

MR-proANP、BNP及NT-proBNP在诊断慢性阻塞肺疾病急性加重合并急性心力衰竭时的研究进展

王 锐¹, 李元军², 陈 卓¹, 刘常川¹, 王 震¹

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安市人民医院呼吸内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年11月5日; 录用日期: 2024年11月29日; 发布日期: 2024年12月9日

摘 要

急性心力衰竭(AHF)是慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者最重要的合并症之一, 与无AHF的患者相比, 住院率和死亡率更高。AECOPD时其他急性事件(如AHF)的风险增加, 需要优先对AECOPD并发AHF患者进行全面病情评估, 因此对于AECOPD患者并发AHF的诊断尤为重要。由于AECOPD和AHF的症状和体征可出现部分重叠, AECOPD时是否伴有AHF的诊断具有较大难度。本综述将探究MR-proANP、BNP及NT-proBNP对AECOPD患者并发AHF的诊断价值的研究进展。

关键词

慢性阻塞性肺疾病急性加重, 急性心力衰竭, BNP, NT-proBNP, MR-proANP

Research Progress of MR-proANP, BNP and NT-proBNP in the Diagnosis of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined with Acute Heart Failure

Rui Wang¹, Yuanjun Li², Zhuo Chen¹, Changchuan Liu¹, Zhen Wang¹

¹Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Respiratory Medicine, Yan'an People's Hospital, Yan'an Shaanxi

文章引用: 王锐, 李元军, 陈卓, 刘常川, 王震. MR-proANP、BNP 及 NT-proBNP 在诊断慢性阻塞肺疾病急性加重合并急性心力衰竭时的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1422-1427. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34202

Received: Nov. 5th, 2024; accepted: Nov. 29th, 2024; published: Dec. 9th, 2024

Abstract

Acute heart failure (AHF) is one of the most important comorbidities in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), with higher rates of hospitalization and mortality compared to patients without AHF. The increased risk of other acute events (e.g., AHF) in the presence of AECOPD necessitates prioritization of patients with AECOPD complicated by AHF for a thorough evaluation of their condition. Therefore, it is particularly important for the diagnosis of AHF in patients with AECOPD. Since the signs and symptoms of AECOPD and AHF may partially overlap, the diagnosis of AHF in AECOPD can be difficult. In this review, we will investigate the progress of MR-proANP, BNP and NT-proBNP in the diagnosis of AHF in patients with AECOPD.

Keywords

Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Acute Heart Failure, BNP, NT-proBNP, MR-proANP

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. MR-proANP、BNP 及 NT-proBNP 的产生过程及作用

利钠肽系列中的 A 型利钠肽(ANP)和 B 型利钠肽(BNP)是反映心脏负荷和/或心室壁张力大小的重要生物标志物。ANP 和 BNP 皆是膜结合型鸟苷酸环化酶受体的配体,可与之相结合介导利钠肽的生物学功能。临床检验科可检测且数据可靠的利钠肽种类主要有:BNP、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)和心房利钠肽原中间片段(MR-proANP)。proANP 是由心房肌细胞最初合成拥有 151 个氨基酸的 ANP 前肽原,在细胞内转运的过程中,从 N 端切除掉 25 个氨基酸的信号肽,当心房容量和/或压力负荷过载引起心肌牵张刺激时,proANP 会经转膜酶加工后等量释放出 28 个氨基酸的活性 C 末端片段 ANP 和 98 个氨基酸的 N 末端 proANP,释放入血发挥其作用。MR-proANP 是前体 NT-proANP 结构中相对稳定的片段,能够准确反映 ANP 的生成量,在血浆中可以稳定存在,更具临床研究及诊断价值[1]。BNP 合成和分泌主要在心室肌细胞中,心脏容量和/或压力负荷过载时导致室壁张力增加,心室初始释放的产物为 pre-proBNP1-134,被快速酶切割后变为激素原 proBNP1-108,进而被蛋白水解酶分解为等摩尔的两部分:其一为含 32 个氨基酸的 BNP1-32,其二为含 76 个氨基酸的 NT-proBNP 1-76。BNP/NT-proBNP 可与相应受体结合,然后介导对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统的生物学功能,改善肾小球滤过率,并且还具有利尿、利钠和血管舒张作用[2]。BNP 主要在肾脏和肺内经内切酶降解清除或通过大血管内受体清除,而 NT-proBNP 排泄途径主要是在肾脏,因此,BNP 半衰期更短[3]。

2. MR-proANP、BNP 及 NT-proBNP 在诊断 AECOPD 合并 HF 中的研究进展

2.1. MR-proANP 在诊断 AECOPD 合并 AHF 中的研究进展

ANP 在体内的半衰期极短,致使 ANP 临床应用受到限制。NT-proANP 在血浆中较 ANP 有更长的半

衰期,但易降解为多个亚片段,导致含量难以充分检测。MR-proANP 是前体 NT-proANP 结构中稳定的中间片段,能够准确反映 ANP 的生成量并且在血浆中可以稳定的存在,具有更重要的临床价值[1] [4]。当心房容量和/或压力负荷过重引起牵张刺激时会被释放入血。MR-proANP 每增加 100 pmol/L,死亡风险明显增加[4] [5]。MR-proANP、BNP 和 NT-proBNP 三种利钠肽对 AHF 患者 1 年后的死亡预测能力很强,但 MR-proANP 对 5 年生存率的预测价值显著高于其他两者[1]。一项 Meta 分析对过去 30 年发表的英文文献进行了系统回顾,MR-proANP 诊断 AHF 的敏感度、特异度和诊断优势比分别为 90%、68%和 22.89。另外,一项多中心的 AHF 生物标志物临床试验也证实了上述结论。血浆 MR-proANP 水平与性别、年龄、糖尿病、高血压、吸烟、肾功能、冠状动脉疾病和 HF 流行率有中到高度的相关性。Gegenhuber 等以 169 pmol/L 为诊断 HF 节点,敏感度、特异度和准确度分别为 89%、76%和 83% [6]。研究表明,在 AHF 患者中肾功能不全对 MR-proANP 的影响需要根据肾功能损伤的程度设置不同诊断节点[7]。MR-proANP 与降钙素原(PCT)联合检测有助于心源性和肺源性呼吸困难的鉴别。以 120 pmol/L 为诊断界值,MR-proANP 检测对 HF 诊断的敏感度为 92.7%,特异度为 36.8%;以 0.25 ng/ml 为诊断界值,PCT 对感染性呼吸困难诊断的敏感度为 96.5%,特异度为 48.8% [8] [9]。目前国内外缺乏 AECOPD 合并 AHF 时 MR-proANP 的变化的探索,但回顾分析 AECOPD 多由呼吸道感染所致,因此,MR-proANP 和 PCT 联合使用对 AECOPD 是否合并 AHF 具有很强提示意义,尤其是 MR-proANP 值远高于正常值时。

2.2. BNP 在诊断 AECOPD 合并 AHF 中的研究进展

BNP 产生的主要刺激因素是心肌壁应力的增强。BNP 的半衰期是 20 分钟,而 NT-proBNP 的半衰期为 120 分钟,因此即使这两个分子都以等比例释放,NT-proBNP 血清值会比 BNP 值高约 6 倍[10]。BNP 在 AHF 的诊断中虽然很有价值,但仍需要结合个体综合考量。在美国 BNP 诊断 AHF 的最佳点是 >400 ug/L,排除节点是 <100 ug/L [11]。射血分数保留型 AHF 患者的血 BNP 水平通常低于射血分数降低型 AHF 患者。因此,血 BNP 水平正常不能排除射血分数保留型 AHF 的诊断[12] [13]。通过上述解释可以看出 BNP 在诊断 AHF 时的排除价值需结合心脏的其他检查来辅助。BNP 介于 100~400 ug/L 的范围称为“灰区”,当 BNP 水平落在灰区内或附近时,首先需考虑本身可能使得 BNP 升高的因素,如:年龄、性别以及本身的室性肥厚、肾功能衰竭等。另外,BNP 轻度至中度增加同时发生在临床心力衰竭以外的情况下,如:脓毒症、肺动脉高压在内的高动力状态,肾功能损害中,在急性心肌梗死后没有 AHF 症状的患者中 BNP 浓度也会升高。高浓度的 BNP 预示着无 AHF 的无症状人群的心血管事件风险增加,但在肥胖症患者中会低于正常水平[10]。此外,BNP 值的定量也有助于 AHF 患者的危险等级分层,就诊时 BNP 水平>1730 pg/ml 的患者住院死亡率是 BNP<430 pg/ml 患者的 3 倍以上[14]。在 AECOPD 时,血清 BNP 浓度通常升高[15],AECOPD 引起 BNP 产生、发生的病理生理基础目前主流的认知主要有:低氧性肺血管收缩,肺血管内皮素,炎症反应及肺血管重塑等引起过多的 BNP 的释放;此外,肺循环是 BNP 的主要代谢场所,BNP 可以被肺和肾内的中性肽链内切酶灭活,COPD 患者肺毛细血管网受损,BNP 清除能力降低,使血浆 BNP 水平升高[16]。COPD 患者的 BNP 水平范围为 100~500 pg/mL。AECOPD 时上述基础因素加剧,使得 BNP 的释放在 COPD 患者的基础上增多,肺循环受损程度的加重使得 BNP 灭活较 COPD 患者减少。所以,虽然没有在有病史的患者中测试,但仍然建议 BNP>500 pg/mL 可提示 AECOPD 患者合并 AHF [17]。从 AECOPD 患者合并 AHF 方面分析,血浆 BNP 浓度随 AHF 严重程度的增加而增加,BNP 水平的降低预示着临床症状的改善[3]。BNP 越高,病情越重,监测血浆 BNP 水平变化可作为 AECOPD 患者合并 AHF 病情、疗效及预后评估的指标[18]。由此可以看出 BNP 在 AECOPD 且排除上述影响的患者中使用时意义较为肯定,可监测血浆 BNP 水平变化作为 AECOPD 患者是否合并 AHF 及预后评估的有用指标。

2.3. NT-proBNP 在诊断 AECOPD 合并 AHF 中的研究进展

由于心肌细胞受到心脏负荷的增大而合成和分泌[19]。其在体外相对稳定,个体差异小,25℃可稳定存在3天,4℃稳定存在5天,-20℃或以下至少可以稳定存在6个月[2]。NT-proBNP的检测基本不受体位改变和日常活动影响。血浆NT-proBNP目前广泛用于AHF的检测。此外,它还具有预后价值,可作为在这种情况下滴定治疗的指南[11]。在诊断AHF时NT-proBNP水平应根据年龄和肾功能不全进行分层:对于50岁以下的成人血浆NT-proBNP浓度>450 ng/L,50岁以上者血浆浓度>900 ng/L,75岁以上者应>1800 ng/L;肾功能不全(肾小球滤过率<60 ml/min)时应>1200 ng/L。其还有助于评估病情的严重程度和预后(I类,A级):NT-proBNP>5000 ng/L时提示心衰患者短期死亡风险较高;>1000 ng/L提示长期死亡风险较高[2][20];因此,血浆NT-proBNP在临床上广泛用于AHF的诊断、风险分层和管理。此外,血浆NT-proBNP水平升高存在于各种疾病中,如:败血症、休克、肾功能衰竭、肝硬化、甲状腺功能亢进和颅内病变[11]。但在肥胖症患者中通常会低于正常水平[10]。研究表明,NT-proBNP的血浆浓度可以在COPD中增加,特别是在急性加重期间[21]。AECOPD合并AHF患者NT-proBNP血浆浓度与仅有AECOPD患者相比,AECOPD合并AHF患者的NT-proBNP血浆浓度显著升高。存在AECOPD的患者表现出显著升高的NT-proBNP血浆浓度,并出现低氧血症,这可能与这些患者存在低氧血症刺激机体有关。由于NT-proBNP的释放与BNP密切相关,因此考虑炎症反应及肺血管重塑等也会引起过多的NT-proBNP的释放[11]。一项关于655例AECOPD患者(65~88岁)的研究中158例合并AHF,对于与AHF相关的AECOPD的诊断,通过ROC分析确定的血浆NT-proBNP水平为1,677.5 ng/L,产生了敏感性和特异性的最佳组合(分别为87.9%和88.5%),ROC曲线下面积为0.928。因此NT-proBNP的血浆水平可能是诊断AECOPD并发AHF的有用指标[22][23]。NT-proBNP血浆水平的测定可能为检测AECOPD并发AHF提供重要方法。NT-proBNP的高值可能有助于识别AECOPD患者的AHF成分[24]。综上,可以看出NT-proBNP在COPD/AECOPD时的增高是肯定的,虽然目前尚无COPD/AECOPD患者相对应的界值,但其对于AECOPD是否合并AHF的提示意义可为临床医生的诊断提供可靠的依据,尤其是远高于正常值时,其意义更加明显[18]。

3. 结论与展望

本综述总结了诊断AECOPD患者合并AHF的利钠肽家族中的标志物:MR-proANP、BNP及NT-proBNP,从而判断出AECOPD患者是否并发AHF。MR-proANP可作为AHF的独立诊断指标,但诊断价值较BNP和NT-proBNP无明显优势;但预后价值特别是对AHF的预后判断初步显示出了较BNP和NT-proBNP更好的应用前景。但在COPD/AECOPD患者中的变化程度国内外尚没有相关研究,因此,在COPD/AECOPD患者中具体的价值仍需进一步研究证实。但是,MR-proANP与PCT联合检测有助于鉴别呼吸困难是否由AHF引起。BNP水平受年龄的影响较小;而NT-proBNP数值的变化通常需结合患者年龄性相对应的不同界值来判断,否则BNP和NT-proBNP的使用好像是一致的。在多项研究中,BNP和NT-proBNP在确定AECOPD是否并发AHF有良好的鉴别能力。但是患者的年龄、性别和肾功能不全等个体基础因素可能会改变BNP和NT-proBNP的血浆浓度。因此,在存在这些条件的情况下,应谨慎判读利钠肽值变化的意义。尤其这些标志物的使用在肥胖患者中受到损害,因为它们的水平往往较低。我国2023年国家心力衰竭指南指出BNP和NT-proBNP水平主要是用于排除HF诊断,或协助HF诊断。BNP和NT-proBNP对于AECOPD并发AHF临界值尚未得到充分研究。鉴于稳定的COPD患者的BNP和NT-proBNP水平已经升高,在AECOPD期间,建议采用更高的临界值来鉴别是否并发AHF。未来的研究应着重验证BNP和NT-proBNP的最佳临界值,该值不仅具有高灵敏度,而且具有高特异性,可以达到肯定的研究和无偏差的结果。

参考文献

- [1] Holm, J., Cederholm, I., Alehagen, U., Lindahl, T.L. and Szabó, Z. (2020) Biomarker Dynamics in Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study on MR-proADM, MR-proANP, hs-CRP and sP-Selectin Plasma Levels in the Perioperative Period. *Biomarkers*, **25**, 296-304. <https://doi.org/10.1080/1354750x.2020.1748716>
- [2] Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **18**, 891-975. <https://doi.org/10.1002/ehf.592>
- [3] Cao, Z., Jia, Y. and Zhu, B. (2019) BNP and NT-ProBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 1820. <https://doi.org/10.3390/ijms20081820>
- [4] Potocki, M., Breidhardt, T., Reichlin, T., Hartwiger, S., Morgenthaler, N.G., Bergmann, A., et al. (2009) Comparison of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide with N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Heart Failure. *Journal of Internal Medicine*, **267**, 119-129. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02135.x>
- [5] Tzikas, S., Keller, T., Wild, P.S., Schulz, A., Zwiener, I., Zeller, T., et al. (2013) Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide in the General Population/insights from the Gutenberg Health Study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **51**, 1125-1133. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2012-0541>
- [6] Gegenhuber, A., Struck, J., Dieplinger, B., Poelz, W., Pacher, R., Morgenthaler, N.G., et al. (2007) Comparative Evaluation of B-Type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-A-Type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-Adrenomedullin, and Copeptin to Predict 1-Year Mortality in Patients with Acute Destabilized Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, **13**, 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.09.004>
- [7] Chenevier-Gobeaux, C., Guerin, S., André, S., Ray, P., Cynober, L., Gestin, S., et al. (2010) Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide for the Diagnosis of Cardiac-Related Dyspnea According to Renal Function in the Emergency Department: A Comparison with B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal ProBNP. *Clinical Chemistry*, **56**, 1708-1717. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.145417>
- [8] Maisel, A., Neath, S., Landsberg, J., Mueller, C., Nowak, R.M., Peacock, W.F., et al. (2012) Use of Procalcitonin for the Diagnosis of Pneumonia in Patients Presenting with a Chief Complaint of Dyspnoea: Results from the BACH (biomarkers in Acute Heart Failure) Trial. *European Journal of Heart Failure*, **14**, 278-286. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr177>
- [9] Seronde, M., Gayat, E., Logeart, D., Lassus, J., Laribi, S., Boukef, R., et al. (2013) Comparison of the Diagnostic and Prognostic Values of B-Type and Atrial-Type Natriuretic Peptides in Acute Heart Failure. *International Journal of Cardiology*, **168**, 3404-3411. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.164>
- [10] Aggarwal, P., Nayer, J. and Galwankar, S. (2014) Utility of Point-Of-Care Testing of Natriuretic Peptides (Brain Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide) in the Emergency Department. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, **4**, 209-215. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.141406>
- [11] Tsai, S., Lin, Y., Chu, S., Hsu, C. and Cheng, S. (2010) Interpretation and Use of Natriuretic Peptides in Non-Congestive Heart Failure Settings. *Yonsei Medical Journal*, **51**, 151-163. <https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.2.151>
- [12] Arrigo, M., Jessup, M., Mullens, W., Reza, N., Shah, A.M., Sliwa, K., et al. (2020) Acute Heart Failure. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7>
- [13] Bozkurt, B., Coats, A.J.S., Tsutsui, H., Abdelhamid, C.M., Adamopoulos, S., Albert, N., et al. (2021) Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **23**, 352-380. <https://doi.org/10.1002/ehf.2115>
- [14] Fonarow, G.C., Peacock, W.F., Phillips, C.O., Givertz, M.M. and Lopatin, M. (2007) Admission B-Type Natriuretic Peptide Levels and In-Hospital Mortality in Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **49**, 1943-1950. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.037>
- [15] MacDonald, M.I., Shafuddin, E., King, P.T., Chang, C.L., Bardin, P.G. and Hancox, R.J. (2016) Cardiac Dysfunction during Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Lancet Respiratory Medicine*, **4**, 138-148. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00509-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00509-3)
- [16] de Lemos, J.A., McGuire, D.K. and Drazner, M.H. (2003) B-Type Natriuretic Peptide in Cardiovascular Disease. *The Lancet*, **362**, 316-322. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13976-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13976-1)
- [17] Gupta, M. and Chhabra, S.K. (2022) Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure: Mechanisms, Diagnostic and Therapeutic Dilemmas. *The Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences*, **52**, 225-238. <https://doi.org/10.5005/ijcdas-52-4-225>
- [18] van Dijk, S., Brusse-Keizer, M., Bucsán, C., Ploumen, E., van Beurden, W., van der Palen, J., et al. (2024) Lack of

- Evidence Regarding Markers Identifying Acute Heart Failure in Patients with COPD: An AI-Supported Systematic Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **19**, 531-541. <https://doi.org/10.2147/copd.s437899>
- [19] Su, X., Lei, T., Yu, H., Zhang, L., Feng, Z., Shuai, T., *et al.* (2023) NT-proBNP in Different Patient Groups of COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 811-825. <https://doi.org/10.2147/copd.s396663>
- [20] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [21] Pavasini, R., Tavazzi, G., Biscaglia, S., Guerra, F., Pecoraro, A., Zaraket, F., *et al.* (2016) Amino Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide Predicts All-Cause Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Chronic Respiratory Disease*, **14**, 117-126. <https://doi.org/10.1177/1479972316674393>
- [22] Guo, X., Nie, H., Chen, Q., Chen, S., Deng, N., Li, R., *et al.* (2018) The Role of Plasma N-Terminal Brain Natriuretic Pro-Peptide in Diagnosing Elderly Patients with Acute Exacerbation of COPD Concurrent with Left Heart Failure. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 2931-2940. <https://doi.org/10.2147/copd.s164671>
- [23] Adrish, M., Nannaka, V., Cano, E., Bajantri, B. and Diaz-Fuentes, G. (2017) Significance of NT-Pro-BNP in Acute Exacerbation of COPD Patients without Underlying Left Ventricular Dysfunction. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 1183-1189. <https://doi.org/10.2147/copd.s134953>
- [24] Tinè, M., Bazzan, E., Semenzato, U., Biondini, D., Cocconcelli, E., Balestro, E., *et al.* (2020) Heart Failure Is Highly Prevalent and Difficult to Diagnose in Severe Exacerbations of COPD Presenting to the Emergency Department. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 2644. <https://doi.org/10.3390/jcm9082644>