

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.36.021

## 心房颤动对 NT-proBNP 诊断急性心力衰竭的影响

段芹<sup>1,2</sup>, 张冬颖<sup>3△</sup>

(1. 重庆医科大学附属第一医院第一分院心内科 400015; 2. 重庆市干部保健研究所 400015; 3. 重庆医科大学附属第一医院心内科 400016)

**摘要:**目的 分析心房颤动(AF)对氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)用于诊断急性心力衰竭(AHF)的影响。方法 收集因急性呼吸困难住院疑诊 AHF 并于入院 24 h 内行 NT-proBNP 检测和心电图检查的患者 457 例,根据是否确诊 AHF 及入院心电图是否合并 AF 分组,AHF 合并 AF(AHF+AF)组 65 例;AHF 不合并 AF(AHF+non AF)组 50 例;非 AHF 合并 AF(non AHF+AF)组 63 例;非 AHF 不合并 AF(non AHF+non AF)组 10 例。用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 NT-proBNP 诊断 AHF 的价值。结果 457 患者中,确诊 AHF 者 194 例(42.5%),AF 者 140 例(30.6%)。AF 组 NT-proBNP 水平显著高于 non AF 组(4 482.0 pg/mL vs. 1 302.0 pg/mL,  $P < 0.01$ ),AHF+AF 组与 AHF+non AF 组 NT-proBNP 水平差异无统计学意义(6 580.0 pg/mL vs. 6 769.0 pg/mL,  $P > 0.05$ ),non AHF+AF 组 NT-proBNP 水平较 non AHF+non AF 组显著升高(2 892.0 pg/mL vs. 403.3 pg/mL,  $P < 0.01$ )。AF 组与 Non AF 组 NT-proBNP 诊断 AHF 的曲线下面积分别为 0.759(95%CI: 0.677~0.841,  $P < 0.01$ ),0.931(95%CI: 0.903~0.985,  $P < 0.01$ )。结论 NT-proBNP 水平在非急性心力衰竭的房颤者中显著升高,可能影响其在 AHF 中的诊断价值,临床应用时,为更好地解读 NT-proBNP 结果,需注意患者是否为房颤心律。

**关键词:**氨基末端脑钠肽前体;心房颤动;急性心力衰竭;ROC 曲线

中图分类号:

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)36-4917-03

## Influence of atrial fibrillation on NT-proBNP for diagnosing acute heart failure

Duan Qin<sup>1,2</sup>, Zhang Dongying<sup>1△</sup>

(1. Department of Cardiology, First Branch Hospital, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China; 2. Chongqing Cadres Health Care Research Institute, Chongqing 400015, China; 3. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** Objective To analyze the influence of atrial fibrillation(AF) on N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP) for the assist diagnosis of acute heart failure(AHF). **Methods** Totally 457 inpatients with suspected AHF due to acute dyspnea and conducting blood NT-proBNP detection and electrocardiogram(ECG) within 24 h of admission were collected and divided into groups according to whether AHF was diagnosed and complicated with AF identified by ECG on admission, that was AHF+AF group, AHF+non AF group, non AHF+AF group, non AHF+non AF group. The receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to evaluate the value of NT-proBNP for diagnosing AHF. **Results** Among 457 cases, 194 cases (42.5%) were diagnosed as AHF and 140 cases (30.6%) as AF. The NT-proBNP level in the AF group was significantly higher than that in the non AF group (4 482.0 pg/mL vs. 1 302.0 pg/mL,  $P < 0.01$ ). The NT-proBNP level had no statistical difference between the AHF+AF group and the AHF+non AF group (6 580.0 pg/mL vs. 6 769.0 pg/mL,  $P > 0.05$ ). The NT-proBNP level in the non AHF+AF group was significantly increased compared with the non AHF+non AF group (2 892.0 pg/mL vs. 403.3 pg/mL,  $P < 0.01$ ). The area under the curve(AUC) of NT-proBNP for diagnosing AHF in the AF group and the non AF group was 0.759(95%CI: 0.677-0.841,  $P < 0.01$ ) and 0.931(95%CI: 0.903-0.985,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** The NT-proBNP level in AF patients without AHF is significantly increased, which might affect the value of NT-proBNP in the diagnosis of AHF. In the clinical application, whether the patient has AF cardiac rhythm should be paid attention to for better interpreting the detection result of NT-proBNP.

**Key words:** N-terminal pro-brain natriuretic peptide; atrial fibrillation; acute heart failure; ROC curve

氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)属于钠尿肽家族成员,主要由心室肌细胞感受室壁压力的增加而释放。作为一种心脏标志物,其在心力衰竭时明显升高,并与心力衰竭的严重程度呈正相关,因此,已在全世界范围内被广泛用于协助诊断急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)<sup>[1-3]</sup>。心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床常见的心血管疾病,且常合并心力衰竭出现。研究表明,AF也可引起 NT-proBNP 升高<sup>[4-6]</sup>,提示 AF 可能影响 NT-proBNP 在心力衰竭中的诊断价值。本研究拟以可能存在 AHF 的患者为研究对象,分析 AF 存在与否对 NT-proBNP 用于协助诊断 AHF 的影响。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 研究纳入 2010 年 10 月 1 日至 2011 年 6 月

30 日期间因急性呼吸困难就诊被疑诊 AHF 在重庆医科大学附属第一医院住院的 457 例患者,患者均于入院 24 h 内检测 NT-pro BNP 和行心电图检查。急性呼吸困难的纳入患者至少满足下列指标之一<sup>[7]</sup>:呼吸频率每分钟大于或等于 25 次;动脉血氧分压小于或等于 70 mm Hg;非吸氧情况下外周血氧饱和度小于或等于 92%;动脉血二氧化碳分压大于或等于 45 mm Hg 合并 pH ≤ 7.35。排除标准包括:年龄小于或等于 21 岁,严重肾功能损伤(血清肌酐大于 2.5 mg/dL),急性冠状动脉综合征,胸部创伤,合并肿瘤、脑卒中、自身免疫性疾病、慢性肝脏损伤、败血症和非心源性休克者。AHF 诊断由 2 位资深心内科专家根据症状、体征和相关临床资料确诊,对于诊断不明确或诊断有分歧的患者,用 Framingham 充血性心力衰竭诊断标准进行矫正,将所有患者分为 AHF 和非 AHF(non

AHF)两类,再根据房颤心电图诊断标准判断入院心电图为 AF 或 non AF 分类,最终将患者分为 4 组:(1)AHF 合并 AF (AHF+AF)组 65 例;(2)AHF 不合并 AF(AHF+non AF)组 50 例;(3)非 AHF 合并 AF(non AHF+AF)组 63 例;(4)非 AHF 不合并 AF(non AHF+non AF)组 10 例。

**1.2 资料收集** 记录每个患者的临床资料,包括年龄、性别等基本特征,患者入院时的症状和体征(包括纽约心脏协会心功能 NYHA 分级),体格检查、药物使用史、心电图、超声心动图、常规血清学检查和 NT-proBNP 检测、治疗信息记录(包括临床医师诊断、用药等治疗记录、病情变化及出院诊断)。457 例患者年龄(66.7±14.8)岁,男 216 例,女 231 例,共确诊 AHF 者 194 例(42.5%),non AHF 者 263 例(57.5%),AF 者 140 例(30.6%),non AF 者 317 例(69.4%)。

**1.3 NT-proBNP 检测** 所有 NT-proBNP 检测均在入院后 24 h 内完成,血清采用依地酸二钠的抗凝管收集,采用德国罗氏公司 Cobas E411 全自动电化学发光免疫分析仪进行检测。NT-proBNP 浓度的参考范围为 5~35 000 pg/mL,检测的变异系数在 64 pg/mL 时为 5.7%。

**1.4 统计学处理** 所有数据分析都采用 SPSS19.0 软件完成。连续型变量中满足正态分布的资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,不满足正态分布的用中位数±四分位间距表示,分类变量用构成比表示。连续型变量满足正态分布者两组间比较采用独立样本的 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,不满足者两组间比较采用 Mann-Whitney 检验,多组水平比较采用 Kruskal-Wallis 检验;分类变量各组间的比较用  $\chi^2$  检验。NT-proBNP 对 AF 组与 non AF 组诊断 AHF 的价值用受试者工作特征曲线(receiver operation characteristics, ROC)来评价,诊断最佳截断点为灵敏度与特异度之和最大的点。

**2 结果**

**2.1 合并 AF 的 AHF/non AHF 者 NT-proBNP 水平比较** 所有疑诊 AHF 的住院患者,AF 者 NT-proBNP 中位数水平显著高于 non AF 者[4 482.0pg/mL,(四分位间距 2 580.7~17 243.4 pg/mL) vs. 1 302.0 pg/mL(四分位间距 241.6~5 266.7 pg/mL),*P*<0.01]。AHF 者较 non AHF 者更多合并 AF(46.9% vs. 18.6%,*P*<0.01)。AHF+AF 组的 NT-proBNP 中位数水平为 6 580.0 pg/mL(四分位间距 1 832.0~12 650.0 pg/mL),AHF+non AF 组的 NT-proBNP 中位数水平为 6 769.0 pg/mL(四分位间距 4 441.0~12 483.0 pg/mL),二者差异无统计学意义(*P*>0.05);non AHF+AF 组的 NT-proBNP 中位数水平为 2 892.0 pg/mL(四分位间距 971.2~4 837.0 pg/mL),non AHF+non AF 组的 NT-proBNP 中位数水平为 403.3 pg/mL(四分位间距 132.0~1 714.0 pg/mL),前者较后者显著升高(*P*<0.01)。

**2.2 AHF/non AHF 合并 AF/non AF 者的超声心动图检测** 共收集到 254 例(55%)患者的超声心动图资料,其中 AF 者 98 例(AHF+AF 者 65 例,non AHF+AF 者 33 例),non AF 者 156 例(AHF+non AF 者 50 例,non AHF+non AF 者 106 例),AF 者左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)显著低于 non AF 者(51.8%±10.4% vs. 55.8%±12.1%,*P*<0.05)。各组患者超声心动图检测结果见表 1,由此可知,AF 者与 non AF 者中 LVEF 的差异主要体现在 non AHF 患者中,non AHF+AF 者的 LVEF 较 non AHF+non AF 者显著降低(54.4%±8.5% vs. 60.7%±8.6%)。而对于 AHF 患者,AHF+AF 者较 AHF+non AF 者具有较高的 LVEF(50.6%±11.1% vs. 45.5%±11.6%,*P*<0.05)。此外,AHF 患者 LVEF 与 NT-proBNP 呈负相关关系(*r*=-0.375,*P*<0.01),见图 1。

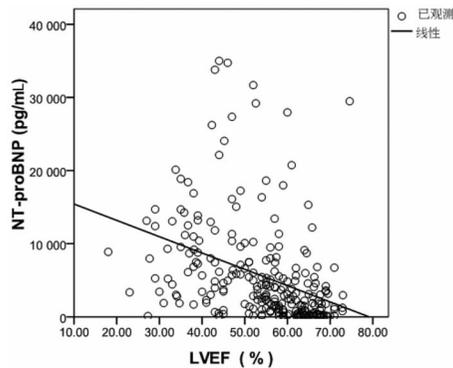


图 1 AHF 患者 LVEF 与 NT-proBNP 的相关关系

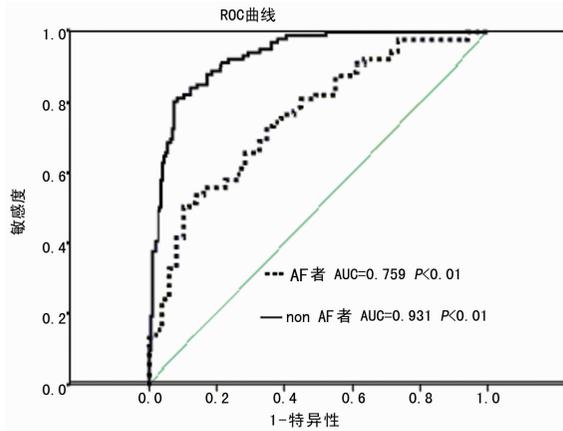


图 2 AF/non AF 患者中 NT-proBNP 用于诊断 AHF 的 ROC 曲线

表 1 各组患者超声心动图检测结果的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	心率(bpm)	LA(mm)	LVDD(mm)	LVDS(mm)	LVEF(%)
AHF+AF	65	96.9±29.2	43.8±10.9 <sup>c</sup>	55.0±9.5 <sup>c</sup>	40.7±9.6 <sup>c</sup>	50.6±11.1 <sup>c</sup>
AHF+non AF	50	92.7±22.8	39.7±7.1	62.2±11.5	47.5±12.1	45.5±11.6
non AHF+AF	33	96.0±23.3	37.1±13.6	53.6±8.7 <sup>c</sup>	37.6±8.9 <sup>c</sup>	54.4±8.5 <sup>c</sup>
non AHF+non AF	106	96.0±22.1	33.2±7.5	49.4±8.6	33.6±8.7	60.7±8.6

LA:左心房;LVDD:左心室舒张末期直径;LVDS:左心室收缩末期直径;LVEF:左心室射血分数;<sup>c</sup>:*P*<0.05,与 AHF+non AF 组比较;<sup>e</sup>:*P*<0.05,与 non AHF+non AF 组比较。

**2.3 NT-proBNP 对 AF 与 non AF 者诊断 AHF 的价值** NT-proBNP 对所有疑诊 AHF 的 AF 与 non AF 患者诊断 AHF 的 ROC 曲线见图 2。AF 组与 non AF 组 NT-proBNP 诊断 AHF 的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)分别为

0.759(95%CI:0.677~0.841,*P*<0.01)和 0.931(95%CI:0.903~0.985,*P*<0.01),NT-proBNP 对 AHF 的诊断价值在 AF 组中较在 non AF 组中欠佳(*P*<0.05)。AF 患者中 NT-proBNP 诊断 AHF 最佳截断值为 3 700 pg/mL,灵敏度 74%,

特异度 65%；non AF 者中 NT-proBNP 诊断 AHF 最佳截断值为 1 900 pg/mL，灵敏度 91%，特异度 79%。

### 3 讨论

心力衰竭与心房颤动具有相同的疾病基础，二者相互依存，相互影响<sup>[8]</sup>。已有研究显示，心力衰竭患者未来发生 AF 的风险为其他患者的 4.5~4.9 倍，AF 者发展为心力衰竭的风险是 non AF 者的 3 倍，心力衰竭合并 AF 者占总心力衰竭人群的 10%~50%，且随心力衰竭程度加重，AF 发病率增加<sup>[9]</sup>。NT-proBNP 升高是心力衰竭诊断最强的独立预测因素<sup>[10]</sup>，其已被广泛用于协助心力衰竭的判断，但尚有多种因素可引起 NT-proBNP 升高<sup>[11]</sup>，AF 是其中之一。研究表明，AF 可引起无结构心脏病患者 BNP、NT-proBNP 水平升高<sup>[12-13]</sup>；无急性心力衰竭/无症状性心力衰竭患者中，AF 患者较 non AF 患者具有较高的 NT-proBNP 水平<sup>[14-16]</sup>。AF 是否影响 NT-proBNP 在 AHF 中的应用受到关注且尚存争议。

本研究中，对所有因急性呼吸困难住院疑诊 AHF 的患者 NT-proBNP 进行检测，AF 者 NT-proBNP 水平显著高于 non AF 者，同样支持 AF 可引起 NT-proBNP 升高；但本研究中这一差异主要源自非急性心力衰竭患者合并/不合并 AF 的差异，在 AHF 患者中，AF 患者较 non AF 患者 NT-proBNP 水平偏高，但差异不显著。该结果与 Eckstein 等<sup>[14]</sup>报道一致，即并未发现 AF 与 AHF 患者 NT-proBNP 水平的升高有关。原因可能是心力衰竭是 NT-proBNP 升高最强的独立危险因素<sup>[15,17]</sup>，心力衰竭较 AF 可引起更显著的 NT-proBNP 升高；另外，AF 可影响心力衰竭患者的心室充盈，AHF+AF 患者较 AHF+non AF 患者具有较高的 LVEF，从而部分掩盖了房颤诱导的 NT-proBNP 分泌增加。然而，也有报道显示 AHF 患者中，AF 患者 NT-proBNP 水平明显低于<sup>[15]</sup>/高于<sup>[16]</sup>窦性心律失常患者，造成结果差异的原因可能与研究对象的差异有关。

本研究中，AF 与 non AF 患者 NT-proBNP 诊断 AHF 的 ROC 曲线下面积均大于 0.75，non AF 患者曲线下面积较 AF 患者显著升高，AF 患者 NT-proBNP 诊断 AHF 的最佳截断值较 non AF 患者显著升高，提示 NT-proBNP 对 AF 和 non AF 患者都是用于协助 AHF 诊断的很好指标，且在 non AF 者中更优，但 AF 者较 non AF 者可能需要更高 NT-proBNP 诊断截断值，原因可能与 AF 引起非急性心力衰竭者 NT-proBNP 显著升高有关，提示临床工作中为更好地解读 NT-proBNP 结果，需注意患者是否为 AF 心律。

本研究尚有不足之处：总体样本不够大，AF 和 AHF 患者在总体中所占比例偏小，所得结果 AF 对 NT-proBNP 诊断 AHF 的影响可能不能反映其全貌；另外，本研究为单中心研究，对研究结果的推广造成一定限制。因此，有可能需要进行更大规模的、多中心的研究来进一步评估和分析。

### 参考文献：

[1] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8): 803-869.

[2] Weitraub NL, Collins SP, Pang PS, et al. Acute heart failure syndrome: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the American Heart As-

sociation[J]. Circulation, 2010, 122(19): 1975-1996.

[3] 中华医学会心血管分会, 中华心血管病杂志编委会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病学杂志, 2010, 38(3): 195-208.

[4] Mollmann H, Weber M, Elsasser A, et al. NT-proBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation[J]. Circ J, 2008, 72(6): 921-925.

[5] Daeicek V, Theodorovich N, Bar-Chaim S, et al. Sinus rhythm restoration after atrial fibrillation: the clinical value of N-terminal pro-BNP measurements[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2008, 31(8): 955-960.

[6] 钟森, 史若飞. 心房颤动患者血清 BNP、hsCRP、CK-MB 的变化及意义[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(8): 710-713.

[7] Patrick R, Sophie B, Yannick L, et al. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis[J]. Crit Care, 2006, 10(3): R82.

[8] Pedram KP, Gavin GO, Bodh IB. Atrial fibrillation and heart failure in the elderly[J]. Heart Fail Rev, 2012, 17(4): 597-613.

[9] Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2002, 106(24): 3068-3072.

[10] Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(8): 948-954.

[11] Rehman SU, Januzzi JL. Natriuretic peptide testing in clinical medicine[J]. Cardiol Revi, 2008, 16(5): 240-249.

[12] Ellinor PT, Low AF, Patton KK, et al. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(1): 82-86.

[13] Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine[J]. Heart, 2006, 92(6): 843-849.

[14] Eckstein J, Potocki M, Murray K, et al. Direct comparison of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of patients with atrial fibrillation and dyspnoea heart [J]. Heart, 2012, 98(20): 1518-1522.

[15] Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study[J]. Am Heart J, 2007, 153(1): 90-97.

[16] Jug B, Sebstjen M, Sabovic M, et al. Atrial ibrillation is an independent determinant of increased NT-proBNP levels in outpatients with signs and symptoms of heart failure [J]. Wien Klin Wochenschr, 2009, 121(22): 700-706.

[17] Pu DR, Chiong JR, Zhou QC. Clinical applications of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in heart failure and other cardiovascular diseases[J]. Heart Failure Rev, 2010, 15(4): 293-304.