h内和第14天,参考值(321ng/ml)下鉴别心源性脑梗死与非心源性脑梗死的敏感性没有显著性差异($\chi^2=2.69, 0.05<P<0.1$),但两者在特异性上有显著性差异($\chi^2=4.93, P<0.05$)。由以上比较可以得出,血清BNP浓度水平可以作为心源性脑梗死与非心源性脑梗死的血清学初步鉴别指标。初步推算的鉴别参考值为 321ng/ml ,鉴别的敏感性和特异性均较高。在此参考值下,鉴别不同年龄组别的敏感性与特异性均随年龄增加呈下降趋势,提示在低年龄脑梗死人群中,血清BNP浓度更得到更好的检验鉴别效果。在参考值下,鉴别心源性脑梗死与非心源性脑梗死在脑梗死急性期和恢复期均能取得较好的敏感性,但是,恢复期较急性期能取得更高的特异性表2。

表2 血清BNP浓度鉴别意义在不同检测时段中的差异

特性	24h内	第14天	χ^2
敏感性	36/45(80.0%)	37/45(82.2%)	2.69
特异性	70/99(78.8%)	94/99(94.9%)	4.93

讨 论

脑钠肽是继心钠素后发现的另一种心脏利钠肽,与心钠素具有相似的扩张血管、利尿、利钠、抑制醛固酮分泌及交感神经活性等广泛的心血管作用。BNP 广泛分布于大脑、脊髓与心肺等组织,其中以心脏的含量最高,脑内以延髓的含量最高,其次为尾状核与豆状核,海马与垂体的含量最低。此外,在下丘脑外侧区、室旁核、视上核、三叉神经节等处也含有较丰富的 BNP,因此脑梗死直接累及延髓、下丘脑等部位将会导致 BNP 的释放增加^[10]。脑内 BNP 浓度虽然极低,但其对外周 BNP 的调节影响却很大^[11]。有文献报道,血清 BNP 浓度与脑梗死相关。然而,血清 BNP 浓度与脑梗死亚型的关系并不明确。已有的研究表明,包括心房纤颤在内的几种心脏疾病可以引起血清 BNP 升高,而这部分心脏疾病亦是心源性梗死的高危因素。三者之间可能的联系尚未有文献明确阐明。本研究的结果提示,血清 BNP 浓度与脑梗死亚型有关。在心源性梗死人群中,血清 BNP 浓度明显高于非心源性梗死($663.6 \pm 231.5 \text{ ng/ml}$, $48.5 \pm 12.1 \text{ ng/ml}$)。在鉴别梗死亚型的血清 BNP 浓度参考值(321 ng/ml)上,鉴别梗死亚型能取得敏感性和特异性的最高值。相对于正常人群的血清 BNP 浓度(100 ng/ml),心源性梗死与非心源性梗死的检测浓度均高于正常值标准。刘舟、李敬诚报道,急性脑梗死患者血清 BNP 水平明显升高,血清 BNP 水平与脑梗死的严重性有关,梗死体积越大,BNP 水平越高^[12]。本研究结果支持脑梗死急性期血清 BNP 浓度存在反应性的升高。这可能与脑梗死急性期脑心综合征的心脏损伤有关。同时本研究亦提示,脑梗死急性期 BNP 的反应性升高范围较局限($148.5 \pm 121.1 \text{ ng/ml}$),且在脑梗死病情稳定期(入院第 14 天)后,血清 BNP 浓度有所回落($57.3 \pm 23.9 \text{ ng/ml}$)。可以认为,相对于非心源性脑梗死 BNP 浓度单纯的反应性升高,心源性脑梗死 BNP 浓度可能包含反应性升高成分,也包含与梗死亚型有关的稳定存在的升高成分。

在不同年龄组别中,血清 BNP 浓度鉴别脑梗死亚型的敏感性和特异性持续下降(图 2)。张春玲等研究认为,血清 BNP 浓度与年龄密切相关。在 60 岁以上人群中,随着年龄增加,血清 BNP 浓度升高^[13]。本研究中,以血清 BNP 浓度作为鉴别依据,低年龄组中取得的鉴别意义大于高年龄组,推测与高年龄组人群与年龄相关的血清 BNP 浓度升高有关。纽约心功

能分级中,从 NYHA I 到 NYHA IV,血清 BNP 浓度水平分别为 $244 \pm 286 \text{ ng/ml}$, $389 \pm 374 \text{ ng/ml}$, $640 \pm 447 \text{ ng/ml}$, $817 \pm 435 \text{ ng/ml}$ ^[14]。在本研究的高龄组,心功能状态可能是引起鉴别敏感性和特异性下降的主要原因。研究结果亦提示,血清 BNP 浓度鉴别脑梗死亚型,需要在高年龄人群中找到一种可以排除年龄相关的干扰的手段。在不同的检测时段,血清 BNP 浓度鉴别心源性脑梗死和非心源性脑梗死均具有较高的敏感性(80.8% ~ 82.2%)。同时研究发现,在入院后的第 14 天检测血清 BNP 浓度,能取得较入院初更好的特异性(78.8% ~ 94.9%)。这可能与急性脑梗死进入稳定期后,血清 BNP 浓度反应性升高后缓慢回复到一个稳定水平有关。陈子等的研究结果表明,在急性脑梗死急性期与亚急性期的血清 BNP 浓度对照中,血清 BNP 浓度的变化规律为急性期 > 亚急性期 > 对照组^[15]。此外,脑梗死急性期脑心综合征(CCS)是引起血清 BNP 在入院初升高的另外一个可能因素。急性脑梗死 CCS 主要表现为心电图 ST-T 改变(70%)、心律失常(46.7%)、心肌梗死(4.6%),在积极干预脑心综合征对心功能影响之前,急性心脏损伤对血清 BNP 浓度的存在影响。Pedro J Modrego 等曾报道,与 BNP 来源相同的 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)的血清浓度与卒中后脑组织水肿严重程度有关^[16]。本研究通过对入组患者急性期的一般救治(包括脱水降颅压),在入院后第 14 天患者血清 BNP 浓度与脑水肿关联程度下降,也支持入院后第 14 天取得更高特异性的结果。综上,在急性脑梗死稳定期,随着病情转轨,水肿相对消退和脑心综合征的治疗缓解,血清 BNP 浓度受到反应性成分的影响程度下降,特异性提高。

参考文献

- 1 Richards AM, Crozier IG, Yandle TG, *et al.* Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J* 1993, 69(5): 414-417
- 2 Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, *et al.* Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, 1994, 90(1): 195-203
- 3 Omeland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart*, 1996, 76(3): 232-237
- 4 Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, *et al.* Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*, 1996, 77(3): 828-831

- 5 Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, *et al.* Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1990, 323 (11): 757 - 758
- 6 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经内杂志, 1996, 29 (6): 379
- 7 Nishigaki K, Tomita M, Kagawa K, *et al.* Marked expression of plasma brain natriuretic peptide is a special feature of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28 (5): 1234 - 1242
- 8 Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, *et al.* Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41 (12): 2280 - 2287
- 9 Kohno M, Horio T, Yokokawa K, *et al.* Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med*, 1992, 92 (1): 29 - 34
- 10 Rossi A, Enriquez - Sarano M, Burnett Jr JC, *et al.* Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler - echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35 (5): 1256 - 1262
- 11 Silvet H, Young - Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2003, 92 (9): 1124 - 1127
- 12 刘舟, 李敬诚. 脑梗死患者血清脑钠素的变化及临床意义. 安徽医药, 2006, 5 (3): 113 - 115
- 13 张春玲, 康金锁. 心血管病患者血浆 N 端 B 型脑钠肽水平变化及其临床意义. 中华检验医学杂志, 2006, 29 (1): 31 - 34
- 14 McClatchey FD. *Clinical Laboratory Medicine*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002
- 15 陈子, 陈怀红, 陈琳迪. 脑梗死患者血清 BNP 与 CRP 浓度的变化及临床意义. 心脑血管病防治, 2008, 8 (4): 225 - 226
- 16 Pedro J Modrego, Beatriz Boned, Juan J Berlanga, *et al.* Plasmatic B - Type Natriuretic Peptide and C - Reactive Protein in Hyperacute Stroke as Markers of Cerebral Evidence of Brain Edema. *International Journal of Medical Sciences*, 2008, 5 (1): 18 - 23

(收稿: 2010 - 05 - 11)

(修回: 2010 - 07 - 05)

1,25(OH)₂ 维生素 D₃ 和塞来昔布协同对 5 - FU 化疗的增敏作用

孙根林 鲍扬漪

摘要 目的 研究塞来昔布(特异性环氧合酶-2抑制剂)联合1,25(OH)₂维生素D₃增强5-FU对结肠癌化疗增敏作用及其机制。**方法** 3种药物用单药、两药和3药联合干预结肠癌细胞株HT29 48h,用ELISA法观察干预后结肠癌细胞抑制率和基质金属蛋白酶-7(MMP-7)表达变化及联用5-FU后溶解型Fas受体(s-FasL)表达的变化。**结果** 单药、两药和3药联合干预结肠癌细胞株HT29后抑制率增加,MMP-7表达减少及s-Fas表达减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 塞来昔布和1,25(OH)₂维生素D₃协同对5-FU的增敏作用,其机制可能通过抑制MMP-7表达,降低其对细胞表面Fas的酶解作用,促进结肠癌细胞凋亡。

关键词 1,25(OH)₂维生素D₃ 5-FU 敏感性

Effect of 1,25 (OH)₂ VitD₃ Combined with Celecoxib on Sensitivity Increasing by 5 - FU Chemotherapy. Sun Genlin, Bao Yangyi. *The First People's Hospital of Hefei, Anhui 230061, China*

Abstract Objective To study the molecular mechanism of enhancing the sensitivity of 5 - FU chemotherapy by celecoxib (a specific COX-2 inhibitors) combined with 1,25 (OH)₂ VitD₃ in the colon cancer cells. **Methods** The colon cancer cell lines HT29 were intervened with one drug, two drugs and three drugs for 48h. Determination of MMP - 7 and s - FasL titer was done through cell culture supernatant by means of ELISA. After the determination of OD values was done by means of MTT, inhibition rates were calculated. **Results** After HT29 cells were treated by one drug, two drugs and three drugs, the inhibition rate increased, and the concentration of MMP - 7 and s - Fas decreasing was observed ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** The molecular mechanism of enhancing the sensitivity of

基金项目:合肥市科技局重点科研项目(合科2007第15号)

作者单位:230061 安徽省合肥市第一人民医院肿瘤科

通讯作者:鲍扬漪,电子信箱:baoyyi@yahoo.com.cn