

脑钠肽与氨基末端-脑钠肽前体在急性缺血性脑卒中的相关研究进展

董晓磊 石秋艳 王翠兰 赵名扬

(华北理工大学 河北唐山 063000)

摘要: 心源性卒中 (Cardioembolism, CE) 是缺血性脑卒中亚型之一, 其病情通常较为严重, 具有更高的死亡率, 早期及晚期的复发率也更高。心房颤动 (Atrial Fibrillation, AF) 是心源性卒中的主要病因之一, 而脑钠肽 (Brain Natriuretic Peptide, BNP) 是由大脑、心房或心室分泌的一种多肽激素, 具有利尿、血管扩张、抑制肾素和醛固酮的产生以及抗心肌纤维化作用, 在诊断心源性卒中方面具有较高的敏感性和特异性。其次部分心房颤动可呈间断性发作, 无明显的临床症状 (如阵发性、隐匿性心房颤动), 临床上诊断较为困难是隐源性卒中 (cryptogenic stroke, CS) 的重要病因, 脑钠肽与氨基末端-脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP) 可识别心房颤动高危患者, 减少需要接受心电监护的患者将隐源性卒中病因正确分类, 制定更加合理的治疗方案及二级卒中预防措施。

关键词: 脑钠肽; 氨基末端-脑钠肽前体; 心源性卒中; 隐源性卒中; 心房颤动

近年来据统计, 我国缺血性脑卒中的患病率、发病率不断升高, 且逐渐趋向于年轻化, 平均发病年龄在 60 岁左右, 缺血性脑卒中已成为导致我国居民高残疾率、致死率的重要疾病之一^[1, 2]。如何快速识别缺血性脑卒中的病因, 制定个体化治疗方案, 改善患者预后已成为目前缺血性脑卒中的重要研究任务之一。本文就脑钠肽与氨基末端-脑钠肽前体在急性缺血性脑卒中的相关性研究展开综述。

1. BNP 及 NT-ProBNP 的来源、生物学作用及影响因素

1.1 BNP 及 NT-proBNP 的来源及生物学作用

脑钠肽最早是由日本学者 Sudoh 于 1988 年从猪的脑组织中分离出的一种多肽^[3], 而在之后的研究中发现 BNP 在心脏中的表达含量最高, 其次才是脑内, 在脑内以延髓的含量最高, 其次是下丘脑的外侧视上核、室旁核、三叉神经节等处^[4]。而心室容量或压力负荷增大及脑组织损伤是导致血液循环中 BNP 及 NT-proBNP 升高的主要因素。人类 BNP 基因位于 1 号染色体上, 首先编码出含有 134 个氨基酸的 BNP 前体原, 储存于心房或心室的心肌颗粒中, 后被蛋白酶切掉一个含有 26 个氨基酸的片段, 形成具有 108 个氨基酸片段的 BNP 前体肽, 在进入循环血液中被蛋白水解酶 Furin 分解成无活性的 76 个氨基酸的 NT-proBNP, 以及具有生物活性的 32 个氨基酸的 C 端多肽 BNP^[5]。实验证明具有生物活性的 BNP 主要与 A 型利钠肽受体结合, 导致细胞内鸟苷酸环化酶含量增加进而产生生物学效应, 此效应包括利尿、血管扩张、抑制肾素和醛固酮的产生以及抗心肌纤维化作用^[6]。根据 BNP 的生物学作用衍生出的药物奈西立肽于 2001 年被美国批准上市用于治疗急性失代偿性心力衰竭, 可明显降低前后循环压力改善患者心功能^[7]。而 NT-proBNP 虽与 BNP 有着相同的生物学来源, 均属利钠肽家族, 但 NT-proBNP 半衰期最高可达 2 小时, 半衰期更长, 可追踪时间长达 2 小时且无生物活性, 不受治疗用合成 BNP 的干扰, 状态更为稳定, 其可能准确反映短时间内新生成的 BNP 水平^[6]。

1.2 影响 BNP 及 NT-proBNP 产生及清除的因素

BNP 及 NT-proBNP 涉及多个生理过程, 其浓度会受到影响这些过程的因素的影响。多项研究发现 BNP 和 NT-proBNP 水平与年龄、性别 (女性)、心脏舒缩功能障碍的心脏疾病 (包括急性心力衰竭、心房颤动、急性冠脉综合征、扩张性心脏病等) 呈正相关, 而与体重、肾功能 (肾小球滤过率、内生肌酐清除率) 呈负相关^[8, 9]。目前研究发现 BNP 的清除有两条途径: 一由利钠肽家族的 C 型受体介导, 内吞入胞内后由溶酶体降解; 二是经中性内肽酶 (NEP) 降解^[10]。

2. BNP 及 NT-proBNP 在急性缺血性脑卒中病因学的临床应用进展

2.1 BNP 及 NT-proBNP 与心源性缺血性脑卒中

目前国际上对缺血性脑卒中的分型多采用 TOAST 标准分为五个亚型: 大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型、不明原因型、其它明确病因型^[11]。众所周知, 心房颤动是心源性中风最常见的原因, 随着年龄的增长, 其患病率显著增加, 其中心源性栓塞型所占的比例为 10%-30%^[12, 13]。而随着我国逐渐进入老龄化社会, 心源性卒中的比例可能会进一步升高, 且心源性卒中比其他类型的缺血性脑卒中病情更严重, 早期和长期复发率都很高^[14-16]。故快速识别心源性脑卒中, 进而制定合适的治疗方案显得尤为重要。

多项研究报道在心源性脑卒中患者中 BNP 和 NT-proBNP 水平显著升高, Chaudhuri 等^[17]对 270 例发病在 48 小时内的急性脑卒中患者进行研究, 发现 75% 的心源性卒中患者的 BNP 水平升高, 而在其余的卒中病因中: 45.8% 的腔隙患者、43.1% 的动脉粥样硬化患者和 34.5% 的不明病因

患者的 BNP 水平升高。此外, Nakamura 等^[18]对 13575 例一般人群进行研究, 评估 BNP 预测缺血性卒中亚型的能力, 结果显示 BNP 预测心源性脑卒中发生率的能力良好 (受试者工作特征下的面积 (AUC ROC)=81%)。同样, Bai 等^[19]进行一项 meta 分析旨在评估 BNP 和 NT-proBNP 在区分成人缺血性卒中患者的心源性和非心源性卒中方面的诊断效果, 结果发现 BNP (敏感性=65%, 特异性=85%) 和 NT-proBNP (敏感性=55%, 特异性=93%) 与心源性卒中有关, 其中 BNP 表现出更高的敏感性而 NT-proBNP 表现出更好的特异性。Llombart 等^[20]报道心源性卒中患者发病后 72 小时血中 BNP 和 NT-proBNP 水平均显著升高, 其敏感性>90%, 特异性>80%。赵等^[21]在对 332 例急性缺血性脑卒中患者中研究发现,

心源性卒中患者血浆 NT-proBNP 水平明显高于其他亚型, 区别心源性卒中及其他各型脑卒中的最佳临界值是 579.29pg/mL, 其敏感性为 0.765, 特异性为 0.853, 认为在急诊卒中单元对急性缺血性脑卒中患者尽早行 NT-proBNP 检验, 有助于早期危险分层及尽早区分卒中亚型, 加速和优化急性缺血性脑卒中的诊治并尽早进行治疗干预, 以改善患者预后。

对心源性卒中患者血浆 BNP/NT-proBNP 水平明显增高的原因, 有关研究认为可能有以下原因: (1) 50% 心源性卒中与心房颤动密切相关, 长期的心房颤动可导致心房组织严重肥厚、纤维化和炎症反应等病理变化刺激心房组织产生的 BNP/NT-proBNP 增加, 而急性心房颤动时, 由于不规则的心室节律能引起心功能的减退、房室壁张力增大、腔室扩大, 进而引起 BNP/NT-proBNP 水平升高^[14, 22, 23]。(2) 心源性卒中其他的栓塞源主要包括心肌梗死、扩张型心肌病或瓣膜性心脏病等, 而 BNP/NT-proBNP 已被证明可在这些情况下显著升高^[24, 25]。(3) 心源性卒中中更容易同时累及前后循环, 造成脑损伤较其他类型卒中中更为严重, 脑组织水肿颅内压随之升高, 机械性压迫延髓、下丘脑、尾状核、豆状核等部位, 当上述部位受累时, 诱发 BNP 分泌增加, 随后血浆中 BNP 水平显著升高^[26, 27]。上述多种病理共同效应可能是导致心源性卒中患者血浆 BNP/NT-proBNP 高于其他类型卒中的原因。

2.2 BNP 及 NT-proBNP 与隐源性脑卒中

1993 年 Adams 等^[11]进一步将原因不明型的缺血性卒中分为 3 种情况: ①未接受全面评价者; ②发现两种或多种可能的病因, 但不能明确哪种病因是脑梗死的实际原因; ③经过积极排查后仍未找到原因的缺血性卒中。目前国际上将经过积极排查后仍未找到原因的缺血性卒中定义为隐源性卒中, 约占所有缺血性卒中的 10%-40%^[28, 29]。隐源性卒中的病因众多, 目前研究发现阵发性心房颤动及隐匿性心房颤动是其潜在病因之一, 且不同类型的心房颤动导致卒中的风险是相似的^[16, 30, 31]。然而, 此类房颤发作具有间歇性、可无症状, 故其诊断具有一定的挑战性。常规的心电图检测敏感性较低, 长时间的动态心电图监测虽提高了发现率, 但其费用昂贵、耗时长, 故并不适用于所有患者。而使用合适血液生物标志物有助于筛选出房颤高危者以减少需要接受长时间心电监护的患者数量, 将隐源性卒中重新正确分型从而制定更加合理的二级卒中预防措施是至关重要的。而目前研究最广泛的生物标志物之一是 BNP 及 NT-proBNP。Wasser 等^[32]研究发现在急性缺血性脑卒中伴有阵发性房颤的患者中 BNP 水平中位数均高于无房颤的患者, 当 BNP 值 $\geq 100\text{pg/ml}$ 时, 增强和延长的动态心电监测阵发性心房颤动的检出率为 32.4%, 而标准心电监测组为 3.6%, 这导致需要筛选的人数为 3。在 BNP 值 $< 100\text{pg/ml}$, 动态心电监护组 PAF 的检出率为 9.9%, 而对照组为 4.4%, 因此筛选所需的人数为 18, 故应用 BNP 值 $\geq 100\text{pg/ml}$ 为截止值时, 可有效

地筛选出房颤高危患者,使筛选的数量由原来的 18 个减少到 3 个。Zhang 等[33]meta 分析发现 BNP 诊断急性缺血性卒中后隐匿性房颤的敏感性为 83%,特异性为 74%,NT-proBNP 的敏感性为 91%,特异性为 77%,且 NT-proBNP 对急性缺血性卒中后隐匿性房颤的诊断优于 BNP,对于选择患者进行长期心电监测筛查是有用的。Fonseca 等^[34]对 80 例隐源性卒中患者出院第 3 及 6 月随访时做 24h 动态心电图监测,有 17 例检测出阵发性心房颤动,当 NT-proBNP $\geq$ 265.5pg/ml 时,其预测阵发性心房颤动的敏感性为 88.2%,特异性为 61.9%;当 NT-proBNP $\geq$ 912pg/ml 时,预测阵发性心房颤动的敏感性为 47.1%,特异性为 88.9%,认为 NT-proBNP 有助于在隐源性卒中患者中识别阵发性心房颤动,且有助于指导进一步的动态心电或其他电生理监测。

综上所述,血清标志物 BNP/NT-proBNP 对心源性卒中诊断具有较高的预测价值,通过筛查隐源性卒中合并心房颤动的患者,从而提高阵发性房颤及隐匿性心房颤动诊断率将其重新病因分类,并对其进行合理二级预防,以降低心房颤动引起的心源性脑卒中的漏诊率、复发率以及死亡率,这对于脑血管病的防治具有重大意义。

参考文献:

- [1]马林,巢宝华,曹雷, et al. 2007—2017 年中国卒中流行趋势及特征分析 [J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2020, 14(05): 253-8.
- [2]王陇德,吉训明,康德智, et al. 《中国卒中中心报告 2020》概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(11): 737-43.
- [3]SUDOH T, KANGAWA K, MINAMINO N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain [J]. Nature, 1988, 332(6159): 78-81.
- [4]ABURAYA M, SUZUKI E, MINAMINO N, et al. Concentration and molecular forms of brain natriuretic peptide in rat plasma and spinal cord [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 177(1): 40-7.
- [5]HALL C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(3): 257-60.
- [6]SUGA S, NAKAO K, HOSODA K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide [J]. Endocrinology, 1992, 130(1): 229-39.
- [7]POTTER L R, YODER A R, FLORA D R, et al. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications [J]. Handb Exp Pharmacol, 2009, (191): 341-66.
- [8]TARNOW L, HILDEBRANDT P, HANSEN B V, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an independent predictor of mortality in diabetic nephropathy [J]. Diabetologia, 2005, 48(1): 149-55.
- [9]WALLÉN T, LANDAHL S, HEDNER T, et al. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly [J]. Heart, 1997, 77(3): 264-7.
- [10]LINDAHL B, LINDBACK J, JERNBERG T, et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(4): 533-41.
- [11]ADAMS H P, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41.
- [12]WU S, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. The Lancet Neurology, 2019, 18(4): 394-405.
- [13]BABKAIR L A. Cardioembolic Stroke: A Case Study [J]. Crit Care Nurse, 2017, 37(1): 27-39.
- [14]TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association [J]. Circulation, 2022, 145(8): e153-e639.
- [15]KOLMOS M, CHRISTOFFERSEN L, KRUSE C. Recurrent Ischemic Stroke - A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(8): 105935.
- [16]国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会房颤卒中防治专业委员会, 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 中国心源性卒中防治指南(2019) [J]. 中华心律失常学杂志, 2019, 23(6): 463-84.
- [17]CHAUDHURI J R, SHARMA V K, MRIDULA K R, et al. Association of plasma brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke subtypes and outcome [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(2): 485-91.
- [18]NAKAMURA M, ISHIBASHI Y, TANAKA F, et al. Ability of B-Type Natriuretic Peptide Testing to Predict Cardioembolic Stroke in the General Population- Comparisons With C-Reactive Protein and Urinary Albumin [J]. Circ J, 2018, 82(4): 1017-25.
- [19]BAI J, SUN H, XIE L, et al. Detection of cardioembolic stroke with B-type natriuretic peptide or N-terminal pro-BNP: a comparative diagnostic meta-analysis [J]. Int J Neurosci, 2018, 128(11): 1100-8.
- [20]LLOMBART V, ANTOLIN-FONTES A, BUSTAMANTE A, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis [J]. Stroke, 2015, 46(5): 1187-95.
- [21]赵香梅, 秦历杰, 杨先芝. NT-proBNP 水平在急性缺血性脑卒中患者中的应用价值 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(02): 177-80.
- [22]RASHIDI A. Mechanism of high brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation [J]. Am J Cardiol, 2004, 93(5): 670.
- [23]GOETZE J P, BRUNEAU B G, RAMOS H R, et al. Cardiac natriuretic peptides [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(11): 698-717.
- [24]ROMAŃCZYK M, SURMA S, ŁABUZEK K. Natriuretic peptides in diagnostics and therapy [J]. Pol Merkuriusz Lekarski, 2020, 48(287): 370-4.
- [25]ROMANENKO A V, SOLOVYEV E Y. [Pathogenetic and therapeutic aspects of cardioembolic stroke] [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2021, 121(3): 165-72.
- [26]陈利红, 张辉. 急性脑梗死患者 B 型脑钠肽的变化及其临床意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(04): 424-6.
- [27]WANG R, WEI Y, TENG J. Levels of Plasma N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and D-dimer on the Prognosis of Patients with Acute Cerebral Infarction [J]. Pak J Med Sci, 2018, 34(4): 855-8.
- [28]WOLF M E, GRITNER U, BOTTCHE T, et al. Phenotypic ASCO Characterisation of Young Patients with Ischemic Stroke in the Prospective Multicentre Observational sifapl Study [J]. Cerebrovasc Dis, 2015, 40(3-4): 129-35.
- [29]HART R G, DIENER H-C, COUTTS S B, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct [J]. The Lancet Neurology, 2014, 13(4): 429-38.
- [30]FONSECA A C, FERRO J M. Cryptogenic stroke [J]. Eur J Neurol, 2015, 22(4): 618-23.
- [31]YAGHI S, BERNSTEIN R A, PASSMAN R, et al. Cryptogenic Stroke: Research and Practice [J]. Circ Res, 2017, 120(3): 527-40.
- [32]WASSER K, WEBER-KRUGER M, GROSCHEL S, et al. Brain Natriuretic Peptide and Discovery of Atrial Fibrillation After Stroke: A Subanalysis of the Find-AFRANDOMISED Trial [J]. Stroke, 2020, 51(2): 395-401.
- [33]ZHANG K, KAMTCHUM-TATUENE J, LI M, et al. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis of covert atrial fibrillation after acute ischaemic stroke: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies [J]. Stroke Vasc Neurol, 2021, 6(1): 128-32.
- [34]FONSECA A C, BRITO D, PINHO E MELO T, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide shows diagnostic accuracy for detecting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients [J]. Int J Stroke, 2014, 9(4): 419-25.

作者简介:

董晓磊,男,汉族,1994 年 10 月,河南平顶山,研究生,神经病学

石秋艳,女,汉族,1964 年 9 月,河北唐山,研究生,神经病学
王翠兰,女,汉族,1986 年 6 月,河北唐山,研究生,神经病学
赵名扬,女,汉族,1997 年 7 月,河北唐山,研究生,神经病学