

· 论 著 ·

## N 末端 B 型利钠肽前体在慢性稳定性心力衰竭患者中的短期和长期生物学变异\*

刘慧玲, 杨自力, 王 冰, 张 颖, 刘雪雪, 马永能<sup>△</sup>

(绵阳市第三人民医院/四川省精神卫生中心检验科, 四川绵阳 621000)

**摘要:**目的 探讨 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)在慢性稳定性心力衰竭患者中的短期和长期生物学变异。方法 选取该院心血管内科 2018 年 1—9 月门诊的慢性稳定性心力衰竭患者 29 例, 其中男 15 例、女 14 例, 另选取同期体检健康者男女各 10 例。每个研究对象隔天同一时间采血一次, 用于评估短期生物学变异; 隔周同一时间采血一次, 用于评估长期生物学变异。分别计算项目的个体内变异( $CV_I$ )、个体间变异( $CV_G$ )、个体指数(II) 和参考变化值(RCV)。结果 健康人群 NT-proBNP 的总体短期  $CV_I$ 、 $CV_G$ 、RCV、II 分别为 32.55%、27.94%、92.21%、1.19, 总体长期  $CV_I$ 、 $CV_G$ 、RCV、II 分别为 30.91%、25.52%、87.69%、1.24。慢性稳定性心衰患者总体短期  $CV_I$ 、 $CV_G$ 、RCV、II 分别为 12.96%、66.22%、37.89%、0.21, 总体长期  $CV_I$ 、 $CV_G$ 、RCV、II 分别为 13.41%、65.51%、39.29%、0.22。所有人群的短期和长期、男性和女性比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 慢性稳定性心衰患者个体内生物学变异较体检健康者小, 个体间的变异相对较大。临床在评估慢性稳定性心衰患者 NT-proBNP 两次检测结果是否有显著性病理改变时, 使用参考值来判断的方法将不可取, 更适合应用生物学变异计算的 RCV 来指导判断, 推荐使用 1.5 倍 RCV 的值, 即 57.00%。

**关键词:** N 末端 B 型利钠肽前体; 生物学变异; 慢性稳定性心力衰竭

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.005

**中图法分类号:**R541.6

**文章编号:**1673-4130(2020)01-0018-04

**文献标识码:**A

### Short-term and long-term biological variations of amino terminal proBNP in patients with chronic stable heart failure\*

LIU Huiling, YANG Zili, WANG Bing, ZHANG Ying, LIU Xue-xue, MA Yong-neng<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Third People's Hospital of Mianyang/Mental Health Center of Sichuan Province, Mianyang, Sichuan 621000, China)

**Abstract: Objective** To discuss the short-term and long-term biological variations of amino terminal proBNP (NT-proBNP) in patients with chronic stable heart failure. **Methods** 29 patients with chronic stable heart failure who came to the Department of Cardiovascular Medicine of the Third People's Hospital of Mianyang from January to September 2018, including 15 males and 14 females were selected, and 10 healthy men and 10 healthy women who underwent the physical examination in the same period were also selected. Blood samples were collected in the same time once every other day for short-term biological variation, and were also collected once every other week for the long-term biological variation. Then, intra-individual variation (the within-subject coefficient of variations,  $CV_I$ ), individual variation between (between-subject coefficient of variations of the  $CV_G$ ), the individual index (index of individuality, II) changes and the reference value (the reference value, change the RCV) were calculated. **Results** The short-term  $CV_I$ ,  $CV_G$ , RCV, II in healthy people were 32.55%, 27.94%, 92.21% and 1.19, and the long-term  $CV_I$ ,  $CV_G$ , RCV, II were 30.91%, 25.52%, 87.69% and 1.24 respectively. The total short-term  $CV_I$ ,  $CV_G$ , RCV, II in stability of chronic heart failure patients were 12.96%, 66.22%, 37.89% and 0.21, and the long-term  $CV_I$ ,  $CV_G$ , RCV, II were 13.41%, 65.51%, 39.29% and 0.22, respectively. No significant differences were detected between the short-term and long-term, and male and female groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The  $CV_I$  in stable heart failure is smaller

\* 基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会普及应用项目(18PJ111)。

作者简介: 刘慧玲, 女, 主管检验师, 主要从事临床生化检验及实验室质量管理工作方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 563990974@qq.com。

本文引用格式: 刘慧玲, 杨自力, 王冰, 等. N 末端 B 型利钠肽前体在慢性稳定性心力衰竭患者中的短期和长期生物学变异[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 18-21.

than that in healthy individuals, but the  $CV_G$  is larger. Therefore, it is inadvisable by using reference value to judge whether there are significant pathological changes in two results of NT-proBNP in patients with chronic stable heart failure, and the application of RCV will be a better choice, and 1.5 times of RCV is recommended, that is 57%.

**Key words:** NT-proBNP; biological variations; chronic stable heart failure

心力衰竭(HF)是各类严重心脏疾病的终末阶段,其发病率和病死率较高,而慢性心力衰竭是在慢性心脏病基础上发展而来的。慢性心力衰竭各方面的症状稳定在 1 个月以上的即为慢性稳定性心力衰竭(慢性稳定性心力衰竭)。N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)是 HF 的重要生物学标志物。国际上建立了研究健康个体生物学变异的数据库,生物学变异的研究在指导检验检测的质量目标和参考范围作用的判断有着重要意义<sup>[1-2]</sup>。国内也有部分学者研究中国健康人群的生物学变异<sup>[3-4]</sup>,但研究疾病状态下的生物学变异文献不多见,本研究将探讨 NT-proBNP 在慢性稳定性心力衰竭患者中的短期和长期生物学变异。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院心血管内科 2018 年 1—9 月门诊的慢性稳定性心力衰竭患者 29 例,其中男 15 例,女 14 例,年龄 49~74 岁,中位年龄 62 岁。纳入标准:(1)符合 2014 版中国心力衰竭诊断和治疗指南中慢性稳定性心力衰竭标准<sup>[5]</sup>;(2)没有明显心力衰竭的临床症状改变,且在入组前 3 个月美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级不超过 1 级变化;(3)过去 3 个月心力衰竭药物用量变化 $\leq 50\%$ ;(4)肾功能未见异常;(5)同意参加本次研究。排除标准:(1)使用心脏辅助设备;(2)研究期间,药物、治疗或 NYHA 分级发生变化;(3)肾功能异常;(4)不同意参加本研究。另选取同期体检健康者,男女各 10 例,年龄 45~75 岁,中位年龄 64 岁。纳入的体检健康者排除标准:有心血管病史,包括心力衰竭、心肌梗死、先天性心脏病、高血压;服用过心脏病药物,包括  $\beta$ -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、抗高血压治疗;患慢性阻塞性肺病、恶性肿瘤、糖尿病、肾病等。

**1.2 仪器与试剂** 血清 NT-proBNP 使用德国罗氏电化学发光分析仪 e411 进行测试,试剂来自罗氏公司配套试剂,所有检测操作均按照仪器和试剂标准化操作规程进行,仪器的性能指标、室内质控及室间质评均在允许范围内。所有标本在同时间段同一台仪器同批号进行检测试剂批号为 30272401。

**1.3 方法** 所有样本在清晨空腹状态下采集静脉血 5 mL,及时送检,离心 3 000 r/min,分离血清于  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  保存。每个参与者在研究的第一周每隔一天早上 8:00—10:00 采集一次样本,共 3 次,分别编号 1~3,另外在研究的第 2 周、第 4 周、第 6 周、第 8 周固定时间分别采集一次样本,共 4 次,编号 4~7。将

1~3 号标本参加短期生物学变异计算,编号 1、4、5、6、7 号参与长期生物学变异的计算。所有样本重复测定两次。

**1.4 统计学处理** 所有统计分析均在 Microsoft Excel 2016 和 SPSS25.0 中进行。根据 SCHINDLER 等<sup>[6]</sup>的生物学变异计算方法,采用 SPSS25.0 计算 NT-proBNP 的总误差,两次测定的结果计算得出  $CV_A$ ,采用 Excel 2016 计算个体内变异( $CV_I$ )和个体间变异( $CV_G$ ),个体指数(II)、参考变化值(RCV)。计算公式如下: $II = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} / CV_G$ ;  $RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ 。Z 值取 1.96,表示 95.00% 概率,差异有统计学意义。均值间的两两比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 个体 NT-proBNP 误差分析** 从 20 例体检健康者以及 29 例慢性稳定性心力衰竭患者的 NT-proBNP 检测结果的误差图(图 1)可见,健康个体的水平普遍偏低,但个体内变异较大;稳定性心力衰竭患者水平偏高,但个体内变异较小。

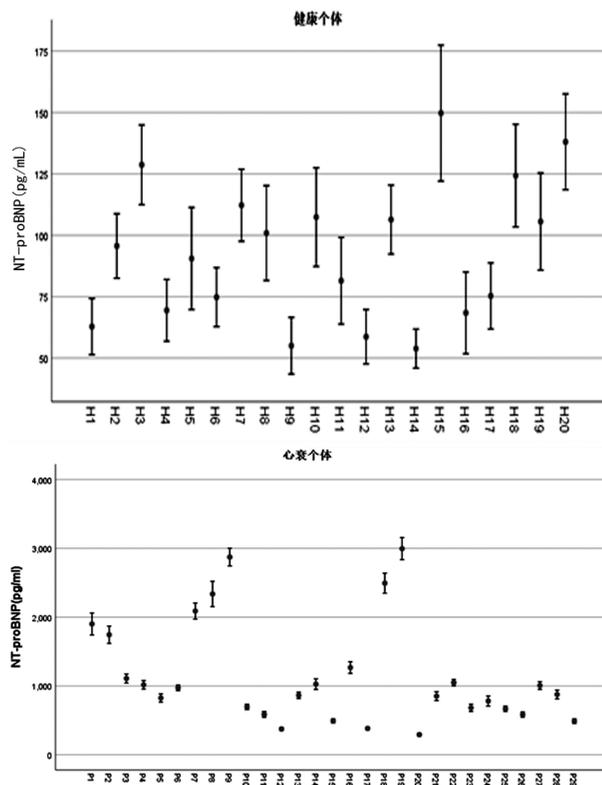


图 1 每个个体 NT-proBNP 误差图

**2.2 健康者标本的 NT-proBNP 生物学变异** 20 例

体检健康者(男女各 10 例)提供的样本来评估短期和长期 NT-proBNP 生物学变异。20 例体检健康者的所有 7 个样品都可以提供。健康个体中,无论是男性还是女性,短期还是长期,所有计算指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。除短期女性个体外,II 均大于 1,短期男性个体大于 1.50。见表 1。

表 1 20 例健康个体 NT-proBNP 生物学变异(%)

项目	$CV_A$	$CV_I$	$CV_G$	RCV	II
短期					
总	6.86	32.55	27.94	92.21	1.19
男	6.68	33.90	22.60	95.76	1.53
女	7.02	31.24	33.67	88.76	0.95
长期					
总	6.76	30.91	25.52	87.69	1.24
男	7.18	27.26	22.16	78.14	1.27
女	6.38	33.57	28.67	94.71	1.19

**2.3 患者样本的生物学差异** 29 例慢性稳定性心力衰竭患者(15 例男性和 14 例女性)提供的样本来评估的短期和长期的 NT-proBNP 生物学变异。其中有 27 例能提供全部 7 个样本,1 例少提供 1 个短期样本,另一例长期样本少提供 1 个,但所有结果均保留其中。慢性稳定性心力衰竭患者中,无论是男性还是女性,短期还是长期,所有计算指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。各组  $II<0.60$ , $CV_I$  整体小于健康组( $P<0.05$ ), $CV_G$  整体大于健康组( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 29 例慢性稳定性心力衰竭患者 NT-proBNP 生物学变异(%)

项目	$CV_A$	$CV_I$	$CV_G$	RCV	II
短期					
总	4.36	12.96	66.22	37.89	0.21
男	4.80	14.71	76.39	42.88	0.20
女	4.00	11.54	56.71	33.86	0.22
长期					
总	4.60	13.41	65.51	39.29	0.22
男	5.86	12.40	75.20	38.01	0.18
女	4.52	13.61	57.22	39.76	0.25

### 3 讨论

心力衰竭是心血管疾病的主要死亡原因之一,因此,早期的诊断健康和治理显得尤为重要,需要灵敏度和特异度更强的生物学指标来检测疾病的变化。利钠肽前体(proBNP)主要由心室分泌,含有 108 个氨基酸,裂解为有生物活性的 BNP(77-108)和无生物活性的 NT-proBNP(1-76)氨基末端碎片。依据 NY-HA 分类的患者,其 BNP 和 NT-proBNP 水平可反映

心脏损害的严重程度。2017 年美国心力衰竭管理指南中指出,BNP 和 NT-proBNP 不仅可用于诊断和排除心力衰竭,有极高的阴性预期值,同时可用于预后判断及危险分层<sup>[7]</sup>。本研究选择 NT-proBNP 进行检测,慢性稳定性心力衰竭患者的 NT-proBNP 整体水平平均比健康人群高,可能是因为这类患者,即使是病情稳定,心脏功能仍然受到损害。

检测结果的变异可能来自分析前、分析中和个体内生物学变异。本研究中近似认为分析前变异为最小值,可忽略不计。 $CV_A$  是实验的分析变异。有两种方法进行研究。一是在同一分析批中重复测定样本两次,另一种是使用室内质控的分析变异。前者的优点在于消除了批间分析变异,且确保分析变异的基质,缺点在于成本增高,且会受到研究对象和样本数量的限制;后者的优点在于减少成本,缺点是由于质控样本和患者水平的不同,且存在基质效应,室内质控样本的精密性与患者的精密性会有差异<sup>[8]</sup>,故本研究使用的是前一种分析方式。本研究结果中所有的  $CV_A<0.50$ , $CV_I$ ,说明罗氏电化学发光法测定的结果分析变异小,计算的 RCV 对连续结果的监测是可靠的。若  $CV_A>0.50$ , $CV_I$ ,则会导致 RCV 的假阳性结果,使临床对检验结果的判读造成影响<sup>[9]</sup>。

个体内生物学变异是围绕在机体内环境平衡点附近的随机波动,个体间生物学变异是指个体间内环境平衡点的差异。参考区间往往反映的是个体间的变异,但很多项目的  $CV_I<CV_G$ <sup>[10]</sup>,检验结果又大多用于监测,常常出现同一个体在不同时期的检验结果处于参考区间内,但两次结果却超出了  $CV_I$ ,因此单纯使用参考区间来判断疾病的发生和治理效果比对是有缺陷的,实验室工作人员必须考虑生物学变异对结果解释带来的影响<sup>[11]</sup>。RCV 是两次不同时间的样本检测结果合计的随机变异,可用于监测两次结果是否有显著变化,以改变临床医生靠经验判断两次结果是否为病理性变化的现状。选择 Z 分数时,一般选择 95.00% 或者 99.00% 的水平概率,分别代表两次结果差异有显著性和高度显著性,对应 Z 分数分别为 1.96 和 2.58。本研究选择  $Z=1.96$ 。II 能评估基于人群制定的参考区间的适用性。当  $II<0.60$ ,提示使用参考区间并不适合,只有当  $II>1.40$  时,才适合用参考区间来判断检测结果<sup>[12]</sup>。结合 RCV 与 II 可更为准确地指导临床医生的判断。研究表明监测住院患者时,健康人群的生物学变异并不一定适用。在疾病状态下,患者的生物学变异与健康人群是不同的<sup>[13]</sup>,若使用健康人群的生物学变异,可能出现对疾病状态的错误评估。不同的疾病在短期和长期可能存在不同的生物学变异,故本研究参考 SCHINDLER 等<sup>[6]</sup>的研究,选择了短期和长期的标本进行生物学变异的统计。

研究结果中男性组和女性组的长期结果和短期

结果差异无统计学意义。健康人群和慢性稳定性心力衰竭患者相比,健康人群  $CV_I$  高于慢性稳定性心力衰竭患者,而  $CV_G$  却明显低于慢性稳定性心力衰竭患者,这可能与慢性稳定性心力衰竭患者 NT-proBNP 项目的基数大有关。这一结果直接导致 RCV 和 II 的计算差异更为显著;健康个体的 RCV 均大于 70.00%,II 几乎都大于 1,而慢性稳定性心力衰竭患者的 RCV 在 38.00%左右,II 全部小于 0.60。这与 SCHOU 等<sup>[14]</sup>的研究基本一致,说明健康人群使用 NT-proBNP 的参考区间是有一定意义的,而慢性稳定性心力衰竭患者并不适用,这时需要使用 RCV 来进行疾病的判断。根据本研究的实验结果,不论短期还是长期,慢性稳定性心力衰竭患者两次结果  $RCV > 38.00\%$  可认为是病理改变的。理论上,如果医生觉得这些变化认为是有意义的,就可以避免 1 类错误,但是 2 类错误的风险仍然存在。因此,为了避免 2 类错误,一般认为 1.50 倍 RCV,即本实验中的 NT-proBNP 的 RCV 达到 57.00%具有疾病判断意义<sup>[15]</sup>。

本研究中,发现大部分健康人群  $CV_I > CV_G$ ,该结果与部分国外的生物学研究数据<sup>[6]</sup>一致,却与常规项目的情况有异。NT-proBNP 生物学研究较少,且  $CV_I$  与  $CV_G$  独立计算,理论上大于、小于或等于都有可能,且不论何种情况,该结果不影响本研究的分析。另外,这可能是本身健康人群 NT-proBNP 值比较小,对最终结果造成了一定的误差,也有可能和健康人群数量不够有关,具体有待研究。

本研究存在一定的局限。由于选择的人群为门诊患者,在分析前的变异控制上,尤其是采血时间上可能存在一定的相关性差的问题,不能完全反映真实水平。另外,由于纳入条件较为苛刻,标本数量要求较多,纳入研究的患者数量较少,因此,需谨慎解释和使用这些结果。

#### 4 结 论

健康人群以及慢性稳定性心力衰竭患者的 NT-proBNP 生物学变异及其相关计算指标的短期和长期,男性和女性之间差异无统计学意义。健康人群的短期和长期  $CV_I$  分别是 32.55%和 30.91%,慢性稳定性心力衰竭患者的短期和长期  $CV_I$  分别是 12.96%和 13.41%。在慢性稳定性心力衰竭患者中,NT-proBNP 与健康人群的生物学变异是存在较大差异的,临床在评估该种疾病两次检测结果是否有显著性病理改变时,更适合应用生物学变异计算的 RCV,即 57%来进行,而非参考区间。

#### 参考文献

[1] 刘连义,史光华,崔雯,等.生物学变异确定的要求在全血

细胞分析仪质量管理中的应用[J].现代检验医学杂志,2017,32(4):152-156.

- [2] 曾玉萍,杨培,郭雪,等.基于个体内生物学变异评估同一标本系列复测值差异的方法[J].现代检验医学杂志,2018,33(5):103-111.
- [3] 陈政君,张晨,宋斌斌,等.常规生化检验项目生物学变异的研究[J].中华检验医学杂志,2012,35(10):926-931.
- [4] 王朔.临床常用免疫项目生物学变异的研究[D].沈阳:中国医科大学,2013.
- [5] 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].中国实用乡村医生杂志,2014,42(24):3-10.
- [6] SCHINDLER E I, SZYMANSKI J J, HOCK K G, et al. Short-and long-term biologic variability of galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with stable heart failure and healthy adults[J]. Clin Chem, 2016, 62(2): 360-366.
- [7] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America[J]. J Card Fail, 2017, 23(8): 628-651.
- [8] 杨雪,王治国.临床检验项目的生物学变异[J].现代检验医学杂志,2012,27(2):4-6.
- [9] 陈红燕,裘海文.检验结果参考变化值建立的探讨[J].检验医学,2015,30(5):529-532.
- [10] 陈文祥,申子瑜,杨振华.临床检验分析质量指标的设定[J].继续医学教育,2007,21(26):38-40.
- [11] 曾蓉,王薇,王治国.生物学变异数据在临床检验中的应用[J].国际检验医学杂志,2012,33(1):116-118.
- [12] 李薇,黄春梅,吴卫,等.糖化血红蛋白浓度的短期生物学变异[J].协和医学杂志,2014,5(3):270-272.
- [13] FAHIM M, HAYEN A D, HORVATH A R, et al. Biological variation of high sensitivity cardiac troponin-T in stable dialysis patients; implications for clinical practice [J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(5): 715-722.
- [14] SCHOU M, GUSTAFSSON F, NIELSEN P H, et al. Unexplained week-to-week variation in BNP and NT-proBNP is low in chronic heart failure patients during steady state[J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(1): 68-74.
- [15] IGLESIAS N, PETERSEN P H, RICOS C. Reference change values and power functions[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(4): 415-422.

(收稿日期:2019-05-28 修回日期:2019-09-06)