

• 临床研究 •

老年多器官功能不全综合征患者 NT-proBNP 水平对预后的影响

林菁 宋以信

【摘要】 目的 探讨老年多器官功能不全综合征(MODSE)患者血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平变化及其临床意义。**方法** 选择住院的内科 MODSE 患者 55 例,在入院 24h 内对患者进行急性病生理学及长期健康状况评分 II (APACHE II),同时检测血清 NT-proBNP 水平,随访 1 个月,分为存活组(42 例)和死亡组(13 例)。**结果** 患者 APACHE II 各分值段血 NT-proBNP 水平和病死率随 APACHE II 分值升高而增加。存活组患者 APACHE II 评分、血 NT-proBNP 水平均明显低于死亡组。血清 NT-proBNP 水平和 APACHE II 评分呈显著正相关($r=0.635, P<0.001$)。血清 NT-proBNP 水平预测 1 个月内死亡率的 ROC 曲线下面积为 0.932,以 4510.5ng/L 为界值,预测死亡敏感性 100%、特异性 76.2%。APACHE II 评分和血清 NT-proBNP 水平是患者预后的独立危险因素。**结论** MODSE 患者血清 NT-proBNP 水平与病情相关,随病情严重程度增加,可以作为反映病情及评价预后的指标。

【关键词】 老年多器官功能不全综合征;氨基末端脑钠肽前体;急性病生理学及长期健康状况评分 II

Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels on the prognosis of multiple organ dysfunction syndrome in the elderly

LIN Qing, SONG Yixin

Department of Geriatrics, First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes and clinical significance of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in the elderly patients with multiple organ dysfunction. **Methods** Fifty-five elderly patients with multiple organ dysfunction were enrolled. The severity of illness score(APACHE II score) was determined during the first 24h in the hospital, and at the same time, the levels of serum NT-proBNP were measured. All patients were divided into survival group($n=42$) and death group($n=13$) according to the results of 1-month follow-up. **Results** Increase in the serum NT-proBNP levels and mortality were associated with increase in the APACHE II score. The APACHE II score and serum NT-proBNP levels of the survival group were significantly lower than those of the death group. There was a positive correlation between the serum NT-proBNP levels and APACHE II score($r=0.635, P<0.001$). Area under the receiver-operating-characteristic curve of NT-proBNP to predict death within 1 month was 0.932. A NT-proBNP cut-off value of 4510.5 ng/L showed a sensitivity of 100% and a specificity of 76.2% for predicting death. Logistic regression analysis showed that APACHE II score and serum NT-proBNP level were independent risk factors for the prognosis. **Conclusion** The levels of serum NT-proBNP in the elderly patients with multiple organ dysfunction correlate with the severity of disease. Variation of the serum NT-proBNP levels may be an index to reflect the patient's condition and to assess the prognosis of the illness.

【Key words】 multiple organ dysfunction syndrome in the elderly; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; APACHE II score

收稿日期:2007-10-31

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院老年科

作者简介:林菁,女,1978 年 1 月生,山东省烟台市人,医学硕士,主

治医师

通讯作者:宋以信, Tel:010-66551122-2124

老年多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome in the elderly, MODSE)是指老年人在器官老化和患有多种慢性疾病的基础上,由某种诱因激发,在短时间内出现 2 个或 2 个以上器官序贯或同时发生功能不全或衰竭的临床综合

征^[1]。MODSE 发病机制复杂,病情进展迅速,治疗困难,病死率高。临床上如能及时准确地评价 MODSE 患者病情,有助于判断预后、指导治疗。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是一种由 32 个氨基酸组成的多肽类神经激素,主要在心室合成,随心室容量负荷和压力增加而升高,能够敏感地反映机体血容量和心室张力的变化^[2]。脑钠肽前体在产生 BNP 的同时,释放出相同分子数的 N 末端产物(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP),且 NT-BNP 的半衰期较 BNP 长,所以临床上可以通过检测血清 NT-BNP 浓度的改变来分析 BNP 的变化情况。本研究探讨 MODSE 患者血清 NT-proBNP 浓度的变化,旨在评价 NT-proBNP 对判断疾病严重程度、预后的临床价值。

1 资料与方法

1.1 对象 2006 年 9 月至 2007 年 6 月在北京大学第一医院内科老年病房住院的危重患者 55 例。其中男 46 例,女 9 例;年龄 65~98(81.2±8.2)岁。多数患者发病前患有 2~3 种基础疾病,基础病情况见表 1,其中合并肿瘤者肿瘤情况稳定。所有患者均符合 MODSE 诊断标准^[1]。观察 1 个月,将入选患者按转归分为存活组 42 例和死亡组 13 例。其中存活组男 36 例,女 6 例,平均年龄(80.2±7.3)岁,平均功能不全脏器数为(2.55±0.55)个。死亡组男 10 例,女 3 例;平均年龄(84.46±10.32)岁,平均功能不全脏器数为(4.46±0.97)个。

表 1 患者基础病情况

原发病	例数
冠心病	36
慢性阻塞性肺病	32
高血压	28
慢性肾脏病	19
脑血管病	17
糖尿病	12
消化道出血	6
肿瘤	5
肺间质病	4
小血管炎	2
主动脉夹层	2
肺栓塞	1

1.2 方法 所有患者在入院 24h 内,取其各项生理参数和实验室检查结果的最差值进行急性病生理学

health evaluation II, APACHE II), APACHE II 评分系统包括急性生理学评分(APS)、年龄及慢性健康状况评分(CPS)3 项,分值为 0~71 分。同时在入院 24h 内对患者进行 NT-proBNP 测定,取清晨空腹肘静脉血 2ml,采用 Roche 公司试剂盒,运用电化学发光免疫技术在 Roche Elecsys2010 仪器上检测。

1.3 统计学处理 用 SPSS13.0 软件进行统计分析。计量资料数据正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的以中位数(最小值,最大值)表示,对符合 *t* 检验条件的采用 *t* 检验,对不符合 *t* 检验条件的采用秩和检验。相关分析采用 pearson 分析,回归分析采用 Logistic 多因素分析,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线。以 *P*<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脏器功能不全情况 患者最常受累器官系统为循环系统(48 例,占 87.3%),其后依次为呼吸系统(43 例,占 78.2%),肾脏系统(24 例,占 45.6%),神经系统(20 例,占 36.3%),消化系统(14 例,占 25.4%)。

2.2 APACHE II 评分不同分值段血 NT-proBNP 水平与病死率的变化 血 NT-proBNP 水平和病死率随 APACHE II 分值升高而增加,各分值段组间比较差异有显著性(*P*<0.001;表 2)。

表 2 患者入院时 APACHE II 分值、血 NT-BNP 水平与病死率的比较

APACHE II 评分	例数	血 NT-proBNP (ng/L)	病死例数(%)
<15	11	1558(955,4775)	0(0)
15~20	25	2532(1088,9885)	2(8.0)
>20	19	8875(2655,38295)	11(57.8)

2.3 存活组与死亡组比较 存活组患者 APACHE II 评分、血 NT-BNP 水平均明显低于死亡组,差异有统计学意义(*P*<0.001;表 3)。

表 3 存活组与死亡组 APACHE II 评分与血 NT-BNP 水平比较

组别	例数	APACHE II 评分	血 NT-proBNP (ng/L)
存活组	42	17.7±3.9	2521(955,9885)
死亡组	13	29.6±7.3	9710(4557,38295)

2.4 相关性分析 随着患者 APACHE II 评分的增加,血清 NT-proBNP 浓度也逐渐增加,经相关性分析,得出二者的相关系数为 0.635(*P*<0.001),二

者显著正相关。

2.5 NT-proBNP对死亡的预测能力 根据患者的转归,血清 NT-proBNP 浓度预测患者 1 个月内发生死亡的 ROC 曲线下面积为 0.932 (95% CI: 0.868~0.996)。根据 Youden's 指数[Youden's 指数=灵敏度-(1-特异度)]的最大值得出诊断临界点,以 NT-proBNP>4510.5 ng/L 计算 Youden's 指数=0.762,预测患者 1 个月内发生死亡的灵敏度 100%、特异度 76.2%、阳性预测值 56.5%、阴性预测值 100%。Logistic 多因素回归分析显示,APACHE II 评分和血清 NT-proBNP 水平是患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。

3 讨论

我国已进入人口老龄化社会,老年患者基础疾病较多,全身器官的储备代偿能力下降,病死率高,如何及时准确评价老年危重患者预后,具有重要意义。APACHE II 评分系统是目前国际上被广泛使用的危重病评分体系^[3],但是该系统涉及很多项目,评估比较繁琐,临床上需要相对简单并准确的评价指标。BNP 又称 B 型利钠肽,与特异性受体结合发挥作用,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统,利钠利尿,扩张血管,降低循环阻力及血容量,参与调节体内水盐代谢平衡和维持血压恒定^[2]。

在老年危重患者中,BNP 水平升高的机制考虑与多种因素有关:(1)很多老年人罹患有心血管系统基础疾病。老年人心脏储备功能低下,各种缺氧、低血压等应激高代谢状态,造成机体供需氧不平衡,使心肌耗氧增加,心肌供血减少,容易影响心功能。而且老年人随年龄增加,心脏顺应性下降,常发生心脏舒张功能不全。诸多研究已明确,BNP 水平与心脏的收缩和舒张性功能均相关,随 NYHA 心功能分级的增加而增加,是死亡风险的强有力预测因子^[4,5]。(2)肺脏是老年人发生衰竭频率很高的器官。肺损伤时酸中毒、低氧、高碳酸血症刺激肺血管收缩,血管阻力增高,导致右心负荷增加,心功能代偿失调促进 BNP 合成。(3)肾功能不全患者多有水钠潴留和容量负荷增加,会刺激 BNP 分泌。另外,血浆中的 BNP 经降解后由肾脏排出体外,肾脏病变时 BNP 清除减少也可能使血中 BNP 上升。Zoccali 等^[6]对没有心衰症状的终末期肾病患者群体的研究结果显示,BNP 的升高是预测死亡的强指标,是继年龄之后的最强独立预测因子。(4)中枢神经系统

疾患影响。脑血管病的发病率也随年龄逐渐上升。脑出血、脑梗死等脑部疾患促使脑内释放 BNP 增多,可能导致血清 BNP 上升。(5)全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)会出现于 MODSE 发展过程中。据报道,SIRS 时机体在应激状态下释放的炎症因子能刺激心脏合成并释放利钠肽。综上考虑,老年人在发生多器官功能障碍时,受多种因素的影响,血清 BNP 水平会随病情严重程度而变化。国外有文献报道,无论是否患有明确的心血管疾病,升高的 BNP 浓度与整个老年人群的病死率相关,可以利用升高的 BNP 水平预测老年人的死亡风险^[7]。在危重患者中,升高的 BNP 浓度是独立的预后预测因素^[8]。

笔者对确诊为 MODSE 的患者进行入院 APACHE II 评分及血清 NT-proBNP 测定,结果显示,死亡组患者的入院 APACHE II 评分和 NT-proBNP 值高于存活组,NT-proBNP 的水平与 APACHE II 评分值呈正相关,随着 APACHE II 评分值的上升,血 NT-proBNP 水平升高,病死率上升,提示 NT-proBNP 水平越高,MODSE 患者的预后越差,与病情的严重程度平行。而 NT-proBNP 预测老年危重患者 1 个月内病死率的 ROC 曲线下面积达到 0.9 以上,灵敏度为 100%,特异度为 76.2%,提示其预测的可靠性很好,可以有效判断病情的严重程度及预后。若将 APACHE II 评分和 NT-proBNP 检测相结合,有助于更全面地判断病情和评估预后,对老年危重病的治疗和监护有重要意义。

综上所述,NT-proBNP 能较准确、敏感地反映老年患者机体的危重状态,可对 MODSE 患者危险分层提供有价值的信息。NT-proBNP 检测简单易行,方便实用,可较准确地提示疾病的发展变化规律,有很广阔的临床应用前景。

参考文献

- [1] 王士雯,王今达,陈可冀,等.老年多器官功能不全综合征(MODSE)诊断标准(试行草案,2003).中国危重病急救医学,2004,16:1.
- [2] Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. J Clin Invest, 1995, 96:1280-1287.

(下转第 367 页)

和 N 胆碱受体, 且其 N 样作用强于乙酰胆碱, 并且不易被水解。笔者既往的研究表明, 卡巴胆碱具有抑制组织炎症因子释放、增加胃肠动力和降低血管通透性等作用。腹腔内注射能增加胃肠蠕动、减轻肠黏膜缺血和炎症反应^[1, 2, 4]。卡巴胆碱在临床上具有良好的应用前景。本研究着重探讨其对 LPS 刺激下机体免疫功能的影响。

笔者选取两个能够从不同侧面反映机体免疫功能状况的指标: CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 表达率和淋巴细胞凋亡率。CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 能够直接反应单核细胞的递呈能力, 可以作为衡量机体免疫功能的准确指标^[5]。单核细胞 HLA-DR 的表达, 一方面可诱导和增强免疫应答反应, 一方面与具有免疫抑制作用的细胞互相拮抗, 调节免疫应答的过程。研究显示, 创(烧)伤可诱导淋巴细胞凋亡的加速。Zoccali 等^[6]认为, 外周血淋巴细胞凋亡率可作为脓毒症治疗效果和预后评估的重要指标。

本研究显示, 卡巴胆碱能够明显改善 LPS 刺激引起的单核细胞 HLA-DR 表达率降低和淋巴细胞凋亡率增加, 且在 0.01~100 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度范围内, 随着浓度的增加作用程度也愈加明显。此项结果表明卡巴胆碱能显著抑制 LPS 引起的人血单核细胞和淋巴细胞免疫功能下调。也有研究^[7]认为, 卡巴胆碱能够降低树突状细胞的活性, 有助于减轻脓毒症早期过度的免疫反应。笔者认为卡巴胆碱对机体免疫主要起调节作用, 在炎症反应早期, 即全身炎症反应综合征阶段, 以抗炎为主并减少过度免疫反应对机体的损伤, 但在炎症反应后期, 机体处于混合性炎症反应综合征阶段, 卡巴胆碱既能抑制过度

的炎症反应, 又能抑制免疫功能的下调, 起到对机体的保护作用。具体机制尚待进一步研究。

研究结果表明, 卡巴胆碱具有减轻组织炎症, 促进胃肠运动等作用, 其在严重创伤、休克和感染引起的全身失控性炎症反应、脓毒症和多器官功能障碍的防治中具有良好的应用前景。

参考文献

- [1] 胡森, 曹卫红, 孙丹, 等. 卡巴胆碱对肠部分缺血-再灌注损伤所致全身炎症反应和多器官功能障碍的影响. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 49-52.
- [2] 吕艺, 孙丹, 胡森, 等. 卡巴胆碱对 LPS 刺激外周血白细胞释放 TNF- α 的影响. 感染、炎症、修复, 2005, 6: 7-10.
- [3] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang MH, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 2000, 405: 458-462.
- [4] 白玉梅, 胡森, 刘秀华, 等. 卡巴胆碱对肠部分缺血-再灌注损伤家兔血浆促炎细胞因子含量的影响及对烧创伤后防治的意义. 中国临床康复, 2004, 8: 2684-2685.
- [5] Volk HD, Reinke P, Krausch D. Monocyte deactivation; rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. *Intensive Care Med*, 1996, 22: 1-8.
- [6] Tuzo YL, Pangault C, Gacouin A, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*, 2002, 18: 487-494.
- [7] 田光, 陆江阳, 胡森, 等. 卡巴胆碱对脓毒症小鼠脾脏树突状细胞变化的影响. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 684-686.
- [3] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985, 13: 818-829.
- [4] Wiecek SJ, Wu AH, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure; a multi-center evaluation. *Am Heart J*, 2002, 144: 834-839.
- [5] Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2002, 105: 2392-2397.
- [6] Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 1508-1515.
- [7] Wallen T, Landahl S, Hedner T, et al. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart*, 1997, 77: 264-267.
- [8] Almog Y, Novack V, Megralishvili R, et al. Plasma level of N terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in critically ill patients. *Anesth Analg*, 2006, 102: 1809-1815.

(上接第 360 页)