

脑钠肽在急诊科中的应用

潘云东

(广西南宁市第一人民医院急诊科,南宁市 30022)

【摘要】 脑钠肽是利钠肽类家族中主要由心室分泌的一种肽类激素,能降低交感神经系统的兴奋性而减轻心脏后负荷,拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统而产生的排钠、利尿作用,以及扩张冠状动脉,减缓或逆转心肌重构,改善心功能等作用,既可作为某些心血管疾病的生物标志物,又可作为新型药物起治疗作用,在临床中有广阔的应用前景。

【关键词】 脑钠肽;心功能;生物标志物;新型药物

【中图分类号】 R 54 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-7768(2014)03-0363-04

脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)又称B型利钠肽,首次由日本学者Sudoh等^[1]于1988年在猪的脑组织中成功提取。随后的研究表明,人的心脏中BNP含量明显高于脑组织,而心房组织中BNP含量明显高于心室,但循环中的BNP则主要由心室分泌。BNP可抑制交感神经兴奋性,舒张血管平滑肌、降低外周阻力,从而降低血压和减轻心脏后负荷;能拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统的收缩血管作用,增加肾脏血流量,抑制内髓集合管、近曲小管对钠的重吸收,产生排钠、利尿作用;其扩张冠状动脉,增加冠状动脉血流的作用,被称为“内源性硝酸酯”;其可以抑制血管平滑肌、纤维母细胞及系膜细胞增生,促进心肌细胞对脂肪的利用,拮抗心肌纤维化、延缓或逆转心肌重构,改善心功能^[2,3],其临床应用价值已得到国内外学者的广泛认可。目前已用于相关疾病的诊断和治疗,如心力衰竭的诊断、呼吸困难病因的鉴别、急性心肌梗死面积大小的判断、左心室功能的预测等。本文就BNP在急诊科中的应用作一综述。

1 BNP的生物学特性

BNP作为一种肽类激素,与心房钠尿肽(Atrial natriuretic peptide, ANP)相似,是一个由17个氨基酸通过2个胱氨酸残基二硫键连接而成的环状结构,这是其发挥生物学特性的键。人类的BNP基因片段位于1号染色体短臂远端,基因全长1922 bp,包括3个外显子和2个内含子,与上游的心房肽基因相串连^[2]。人类BNP基因首先编码出含有134个氨基酸残基的BNP前体原,通过切去N端含26个氨基酸的信号肽后,成为含108个氨基酸残基的BNP前体(pro-BNP),之后由内肽酶切成为具有生物活性的含32个氨基残基的pro-BNP C端片段(BNP-32)及含76个氨基残基的N端片段(NT-proBNP)。

BNP广泛分布于心、脑、垂体、肺、脊髓等组织,在心脏中含量最高。心脏中的BNP主要存在于心房组织,而

以右心房含量最多,虽然BNP主要由心室合成,但在心室的储存量很少,心室的BNP含量不到心房的1/20,当心室壁张力升高时才迅速刺激BNP大量合成并分泌入外周血液。血液中的BNP主要有两种形式:分子量较小的BNP-32和分子量较大的pro-BNP。正常人血浆中以pro-BNP作为其主要存在形式,而在心房肌中其主要以BNP-32存在。

BNP通过与其受体结合而发挥生物学作用,其受体包括A、B、C3种,都是位于细胞表面的跨膜糖蛋白,广泛分布于心脏、中枢神经系统、血管内皮、肾脏及肾上腺。A型受体主要存在于大血管,而B型受体主要存在于脑组织,包括ANP-A、ANP-B两个亚型;C型受体主要存在于肾脏和血管。BNP与A型和C型受体结合,在调节血压及心、肾功能方面起重要作用;B型受体与颗粒状鸟苷酸环化酶偶联,与BNP结合后增加胞浆内环鸟苷酸含量而发挥生物效应。BNP主要通过两条途径进行清除:①通过C受体介导将BNP吞饮入胞内后由溶酶体酶降解,而C受体可再循环利用。②通过含锌的中性肽链内切酶降解,此酶在肺部与肾脏中浓度较高,能裂解并打开BNP的环状结构使其灭活。ANP含锌中性肽链内切酶的亲和力较BNP强,但此途径是清除BNP的主要途径。由于C受体对ANP的亲和力高于BNP,故BNP的半衰期(20 min)长于ANP(约3 min)。此外,肾脏在清除BNP中也有一定作用。

2 BNP在急诊科中的应用

2.1 BNP与急性充血性心力衰竭 急性心力衰竭是急诊科最常见的危重急症之一,BNP可用于心力衰竭的诊断及心功能评价。心力衰竭作为各种心血管疾病的严重阶段,60%~70%的心力衰竭由心肌缺血引起^[4],随着人口老龄化及临床对急性心肌梗死早期的有效干预可以让更多冠心病患者存活,心力衰竭的患病率日益增高。通过其他临床方法检查诊断中、重度心力衰竭相对容易,而对于轻度心力衰竭的诊断较困难。近年的研究

已证实,心力衰竭时,无论有无症状,血浆 BNP 水平明显升高且与心力衰竭的严重程度密切相关。由于 BNP 的合成、分泌受心室前负荷和室壁张力的影响,因此,血浆 BNP 水平可以直接反映心室的功能,故可成为发现早期心衰、隐性心衰的有效手段。有研究表明,仅凭医师的临床经验判断心力衰竭的敏感度和特异度分别为 49%、96%;而根据的血浆 BNP 浓度判断心力衰竭的敏感度和特异度分别为 90%、73%;二者结合判断心力衰竭的准确率由 74% 升高至 81%^[5]。除收缩性心力衰竭外,BNP 对诊断舒张性心力衰竭也有较高的临床价值,Lubien 等^[6]的研究表明,血浆 BNP 浓度在 62 ng/L 时,其诊断心室舒张功能障碍的敏感度和特异度分别为 85%、83%,准确率为 84%。但应注意的是,以舒张功能障碍为主的心血管疾病如主动脉瓣狭窄、缩窄性心包炎和肥厚型心肌病,血浆 BNP 同样会升高,须结合其他检查结果综合分析。此外,BNP 水平越高,预后越差,生存期越短,说明 BNP 可作为处于任何阶段的心力衰竭患者的一个独立、有效的评价预后的指标^[7]。随着 BNP 快速诊断方法的出现和特异度、敏感度不断提高,临床检测 BNP 水平将日益普及,可有利于急诊科医生对急诊患者进行心力衰竭的诊断、评价疗效和预后。

BNP 本身所具有的排钠利尿和舒张血管特性使其成为治疗心力衰竭的新型药物。国内的静脉用制剂:冻干重组人 BNP(商品名为新活素,0.5 mg/支),已于 2005 年上市,与传统治疗心力衰竭的药物如正性肌力药、硝酸酯类等比较有明显优势,具有起效快(给药 2~15 min 内起效),可用于危急重症患者的抢救;此药作用全面、均衡,且安全性高,在正确的剂量范围内一般不会出现明显低血压^[8,9]。

2.2 BNP 在急诊鉴别呼吸困难病因中的作用 呼吸困难是急诊患者的常见症状,呼吸困难既是充血性心力衰竭的主要症状,又是某些肺部疾病及其他一些疾病的主要临床表现,尤其是老年患者,慢性呼吸道疾病和心脏病往往同时并存,当患者出现呼吸困难时难以准确区分其病因是肺源性还是心源性,这是当今急诊科医生面临的最为棘手的难题之一^[10]。阻塞性肺部疾病与舒张性心力衰竭引起的呼吸困难也不易区分。不能对病因作出准确判断将影响医生制定诊疗方案的正确性,造成误诊误治甚至危及患者生命。通过相关的检查如 X 线、超声心动图等可能会获取一定的鉴别诊断资料,但对于隐性心衰、舒张性心力衰竭等敏感性差的疾病,较难根据 X 线和超声心动图等检查结果作出相应判断。有研究表明,BNP 可作为心功能变化的一个监测指标,而在非心源性呼吸困难患者中 BNP 一般不升高,快速检测 BNP

将对呼吸困难的病因鉴别有重要参考价值^[11,12]。心力衰竭患者血浆 BNP 水平明显升高,而单纯气道阻塞者 BNP 正常;原发性肺动脉高压患者 BNP 水平可升高,而单纯阻塞性肺疾病引起的继发性肺动脉高压者 BNP 一般不升高,如出现升高常说明伴随了左室功能不全。因此,当遇到呼吸困难的患者不易于鉴别病因时,测定血浆 BNP 水平将大大提高诊断准确率。

2.3 BNP 在预测急性心肌梗死面积及左心室功能中的作用 急性心肌梗死早期,血浆 BNP 水平升高可能是一种即刻代偿反应,并且其升高水平可反映梗死面积及预测梗死可能发展的程度。急性心肌梗死发病数小时内,血浆 BNP 水平迅速升高,与泵功能和心脏指数呈负相关;急性心肌梗死患者起病 16 h 内,血浆 BNP 水平较正常人升高约 60 倍;急性广泛前壁心肌梗死并发心力衰竭、肌酸激酶同工酶明显增高、形成室壁瘤者在第 5 天 BNP 可再次升高,形成双峰型 BNP 增高^[13]。急性心肌梗死发病后血浆 BNP 水平迅速上升,于 21 h 达高峰,而 BNP 升高的程度与血清肌酸磷酸激酶峰值及心肌梗死面积呈显著正相关^[14]。与心肌坏死标记物如肌红蛋白、肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白等不同,BNP 主要反映心脏的代偿功能,是评价心功能的血清标记物,但有研究表明,血浆 BNP 水平的检测在急性心肌梗死超急性期比其他一些常用的心肌坏死标记物如肌红蛋白、肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶等具有更高的临床诊断价值^[15]。因此,急诊胸痛患者行 BNP 检测可为急诊科医生在鉴别急性心肌梗死、治疗方案的制定及预后评估方面提供重要参考价值。

2.4 BNP 与心绞痛 心肌缺血患者在左心室未出现明显收缩功能障碍时即可出现舒张功能不全,引起心室舒张末期压力和室壁张力升高,缺血心肌局部收缩受限,周围正常的心肌受牵拉,致使受牵拉的心肌细胞合成和释放 BNP 增多^[16]。有研究表明,冠心病心绞痛患者的心肌细胞由于受到缺氧缺血和心室跨壁压升高等因素刺激,能迅速合成 BNP 并大量分泌入血液,因而 BNP 的血清水平在某种程度上可作为替代介入性检查诊断的参考指标^[17]。血清 BNP 水平与累及冠状动脉支数、缺血心肌范围和冠状动脉病变 Gensini 积分值呈明显正相关^[18]。在左心室扩大早期、收缩功能不全出现之前,冠心病心绞痛患者血浆 BNP 水平已经开始升高,并且与心力衰竭的严重程度呈正相关^[19]。因此,BNP 的水平在一定程度上可作为反映心绞痛患者的心肌缺血严重程度、心绞痛危险分层和心功能分级的参考指标,尤其是对于来到急诊科就诊时心绞痛已缓解的初诊患者,心电图未发现明显缺血改变,此时血清 BNP 水平的检测可能

对诊断有一定的临床意义。

3 BNP 在中枢神经系统急症中的作用

当血容量增加或血压升高时,心室壁压力感受器受到牵拉,产生兴奋冲动,传入脑干和下丘脑,进而刺激下丘脑 AV3V 区的 BNP 神经元释放 BNP。中枢性 BNP 可抑制饮水和摄盐行为,且其分泌入血后可进一步刺激心室肌细胞合成并释放外周性 BNP,从而发挥其排钠利尿作用。某些病理因素如蛛网膜下腔出血(Subarachnoid Hemorrhage, SAH)和急性颅脑外伤(Acute cerebral injury, ACI)等,可导致脑功能受损,尤其是下丘脑及垂体受损时,会出现一系列神经内分泌异常(包括 BNP 分泌异常),从而引起水盐代谢失衡。临床上如不能被正确认识及处理,将加重脑组织继发性损伤,甚至成为患者直接死亡的原因。

3.1 BNP 与 SAH SAH 合并中枢性低钠血症者,脑血管痉挛(Cerebralvasospasm, CVS)发生率显著增高。而较多研究表明,BNP 水平升高是造成 SAH 后多尿、低钠血症的原因,与 CVS 引起的缺血性脑损害密切相关。Sviri 等^[20]的研究证实,有严重 CVS 的 SAH 患者,在发病初至起病后 10 天左右,血浆 BNP 浓度会持续性升高,而无 CVS 的 SAH 患者 BNP 只是短暂升高。可能原因为:①SAH 引起下丘脑损伤,使 BNP 分泌增加;②SAH 发病后内皮素释放增加,内皮素具有强烈的收缩血管作用,导致 CVS 的发生,加重下丘脑缺血性损伤,进一步促使 BNP 合成分泌增加。SAH 早期 BNP 升高,对有症状的 CVS 有预测价值,监测 SAH 患者血浆 BNP 水平的变化可有效预测 CVS 的发生及判断 CVS、缺血性脑损害的严重程度。因此,对急诊 SAH 患者进行血清 BNP 水平检测,可为临床评估病情和选择治疗方案提供重要依据。

3.2 BNP 与 ACI ACI 是急诊科中常见的外科急症,而继发的脑损害往往是影响病情转归的主要因素。ACI 发生后患者血清 ADH 水平升高,是导致脑细胞内水钠潴留和产生颅内高压的重要因素。BNP 与 ADH 存在一个反馈环,即 ADH 刺激 BNP 分泌,而 BNP 可反过来可抑制 ADH 的分泌。研究表明,给予外源性 BNP 可减轻或缓解脑水肿,促进神经功能恢复^[21]。其机制可能为:①静脉给予外源性 BNP 治疗,产生较强的排钠、利尿作用,从而减轻机体水钠潴留,血容量减少,右房压降低,利于颈静脉和颅内静脉窦血液回流,促进脑脊液吸收,缓解颅内高压。②CNS 中穹隆下与脑室周围无血-脑脊液屏障,外源性 BNP 可由此进入中枢神经系统,从而

抑制 ADH 分泌,减轻脑水肿。虽然目前针对脑水肿的治疗方法仍十分有限,但对 ACI 患者来说,给予外源性 BNP 不失为一种新的治疗手段。

4 结 语

BNP 在临床中作为心脑血管病的辅助诊断指标及新型治疗药物的作用正日益引起重视。BNP 的检测方法具有快速、方便、可靠和实用性强等优点,而作为新型药物的重组人 BNP 自进入临床后也初步显示了良好的治疗效果。但应该看到,BNP 作为诊断指标并不具有特异性,某些疾病如肺栓塞、肾功能不全和肝硬化等亦可引起血浆 BNP 水平升高,故应结合其他临床资料进行综合分析。同时,作为新型药物的重组人 BNP 的远期疗效亦有待循证医学证实,相信随着研究的深入,BNP 的生物学及药理学将被进一步阐明,其在急诊中的应用前景也会更加广阔。

参 考 文 献

- [1] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain [J]. *Nature*, 1988, 332 (6159): 78-81.
- [2] Kapoun AM, Liang F, O'Young G, et al. B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor-beta in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation [J]. *Circ Res*, 2004, 94(4):453-61.
- [3] 宋康兴, 卢才义. 脑利钠肽在神经内分泌系统和心肌重构中的作用 [J]. *中国全科医学*, 2009, 12(4):614-616.
- [4] Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(8):4239-4244.
- [5] McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study [J]. *Circulation*, 2002, 106(4):416-422.
- [6] Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings [J]. *Circulation*, 2002, 105(5):595-601.
- [7] 梁孙英, 邓 珍. 血浆脑利钠肽与心力衰竭关系的临床研究 [J]. *临床合理用药*, 2009, 2(12):15-16.
- [8] Yancy CW, Saltzberg MT, Berkowitz RL, et al. Safety and feasibility of using serial infusions of nesiritide for heart fail-

ure in an outpatient setting (from the FUSION I trial) [J]. Am J Cardiol, 2004, 94(5): 595 - 601.

- [9] 谢洪智, 朱文玲. 重组人脑利钠肽和硝酸甘油治疗急性失代偿性心力衰竭疗效和安全性的随机、开放、平行对照的多中心临床研究[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(3): 222 - 225.
- [10] 张海峰, 席修明, 赵 丽. B型钠尿肽对急性呼吸困难病因诊断的临床意义[J]. 中国急救医学, 2008, 28(9): 781 - 784.
- [11] 谢伟国, 江 莲, 侯昕珩, 等. 血浆 B 型钠尿肽测定在诊断老年急性呼吸困难中的应用[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(5): 590 - 591.
- [12] 王冬利. 脑钠素在急诊呼吸困难鉴别诊断中的应用[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(2): 183 - 184.
- [13] Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide [J]. J Clin Invest, 1991, 87(4): 1402 - 1412.
- [14] Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, et al. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size [J]. Cardiology, 1994, 85(5): 334 - 40.
- [15] Siriwardena M, Kleffmann T, Ruygrok P, et al. B-type natriuretic peptide signal peptide circulates in human blood: e-

valuation as a potential biomarker of cardiac ischemia [J]. Circulation, 2010, 122(3): 255 - 64.

- [16] Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, et al. Prognostic value of natriuretic pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes [J]. Am J Cardiol, 2002, 89(4): 463 - 465.
- [17] Nadir MA, Witham MD, Szejewski BR, et al. Meta-analysis of B-type natriuretic peptide's ability to identify stress induced myocardial ischemia [J]. Am J Cardiol, 2011, 107(5): 662 - 667.
- [18] Struthers AD, Davies J. B-type natriuretic peptide: a simple new test to identify coronary artery disease? [J]. QJM, 2005, 98(10): 765 - 769.
- [19] 罗显元, 周学中, 张维君. 冠心病心绞痛患者血清 hs-CRP 和 BNP 检测的临床意义 [J]. 徐州医学院报, 2008, 28(7): 473 - 477.
- [20] Sviri GE, Feinsod M, Soustiel JF. Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Clinical and TCD correlations [J]. Stroke, 2000, 31(1): 118 - 22.
- [21] Zhang W, Li S, Visocchi M, et al. Clinical analysis of hyponatremia in acute craniocerebral injury [J]. J Emerg Med, 2010, 39(2): 151 - 157.

(收稿日期: 2014-03-14 修回日期: 2014-05-10)

(上接第 305 页)

肛周 - 肛管 CA 患者的心理负担较大, 部分患者会产生一种本能的恐惧感, 加上对光动力治疗知识的缺乏而出现急躁或抵触情绪, 治疗时让患者了解 ALT-PDT 治疗的机制和优势, 消除顾虑, 树立战胜疾病的信心, 使其积极配合治疗^[3]。医护人员对待 CA 患者的态度要与其他患者一样, 一视同仁, 不可歧视, 患病后的不良情绪可降低人的免疫功能, 使病毒复制增加, 最终导致 CA 复发^[1], 做好心理护理不仅对提高治愈率减少复发率, 控制病毒传播有很大的帮助, 对患者获得生理、心理的健康也起着重要作用。本组病例在治疗中由于各项护理工作做得严密谨慎, 取得了较好的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] 李江筠. 女性尖锐湿疣患者的门诊治疗与心理护理 [J]. 护理实践与研究, 2010, 7(21): 122 - 123.

- [2] 蔡碧珊, 王晓华, 陈文静, 等. 光动力疗法治疗男性尿道尖锐湿疣的疗效观察及护理 [J]. 岭南皮肤病科杂志, 2009, 16(3): 173 - 175.
- [3] 王 娜, 杨春香, 王 娟, 等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗病肛周 - 肛管尖锐湿疣护理体会 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2009, 11(23): 751 - 752.
- [4] Stefanak Im, Georg S, Them elis CC, et al. In vivo fluorescence kinetics and photodynamic therapy in condylomata acuminata [J]. Sr JDemato, 2003, 149(5): 927 - 976.
- [5] 王秀丽, 徐世正, 张春荣. ALA 光动力疗法联合微波治疗复发性尖锐湿疣疗效观察 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2002, 18(1): 20 - 21.
- [6] 秦群霞, 张小棉, 辛芳琴. 对住院皮肤病患者的心理状态分析及护理 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2002, 16(2): 124.

(收稿日期: 2014-03-21 修回日期: 2014-05-14)