

NT-proBNP 测定在次大面积肺栓塞溶栓治疗中的意义

李琳,陈旭锋*,黄培培,蒋雷,娄爽,康健,张劲松

(南京医科大学第一附属医院急诊科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨 NT-proBNP 测定在急性肺血栓栓塞症溶栓治疗中的意义。方法:将 62 例血流动力学稳定的次大面积肺血栓栓塞症患者分为溶栓组与非溶栓组,比较两组间治疗前后临床表现、生命体征及预后的差异,并进一步以外周血 NT-proBNP 是否增高分组,比较组间上述统计指标的差异。结果:溶栓组与非溶栓组相比,治疗前后心率、收缩压、呼吸频率、D-Dimer、PaO₂ 变化的差异不明显,胸闷症状改善率及临床不良事件发生率两组间无显著差别。NT-proBNP 增高的患者溶栓组心率、收缩压、呼吸频率、D-Dimer、PaO₂ 的改善显著优于非溶栓组,胸闷改善率及临床不良事件率均优于非溶栓组;NT-proBNP 正常的患者溶栓组与非溶栓组相比,上述指标差异不明显。非溶栓治疗的患者中,NT-proBNP 正常的患者心率、收缩压、PaO₂ 的改善优于 NT-proBNP 增高的患者,不良事件发生率显著低于 NT-proBNP 增高的患者;而溶栓治疗的患者,NT-proBNP 增高组与 NT-proBNP 正常组上述指标无显著差异。结论:溶栓治疗可以改善 NT-proBNP 增高的次大面积肺血栓栓塞患者的预后,但对 NT-proBNP 正常的患者预后改善不明显。

[关键词] NT-proBNP;肺血栓栓塞症;溶栓

[中图分类号] R563.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)05-645-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20140522

The prognostic value of NT-proBNP testing in thrombolysis therapy of acute pulmonary thromboembolism

Li Lin, Chen Xufeng*, Huang peipei, Jiang Lei, Lou shuang, Kang jian, Zhang Jinsong

(Department of Emergency, the Frist Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the prognostic value of NT-proBNP testing in thrombolysis therapy in acute pulmonary thromboembolism. **Methods:** Sixty-two hemodynamically stable patients with acute pulmonary thromboembolism were randomly divided into thrombolysis therapy [TT (+)] group and non-thrombolysis therapy [TT (-)] group. The clinical aspects, vital sign, prognosis before and after thrombolysis treatment were compared between the two groups. And patients were divided into two groups based on serum NT-proBNP level. Clinical indicators of the two groups were compared. **Results:** The difference of heart rate, systolic blood pressure, respiratory rate, D-dimer level, PaO₂ level before and after treatment had no significant difference between TT(+) group and TT(-) group. Chest symptoms improvement rate and clinical adverse events rate had no significant difference. In patients with high NT-proBNP level, the improvement of heart rate, systolic blood pressure, respiratory rate, D-dimer level, PaO₂ level, and chest symptoms improvement rate, clinical adverse events rate in TT(+) group were significantly better than those of TT(-) group. But in patients with normal NT-proBNP level, the clinical indicators had no significant difference. In patients without thrombolytic therapy, the improvement of heart rate, systolic blood pressure, PaO₂ level in NT-proBNP normal group was significantly better than NT-proBNP increase group, while clinical adverse events rate was significantly lower than NT-proBNP increase group. But in patients undergo thrombolytic therapy, the difference between NT-proBNP normal group and NT-proBNP increase group was not significantly. **Conclusion:** Thrombolytic therapy can improve the prognosis of patients with high NT-proBNP level, but in patients with normal NT-proBNP level, the improvement is not obvious.

[Key words] NT-proBNP; pulmonary thromboembolism; thrombolysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(05): 645-648]

[基金项目] 江苏省人民医院新技术项目(2011)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: chenxufeng, Email: cxfyx@163.com

溶栓治疗在急性肺血栓栓塞症治疗中的作用已得到国内外学者的普遍认可,国内外肺栓塞治疗指南中一致推荐对血流动力学不稳定的大面积肺栓塞患者行溶栓治疗,然而对于血流动力学稳定但潜在右心功能不全的部分次大面积肺栓塞患者,行溶栓治疗抑或仅行抗凝治疗仍存在争议^[1-2]。本文旨在通过外周血 NT-proBNP 测定对血流动力学稳定的急性肺栓塞患者进一步危险分层,并探讨其在血流动力学稳定的急性肺栓塞症溶栓治疗中的意义。

1 对象和方法

1.1 对象

选取本院 2009 年 1 月~2013 年 9 月收治的血流动力学稳定的次大面积肺血栓栓塞症患者共 62 例,其中,男 38 例,女 24 例。年龄 42~74 岁,平均(56.28 ± 11.26)岁。入组标准:血流动力学稳定的确诊次大面积肺血栓栓塞症患者(确诊依据为胸部 CTA),无溶栓禁忌证,无肾功能不全依据。即指南^[3]中行溶栓治疗抑或仅行抗凝治疗仍存在争议的部分患者。排除标准:血流动力学不稳定的大面积肺栓塞患者,有溶栓禁忌证的患者。即指南中推荐行溶栓治疗或不建议行溶栓治疗的患者。

1.2 方法

1.2.1 分组

依据是否行溶栓治疗将患者分为溶栓治疗组 TT(+)及非溶栓治疗组 TT(-)(溶栓治疗方案依照 2001 年中华医学会《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南-草案》^[3],采用尿激酶 2 h 溶栓方案:20 000 IU/kg 持续维持 2 h);根据 NT-proBNP 是否增高将患者再分组。[NT-proBNP 测定采用电化学发光法双抗体夹心免疫法,试剂盒购于罗氏公司。NT-proBNP 值高于同年龄组记为 BNP(+);正常者记为 BNP(-)]。分组情况见表 1。

表 1 肺栓塞患者分组表

	TT(+)	TT(-)	总数
BNP(+)	12	14	26
BNP(-)	16	20	36
总数	28	34	62

BNP(+):患者 NT-proBNP 高于相应年龄正常值;BNP(-):NT-proBNP 正常;TT(+):行溶栓治疗;TT(-):非溶栓治疗。

1.2.2 观察指标

所有患者入院后记录临床表现、生命体征(心率、血压、呼吸频率等)、血生化指标(D-二聚体、血

气分析、血常规、NT-proBNP 等)。确诊后行抗凝或溶栓治疗。治疗后 24 h 记录临床表现、生命体征变化,并复查血生化指标。观察患者治疗前后各临床指标的差异,及治疗的预后。预后不良定义为:死亡或发生临床不良事件(心肺复苏、机械通气、血管活性药物、住院期间肺栓塞复发等)。记录出血并发症(颅内出血、消化道出血及皮肤粘膜出血)发生率。

1.2.3 组间比较

比较溶栓组与非溶栓组治疗前后各临床指标的差异。比较以是否溶栓及是否 NT-proBNP 增高两因素析因后组间各临床指标的差异,即 NT-proBNP 增高的患者是否行溶栓治疗的组间差异、NT-proBNP 正常的患者是否行溶栓治疗的组间差异;行溶栓治疗的患者 NT-proBNP 正常与否的组间差异、未行溶栓治疗的患者 NT-proBNP 正常与否的组间差异。

1.3 统计学方法

计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 SPSS11.5 统计软件进行分析。两组组间比较采用 *t* 检验;多组组间比较采用方差分析。计数资料的组间比较采用四格表 Fisher 确切概率法。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溶栓组与非溶栓组相比

治疗前后心率、收缩压、呼吸频率、D-Dimer、PaO₂ 变化的差异不明显,胸闷症状改善率、出血发生率及临床不良事件发生率两组间无显著差别(表 2)。

表 2 溶栓组与非溶栓组患者临床指标差异

Table 2 Differences of clinical parameters between thrombolysis and non-thrombolysis group

指标	TT(+)	TT(-)	P 值
Δ 心率	24.79 ± 4.59	20.76 ± 7.11	0.179
Δ 收缩压	19.07 ± 3.45	16.35 ± 4.17	0.061
Δ 呼吸频率	4.89 ± 1.06	3.39 ± 0.98	0.272
Δ D-Dimer	0.93 ± 0.26	0.74 ± 0.20	0.439
Δ PaO ₂	21.79 ± 4.56	19.06 ± 5.54	0.151
胸闷改善率	18/22	7/20	0.110
出血并发症	1/28	0/34	0.452
不良事件率	2/28	6/34	0.180

两组比较, * $P < 0.05$; Δ 表示治疗前后的变化。

2.2 以 NT-proBNP 是否增高析因

NT-proBNP 增高的患者溶栓组心率、收缩压、呼吸频率、D-Dimer、PaO₂ 的改善显著优于非溶栓组,胸闷改善率及临床不良事件率均优于非溶栓组;NT-proBNP 正常的患者溶栓组与非溶栓组相比,上

述指标差异不明显。不论 NT-proBNP 是否增高,溶栓组与非溶栓组的出血并发症发生率均无显著差异。表明溶栓治疗可以改善 NT-proBNP 增高患者的预后,但对于 BNP 正常的患者预后改善不明显(表 3,4)。

2.3 以是否行溶栓治疗析因

非溶栓治疗的患者中,NT-proBNP 正常的患者

心率、收缩压、PaO₂ 的改善优于 NT-proBNP 增高的患者,不良事件发生率显著低于 NT-proBNP 增高的患者;而溶栓治疗的患者,NT-proBNP 增高组与 NT-proBNP 正常组上述指标无显著差异。表明 NT-proBNP 增高的患者非溶栓治疗预后较 NT-proBNP 正常患者差,但经溶栓治疗后预后与 NT-proBNP 正常患者无显著差异(表 3,4)。

表 3 以是否溶栓和 NT-proBNP 是否增高分组患者的临床指标

Table 3 Clinical parameters of patients grouped by whether thrombolysis and NT-proBNP are elevated

指标	BNP(+)TT(+)	BNP(+)TT(-)	BNP(-)TT(+)	BNP(-)TT(-)
Δ 心率	26.50 ± 4.64	15.57 ± 4.99	24.50 ± 4.41	23.40 ± 6.13
Δ 收缩压	19.17 ± 3.76	14.57 ± 3.26	19.00 ± 3.46	17.60 ± 4.43
Δ 呼吸频率	5.47 ± 1.31	2.54 ± 0.94	4.45 ± 1.28	3.98 ± 1.07
ΔD-Dimer	1.02 ± 0.37	0.68 ± 0.24	0.87 ± 0.16	0.78 ± 0.24
ΔPaO ₂	23.17 ± 4.79	15.29 ± 3.64	20.75 ± 4.40	21.70 ± 5.19
胸闷改善率	10/12	5/18	8/10	2/2
出血并发症	1/12	0/14	0/16	0/20
不良事件率	2/12	5/14	1/16	0/20

表 4 以是否溶栓和 NT-proBNP 是否增高分组的组间比较

Table 4 Comparison of patients grouped by whether thrombolysis and NT-proBNP are elevated (P值)

指标	BNP(+)TT(+) <i>vs</i>	BNP(-)TT(+) <i>vs</i>	TT(+)BNP(+) <i>vs</i>	TT(-)BNP(+) <i>vs</i>
	BNP(+)TT(-)	BNP(-)TT(-)	TT(+)BNP(-)	TT(-)BNP(-)
Δ 心率	0.002	0.732	0.241	0.007
Δ 收缩压	0.017	0.475	0.933	0.048
Δ 呼吸频率	0.004	0.376	0.532	0.079
ΔD-Dimer	0.012	0.715	0.478	0.328
ΔPaO ₂	0.006	0.686	0.347	0.013
胸闷改善率	0.037	0.500	0.345	0.231
出血并发症	0.462	0.970	0.429	0.954
不良事件率	0.025	0.444	0.692	0.001

3 讨论

急性肺血栓栓塞症的发病率、病死率高,其快速诊断和早期治疗一直是困扰临床工作者的难题。尽管随着肺栓塞循证医学证据的不断积累,大多数学者就部分确诊患者的早期治疗已经形成共识,即对高危的大面积肺栓塞患者尽早开始溶栓治疗,而低危的非大面积肺栓塞患者仅行抗凝等治疗,然而,对于中危的次大面积肺栓塞患者,目前的治疗意见尚不统一。一方面,欧美多项大规模临床随机研究证实溶栓治疗能够快速改善肺血流动力学指标,改善患者早期生存率,进而建议放宽溶栓治疗的指证^[4];另一方面,有研究提示部分肺栓塞患者未能从溶栓治疗中获益,且溶栓治疗可能导致致命性出血等并发症^[5]。因而,2008 年欧洲心脏病学会急性肺栓塞诊疗指南提出,非高危患者不推荐常规溶栓,但全面

评估溶栓出血风险后,对特定中危患者应给予溶栓治疗。这就使当前研究的重点转移到对中危的次大面积肺栓塞患者溶栓适应症的选择,即中危肺栓塞患者的危险分层。

随着对大规模急性肺血栓栓塞症患者流行病学研究及病理生理学研究的不断深入,发现反映右心功能障碍的临床指标,如完全性右束支阻滞^[6]、V1 导联 Qr 型^[7]、CT 扫描评估的右室/左室短轴直径比^[8]、肌钙蛋白 I^[9-10]、BNP^[11]、NT-proBNP^[12-13],及超声心动图下综合反映右心室收缩和舒张功能的 Tei^[14]指数等均可作为肺栓塞患者预后不良的独立危险因素。而因直观、客观且便于快速获取,反映右心功能障碍的心肌标志物指标在肺栓塞危险分层中的作用最受重视。

脑型钠尿肽^[11](BNP, B-typenatriureticpeptides)是一种含氨基酸的多肽,主要从心室分泌。当心室过

负荷时,BNP的贮存型前BNP (proBNP) 分解为无活性的N端-前BNP(NT-proBNP)和有内分泌活性的BNP,进入血循环的BNP具有扩张血管、利尿、利钠、拮抗肾素血管紧张素醛固酮系统的作用。BNP及NT-proBNP的检测在充血性心力衰竭的早期诊断、肺栓塞预后评价及呼吸困难鉴别诊断中的作用获得了全世界专家的广泛关注和认可。因NT-proBNP清除慢、半衰期长,在血浆内的浓度较BNP高2~10倍,且不易受药物的影响,与BNP相比更有利于实验室检测。

BNP目前在肺栓塞研究中的作用多局限于对患者预后的评价,绝大多数研究发现BNP增高的患者预后不良,但其对治疗的指导作用尚未涉及。本文通过NT-proBNP检测对血流动力学稳定的肺栓塞患者进一步分层,并探讨分层后溶栓治疗的疗效。当以是否溶栓分组时,本文未观察到溶栓治疗的优越性,但这无法证明溶栓治疗对该部分血流动力学稳定的肺栓塞患者无效,因为溶栓的疗效可能被部分轻症患者掩盖了。然而通过NT-proBNP检测分层后发现NT-proBNP增高的患者溶栓组临床指标的改善及临床预后显著优于非溶栓组,而NT-proBNP正常的患者溶栓组与非溶栓组相比,差异不明显。这就提示,有潜在右心功能不全的患者即便血流动力学稳定,也可能从溶栓治疗中获益,而右心功能正常的患者,溶栓治疗获益不明显。另外,虽然文中仅观察到1例患者出现上消化道出血的并发症,但既往文献报道溶栓治疗仍存在一定的出血并发症,因而对该部分NT-proBNP指标及血流动力学正常患者不推荐行溶栓治疗。

囿于研究设计本身的限制,本文未能观察到肺栓塞患者中远期的预后。然而可以肯定的是,肺栓塞患者尤其是早期血流动力学尚稳定的中危肺栓塞患者的溶栓适应证仍需进一步评估,以使潜在右心功能不全的患者中溶栓治疗中获益,并降低放宽溶栓适应证引起的出血并发症。这也将成为近来肺栓塞治疗策略的研究热点之一。

[参考文献]

[1] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2008, 29 (18): 2276-2315

- [2] 中华医学会心血管病分会肺血管病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会. 急性肺血栓栓塞症诊断及治疗中国专家共识[Z]. 2009
- [3] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(5): 259-263
- [4] Lankeit M, Konstantinides S. Thrombolysis for pulmonary embolism; Past, present and future [J]. Thromb Haemost. 2010, 103(5): 877-883
- [5] Lankeit M, Konstantinides S. Thrombolysis for hemodynamically stable patients with pulmonary embolism; still searching for the intermediate-risk group [J]. Thromb Res, 2009, 124(6): 647-648
- [6] Yildiz A, Bostan C, Akin F, et al. Concurrent pulmonary embolism and acute coronary syndrome with dynamic electrocardiographic changes [J]. Am J Emerg Med, 2012, 30(4): 637.e1-4
- [7] Vanni S, Polidori G, Vergara R, et al. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure [J]. Am J Med, 2009, 122 (3): 257-264
- [8] Zhao DJ, Ma DQ, He W, et al. Cardiovascular parameters to assess the severity of acute pulmonary embolism with computed tomography [J]. Acta Radiol, 2010, 51 (4): 413-419
- [9] Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism a meta-analysis [J]. Circulation, 2007, 116(4): 427-433
- [10] 于丽娜, 李琳, 张劲松. 肌钙蛋白和脑利钠肽对急性肺栓塞患者病情和预后评价的临床研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, 32(1): 82-85
- [11] Panigrahi MK. Association of levels of N-terminal-pro-BNP-type natriuretic peptide with localisation of thrombus in acute pulmonary embolism [J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2013, 55(2): 121
- [12] Verschuren F, Bonnet M, Benoit MO, et al. The prognostic value of pro-B-Type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism [J]. Thromb Res, 2013, 131(6): e235-239
- [13] Winkler BE, Schuetz W, Froeba G, et al. N-terminal pro-hormone of brain natriuretic peptide; a useful tool for the detection of acute pulmonary artery embolism in post-surgical patients [J]. Br J Anaesth, 2012, 109(6): 907-910
- [14] Rodrigues AC, Cordovil A, Monaco C, et al. Right ventricular assessment by tissue-Doppler echocardiography in acute pulmonary embolism [J]. Arq Bras Cardiol, 2013, 100(6): 524-530

[收稿日期] 2013-12-27