

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2015)23-01-0064-05

床旁联合检测 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体在心血管急症早期诊断中的价值

杨俊¹, 王冠¹, 吴晓芬¹, 全小庆¹, 阮磊¹, 缪建平¹, 袁俊强², 张存泰¹

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院综合科, 湖北省武汉市 430030;

2. 河南省信阳市中心医院心内科, 河南省信阳市 464000)

[关键词] 床旁联合检测; 心血管急症; N末端B型脑钠肽原; 心肌肌钙蛋白T; D-二聚体

[摘要] 目的 观察床旁联合检测N末端B型脑钠肽原(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、D-二聚体在心血管急症早期诊断中的价值。方法 入选2012年7月至2013年12月在我科就诊的以急性胸闷、胸痛、呼吸困难等为主要表现的心血管急症患者257例,随机分为常规组、快检组,另选2012年1月至6月在我科就诊的类似患者132例为对照组。比较3组患者入院初步诊断准确率差异和3组患者30天生存率差异,比较快检组与常规组快检时间差异。结果 对照组、常规组及快检组入院诊断与出院诊断符合率分别为90.8%、97.6%、96.1%,快检组与常规组入院初步诊断准确率无差异($P > 0.05$),但快检组、常规组入院初步诊断准确率均显著高于对照组(均 $P < 0.05$);快检组床旁检测时间显著少于常规组送检验科检测时间($P < 0.01$);快检组与常规组患者30天生存率比较无差异(93.1%比92.2% $P > 0.05$),但均显著高于对照组30天84.1%的生存率(均 $P < 0.05$)。结论 床旁联合检测NT-proBNP、cTnT、D-二聚体能准确而快速地协助心血管急症早期诊断,显著提高心血管急症患者生存率,值得推广。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

The Clinic Significance of Joint Bedside Assays of NT-proBNP, cTnT, D-dimer in Early Phase Diagnosis of Patients with Cardiovascular Emergencies

YANG Jun¹, WANG Guan¹, WU Xiao-Fen¹, QUAN Xiao-Qing¹, RUAN Lei¹, MIAO Jian-Ping¹, YUAN Jun-Qiang², and ZHANG Cun-Tai¹

(1. Department of Gerontology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China; 2. Department of Cardiology, Center Hospital of Xinyang City, Xinyang, Henan 464000, China)

[KEY WORDS] Bedside Joint Assay; Cardiovascular Emergency; Amino-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide; Cardiac Troponin T; D-dimer

[ABSTRACT] **Aim** To explore the clinic significance of joint bedside assays of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin T (cTnT) and D-dimer in early phase diagnosis of patients with cardiovascular emergencies. **Methods** From July in 2012 to December in 2013, we enrolled 257 patients who had clinic signs and symptoms of cardiovascular emergencies in cardiovascular department of our hospital, and they were randomized into regular assay group ($n = 126$) and quick assay group ($n = 131$); Moreover, from January to June in 2012 we enrolled 132 patients who had similar clinic signs and symptoms of cardiovascular emergencies and were admitted to hospital in our department as control group. We compared the accuracy rates of admitting diagnosis with discharge diagnosis among control group, regular assay group and quick assay group, and we also compared the 30-days survival rates among the three groups and the joint assay times of NT-proBNP, cTnT, D-dimer between regular assay group and quick assay group. **Results**

[收稿日期] 2014-10-19

[修回日期] 2014-11-28

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81300141);教育部博士点基金(20110142110010)

[作者简介] 杨俊,博士研究生,主治医师,主要从事心血管病研究,E-mail为 yangjun9228@163.com。王冠,博士研究生,主要从事心血管病研究,E-mail为 wangguan19861208@163.com。通讯作者张存泰,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,主要从事心血管病研究,E-mail为 ctzhang0425@163.com。

Compared the accuracy rates of admitting diagnosis with discharge diagnosis, the admitting diagnosis accuracy rate was 90.8%, 97.6%, 96.1% in control group, regular assay group and quick assay group respectively. The admitting diagnosis accuracy rates had no significance between the quick assay group and the regular assay group ($P > 0.05$), and the admitting diagnosis accuracy rates were significantly higher in quick assay group and regular assay group than that in control group respectively ($P < 0.05$). Moreover, the assay times in quick assay group were significantly shorter than that in regular assay group ($P < 0.01$). The 30-day survival rates in quick assay group and regular assay group had no significance ($P > 0.05$), but they were all significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The joint bedside assay of NT-proBNP, cTnT, D-dimer should be popularized widely for its contributions to quick and accuracy admitting diagnosis and improvement of prognosis in patients with cardiovascular emergencies.

急性心肌梗死、急性心力衰竭、急性主动脉夹层及急性肺栓塞是心血管内科常见的急症,发病突然、进展较快、死亡率高,常以胸痛、胸闷、呼吸困难等为主要表现,少数患者临床表现缺乏特异性^[1-4],并且患者多为老年人,其记忆力减退、痛觉减退、反应迟钝更易导致误诊和漏诊而延误治疗^[5],如能得到及时治疗则预后良好^[6]。因此,早期诊断对于心血管急症至关重要,探寻准确率高、操作简便及时的检测方法协助诊断尤为必要。N末端B型脑钠肽原(amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)分别是诊断急性心力衰竭、急性心肌梗死较为特异和敏感的心肌标志物^[1,2,7],D-二聚体在排除肺栓塞具有较高的敏感性^[4]。我科2012年7月应用床旁心脏标志物检测仪(cobas h 232,罗氏公司)以来,通过床旁联合检测NT-proBNP、cTnT、D-二聚体以诊断和鉴别诊断几种不同的心血管急症,极大地提高了早期诊断准确率并缩短了诊断时间,显著改善预后。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组

入选2012年7月至2013年12月在我科就诊以急性胸闷、胸痛、呼吸困难为主要临床表现的患者,并于出院时确诊为急性心肌梗死、急性心力衰竭、急性主动脉夹层及急性肺栓塞4种常见心血管急症之一,共257例。将入选者随机分为常规组、快检组,常规组126例,男63例,女63例,平均年龄 56.20 ± 10.32 岁;快检组131例,男68例,女63例,平均年龄 55.30 ± 9.83 岁。另入选我科应用床旁心脏标志物监测仪之前2012年1月至2012年6月在我科就诊以急性胸闷、胸痛、呼吸困难为主要临床表现,并于出院时确诊为急性心肌梗死、急性心力衰竭、急性主动脉夹层及急性肺栓塞4种常见心

管急症之一的患者132例为对照组,其中男71例,女61例,平均年龄 53.3 ± 9.81 岁。诊断标准符合《实用内科学(第14版)》的标准^[8]。所有入选者入院时常规急查血常规、电解质、肝肾功能及心电图,病情稳定后选择行心脏超声、CT、MRI检查以确诊。此外,常规组患者入院即刻采血后急送检验科检测NT-proBNP、cTnT、D-二聚体协助诊断;快检组患者于入院即刻行床旁快速检测NT-proBNP、cTnT、D-二聚体协助诊断。所有入选患者均签署知情同意书。

排除标准:肝肾功能障碍、恶性肿瘤、血液系统疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病、炎症性疾病、1月内行手术治疗者等。

1.2 一般治疗

所有患者入院后立即收入监护病房,卧床休息,吸氧,严密监护血压、心率、尿量及血氧饱和度等指标,常规急查血常规、肝肾功能、电解质及心电图,建立静脉通路。根据血压、心率情况,选择使用血管活性药物维持血流动力学稳定,并适当应用镇静镇痛药。

1.3 初步诊断

对照组仅根据患者入院时病史采集资料及入院即刻急查的血常规、肾功能、电解质、心电图及超声等结果作出初步诊断。常规组除上述资料外,结合采集静脉血急送检验科快速检测NT-proBNP(coucter,贝克曼公司)、cTnT(access,贝克曼公司)、D-二聚体(compact,思塔高公司)结果作出初步诊断。快检组除上述资料外,还结合床旁心脏标志物检测仪(cobas h 232,罗氏公司)联合检测NT-proBNP[脑钠肽前体快速定量检测卡(胶体金法)04877845 190,国食药监械(进)字2010第2400644号]、cTnT[肌钙蛋白T定量检测卡(胶体金法)04877772 190,国食药监械(进)字2011第2401470号]、D-二聚体[D-二聚体检测卡(胶体金法)04877802 190,国食药监械(进)字2011第2401011号]的结果作出初步诊断。

1.4 进一步治疗及确诊检查

所有患者入院后边诊断边治疗。对于初步诊断为急性心肌梗死患者,立即行溶栓治疗或急诊冠状动脉介入治疗或药物保守治疗,所有患者强化抗血小板、抗凝、调脂、抗炎、抑制心室重构等治疗,根据冠状动脉造影明确诊断;对于初步诊断为急性心力衰竭患者,立即给予强心、利尿、减轻心脏负荷等治疗,病情稳定后行心脏彩色超声检查,明确诊断;对于初步诊断为急性主动脉夹层患者,严密监护下行主动脉增强CT血管成像(computed tomography angiography,CTA)检查,明确病变程度,如为Stanford B型主动脉建议在本院行腔内覆膜支架修复治疗,如为Stanford A型夹层建议转上级医院进一步治疗;对于初步诊断急性肺栓塞的患者,给予强化抗凝、抗血小板治疗,定时监测凝血功能,病情许可时行肺动脉CTA检查,明确诊断。

1.5 观察指标

根据入院时初步诊断与出院诊断符合情况,得

出对照组、常规组、快检组3组患者入院早期诊断准确率。根据床旁心脏标志物检测时间与检验科心脏标志物检测时间,比较常规组、快检组急查NT-proBNP、cTnT、D-二聚体检测时间差异。观察3组患者30天生存率情况,并应用Kaplan-Meier生存分析法比较生存率差异。

1.6 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

对照组、常规组、快检组3组患者年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟等差异无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

表 1. 3组患者一般资料比较

Table 1. The comparison of general characteristics among control group, regular assay group and quick assay group

项目	对照组($n=132$)	常规组($n=126$)	快检组($n=131$)	t 或 χ^2 值	P 值
年龄(岁)	53.30 ± 9.81	56.20 ± 10.32	55.30 ± 9.83	0.554	0.575
男性(例)	71(53.8%)	63(50.0%)	68(51.9%)	0.371	0.831
心血管危险因素					
高血压(例)	99(75.0%)	85(67.5%)	103(78.6%)	4.293	0.117
高脂血症(例)	51(38.6%)	39(31.0%)	45(34.4%)	1.691	0.429
糖尿病(例)	33(25.0%)	31(24.6%)	36(27.5%)	0.331	0.848
动脉粥样硬化(例)	59(44.7%)	46(36.5%)	53(40.5%)	1.794	0.408
吸烟(例)	30(22.7%)	23(18.3%)	36(27.5%)	3.102	0.212

2.2 3组患者入院初步诊断准确率比较

对照组患者主要依据病史、心电图及血生物化学指标做出初步诊断,其初步诊断准确率为90.8%。常规组及快检组除了病史及心电图等资料外,还结合联合检测NT-proBNP、cTnT、D-二聚体做

出初步诊断,两组初步诊断准确率分别为97.6%、96.1%,常规组及快检组初步诊断准确率无差异($F=0.110$, $P > 0.05$),但均显著高于对照组($F=6.180$, $F=5.021$, $P < 0.05$;表2)。

表 2. 3组患者入院初步诊断准确率比较

Table 2. The comparison of the accuracy rates of admitting diagnosis with discharge diagnosis among control group, regular assay group and quick assay group

项目	对照组($n=132$)				常规组($n=126$)				快检组($n=131$)			
	AMI ($n=30$)	AHF ($n=32$)	AAD ($n=39$)	APE ($n=31$)	AMI ($n=38$)	AHF ($n=31$)	AAD ($n=28$)	APE ($n=29$)	AMI ($n=36$)	AHF ($n=39$)	AAD ($n=27$)	APE ($n=29$)
初步诊断准确(例)	28	30	36	25	38	31	27	27	36	39	25	27
诊断准确率	93.3%	93.8%	92.3%	80.6%	100.0%	100.0%	96.4%	93.1%	100.0%	100.0%	92.6%	93.1%
总准确率(总例数)	90.8%(119)				97.6%(123) ^a				96.1%(127) ^{ab}			

AMI: 急性心肌梗死(acute myocardial infarction); AHF: 急性心力衰竭(acute heart failure); AAD: 急性主动脉夹层(acute aortic dissection); APE: 急性肺栓塞(acute pulmonary embolism)。a为 $P < 0.05$ 与对照组比较;b为 $P > 0.05$ 与常规组比较。

2.3 快检组与常规组快速检测 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体的时间比较

快检组床旁检测 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体的时间为 41.33 ± 3.85 min, 显著低于常规组送检验科检测 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体的检测时间 (77.63 ± 5.71 min) ($F = 24.153$, $P < 0.01$; 图 1)。

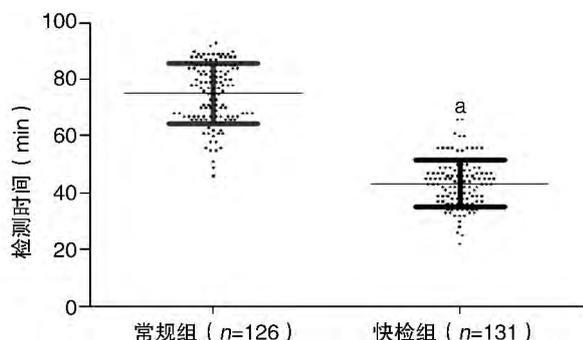


图 1. 快检组床旁检测与常规组检验科检测 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体的所需时间比较 a 为 $P < 0.01$, 与常规组比较。

Figure 1. The comparison of joint assay times of NT-proBNP, cTnT, D-dimer between quick assay group and regular assay group

2.4 3 组患者 30 天生存率比较

对照组、常规组、快检组患者 30 天生存率分别为 84.1%、92.2%、93.1%, 常规组与快检组生存率无差异, 但均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。3 组患者 Kaplan-Meier 生存分析比较见图 2。

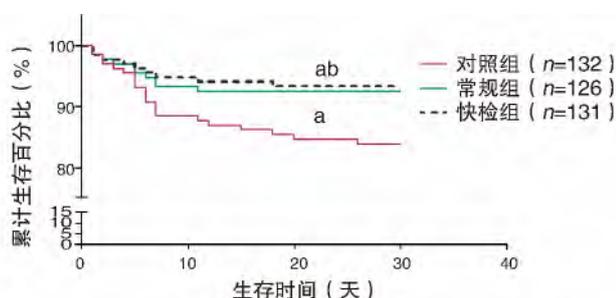


图 2. 3 组患者 30 天 Kaplan-Meier 生存分析比较 a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P > 0.05$, 与常规组比较。

Figure 2. The comparison of 30-day Kaplan-Meier survival curve among control group, regular assay group and quick assay group

3 讨论

据预测, 我国心血管病现患病人 2.3 亿, 每 10 个成年人中有 2 人患有心血管病, 每年死于心血

管病的约 350 万人, 每死亡 5 个人就有 2 人是心血管病人, 每 10 秒钟就有 1 人死于心血管病, 因此, 心血管病防治形势极为严峻^[9]。急性心肌梗死、急性心力衰竭、急性主动脉夹层及急性肺栓塞等是最常见的心血管急症, 往往在动脉粥样硬化基础上突发起病, 进展较快, 死亡率高, 严重威胁人们的生命; 急性肺栓塞临床表现缺乏特异性, 极易误诊和漏诊。心血管急症患者病情不容许搬动外出检测, 常常要在就诊同时边诊断边急救, 因此, 早期诊断与治疗颇为棘手, 尽快做出初步诊断与提高早期诊断准确率可以显著提高生存率, 改善预后^[7, 10]。

近年来, 生物学标志物在心血管系统疾病的诊断、鉴别诊断、危险分层变得日益重要^[11], 用于心血管系统诊断的生物学标志物主要有 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体, 他们分别在急性心力衰竭、急性心肌梗死、急性肺栓塞的诊断中发挥重要作用^[2, 7, 12, 13]。

心肌细胞受刺激时可产生 B 型脑钠肽原前体, 随后形成 108 个氨基酸的脑钠肽前体, 在内切酶作用下分解成 32 个氨基酸、有活性的 B 型脑钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 和 76 个氨基酸、无活性的 N 末端 B 型脑钠肽原。NT-proBNP 半衰期长达 120 min, 体外性质稳定, 在心力衰竭患者体内浓度高于 BNP, 常被用于充血性心力衰竭的诊断与鉴别诊断^[14]。cTnT 在心肌损伤后 3~4 h 释放入血, 持续 10~14 天, 是心肌损伤特异性和敏感性指标, 半衰期是 120 min, 性质稳定, 是急性心肌梗死主要诊断指标^[15]。D-二聚体是纤维蛋白单体交联后, 再经纤溶酶降解后形成的降解产物, 其浓度增高反应机体内高凝状态和继发纤溶亢进。D-二聚体在肺栓塞患者循环血液中水平增加, 但其特异性较低, 因而常作为排除性诊断指标^[16]。

本研究结果显示, 床旁联合检测 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体 3 种标志物并结合病史在心血管急症初步诊断准确率达 96.1%, 而传统的采集静脉血后急送检验科检测 3 种标志物并结合病史在心血管急症的诊断准确率达 97.6%, 床旁检测的快检组初步诊断准确率接近于检验科的常规组初步诊断准确率, 两者无明显差异 ($P > 0.05$)。这两组患者入院初步诊断准确率均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。在应用床旁心脏标志物检测仪之前的对照组, 仅仅结合病史与常规的心电图、血常规、电解质及肝功能等诊断心血管急症, 其准确率仅为 90.8%。进一步分析表明, 与快检组、常规组相比, 对照组中急性主动脉夹层、急性肺栓塞漏诊率与误诊率较高, 是造成快检组、常规组初步诊断准确率差异的主要因

素。另外,快检组床旁检测 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体的检测时间(41.33 ± 3.85 min)显著低于常规组送检验科检测 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体的检测时间(77.63 ± 5.71 min) ($P < 0.01$);显然,床旁检测大大节约时间,为心血管急症的成功抢救赢得了宝贵时间。由此可见,快检组与常规组的诊断准确率均显著优于对照组,虽然快检组与常规组的初步诊断准确率无差异,但快检组较常规组便捷省时。因此,床旁联合检测 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体 3 种标志物结合病史有助于心血管急症的诊断和鉴别诊断,快速、准确的作出初步诊断。

本研究进一步应用 Kaplan-Meier 生存分析表明,随访 30 天时心血管急症生存率在对照组、常规组、快检组分别为 84.1%、92.2%、93.1%,尽管快检组与常规组生存率差异未达到统计学差异,但快检组改善预后优于常规组;快检组与常规组 30 天生存率均显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。因此,联合检测 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体可快速而准确的做出初步诊断,最大限度减少误诊与漏诊,更有助于临床医师尽早实施抢救措施,从而显著改善心血管急症患者的预后,并且床旁检测的快检组患者受益最大。

当然,检测生物学标志物也有其局限性,如 cTnT 常在 AMI 后 3~4 h 开始升高,持续 10~14 天^[7];D-二聚体对急性肺血栓栓塞症的敏感性高达 92%~100%,但其特异性较低,仅为 40%~43%,故在临床上常用于排除性诊断^[12]。因此,在心血管急症诊断中,必须紧密结合病史资料、心电图动态演变及其他化验检测结果等才能做出准确诊断。

综上所述,在心血管急症的早期诊断中采用床旁联合检测 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体 3 种标志物,能显著提高早期诊断的准确率,提高患者 30 天的生存率,改善预后。采用床旁联合检测 NT-proBNP、cTnT、D-二聚体的心血管急症患者越多,受益的患者就越多。

[参考文献]

- [1] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20): 2551-567.
- [2] 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 Heart J*, 2012, 33(14): 1787-847.

- [3] Sheikh AS, Ali K, Mazhar S. Acute aortic syndrome [J]. *Circulation*, 2013, 128(10): 1122-127.
- [4] Arnautovi-Torlak V, Pojski B, Zutic H, et al. Values of D-dimer test in the diagnostics of pulmonary embolism [J]. *Med Glas (Zemica)*, 2014, 11(2): 258-263.
- [5] Gaughan M, McIntosh D, Brown A, et al. Emergency abdominal aortic aneurysm presenting without haemodynamic shock is associated with misdiagnosis and delay in appropriate clinical management [J]. *Emerg Med J*, 2009, 26(5): 334-339.
- [6] Nienaber CA, Kische S, Rousseau H. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(4): 407-416.
- [7] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2007, 115(13): e356-e375.
- [8] 陈灏珠,林果为,王吉耀. 实用内科学·下册[M]. 第 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013; 1337-813.
- [9] 中国心血管病报告编写组. 中国心血管病报告 2013 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(7): 487-491.
- [10] Declercq MP, Atterton LM, Seibert T, et al. A review of emergency medical services events in US national parks from 2007 to 2011 [J]. *Wilderness Environ Med*, 2013, 24(3): 195-202.
- [11] Wu AH, Christenson RH. Analytical and assay issues for use of cardiac troponin testing for risk stratification in primary care [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(12): 969-978.
- [12] Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(2): 296-304.
- [13] 白敏. 血浆 NT-proBNP 水平对急性冠状动脉综合征合并 2 型糖尿病患者短期预后结局的诊断价值 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(5): 509-512.
- [14] Cacciaputo F. Natriuretic peptide system and cardiovascular disease [J]. *Heart Views*, 2010, 11(1): 10-15.
- [15] Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(18): 2197-204.
- [16] Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2012, 345: e6564.

(此文编辑 曾学清)