

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.17.019

文章编号: 1005-8982(2017)17-0088-05

早期脓毒症患者脑钠肽水平的相关性研究*

李成建, 彭月丽, 刘静, 吴琼, 张志伟, 徐兰娟, 李保林, 杨彩淨
(郑州大学附属郑州中心医院, 河南 郑州 453000)

摘要:目的 探讨早期脓毒症患者脑钠肽(BNP)的相关影响因素。**方法** 选取脓毒症患者 123 例,按照血培养结果分为血培养阳性组和血培养阴性组;按照细菌培养结果分为革兰阴性菌感染组和革兰阳性菌感染组;对实验中两组患者的年龄、白细胞(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、APACHE II 评分、左室射血分数(LVEF)、肌酐、乳酸、血小板及 BNP 进行多元回归分析。**结果** 血培养阳性组的 BNP、CRP、WBC、PCT、血小板及乳酸均高于血培养阴性组;革兰阴性菌感染组的 APACHE II 评分、BNP、乳酸及 PCT 高于革兰阳性菌感染组;两组患者 LVEF 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);多元回归分析提示 PCT 是 BNP 的主要影响因素。**结论** 早期脓毒症患者 BNP 与心功能无关,革兰阴性菌感染患者 BNP 高于革兰阳性菌感染患者,PCT 是导致 BNP 增加的主要影响因素。

关键词: 脓毒症;脑钠肽;降钙素原;C 反应蛋白;脂多糖

中图分类号: R692

文献标识码: A

Factors influencing BNP level in early sepsis patients*

Cheng-jian Li, Yue-li Peng, Jing Liu, Qiong Wu, Zhi-wei Zhang,
Lan-juan Xu, Bao-lin Li, Cai-fu Yang
(Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University,
Zhengzhou, Henan 453000, China)

Abstract: Objective To investigate the factors related brain natriuretic peptide (BNP) in patients with early sepsis. **Methods** Totally 123 patients with sepsis were collected according to the experiment design. The experiment A was designed according to the results of blood culture. The patients with positive boold culture were defined as positive group, and those with negative boold culture were defined as negative group. The experiment B was further designed according to the classification of bacteria. The patients with Gram-negative bacteria infection were taken as Gram-negative group, those with Gram-positive bacteria infection as Gram-positive group. In both experiments, age, white blood cells (WBC), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT), APACHE II score, left ventricular ejection fraction (LVEF), creatinine, lactate, platelets and BNP were compared between the two groups of patients. Multivariate regression analysis was used to investigate the influences of age, WBC, CRP, PCT, LVEF, APACHE II score, serum creatinine, lactate and platelets on BNP in the experiment A. **Results** The levels of BNP, CRP, WBC, PCT, platelets and lactic acid of the blood culture positive group were significantly higher than those of the blood culture negative group. The APACHE II score, BNP, lactic acid and PCT of the Gram-negative group were significantly higher than those of the Gram-positive group. There was no statistical difference in LVEF between the two groups in the experiment A or B. Multiple regression analysis suggested that PCT was the major influencing factor of BNP. **Conclusions** BNP and cardiac function do not have a correlation in early sepsis patients. PCT is the direct factor contributing to the rise of BNP.

Keywords: sepsis; brain natriuretic peptide; procalcitonin; C-reactive protein

收稿日期:2016-05-18

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划(No:201204136)

[通信作者] 李保林, Tel:13608698136

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是有效评估急性冠状动脉综合征、充血性心力衰竭严重程度和预后的标志,也是诊断左心室功能障碍的标志。早期脓毒症患者 BNP 升高的具体影响因素未有定论^[1]。本研究对血培养和细菌种类的不同进行分类,对影响早期脓毒症患者 BNP 升高的因素进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 2 月 -2015 年 2 月郑州大学附属郑州中心医院收住重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)的脓毒症患者 123 例。纳入标准:①起病 24 h 内入院;②符合脓毒症的诊断标准:明确的或可疑的感染;体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$, 心率 >90 次/min, 呼吸频率 >20 次/min 或过度通气, $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, 白细胞计数 $>12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4 \times 10^9/\text{L}$ 或幼粒细胞 $>10\%$ 。排除标准:①既往存在肾功能不全和心脏、自身免疫性、血液系统及恶性肿瘤病史;②本次入院因急性冠状动脉综合征、急性心力衰竭等循环系统疾病;③年龄 <18 岁或 >80 岁;④入院 24 h 死亡及放弃治疗患者。

1.2 仪器及试剂设备

Cobase 601 型全自动电化学发光免疫分析系统(德国罗氏公司);降钙素原测定试剂盒(德国罗氏公司),测量范围为 $0 \sim 100$ ng/ml;UniCel DxI 800 全自动化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特公司);脑钠肽试剂盒(美国贝克曼库尔特公司),测量范围为 $0 \sim 5\,000$ pg/ml;i-CHROMA Reader 免疫荧光分析仪、C-反应蛋白检测试剂盒(韩国 Boditech MED 公司),测量范围为 $0 \sim 200$ mg/L;CELL-DYN Ruby 五分类血细胞分析仪(美国雅培公司);CX50 型彩色多普勒超声心动图检查仪(美国飞利浦公司)。

1.3 方法

1.3.1 实验分组 按照血培养结果分为血培养阳性组和血培养阴性组;按照细菌培养结果分为革兰阴性菌感染组和革兰阳性菌感染组。

1.3.2 标本采集 研究对象进入 ICU 后立即留取血标本,送入本院临床检验中心进行检测;标本的留取过程严格遵照各项检查的要求执行,在使用抗生素前留取血培养标本,严格按照要求分别采取左右上肢静脉血进行培养,每侧肢体血培养标本均包括需氧菌培养和厌氧菌培养,每份标本量均 >10 ml;两侧

肢体血标本的采集时间相隔 <5 min。

1.3.3 心脏彩超检查 患者取左侧卧位,在心尖位分别从四腔和二腔心切面描记左心室舒张末期和收缩末期心内膜。

1.3.4 观察指标 性别、年龄、白细胞(white blood cell, WBC)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、血小板、血乳酸、血肌酐及细菌学检查,若实验室检查结果超过检查范围上限则记录上限数值。根据患者第 1 天的实验室数据(最低值)进行 APACHE II 评分。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或 $M(Q_{25}, Q_{75})$ 表示,比较用 t 检验或秩和检验,计数资料以率表示,用 χ^2 检验,影响因素的分析用多元线性逐步回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究纳入脓毒症患者 123 例。其中,男性 65 例,女性 58 例;最小年龄 50 岁,最大 77 岁,平均 (63.75 ± 7.09) 岁;血培养阳性男性 25 例(38.5%),女性 21 例(36.2%),经 χ^2 经验,差异无统计学意义($\chi^2=0.067, P=0.796$);细菌培养革兰阳性菌男性 9 例(36.0%),女性 7 例(33.3%),经 χ^2 经验,差异无统计学意义($\chi^2=0.036, P=0.850$);血培养阳性组与革兰阳性菌组的性别比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 血培养阳性组和阴性组年龄、WBC、CRP、PCT、APACHE II 评分、LVEF、肌酐、乳酸、血小板及 BNP 比较

血培养阳性组的血浆 BNP (428.69 ± 180.24), CRP (165.06 ± 31.12), WBC 四分位数 17.10 (15.20, 18.60), PCT 四分位数 9.3 (6.6, 16.3), 血小板四分位数 100 (70, 120), 乳酸四分位数 1.8 (1.3, 2.2), APACHE II 四分位数 28 (23, 30);血培养阴性组 BNP (194.20 ± 112.09), CRP (135.27 ± 36.38), WBC 四分位数 14.00 (12.00, 17.00), PCT 中位数 2.1 (1.2, 4.5), 血小板四分位数 120 (100, 170), 乳酸四分位数 1.1 (0.9, 2.1), APACHE II 四分位数 14.00 (12.10, 17.00), 两组指标比较,经 t 检验或秩和检验差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、2。

2.3 BNP 影响因素的多元线性回归分析

以 BNP 为因变量, 以 APACHE II、WBC、CRP、PCT、血小板、乳酸及 LVEF 为自变量, 进行多元线性回归分析。引入变量水准 $P=0.05$, 剔除变量水准为 $P=0.10$ 。采用向后筛选方法, 依次剔除 APACHE II、WBC、血小板、乳酸及肌酐, 最后 PCT、CRP 纳入回归方程。判定系数 R 为 0.858, 调整后的判定系数

为 0.730。拟合优度良好, 各变量系数较为显著, 回归模型为: $BNP = -259.498 + PCT \times 14.007 + CRP \times 1.797$; PCT 的标准回归系数为 0.518, 95.0% 置信区间 (confidence interval, CI): 10.602, 17.413; CRP 的标准回归系数为 0.182, 95%CI: 0.317, 3.278; PCT 的标准回归系数 < CRP 的标准回归系数, 证明 PCT 对 BNP 的影响 < CRP, 绘制 PCT、CRP 与 BNP 散点图,

表 1 两组年龄、肌酐、C 反应蛋白及脑钠肽水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁	肌酐 / (mmol/L)	CRP / (mg/L)	BNP / (pg/ml)
血培养阳性组	65.65 ± 6.02	93.67 ± 17.51	165.06 ± 31.12	428.69 ± 180.24
血培养阴性组	62.61 ± 7.46	83.01 ± 17.69	135.27 ± 36.38	194.20 ± 112.09
t 值	2.344	3.246	4.631	8.903
P 值	0.051	0.052	0.000	0.000

表 2 两组 APACHE II 评分、WBC、PCT、血小板、乳酸及 LVEF 水平的比较 [M(Q₂₅, Q₇₅)]

组别	APACHE II 评分	WBC / (× 10 ⁹ /L)	PCT / (ng/ml)	血小板 / (× 10 ⁹ /L)	乳酸 / (mmol/L)	LVEF / %
血培养阳性组	28.00 (23.00, 30.00)	17.10 (15.20, 18.60)	9.30 (6.60, 16.30)	100.00 (70.00, 120.00)	1.80 (1.30, 2.20)	0.60 (0.58, 0.65)
血培养阴性组	18.00 (15.00, 20.00)	14.00 (12.10, 17.00)	2.10 (1.20, 4.50)	120.00 (100.00, 170.00)	1.10 (0.90, 2.10)	0.65 (0.60, 0.68)
U 值	144.50	1 025.50	309.00	1166.50	1136.50	1045.00
P 值	0.000	0.000	0.000	0.002	0.001	0.540

表 3 BNP 影响因素的多元回归分析相关参数

指标	b	S _b	b'	t 值	P 值	95%CI	
						下限	上限
PCT / (ng/ml)	14.007	1.720	0.518	8.145	0.000	10.602	17.413
CRP / (mg/L)	1.797	0.748	0.182	2.404	0.018	0.317	3.278

表 4 两组年龄、APACHE II 评分、肌酐、CRP、血小板、BNP 及 LVEF 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁	APACHE II 评分 / 分	肌酐 / (ummol/L)	CRP / (mg/L)	血小板 / (× 10 ⁹ /L)	BNP / (pg/ml)	LVEF / %
革兰阳性组	65.94 ± 6.41	25.00 ± 3.14	87.06 ± 14.00	173.12 ± 19.90	106.19 ± 56.98	280.18 ± 78.80	0.63 ± 0.06
革兰阴性组	65.50 ± 5.91	29.23 ± 5.77	97.20 ± 18.37	160.76 ± 35.25	106.47 ± 51.14	507.90 ± 168.94	0.59 ± 0.04
t 值	0.232	-2.719	-1.925	1.519	-0.017	-6.222	1.949
P 值	0.817	0.009	0.061	0.062	0.987	0.000	0.058

PCT、CRP 均与 BNP 呈线性关系。见表 3 和图 1、2。

($P < 0.05$)。见表 4、5。

2.4 两组比较

革兰阴性菌感染组的 APACHE II 评分 (29.23 ± 5.77) 分, BNP (507.90 ± 168.94) pg/ml, 乳酸四分位数 2.14 (1.32, 3.06) mmol/L, PCT 四分位数 9.61 (6.64, 16.02) ng/ml; 革兰阳性菌感染组的 APACHE II 评分 (25.00 ± 3.14) 分, BNP (280.18 ± 78.80) pg/ml, 乳酸四分位数 1.51 (1.12, 1.83) mmol/L, PCT 四分位数 8.31 (6.52, 16.73) ng/ml。两组比较, 差异有统计学意义

表 5 两组 WBC、PCT 和乳酸水平的比较 [M(Q₂₅, Q₇₅)]

组别	WBC / (× 10 ⁹ /L)	PCT / (ng/ml)	乳酸 / (mmol/L)
革兰阳性组	16.85 (14.25, 19.10)	8.31 (6.52, 16.73)	1.51 (1.12, 1.83)
革兰阴性组	17.10 (15.30, 18.40)	9.61 (6.64, 16.02)	2.14 (1.32, 3.06)
U 值	224.50	238.00	134.50
P 值	0.721	0.013	0.015

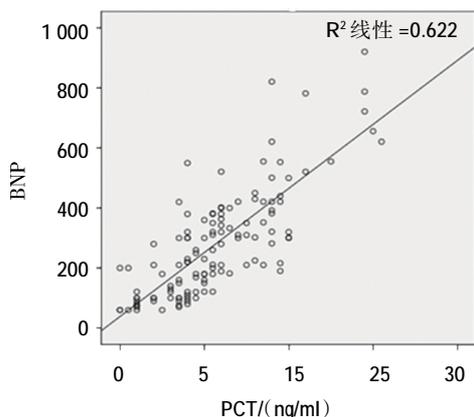


图 1 BNP/PCT 分布散点图

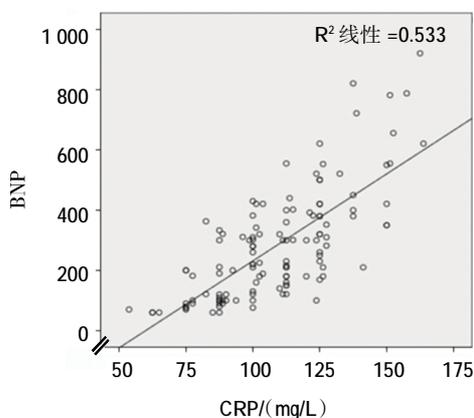


图 2 BNP/CRP 分布散点图

3 讨论

BNP 一般被认为是预测左心收缩功能障碍和心衰的预后的指标,该认识的合理性是基于对 BNP 是心房和心室过负荷扩张引起的分泌^[2-4]。但 KLOUCHE 等^[5]的研究发现,脓毒症患者的 BNP 和 LVEF 之间无相关性。由此看来,在脓毒症患者中 BNP 意义的解读需谨慎。

BNP 属于利钠肽家族,BNP 是由 B 型利钠肽前体基因翻译加工合成的。基因通过转录翻译为含 134 个氨基酸 prepro-BNP,切去 N 端 26 个氨基酸的信号肽后成为含 108 个氨基酸的 BNP 前体,前体肽包括含 76 个氨基酸的无活性的 N 末端 BNP 和含有 32 个氨基酸的 C 末端活性 BNP。本研究中采用 BNP 为研究对象,BNP 的生物半衰期为 18~20 min,主要在肺和肾内降解,大部分 BNP 通过尿钠肽受体 3 介导的胞吞和溶酶体降解,少量通过肾脏清除和神经内肽酶的降解。本研究排除肾损伤患者,排除脓毒症患者代谢因素对 BNP 的影响。

SHOR 等^[6]进一步研究证明,在无临床及超声心

动图证据的心脏收缩功能不全脓毒症患者中 BNP 水平也增高,BNP 值与 CRP、白介素 1(Interleukin-1, IL-1)、白介素 6(Interleukin-6, IL-6)正相关,该发现提示脓毒症中 BNP 的升高应与全身性炎症反应有关。在本研究血培养阳性组 BNP 高于血培养阴性组,但两组 LEVF 比较,无明显差异,提示感染是除心功能障碍以外导致 BNP 增加的另一个原因;实验中笔者发现,血培养阳性患者炎症反应重于血培养阴性患者,数据分析发现血培养阳性组的 PCT、WBC、CRP 均高于血培养阴性组,再次验证 BNP 的升高和炎症反应存在相关性。笔者以 BNP 为因变量,以 APACHE II、WBC、CRP、PCT、血小板、乳酸及 LVEF 为自变量,进行多元线性回归分析,得到 PCT、CRP 对 BNP 存在影响,PCT 对 BNP 的影响高于 CRP,因为 PCT 是评估患者感染程度的敏感指标,提示感染是 BNP 升高的重要影响因素。

VALETTE 等^[7]在人心肌细胞体外实验提出相同的观点:脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)是使 BNP 升高的独立因素,而且还证明 IL-1、IL-6 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)均不能导致心肌细胞产生 BNP;TOMARU 等^[8]报道,LPS 可以作用于 Rac1-p38 MAPk 上游的 CD14 受体,内毒素血症时 CD14 的表达增加使 LPS 聚集,LPS 与 CD14 结合后激活 Rac 和 p38 MAPk 的信号途径,激活 CATA 元件促使 BNP mRNA 的表达增加。但以上研究均为实验室研究,目前仍缺少相关的临床研究。本研究发现革兰阴性菌感染组的 APACHE II 评分、BNP、PCT 和乳酸高于革兰阳性菌感染组。但两组 CRP、LVEF 的无明显差异,因为 APACHE II 评分、PCT 是预测患者预后的准确指标,有学者杨一新等^[9]在研究中证实,LPS 同样可以通过 LSP-LBP-sCD14 三联复合物作用髓样细胞产生大量炎症因子(TNF- α 、IL-1、IL-6)。笔者认为早期脓毒症患者 BNP 和心功能不具有相关性,炎症因子可能不是导致 BNP 增加的直接因素,而 PCT 是导致早期脓毒症 BNP 增加的主要影响因素,且 BNP 和感染程度呈正相关。

参 考 文 献:

- [1] DOUST J A, PIETRZAK E, DOBSON A, et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review[J]. BMJ, 2005, 330(7492): 625.
- [2] de LEMOS J A, MCGUIRE D K, DRAZNER M H. B-type natri-

- uretic peptide in cardiovascular disease [J]. *Lancet*, 2003, 362(9380): 316-322.
- [3] COSTELLO-BOERRIGTER L C, BOERRIGTER G, BURNETT J C. Revisiting salt and water retention: new diuretics, aquaretics, and natriuretics[J]. *Med Clin North Am*, 2003, 87(2): 475-491.
- [4] NDREPEPA G, BRAUN S, MEHILLI J, et al. Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation angiographic severity and left ventricular ejection fraction[J]. *Am J Cardiol* Mar, 2005, 95(5): 553-557.
- [5] KLOUCHE K, POMMET S, AMIGUES L, et al. Plasma brain natriuretic peptide and troponin levels in severe sepsis and septic shock: relationships with systolic myocardial dysfunction and intensive care unit mortality[J]. *J Intensive Care Med*, 2014, 29(4): 229-237.
- [6] SHOR R, ROZENMAN Y, BOLSHINSKY A, et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction[J]. *Euro J Internal Med*, 2006, 17(8): 536-540.
- [7] VALETTE X, LEMOINE S, ALLOUCHE S, et al. Effect of lipopolysaccharide, cytokines, and catecholamines on brain natriuretic peptide release from human myocardium[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56(7): 860-865.
- [8] TOMARU K I K, ARAI M, YOKOYAMA T, et al. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes[J]. *J Mol Cell Cardio*, 2002, 34(6): 649-659.
- [9] 杨一新, 李桂源. LPS 所介导的信号转导通路研究进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2006, 31(1): 141-145.

(李科 编辑)