

nol Lett, 2005, 27(13): 883-891.

[26] Saijo M, Ogino T, Taguchi F, et al. Recombinant nucleocapsid protein-based IgG enzyme-linked immunosorbent assay for the serological diagnosis of SARS[J]. J Virol Methods, 2005, 125(2): 181-186.

[27] Kim TW, Lee JH, Hung CF, et al. Generation and characterization of DNA vaccines targeting the nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus[J]. J Virol, 2004, 78(9): 4638-4645.

[28] Surjit M, Liu BP, Kumar P, et al. The nucleocapsid protein of the SARS coronavirus is capable of self-association through a C-terminal 209 amino acid interaction domain[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 317(4): 1030-1036.

[29] Zakhartchouk AN, Viswanathan S, Mahony JB, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein expressed by an adenovirus vector is phosphorylated and immunogenic in

mice[J]. J Gen Virol, 2005, 86(Pt 1): 211-215.

[30] Surjit M, Liu B, Chow VTK, et al. The nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome-coronavirus inhibits the activity of cyclin-cyclin-dependent kinase complex and blocks S phase progression in mammalian cells[J]. J Biol Chem, 2006, 281(16): 10669-10681.

[31] Jamal A, Ko K, Kim HS, et al. Role of genetic factors and environmental conditions in recombinant protein production for molecular farming[J]. Biotechnol Adv, 2009, 27(6): 914-923.

[32] 黄亚红, 陈建秀, 张大兵. 植物表达系统生产疫苗的研究进展[J]. 国外医学: 寄生虫病分册, 2005, 32(3): 129-133.

[33] Zheng N, Xia R, Yang C, et al. Boosted expression of the SARS-CoV nucleocapsid protein in tobacco and its immunogenicity in mice[J]. Vaccine, 2009, 27(36): 5001-5007.

(收稿日期: 2014-01-08)

• 综 述 •

## 脑钠肽在慢性心力衰竭中的应用

李建珍<sup>1</sup>, 刘春江<sup>1△</sup>综述, 府伟灵<sup>2</sup>审校

(1. 武警山西总队医院, 山西太原 030006; 2. 第三军医大学附属西南医院检验科, 重庆 400038)

**关键词:** 脑钠肽; 慢性心力衰竭; 呼吸困难

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 11. 036

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2014)11-1458-03

随着现代人生活习惯的改变和工作压力的增加, 慢性心力衰竭(CHF)的发病率越来越高, 尤其是年龄大于 75 岁的老年人, 更为常见。据文献报道, CHF 在总人口中的发病率已达 0.8%~2.0%, 成为导致现代社会人群死亡的重要原因<sup>[1-3]</sup>。脑钠肽(BNP)和氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)作为新型心脏标志物, 具有较高的敏感性和特异性, 日益受到人们的青睐。欧洲心脏病协会(ESC)于 2008 年将 BNP 和 NT-proBNP 作为心力衰竭诊断的有益生物标志物<sup>[4]</sup>。本文就 BNP 和 NT-proBNP 在慢性心力衰竭中的应用作一综述。

### 1 BNP 和 NT-proBNP 的生物学特性

三十多年前心脏的内分泌功能被发现后, 人们对 BNP 的研究兴趣越来越浓厚<sup>[5]</sup>。BNP 基因(NPPB)位于 1 号染色体短臂远端, 内含 3 个外显子, 2 个内含子。在心肌中编码产生 1 个由 134 个氨基酸组成的前体肽, 在去除 26 个氨基酸信号肽后, 产生 1 个含 108 氨基酸的激素原——脑钠肽前体(proBNP)。proBNP 被酶切后, 生成 2 个产物, 1 个是由 32 个氨基酸组成的 BNP, 1 个由 76 个氨基酸组成的 NT-proBNP。前者含有由 17 个氨基酸组成的二硫化物环, 具有生物学活性, 半衰期为 18~20 min, 后者为线性结构, 不具有生物学活性, 半衰期为 90~120 min。前者可以结合具有促尿钠排泄的 NRP-A 受体, 进而激活第二信使 cGMP 发挥生物学作用; 促进尿钠排泄, 增强心室舒张功能, 抑制成纤维细胞活化, 拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统等。

BNP 和 NT-proBNP 分泌是等摩尔浓度的, 但 NT-proBNP 的半衰期明显长于 BNP, 因此临床检测中 NT-proBNP 较 BNP 更有实用性。两者作为新型标志物, 在诊断心力衰竭方面, 具有一致性, 可以辅助对急性呼吸困难的鉴别诊断, 对心力

衰竭患者的危险等级分层等。只是两者测试的线性范围存在一定差异: BNP 为 5~5 000 pg/mL, NT-proBNP 为 20~25 000 pg/mL。不仅如此, 两者都受多种因素的影响, 包括年龄、性别、体质量、心功能不全、肾功能不全、糖尿病以及检测方法、时间等。因此尚缺乏一个精确的诊断标准。国外文献报道对心力衰竭诊断的一个通用标准, 可分为 3 个层次<sup>[6]</sup>: BNP<100 pg/mL 或 NT-proBNP<300 pg/mL, 100 pg/mL<BNP<400 pg/mL 或 300 pg/mL<NT-proBNP<1 800 pg/mL, 500 pg/mL<BNP 或 1 800 pg/mL<NT-proBNP。

### 2 BNP 和 NT-proBNP 检测在慢性心力衰竭中的应用

BNP 和 NT-proBNP 的测定对 CHF 患者的危险等级分层十分重要, 其水平的高低可以预测患者是否再次入院或发生猝死的可能。尤其是出院前测定 BNP 和 NT-proBNP, 对患者 6 个月内是否发生死亡或再次入院有很强的提示意义<sup>[7]</sup>。而且重复测定较单次测定, 对于预后诊断, 能够提供更为准确的信息<sup>[8-9]</sup>。对于患有冠心病但心室功能正常的患者, BNP 和 NT-proBNP 测定也能提供预后信息<sup>[10]</sup>。

**2.1 对心源性呼吸困难的鉴别诊断** 呼吸困难多由心肺疾病引起, 对于心源性呼吸困难与单纯性肺源性因素所致急性呼吸困难常常难以鉴别。心脏超声检查是诊断心功能不全最可靠的非创伤性方法。然而, 据估测在英国每年新增疑似心力衰竭病例 12 万人, 我国则更多。很难对如此大量的患者都进行心脏超声诊断。基于 BNP 与心功能的密切关系, 许多研究人员做了大量的工作以探讨它的临床应用。有研究对 321 例急性呼吸困难患者进行 BNP 测定, 显示心力衰竭患者的 BNP 水平明显高于肺部疾病患者, 显示了 BNP 对急性呼吸困难的鉴别诊断价值<sup>[11]</sup>。Steinhart 等<sup>[12]</sup>对 500 例充血性心力衰竭患者

进行了一项研究,对 NT-proBNP 值用于急性心力衰竭预测的模型进行了验证,显示 NT-proBNP 对急性心力衰竭诊断有很好的敏感性和特异性。

**2.2 对慢性心力衰竭但收缩功能正常患者的诊断** BNP 和 NT-proBNP 在血清中的高浓度与超声诊断的心室收缩和舒张功能异常有一定相关性。在慢性心力衰竭患者中,有 40%~50% 患者的收缩功能正常。对于慢性心力衰竭但收缩功能正常的患者,BNP 和 NT-proBNP 的预后诊断资料报道得较少。较早有资料显示<sup>[13]</sup>,在对 161 例慢性心力衰竭患者的回顾性研究中,测定 BNP 和 NT-proBNP 血清水平可以预测患者在 12 月内的病死率,不管其收缩功能是否异常。同样,对 244 例心功能代偿失调的心力衰竭患者研究显示,不管收缩功能是否异常,BNP 和 NT-proBNP 浓度的变化对病死率的预测具有重要价值<sup>[14]</sup>。现在认为,BNP 和 NT-proBNP 的高浓度可能与因收缩功能异常导致的心室充盈压升高有关。有研究显示,慢性心力衰竭但收缩功能正常患者,BNP 和 NT-proBNP 浓度水平还受左心室舒张末期心室壁压力、二尖瓣 E 波速与舒张早期组织波速率比值的影响<sup>[15]</sup>。

高血压患者通常伴随高浓度水平的 BNP,BNP 作为反映左室压力和容量负荷的指标,与左室的心肌肥厚有密切关系,可以辅助诊断左室舒张功能异常<sup>[16]</sup>。动脉高压患者心肌肥厚,是应对压力负荷过大的代偿机制,与心肌纤维化、胶原沉着及左室舒张功能减低有关。实验研究表明,在左室心肌肥厚发生之前,心肌中 BNP 基因已有表达,这是早期心室压力过大的最重要的提示指标之一<sup>[17]</sup>。然而,不是所有对高血压患者的研究都取得了同样的结果。一些研究表明,患有左室心肌肥厚的患者具有较高水平的 BNP 浓度,而另一些研究则没有得到类似的结论<sup>[18]</sup>。这种不一致可能与研究对象纳入群体的偏好有关系。笔者认为单独左室心肌肥厚不能对 BNP 升高产生特异性刺激,只有舒张、充盈功能异常才能刺激 BNP 水平的上升,即心室壁的牵拉能刺激 BNP 的分泌。实际上,BNP 还受充盈压指数的影响:早期充盈速度(E)、舒张早期环流速(Ea)以及两者比值(E/Ea)和心肌舒张的顺应性指数。因此,如果左心室射血分数(LVEF)正常,proBNP>600 pg/mL 或 BNP>100 pg/mL 对严重的舒张功能异常有强烈的预测价值,而 proBNP<140 pg/mL 对于舒张功能异常有 90% 的阴性预测值<sup>[19-20]</sup>。

**2.3 对右心室功能的评估** BNP 或 NT-proBNP 的血清浓度水平与右心室的直径、收缩和舒张功能以及心室壁压力有密切关系,对于右心室功能评估亦有一定价值,而与 LVEF 是否正常无关<sup>[20]</sup>。患有肺部疾病的患者,BNP 水平有较少会超过 100 pg/mL 或 proBNP 超过 350 pg/mL。但是患有肺动脉高压并伴有右室功能异常的患者(如慢性阻塞性肺病、肺间质纤维化、原发性肺动脉高压等),BNP 水平在诊断心力衰竭时,有一定的不确定性。BNP 水平会因肺栓塞所致右心室急性损伤而分泌增加。超过 30% 的患者当右心室压力和容积增大时,BNP 水平会增加。Pasha 等<sup>[21]</sup>对 113 例急性肺栓塞的患者和 226 例 CT 除外的 PE 患者研究显示,NP-proBNP 水平与右心室收缩末期容积和射血分数呈相关性,而未发现与左室相关。

虽然左心室一直被认为是最重要的收缩腔室,但最近研究显示了右心室的核心功能。右心室收缩功能异常对于心力衰竭的严重程度能够提供独立的预后信息。之前的研究认为,左心室和右心室同时存在功能异常时,BNP 水平会增加<sup>[22]</sup>。但

最近有研究表明,BNP 水平增高与左心室功能异常的严重程度相关<sup>[8,23]</sup>。还有研究表明,缺血性心脏病所致的右心室收缩功能异常,与 BNP 的血清水平无直接关系<sup>[21]</sup>。

### 3 BNP 的不确定性和局限性

虽然 BNP 具有很高的敏感性和特异性,并具有较强的阳性预测值,但在某些情况下仍有一定的不确定性和局限性。例如性别差异,女性比男性具有更高的血清水平<sup>[24]</sup>;种族差异,非洲裔的美国人和西班牙人较高加索人有血清 BNP 水平更高<sup>[25]</sup>。肾功能不全患者不管是否存在 HF,其血清水平都高于健康人群。患有心-肾综合征的患者 BNP 水平偏高<sup>[26]</sup>。相反地,肥胖患者的 BNP 水平则低于健康人群,即使患有高血压或左室功能异常<sup>[27]</sup>。另外,室上性心律失常,如房颤患者 BNP 水平更高,因此此类患者诊断 HF 时,应该对应更高的诊断参考范围<sup>[28]</sup>。另一个问题是,由于各个厂家试剂盒使用的检测方法不同,对应的参考范围尚未统一,这给临床诊断带来很大不便,也在一定程度上限制了 BNP 的临床应用。

### 4 总 结

BNP 作为新生的心肌标志物,具有很好的应用前景。但鉴于目前的检测方法,大多是依靠单克隆性抗体与 BNP 或 NT-proBNP 结合进行检测,因此特异性受到一定限制。还有因性别、年龄、肥胖等因素的影响,慢性心力衰竭和肺源性或其他因素导致的呼吸困难,在有些情况下尚不能明确区分,这还需要临床医生借助磁共振、放射技术和超声检测等,结合临床表现、体格检查作出综合判断。相信随着研究的深入,BNP 在慢性心力衰竭的诊断、治疗和预后判断,以及其他心血管疾病的危险等级分层方面将有更广阔的应用前景。

### 参考文献

- [1] Duschek N, Skrinjar E, Waldhör T, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide(NT-proBNP) is a predictor of long-term survival in male patients of 75 years and older with high-grade asymptomatic internal carotid artery stenosis[J]. J Vasc Surg, 2011,53(5):1242-1250.
- [2] Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2000,5(7):167-173.
- [3] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2011,123(4):18-209.
- [4] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the european society of cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: reply[J]. Eur Heart J, 2005,26(22):2473-2474.
- [5] de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats[J]. Life Sci, 1981,28(1):89-94.
- [6] Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, et al. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure[J]. Vasc Health Risk Manag, 2010,1(6):411-418.
- [7] Aspromonte N, Valle R, Peacock WF, et al. Inpatient monitoring and prognostic importance of B-type natriuretic peptide[J]. Congest Heart Failure, 2008,14(4):30-34.
- [8] de Lemos JA, McGuire DK, Khera A, et al. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas

Heart Study[J]. Am Heart J, 2009, 157(4): 746-753.

[9] Faggiano P, Valle R, Aspromonte N, et al. How often we need to measure brain natriuretic peptide (BNP) blood levels in patients admitted to the hospital for acute severe heart failure? Role of serial measurements to improve short-term prognostic stratification[J]. Int J Cardiol, 2010, 140(1): 88-94.

[10] Palazzuoli A, Deckers J, Calabrò A, et al. Brain natriuretic peptide and other risk markers for outcome assessment in patients with nonST-elevation coronary syndromes and preserved systolic function[J]. Am J Card, 2006, 98(10): 1322-1328.

[11] Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(2): 202-209.

[12] Steinhart B, Thorpe KE, Bayoumi AM, et al. Improving the diagnosis of acute heart failure using a validated prediction model[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(16): 1515-1521.

[13] Kirk V, Bay M, Parner J, et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF) [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(3): 335-341.

[14] Bettencourt P, Azevedo A, Fonseca L, et al. Prognosis of decompensated heart failure patients with preserved systolic function is predicted by NT-proBNP variations during hospitalization[J]. Int J Cardiol, 2007, 117(1): 75-79.

[15] Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(4): 742-748.

[16] Mak GS, DeMaria A, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings[J]. Am Heart J, 2004, 148(5): 895-902.

[17] Conen D, Zeller A, Pfisterer M, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(2): 249-252.

[18] Conen D, Pfisterer M, Martina B. Substantial intraindividual variability of BNP concentrations in patients with hypertension[J]. J Hum Hypertens, 2006, 20(6): 387-391.

[19] Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(3): 416-422.

[20] Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction; correlation with echocardiographic and invasive measurements[J]. Eur Heart J, 2005, 26(21): 2277-2284.

[21] Pasha SM, Klok FA, van der Bijl N, et al. NT-pro-BNP levels in patients with acute pulmonary embolism are correlated to right but not left ventricular volume and function[J]. Thromb Haemost, 2012, 108(2): 367-372.

[22] Bhaskar E. BNP-guided heart failure therapy in older patients[J]. JAMA, 2009, 301(20): 2091-2093.

[23] Vogelsang TW, Jensen RJ, Monrad AL, et al. Independent effects of both right and left ventricular function on plasma brain natriuretic peptide[J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(9): 892-896.

[24] Christ M, Laule-Kilian K, Hochholzer W, et al. Gender-specific risk stratification with B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnea; insights from the B-type natriuretic peptide for acute shortness of breath evaluation study[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(9): 1808-1812.

[25] Daniels LB, Bhalla V, Clopton P, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels and ethnic disparities in perceived severity of heart failure: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study of BNP levels and emergency department decision making in patients presenting with shortness of breath[J]. J Cardiac Fail, 2006, 12(4): 281-228.

[26] Pimenta JM, Almeida R, Araújo JP, et al. Amino terminal B-type natriuretic peptide, renal function, and prognosis in acute heart failure; a hospital cohort study[J]. J Card Fail, 2007, 13(4): 275-280.

[27] Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study[J]. Am Heart J, 2006, 151(5): 999-1005.

[28] Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(5): 838-844.

(收稿日期: 2014-01-08)

• 综 述 •

## nm23-H1 基因在肝癌预后监测中的研究进展

杨 力<sup>1</sup>, 侯建章<sup>2</sup>综述, 侯振江<sup>2△</sup>审校

(1. 沧州市运河区南陈屯乡卫生院, 河北沧州 061001; 2. 沧州医学高等专科学校, 河北沧州 061001)

**关键词:** nm23-H1 基因; 肝细胞癌; 预后监测

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 11. 037

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2014)11-1460-04

肝细胞癌(HCC)是消化系统常见的恶性肿瘤,在我国人群中的发病率和病死率很高, nm23-H1 作为一种抑癌基因,其

表达水平与肿瘤转移呈显著负相关。目前国内外主要通过免疫组织化学方法进行 nm23-H1 基因检测。有研究表明,在胃