

血 NT - BNP 在脓毒症中的应用价值

易玲娴 张长春 易 勇 贾晓君 张淑敏 高 洁 王 嵩

摘 要 **目的** 评估 NT - BNP 在脓毒症诊断及预后中的作用。**方法** 选取 2014 年 1 月 1 日 ~ 12 月 30 日收入笔者医院 ICU 病房的脓毒症患者 65 例,脓毒症休克患者 39 例,以及正常健康人 24 例作为对照组。入院后 1h 内抽取动脉血检测 LAC 水平,24h 内进行 APACHE2 评分,入院第 1、3、5 天抽取静脉血检测炎症指标 WBC、CRP、PCT 及 NT - BNP 的水平。脓毒症及脓毒症休克患者按《2014 年国际严重脓毒症和脓毒症休克治疗指南》进行治疗。**结果** ①脓毒症组和脓毒症休克组在第 1、3、5 天 CRP、PCT、NT - BNP 水平较对照组升高,且脓毒症休克组较脓毒症组升高。脓毒症组及脓毒症休克组 LAC 水平、APACHE2 评分及病死率均高于对照组,并且脓毒症休克组高于脓毒症组。入院时脓毒症组与脓毒症休克组 NT - BNP 与 PCT、LAC 以及 APACHE2 评分呈正相关。**结论** 脓毒症患者早期 NT - BNP 可显著升高,并与临床疗效及患者预后有关。因此,NT - BNP 在脓毒症患者早期诊断及预后评估中具有重要价值。

关键词 降钙素原 脑钠肽 乳酸 脓毒症

中图分类号 R446.11

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.05.021

Clinical Value of Serum NT - BNP in Sepsis. Yi Lingxian, Zhang Changchun, Yi Yong, et al. Intensive Care Unit, The 306th Hospital of PLA, Beijing 100101, China

Abstract Objective To evaluate the function of NT - BNP in sepsis diagnosis and prognosis. **Methods** ICU patients from 1st, January to 30th, December in 2014 were analyzed, including sepsis patients ($n = 65$) and septic shocks ($n = 39$). Control group included 24 health people. After admission, the level of LAC was examined in the first hour and APACHE2 score was analyzed in the first 24 hours. The levels of WBC, CRP, PCT and NT - BNP were determined at day 1, 3, 5. Sepsis and septic shock patients were treated according to the international guidance for treating serious sepsis and septic shock in 2014. **Results** The levels of CRP, PCT and NT - BNP on the day 1, 3, 5 were increased significantly in sepsis group and septic shock group compared with those in control. Compared with sepsis group, there was a remarkable increase in the level of these inflammatory indices in septic shock group. The level of LAC and APACHE2 score in sepsis and septic shock group were higher when compared with control group, and those in septic shock group were higher than sepsis group. There was a positive relationship between NT - BNP and PCT, LAC and APACHE2 score in the sepsis and septic shock group. **Conclusion** NT - BNP was significantly higher in sepsis patients and largely related with disease therapy and prognosis. Therefore, Serum NT - BNP plays a critical role in the early diagnosis and assessing the prognosis for septic patients.

Key words Procalcitonin; T - terminal brain natriuretic peptide; Lactate; Sepsis

脓毒症是 ICU 中一种常见的疾病,其发病机制十分复杂,不仅可引起机体神经内分泌的变化,而且涉及炎症应激、免疫及凝血系统的变化,可对机体各脏器造成损害^[1]。如果不及时治疗,脓毒症可依次进展为严重脓毒症、脓毒症休克、多器官功能障碍综合征(MODS)。调查表明,美国脓毒症发生率大约为 0.3%,病死率大约为 25%,若并发感染性休克,患者的病死率可高达 80%^[2]。脓毒症高病死率的原因主

要为临床上对脓毒症患者的诊断和预后的判断不够准确,因而错过早期及时的干预和治疗^[3]。国际脓毒症指南中将降钙素原(PCT)作为脓毒症的诊断指标之一,乳酸(LAC)可判断脓毒症的预后^[4,5]。一直以来,揭示脓毒症早期诊断和预后的生物学标志物是国内外的研究热点。近年来的研究表明,脑利钠肽(BNP)、NT - BNP 可能与脓毒症的预后有关,而其在脓毒症的早期诊断中的研究鲜有报道^[6]。本研究拟通过检测脓毒症患者血清中的 NT - BNP 水平,分析其与脓毒症诊断和预后的标志分子 PCT 和 LAC,以及与提示疾病预后的急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)的相关性,评估 NT - BNP 在脓毒症早期诊断以及预后中的价值。

基金项目:全军“十二五”课题(面上项目)(CWS11J174)

作者单位:100101 北京,中国人民解放军第 306 医院 ICU(易玲娴、张长春、贾晓君、张淑敏、高洁、王嵩),检验科(易勇)

通讯作者:张长春,副主任医师,电子信箱:ykx306@126.com

材料与方法

1. 研究对象:收集 2014 年 1 月 1 日~12 月 30 日中国人民解放军第 306 医院 ICU 病房收治的脓毒症患者 65 例,其中男性 29 例,患者平均年龄 57 ± 20 岁;女性 36 例,患者平均年龄 60 ± 22 岁。包括肺部感染 33 例,血流感染 17 例,尿路感染 8 例,腹腔感染 7 例。脓毒症休克患者 39 例,其中男性 17 例,患者平均年龄 55 ± 24 岁;女性 22 例,患者平均年龄 59 ± 18 岁。包括肺部感染 18 例,血流感染 13 例,尿路感染 4 例,腹腔感染 4 例。对照组为正常健康人 24 例,其中男性 10 例,平均年龄 59 ± 19 岁;女性 14 例,平均年龄 58 ± 26 岁。各组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:脓毒症患者及脓毒症休克患者诊断参照《2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准》^[4]。排除标准:心力衰竭(LVEF $< 50\%$)、肝功能不全(Child C)、肾衰竭的患者。所有研究对象在纳入研究时均告知家属或本人,并签署知情同意书。

2. 诊断及治疗方法:脓毒症诊断及治疗符合《2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准》及《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》。全身炎症反应综合征(SIRS):指任何致病因素作用于机体所引起的全身炎症反应,并且具备以下两项或两项以上体征:体温 $> 38^\circ\text{C}$ 或 $< 36^\circ\text{C}$;心

率 > 90 次/分;呼吸频率 > 20 次/分或动脉血 $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$);外周血白细胞计数 $> 12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$,或未成熟粒细胞 > 0.10 。脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应,证实有细菌存在或有高度可疑感染灶。脓毒症休克是指脓毒症伴其所致的低血压,虽经液体治疗仍无法逆转。

3. 研究方法:所有患者均于入院 1h 内抽取桡动脉血测 LAC 水平及在入院后 24h 内完成急性生理与慢性健康评分 APACHE II 评分。入院第 1、3、5 天抽静脉血测定 WBC、CRP、PCT、NT-BNP。

4. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 软件包进行分析,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。对数据相关性进行 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组炎症指标比较:本研究发现第 1、3、5 天 WBC、CRP、PCT、NT-BNP 值在脓毒症组和脓毒症休克组均较对照组显著升高($P < 0.01$),脓毒症休克组较脓毒症组明显升高($P < 0.01$)。WBC 在脓毒症休克组与脓毒症组之间的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过治疗后脓毒症组和脓毒症休克组 CRP 持续徘徊在较高水平;而 PCT 及 NT-BNP 在治疗后均下降明显($P < 0.05$,表 1)。

表 1 各组患者 WBC、CRP、PCT、NT-BNP 变化趋势

分组	WBC($\times 10^9/\text{L}$)			CRP(mg/L)			PCT(ng/ml)			NT-BNP(pg/ml)		
	1 天	3 天	5 天	1 天	3 天	5 天	1 天	3 天	5 天	1 天	3 天	5 天
对照组	4.5 ± 1.2	4.5 ± 1.9	4.6 ± 1.6	3.6 ± 0.8	3.3 ± 1.1	3.6 ± 0.5	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0	316 ± 109	304 ± 120	297 ± 145
脓毒症组	$14.3 \pm 3.0^*$	$13.7 \pm 1.5^*$	$10.5 \pm 3.8^*$	$49.1 \pm 25.8^*$	$50.1 \pm 21.6^*$	$48.6 \pm 19.6^*$	$3.0 \pm 2.2^*$	$2.1 \pm 1.1^*$	$0.8 \pm 0.4^*$	$1340 \pm 809^*$	$974 \pm 478^*$	$739 \pm 304^*$
脓毒症休克组	$13.8 \pm 3.6^*$	$13.2 \pm 2.9^*$	$10.1 \pm 2.2^*$	$91.6 \pm 44.1^{* \#}$	$90.2 \pm 41.0^{* \#}$	$83.5 \pm 37.8^{* \#}$	$13.7 \pm 8.9^{* \#}$	$9.4 \pm 4.2^{* \#}$	$4.7 \pm 2.4^{* \#}$	$5311 \pm 5929^{* \#}$	$2965 \pm 1890^{* \#}$	$2189 \pm 1457^{* \#}$

与对照组比较, * $P < 0.05$;与脓毒症组比较, # $P < 0.05$

2. 各组预后指标的比较:脓毒症休克组病死率最高,达 35.9%,脓毒症组病死率也高达 29.2%。脓毒症和脓毒症休克组 APACHE II 评分均处于较高的水平;脓毒症休克组 APACHE II 评分显著高于脓毒症组

($P < 0.01$)。脓毒症组和脓毒症休克组 LAC 均较对照组显著升高($P < 0.01$);脓毒症休克组较脓毒症组显著升高($P < 0.01$,表 2)。

表 2 各组预后指标的比较

分组	PCT(ng/ml)	NT-BNP(pg/ml)	LAC(mmol/L)	APACHE II 评分	病死率[$n(\%)$]
对照组	0.2 ± 0.1	316 ± 109	1.1 ± 0.4	3.9 ± 1.1	0(0)
脓毒症组	$3.0 \pm 2.2^*$	$1340 \pm 809^*$	$2.6 \pm 0.5^*$	$20.1 \pm 3.5^*$	19(29.2)
脓毒症休克组	$13.7 \pm 8.9^{* \#}$	$5311 \pm 5929^{* \#}$	$4.1 \pm 1.1^{* \#}$	$25.7 \pm 0.6^{* \#}$	14(35.9)

与对照组比较, * $P < 0.05$;与脓毒症组比较, # $P < 0.05$

性分析,脓毒症休克组 NT-BNP 与 PCT、LAC 水平以

及 APACHE II 评分呈正相关($PCT, r=0.76$; $LAC, r=0.81$; $APACHE II$ 评分, $r=0.68$; P 均 <0.01), 脓毒症组 NT-BNP 与 PCT、LAC 水平以及 APACHE II 评分呈正相关($PCT, r=0.85$; $LAC, r=0.89$; $APACHE II$ 评分, $r=0.72$; P 均 <0.01)。

讨 论

脓毒症是大面积烧伤、创伤、外科大手术、感染常见的并发症,也是 ICU 常见的死亡原因。早期诊断对于脓毒症的治疗具有重要意义。现有研究表明,临床上的经典炎性标志物 WBC 和 CRP 不适用于脓毒症的早期诊断^[7,8]。PCT 是目前比较常用的反映全身感染的指标,在各种细菌感染的早期(2~3h)即可升高,可有效鉴别全身感染与局部感染,因此被用于脓毒症的早期诊断及严重程度的判断^[7]。与文献报道相一致,本研究发现脓毒症组和脓毒症休克组的 PCT 水平在入院第 1 天比对照组显著升高($P<0.01$),且脓毒症休克组明显高于脓毒症组($P<0.01$),经治疗后脓毒症组和脓毒症休克组 PCT 均显著下降($P<0.01$),表明 PCT 可用于脓毒症和脓毒症休克早期诊断及严重程度的判断,动态检测可用于临床疗效的判断。

近期国内外报道脓毒症时 BNP、NT-BNP 会明显升高,究其可能的原因目前有两方面的观点:一部分学者认为脓毒症可导致心功能不全、心肌抑制,有研究表明,BNP、NT-BNP 水平与 LVEF 呈负相关。而近年来越来越多的研究表明,脓毒症及脓毒症休克患者 BNP、NT-BNP 水平升高可能与患者体内大量的炎性因子及内毒素上调 BNP 基因的表达有关^[6]。本研究排除心力衰竭($LVEF<50\%$),研究发现,第 1 天脓毒症组及脓毒症休克组患者较对照组 NT-BNP 明显升高,且脓毒症休克组高于脓毒症组,这与既往报道相一致,且经过治疗后随病情好转 NT-BNP 随之下降^[9]。另外,本研究中 NT-BNP 与 PCT 呈正相关,说明 NT-BNP 也可用于脓毒症早期诊断及严重程度的判断。

国外报道,连续监测 BNP 水平不仅可用于脓毒症高危患者的早期检测和危险分层,而且在治疗和预后判断中也具有很重要的作用^[10]。既往研究表明血浆脑利钠肽超过 113pg/ml 是脓症患者死亡的独立预测因素,预测感染性休克患者病死率的最佳界值为 650pg/ml^[11]。本研究中脓毒症休克组较脓毒症组

NT-BNP 升高明显,且均高于对照组。与既往报道一致。本研究中脓毒症休克组 LAC 水平以及 APACHE II 评分也较脓毒症组增高。LAC 作为脓毒症预后的指标之一,其升高的程度及时间点与患者有着密切的关系^[12]。APACHE II 评分为临床常用的评估危重病患者的预后的指标。本研究中脓毒症组及脓毒症休克组 NT-BNP 与 LAC 及 APACHE II 评分呈正相关,表明 NT-BNP 也可用于脓毒症及脓毒症预后的评估。

综上所述,本研究发现 NT-BNP 在脓症患者早期即可升高,并随着疾病严重程度增加而升高,与反映脓毒症早期诊断和预后的指标具有统计学上的相关性,表明 NT-BNP 在脓毒症的早期诊断和预后评估中具有重要的参考价值。

参考文献

- 1 姚永明,盛志勇. 脓毒症防治学[M]. 北京:科学技术文献出版社,2008:196-227
- 2 Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis[J]. Br Anaesth, 2011,107(1):57-64
- 3 吴丽娟,鲁涛,尹培刚,等. 脓毒症患者血浆降钙素原的变化及意义[J]. 中日友好医院学报,2004,18(2):73-74
- 4 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS2001SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference[J]. Crit Care Med,2003,31(4):1250-1256
- 5 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志,2015,54(6):557-581
- 6 李招兵,邓立普. BNP、NT-BNP 和脓毒症[J]. 中外医学研究,2011,9(8):122-124
- 7 于永焕,孙丰楠. 降钙素原与 C-反应蛋白检测在菌血症和脓毒症中的临床价值[J]. 中国医刊,2013,48(9):56-57
- 8 彭勇. 脓毒症患者血乳酸、C 反应蛋白和胆碱酯酶的临床价值[J]. 中国基层医药,2013,20(7):1062-1063
- 9 郭少卿,邹原方. 降钙素原和 N 末端前体脑钠肽对脓毒症预后评估意义的研究[J]. 中华临床医师杂志,2014,8(10):1859-1861
- 10 Suistomaa M, Ruokonen E, Kari A, et al. Time-pattern of lactate and lactate to pyruvate ratio in the first 24 hours of intensive care emergency admission[J]. Shock, 2000,14(1):8-12
- 11 朱金源,杨平,王晓红,等. 血浆脑钠肽与脓症患者相关性分析及其对早期预后的影响[J]. 中国老年保健医学杂志,2013,11(5):11-15
- 12 蒋文中,汤彦. 危重病乳酸增高机制及其在预后中价值[J]. 临床荟萃,2004,19(7):405-407

(收稿日期:2015-07-23)

(修回日期:2015-11-15)