



B型排鈉利尿胜肽於診斷心臟衰竭病患的臨床應用

許耕僑^{1,4} 陳宣志^{2,3}



前言

台灣地區的十大死因中，心臟疾病已連續十年位居前三名，隨著近年來心肌梗塞後病患的存活率提高與高血壓患者的增加，心臟衰竭在心臟疾病所佔的比例也逐年升高。心臟衰竭患者因疾病造成心臟結構改變，導致心臟填充不佳或是心臟輸出血量不足而造成臨床表徵；然而其詳細病變過程相當複雜，很難用單一定義或機轉解釋所有情況。由於心臟衰竭病患死亡率高，如何及早診斷與治療成為很重要的課題。臨床上心臟衰竭病患較具鑑別力的徵候如週邊水腫、第三心音的出現、以及頸靜脈怒張並不一定會表現出來，因此以呼吸困難為主訴的心臟衰竭病患常常無法得到確實的診斷。

目前對於左心室功能障礙的黃金診斷標準為心臟超音波，然而心臟超音波在急性期並非隨時能夠立刻執行，在出

現端坐呼吸、肥胖、或合併有其他肺部疾病的患者實施也有一定的難度。因此，利用能夠快速抽血取得檢驗結果的B型排鈉利尿胜肽（B-type natriuretic peptide, BNP）作為心臟衰竭的生化指標，已被認為能夠有助於治療成效之提昇，為預測死亡或再住院的良好標記。

本文將針對BNP於心臟衰竭病患的臨床應用做一介紹。

BNP之生理機轉

BNP為心室於血流動力學壓力增加，心室擴張、肥厚或是肌壁壓力增高時，釋放至血液循環的荷爾蒙產物。BNP的前導物質為B型排鈉利尿胜肽原前體（pre-proBNP），pre-proBNP先被分解為B型排鈉利尿胜肽前體（proBNP），proBNP再經由蛋白酶分解成BNP與氨基末端B型排鈉利尿胜肽前體（N-terminal proBNP, NT-proBNP）。

在人體BNP主要作用於A型排鈉利尿胜肽受體（natriuretic peptide receptor A），造成平滑肌的放鬆與微血管通透性增加。除此之外，在腎臟中BNP會增加腎小管滲透率及增加腎血流、抑制腎素

1 中山醫學大學附設醫院 家庭暨社區醫學部 住院醫師

2 中山醫學大學附設醫院 家庭暨社區醫學部 主治醫師

3 中山醫學大學醫學系 家庭暨社區醫學科 主任

4 中山醫學大學醫學系 家庭暨社區醫學科 住院醫師

關鍵字 BNP, NT-proBNP, heart failure, dyspnea



(renin) 分泌、減少尿鈉的再吸收。BNP也能減少抗利尿激素 (anti-diuretic hormone, ADH) 與醛固酮 (aldosterone) 的釋放。BNP之完整生理作用請參見圖一。透過上述過程，BNP能夠減少心臟的前負荷與後負荷，以保護心臟免於受到體液過量的傷害。當BNP值升高時，通常表示人體的心室壁受到的壓力上升，而出現功能異常的情況。

BNP的半衰期約22分鐘，主要經由與排鈉利尿肽受體 (natriuretic peptide receptor) 結合，繼而被中性內肽酶 (neutral endopeptidase) 降解而代謝；另外有約5%的BNP由腎臟代謝排出。從臨床應用的角度考慮，短的半衰期使BNP能及時反應患者病情變化。

BNP作為診斷工具

於急性時期，BNP的數值可以幫助臨床人員分辨病患的呼吸困難為心因性或非心因性。當病患的血液BNP數值愈高，心臟衰竭的可能性也愈大。根據國外研究統計，心臟衰竭所造成呼吸困難病患其BNP平均值為 1076 ± 138 pg/mL，而非心臟衰竭的呼吸困難病患BNP平均值為 38 ± 4 pg/mL。當呼吸困難病患的血液BNP值小於100 pg/mL，其排除心臟衰竭的陰性預測值為89%，敏感性為90%，特異性為76%，對於心臟衰竭診斷的陽性預測值則為79%。若將數值標準提高到400 pg/mL，對於心臟衰竭診斷的概似比

(likelihood ratio) 可達95%。儘管不同的BNP診斷標準值都曾經被報告過，但根據一項大型的系統性回顧分析，BNP數值100 pg/mL用來排除心臟衰竭，以及400 pg/mL用來確診心臟衰竭，是較為有效的標準。然而，臨床上仍約有25%的急性呼吸困難病患其BNP值介於100至400 pg/mL之間，屬於診斷上的灰色地帶。穩定型左心室功能障礙的病患其BNP基準值往往超過100 pg/mL，但若無急性發作，則其BNP值很少超過400 pg/mL。其他情況如肺動脈栓塞、肺心症、肺高壓等情形，也常見病患BNP值介於100至400 pg/mL。因此當臨床上病患BNP值落在此診斷灰色地帶，又無法完全排除肺部疾病的可能性時，仍需要其他檢查如電腦斷層、血管攝影來協助診斷。

使用BNP作為診斷工具，最大的好處在於結果取得快速，能縮短病患獲得適當治療的等待時間，進而提昇病患利益也減少潛在的醫療成本。Muller等人於2006年一項前瞻性研究發現，接受BNP檢測的急性呼吸困難病患與未接受檢測者比起來，有較短的住院天數、較低的轉入加護病房比率、以及較低的治療金額花費；此外，在180天的追蹤期之後，亦發現接受BNP檢測者有較低的死亡率。美國食品暨藥品管理局 (US Food and Drug Administration, FDA) 已核准BNP於臨床上用於心臟衰竭之診斷，其建議的標準值為100 pg/mL。歐洲心臟學會 (European Society of Cardiology) 也建議在懷疑心



臟衰竭的情況下，應檢測病患血液BNP值，並安排心電圖與胸部X光攝影檢查來協助診斷；當病患BNP值正常時，可以初步排除進一步心臟檢查如超音波、血管攝影、或核磁共振之必要性。英國國家健康暨臨床醫學研究院（National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE）所出版的慢性心臟衰竭準則也建議使用心電圖合併抽血檢驗BNP或NT-proBNP協助心臟疾病診斷，若心電圖或抽血檢驗數值異常，則應進一步安排心臟超音波檢查。

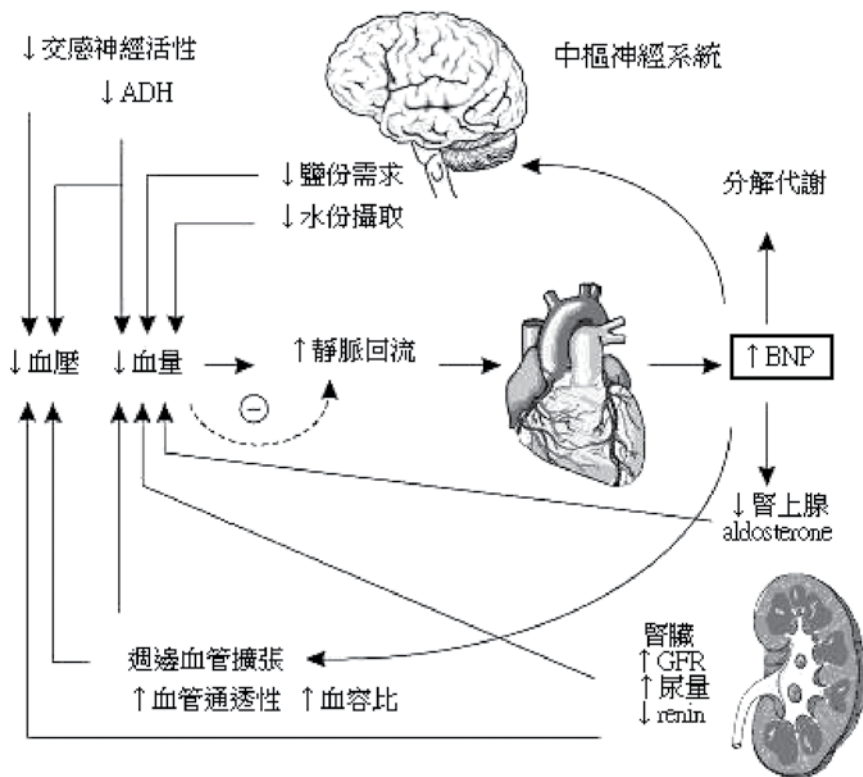
除了診斷之外，BNP也可用來作為病患預後的預測因子。儘管其他因子如糖尿

病、較嚴重的紐約心臟學會心臟功能等級（NYHA function classification）、血清肌酸酐升高、低左心室射出分率、低血壓等都顯示病患有較高的死亡率，但其預測率都不如BNP準確。據研究顯示，病患血中BNP值每上升100 pg/mL，其死亡率的相對風險也隨之上升35%。

影響BNP數值的因素

無論心臟衰竭嚴重程度多少，人體內還有其他因素會影響血液BNP的數值，因此臨床醫師在做數據判讀時，應該同

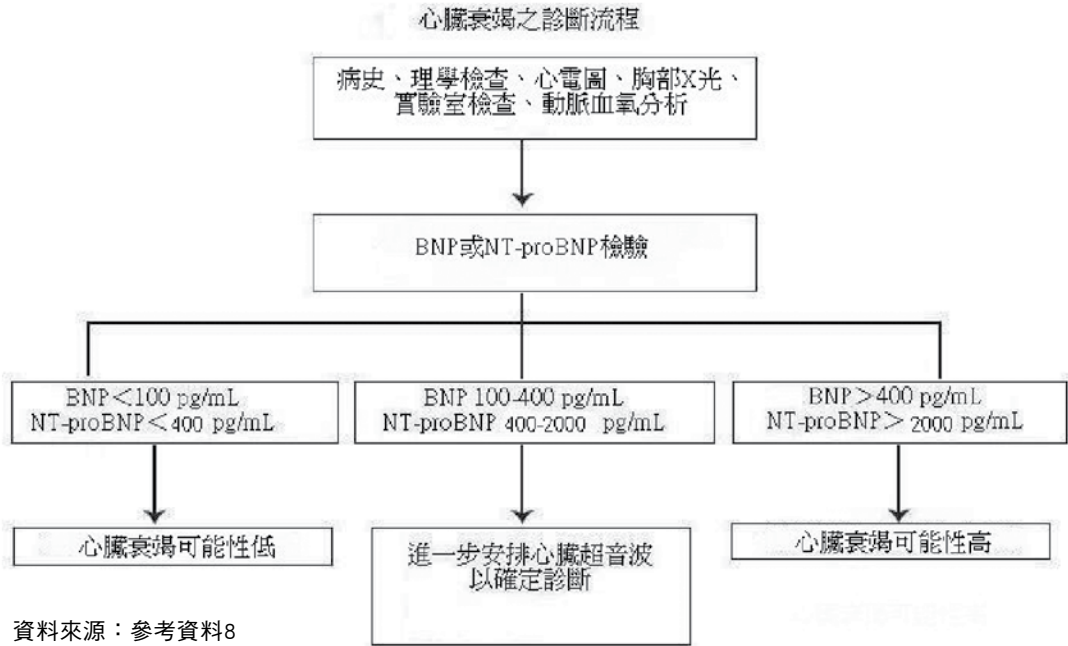
圖一 BNP之生理作用



資料來源：參考資料7



圖二 心臟衰竭之診斷參考流程



時考慮以下情況：

- (1) 年齡與性別：研究顯示，BNP數值高低與年齡呈現正相關。一般而言，女性的BNP值比男性高，這可能和女性荷爾蒙的影響有關。
- (2) 腎功能：由於BNP有部分經由腎臟代謝，因此當病患腎臟功能受損時，BNP數值會隨之上升。若臨床上病患腎絲球過濾率GFR小於60 mL/min時，可以考慮將BNP標準值從100調整至200-225 pg/mL。
- (3) 肥胖：肥胖者的血液BNP數值通常較低，若病患身體質量指數超過35 kg/m²，建議BNP數值小於60 pg/mL才能排除心臟衰竭，而BNP數值大於200 pg/mL時就要高度懷疑有心臟衰竭的可能。

- (4) 其他疾病：在慢性阻塞性肺病、心房顫動、急性冠心症、以及瓣膜性心臟病的病患身上都可以觀察到BNP有升高的情形，因此臨床上也應特別注意病患是否有合併此類的疾病。

NT-proBNP的角色

除了BNP之外，有人認為NT-proBNP也可用來作為心臟衰竭的檢驗指標。和BNP相比，NT-proBNP的半衰期較長約120分鐘，且主要經由腎臟代謝，可能不若BNP能更快速地反應心臟變化，但相對在人體血液中的濃度較為穩定。NT-proBNP在臨床診斷所使用的標準值各方意見仍不一致，有研究認為應以年齡來區分，小於75歲病患以125 pg/mL為標準來



排除心臟衰竭，大於75歲病患則以450 pg/mL為標準；另有研究將標準值設在小於300-400 pg/mL排除心臟衰竭，大於1800-2000 pg/mL來確診心臟衰竭。FDA亦已核准於臨床使用NT-proBNP來診斷心臟衰竭。

結語

心臟衰竭在目前來說，仍是一個具有挑戰性的病症，能夠早期診斷並做預後評估，對於病患生活品質會有很大的影響。綜觀BNP目前在臨床上的研究，在面對急性呼吸困難的病患時，臨床人員可以參考處理流程圖（圖二），在基本病史詢問、理學檢查、心電圖、胸部X光檢查之外，透過BNP數值的輔助，加快診斷心臟衰竭的病患，及早給予相對應的治療，減少死亡發生的機會。

參考資料

1. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al: B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation* 2009; 120:2177-87.
2. Maurellet JD, Liu PT: B-type natriuretic peptide in the management of heart failure. *Hong Kong Med J* 2008; 14: 216-9.
3. Deborah Korenstein, Juan P Wisniversky, et al: The utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review. *BMC Emerg Med* 2007; 7: 6.
4. Mueller C, Laule-Kilian K, et al: Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1081-7.
5. Daniels LB, Maisel AS: Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-68.
6. Emdin M, Fontana M, Poletti R, et al: Natriuretic peptide testing in primary care patients. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1533-42.
7. Mills RM, Hobbs RE: Nesiritide in perspective: evolving approaches to the management of acute decompensated heart failure. *Drugs Today* 2003; 39: 767-74.
8. Palazzuoli A, Antonelli G, Quatrini I, Nuti R: Natriuretic peptides in heart failure: where we are, where we are going. *Intern Emerg Med* 2011; 6: 63-8.