

Tổng quan dấu ấn sinh học mới MR-proANP trong suy tim cấp

Nguyễn Chí Thanh*, Vũ Hồng Hải, Nguyễn Văn Trung, Lê Phan Vi Na,
Nguyễn Ngọc Minh Thư, Thân Thị Tuyết Trinh, Nguyễn Thị Bảo Minh và Huỳnh Quốc Tài
Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Suy tim cấp là một hội chứng lâm sàng phức tạp, tiên lượng tử vong cao nếu không chẩn đoán nhanh chóng. Ngày nay, với sự phát triển của kỹ thuật xét nghiệm, người ta có thể định lượng được vùng giữa của đoạn tiền hormone peptide lợi niệu từ tâm nhĩ, có tên gọi là MR-proANP (Mid-regional pro Atrial Natriuretic Peptide). Dấu ấn sinh học này có ý nghĩa trong chẩn đoán tiên lượng, điều trị bệnh nhân suy tim cấp và đã được giới thiệu tại các hội nghị lớn trên thế giới như Hiệp hội Tim mạch châu Âu (ESC), Hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA). Bài tổng quan của chúng tôi muốn đề cập một cách khái quát về dấu ấn sinh học này.

Từ khóa: MR-proANP, suy tim cấp, chẩn đoán, tiên lượng

1. MỞ ĐẦU

Suy tim cấp là một hội chứng quan trọng trên toàn thế giới. Đa số bệnh nhân (BN) suy tim cấp nhập khoa cấp cứu vì khó thở. Tình trạng khó thở có nhiều nguyên nhân, trong đó có 2 nguyên nhân chính: thứ nhất là bệnh lý tim mạch, quan trọng nhất là suy tim cấp; thứ hai là bệnh lý hô hấp như đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, cơn hen cấp, ... Tuy nhiên, triệu chứng lâm sàng khó để phân biệt khó thở cấp do tim hay không do tim. Chính vì vậy, cần có công cụ để chẩn đoán phân biệt 2 nguyên nhân này; đồng thời có thể tiên lượng mức độ nặng của suy tim, giúp các bác sĩ có thái độ điều trị tích cực, làm chậm diễn tiến của suy tim cũng như giảm bớt chi phí điều trị và chăm sóc. Các công trình nghiên cứu lớn đã chứng minh vai trò của BNP (B-type natriuretic peptide) và NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide) trong chẩn đoán và tiên lượng suy tim cấp và mạn tính [1]. Tuy nhiên, nồng độ BNP, NT-proBNP lại phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể, bệnh đi kèm như bệnh thận mạn, bệnh hô hấp, ... Khoa học kỹ

thuật ngày một phát triển, người ta đã phát hiện ra phương pháp phát hiện vùng giữa của đoạn tiền peptide của phân tử peptide lợi niệu thải natri tâm nhĩ (ANP: atrial natriuretic peptide) là MR-proANP (Mid-regional proANP). Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã xác định được vai trò của dấu ấn sinh học này trong vấn đề chẩn đoán phân biệt nguyên nhân khó thở do tim hay viêm phổi cũng như ý nghĩa trong tiên lượng tử vong trên BN suy tim cấp [2, 3].

Mục tiêu của bài tổng quan này là xem xét các chứng cứ lâm sàng trong việc đánh giá vai trò MR-proANP là chất chỉ điểm sinh học trong suy tim cấp cũng như mối tương quan của chỉ dấu này đến một vài đặc điểm của BN suy tim như phân suất tống máu (EF: ejection fraction) và phân độ nặng suy tim (NYHA: New York Heart Association).

Phân loại các thể suy tim theo Hội Tim mạch châu Âu (ESC: European Society Cardiology) năm 2016 có giá trị thực hành cao và được áp dụng phổ biến hiện nay.

Tác giả liên hệ: TS. Nguyễn Chí Thanh
Email: thanhnc@hiu.vn

Bảng 1. Phân loại suy tim

Suy tim với phân suất tống máu thất trái giảm	Suy tim với phân suất tống máu thất trái giảm vừa	Suy tim với phân suất tống máu thất trái bảo tồn
Triệu chứng cơ năng và/hoặc thực tổn	Triệu chứng cơ năng và/hoặc thực tổn	Triệu chứng cơ năng và/hoặc thực tổn
EF < 40%	EF 40 - 49%	EF > 50%
	1. Tăng nồng độ các peptide lợi niệu 2. Ít nhất thêm một tiêu chuẩn: a. Bảng chứng tổn thương cấu trúc tim (phì đại thất và/hoặc nhĩ trái). b. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái.	1. Tăng nồng độ các peptide lợi niệu 2. Ít nhất thêm một tiêu chuẩn: a. Bảng chứng tổn thương cấu trúc tim (phì đại thất và/hoặc nhĩ trái). b. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái.

Gần đây, vào năm 2012, xét nghiệm MR-proANP được Hiệp hội Tim mạch châu Âu đưa vào trong chẩn đoán suy tim [4], theo đó, mức nồng độ trên 120 pmol/L có giá trị hữu ích trong vấn đề chẩn đoán phân biệt khó thở do suy tim với các nguyên nhân khác.

2. TỔNG QUAN VỀ ANP VÀ MR-PROANP

Năm 1981, Bold và cộng sự (cs) [5] đã phát hiện ra ANP và mô tả tim như là một cơ quan nội tiết. ANP là viết tắt của A-type natriuretic peptide (peptide lợi niệu type A). Vì peptide này xuất phát từ tâm nhĩ nên có chữ A (Atrial - thuộc tâm nhĩ). Sau đó, có nhiều nghiên cứu về loại peptide này và đưa đến nhận định chung là ANP có vai trò quan trọng trong duy trì tuần hoàn trong cơ thể.

2.1. Cấu trúc sinh hóa và sinh học phân tử các natriuretic peptide (NP)

NP có 3 dạng peptide là ANP, BNP, CNP. Dạng tiền chất của mỗi chất được mã hóa bằng mỗi hệ gen khác nhau nhưng sự phân bố và điều hòa tại tổ chức của chúng thì giống nhau.

ANP và BNP có nguồn gốc từ tim, còn CNP có nguồn gốc từ tế bào nội mô.

CNP có 2 phân tử 22 và 53 acid amin (aa) đã được phân lập. Phân tử có 22 aa hiện diện nhiều trong hệ thần kinh trung ương, tiền tuyến, thận, tế bào nội mạc và huyết tương. CNP có nồng độ rất thấp trong máu.

ANP là một polypeptide vòng gồm 126 aa được tổng hợp và bài tiết chủ yếu ở tâm nhĩ. Nó được dự trữ trong các hạt của tâm nhĩ dưới dạng đầu C tận của 126 aa prohormone (C-terminal proANP) [6].

**Hình 1.** MR-proANP

ANP nhanh chóng bị đào thải ra khỏi vòng tuần hoàn bằng cách gắn với các receptor thanh thải [7] và bị thủy phân [8] bởi endopeptidase. Nồng độ ANP huyết thanh rất thay đổi, trong khi đó MR-proANP ít biến đổi và có T_{1/2} dài hơn trong tuần hoàn, do đó MR-proANP là một dấu ấn tăng tải của tim tốt hơn ANP. MR-proANP là một đoạn polypeptide nằm ở khoảng giữa của phân tử NT-proANP. Peptide này có khoảng 38 aa. Trước đây, trong các phòng xét nghiệm chỉ định lượng được NT-proANP, nhưng với sự phát triển của kỹ thuật, người ta đã xác định được MR-proANP trong máu. Từ đó, giúp ích cho lâm sàng nhiều hơn trong chẩn đoán, điều trị cũng như tiên lượng trên BN suy tim.

ANP lưu thông trong huyết tương và nồng độ của chúng gia tăng ở BN có tăng thể tích trong lòng mạch cũng như BN suy tim sung huyết. Một số ít ANP được bài xuất bởi mô thất ở người trưởng thành, ngoài ra còn thấy trong tâm thất của phôi thai, nhũ nhi và tâm thất phì đại [9].

2.2. Cơ chế điều hòa và phóng thích ANP, MR-proANP

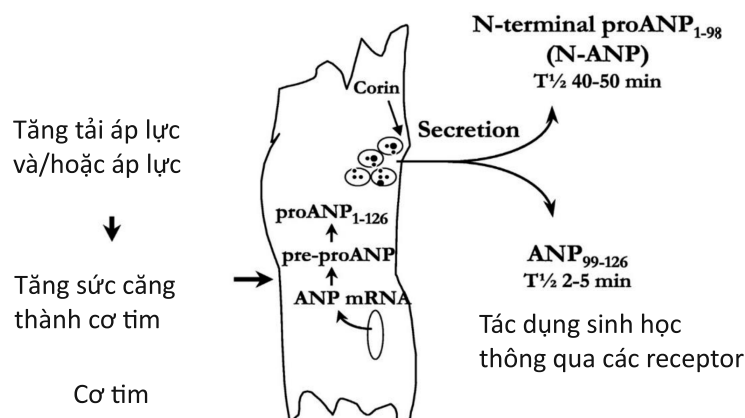
Ở BN suy tim, nồng độ ANP, MR-proANP tăng cao trong máu, bởi vì gia tăng sức căng thành cơ tim làm hoạt hóa các hormone của hệ tim mạch [10]. Lang và cs [11, 12] lần đầu tiên chỉ ra rằng tăng sức căng thành làm phóng thích nhiều ANP từ tâm nhĩ.

Cũng giống như trong tâm nhĩ, việc phóng thích ANP từ tâm thất cũng có cơ chế tương tự [13, 14]. Hơn nữa, trên BN suy tim lượng norepinephrine, angiotensin II, endothelin-1 và

cytokin tăng cao, không những làm tăng stress huyết động học lên thành thất mà còn kích thích trực tiếp việc tổng hợp và giải phóng proANP từ tế bào cơ tim [10, 15]. Tâm thất là nguồn nơi tạo ra ANP, proANP chủ yếu khi bị suy tim và phì đại thất trái. Trong một nghiên cứu tăng huyết áp nguyên phát ở chuột bạch, người ta nhận thấy rằng, khoảng 28% tổng lượng ANP được tiết ra dòng máu có nguồn gốc từ tâm thất. Ngoài ra, đối với loài chuột đồng có suy tim nặng thì có đến 74% ANP trong dịch phủ, được tạo ra từ tâm thất [16]. Ở người, trong trường hợp bệnh cơ tim giãn nở, nồng độ ANP được tạo ra từ tâm thất của tim [17]. Mặc dù lượng ANP ở tâm nhĩ cao hơn, nhưng khi có suy tim xảy ra thì tâm thất trở thành nguồn cung cấp chính. Như vậy, gia tăng nồng độ ANP, proANP trong máu trên những người có suy chức năng cơ tim là do tăng tổng hợp, phóng thích từ tâm nhĩ và tâm thất, quá trình này được kích hoạt bởi tăng tải về thể tích và áp lực của tim.

Do được dự trữ sẵn trong tâm nhĩ nên ANP có thể bài tiết ra tuần hoàn một cách nhanh chóng khi có kích thích [18]. Ở người, khi truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý [19] và làm thay đổi tư thế [20] sẽ làm tăng lượng ANP, proANP trong máu. Có vài nghiên cứu kết luận rằng ANP là hormone đáp ứng với tình trạng cấp tính còn proANP thì đáp ứng kéo dài do thời gian bán hủy của proANP dài hơn.

Ngoài sức căng thành, còn có một vài yếu tố nội tiết, cận tiết và tự tiết khác cũng được hoạt hóa khi suy tim xảy ra làm thay đổi nồng độ hormone của tim [8, 21-25].



Hình 2. Cơ chế tổng hợp và phóng thích ANP, proANP trong tim và tuần hoàn [26]

3. Ý NGHĨA LÂM SÀNG CỦA MR-PROANP

3.1. MR-proANP là một xét nghiệm cho chẩn đoán suy tim [27, 28]

Trong suy tim, nồng độ MR-proANP trong máu tỷ lệ với mức độ nặng của bệnh và tăng nhiều lần so với người không bị suy tim.

Nhiều nghiên cứu sử dụng các xét nghiệm và đề xuất các điểm cắt khác nhau, đã báo cáo độ nhạy cảm từ 80% đến 97% và độ đặc hiệu từ 66% đến 90%. Cho đến nay, người ta cũng chưa thống nhất giá trị nồng độ MR-proANP trong chẩn đoán suy tim. Tuy nhiên, theo một nghiên cứu của tác giả Jorgen trên 797 BN [29], nồng độ MR-proANP ở mức 122 pmol/L có giá trị trong chẩn đoán suy tim.

Giá trị chẩn đoán của MR-proANP được tác giả Alan Maisel và cs [30] khảo sát kỹ qua nghiên cứu trên 1,461 BN nhập viện vì khó thở. Nghiên cứu này được thiết kế kiểu quan sát cắt dọc, ngẫu nhiên, mù đôi của 15 trung tâm trên toàn thế giới từ tháng 3 năm 2007 đến tháng 2 năm 2008, nhận thấy MR-proANP ở mức 120 pmol/L có giá trị trong chẩn đoán phân biệt nguyên nhân khó thở do suy tim cấp với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 97% và 60%.

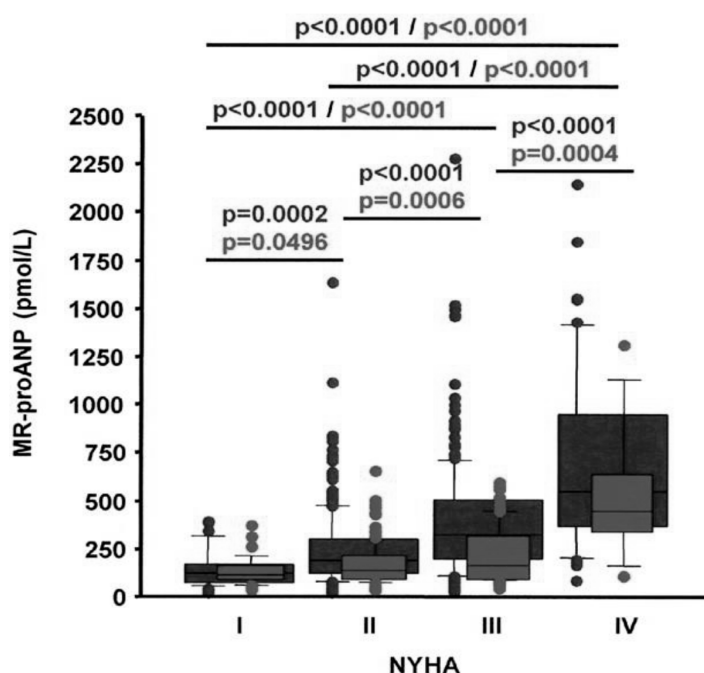
Một nghiên cứu mới đây của Yang Chen và cs [31] nhằm mục đích xem xét giá trị chẩn đoán

của MR-proANP trên BN suy tim nhập viện tại khoa cấp cứu với triệu chứng khó thở cấp tính, dựa trên sự phân tích tổng hợp từ các dữ liệu nghiên cứu trên PubMed, Embase, Central đến tháng 3 năm 2018. Nghiên cứu đã khảo sát trên 1,562 bệnh nhân suy tim và 2,249 bệnh nhân không suy tim từ 8 nghiên cứu khác nhau, độ nhạy của các nghiên cứu riêng lẻ từ 80% đến 97% và độ nhạy của phân tích gộp chung là 90%. Với độ nhạy khá cao như vậy, nghiên cứu đã chỉ ra rằng MR-proANP là một dấu ấn sinh học hữu ích để xác định chính xác tình trạng suy tim ở những bệnh nhân mắc chứng khó thở cấp.

3.2. MR-proANP và phân độ nặng của suy tim

Mặc dù phân độ NYHA có liên quan đến triệu chứng cũng như tử suất ở BN suy tim, sự nhận định chủ quan như thế vẫn là phương tiện chính dùng để đánh giá tình trạng lâm sàng của BN suy tim.

Chính vì lẽ đó, cần phải có một phương tiện khách quan để thay thế. Do nồng độ MR-proANP có liên quan với gia tăng áp lực cuối tâm trương mà áp lực này có quan hệ mật thiết với triệu chứng của suy tim sung huyết (khó thở), điều này không gây ngạc nhiên khi nồng độ MR-proANP có liên quan đến phân độ NYHA.



Hình 3. MR-proANP và phân độ suy tim theo NYHA [30]

3.3. Giá trị MR-proANP trong tiên lượng và điều trị suy tim

Mặc dù có những tiến bộ trong điều trị suy tim, nhưng tiên lượng bệnh vẫn không khả quan, tỷ lệ bệnh sống 5 năm khi có triệu chứng nhỏ hơn 50%. Một vài nghiên cứu mới đây khẳng định rằng yếu tố tiên lượng dài hạn là tình trạng suy chức năng cơ tim không triệu chứng [32].

Bởi vì nồng độ MR-proANP tăng cao trong máu tương ứng với độ nặng của suy thất trái và sự hoạt hóa của các yếu tố thần kinh nội tiết khác, nên xét nghiệm hormone này có ý nghĩa quan trọng trong theo dõi chẩn đoán và điều trị suy tim.

Gottlieb và cs [27] đã báo cáo ANP, MR-proANP có thể tiên lượng khả năng sống còn và bất thường huyết động học của tim. Sau đó, Davis và cs [33] dựa trên nghiên cứu trước đó đã tìm hiểu thêm về giá trị của MR-proANP, nhận thấy đây là xét nghiệm có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán suy tim ở người lớn tuổi.

Trong nghiên cứu Consensus II [34], ANP có mối tương quan chặt chẽ với tỷ lệ tử vong do tim mạch sau nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, MR-proANP vượt trội hơn so với ANP trong việc dự đoán kết thúc tử vong và các biến chứng tim mạch khác. Trong mô hình phân tích đa biến, MR-proANP cùng với EF và các tình trạng lâm sàng khác là nhân tố dự đoán chết do nguyên nhân tim mạch và suy tim mạnh hơn so với tuổi, tiền sử nhồi máu cơ tim trước đó, EF đơn độc. Ngoài ra, tác giả Christine Zelenak và cs [35] nghiên cứu trên 104 bệnh nhân suy tim mất bù cấp cho thấy rằng nồng độ MR-proANP có mối tương quan đến khả năng sống còn trên những đối tượng này sau một năm theo dõi.

3.4. Theo dõi đáp ứng điều trị suy tim

Mặc dù bệnh nhân nhập viện vì suy tim mất bù thường triệu chứng được cải thiện bởi nhiều phương thức điều trị khác nhau nhưng hầu như không có biện pháp nào tốt để đánh giá tác dụng lâu dài của việc điều trị ngắn hạn. Những xét nghiệm thường quy để đánh giá chức năng

tim thường mất thời gian và ít khi có mối liên hệ mật thiết với sự thay đổi triệu chứng của bệnh nhân. Vì thế, phần lớn bệnh nhân xuất viện khi họ cảm thấy khỏe hơn và điều này sau đó loại trừ việc định nhóm để điều trị thêm.

Nhiều nghiên cứu đã đưa ra kết luận rằng nồng độ MR-proANP là một trong những yếu tố chỉ điểm sự thành công của liệu pháp trị liệu, bởi vì nồng độ của hormone này trong máu có mối liên quan mật thiết với độ nặng của suy tim [36]. Khi điều trị suy tim với thuốc lợi tiểu, ức chế men chuyển, chẹn thụ thể AT1, spironolactone, nitrate hữu cơ người ta nhận thấy có giảm lượng MR-proANP trong máu cùng với sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên, đối với chẹn thụ thể beta, tác dụng làm thay đổi hormone tim thì chưa rõ ràng.

4. NHỮNG ƯU ĐIỂM CỦA MR-PROANP SO VỚI NHỮNG DẤU ẤN KHÁC

Trên bệnh nhân suy tim, cơ thể thường tiết ra những loại phân tử protein có thể tương tác với nhiều loại NPs, do đó có thể làm cho kết quả nồng độ của một số loại hormone này không phù hợp với tình trạng lâm sàng. Nhưng với MR-proANP thì ít bị ảnh hưởng.

MR-proANP ổn định ở nhiệt độ phòng tương đối dài (khoảng 72 giờ). Tính chất này rất hữu ích trong những trường hợp tầm soát những đối tượng nguy cơ cao bị suy tim tại cộng đồng. Sau 7 ngày, MR-proANP sẽ bị phân hủy, tuy nhiên số lượng không vượt quá 20%.

Bệnh nhân suy tim thường kèm theo những bệnh lý khác như suy thận, béo phì, đái tháo đường, tuổi cao,... Những yếu tố này ít nhiều ảnh hưởng đến các NPs. Nghiên cứu của tác giả Haehling và cs [37] cho thấy MR-proANP vẫn có giá trị cao trong chẩn đoán, tiên lượng tử vong trên bệnh nhân suy tim ngay cả khi bị suy thận hay béo phì; trong khi đó, các NPs khác thì không.

Một nghiên cứu mới về hiệu quả chẩn đoán của sự kết hợp các dấu ấn sinh học trong phân tầng

nguy cơ bệnh nhân mắc suy tim sung huyết cấp của nhóm tác giả Zekung Feng và cs [38]. Trong số 24 dấu ấn thì các dấu kết hợp gồm blood urea nitrogen (BUN), C-reactive protein (CRP), MR-proANP và IL-1 receptor-like 1 dạng hòa tan hoặc dấu ấn sinh học duy nhất MR-pro-adrenomedullin là ưu việt hơn cả.

Gần đây, trong giới y học có bàn về vấn đề vùng xám của NT-proBNP trong chẩn đoán suy tim. Đây là vấn đề rất phức tạp. Nhiều tác giả nhận định rằng một số yếu tố như tuổi, chức năng lọc của thận là một trong những nguyên nhân làm cho xét nghiệm BNP hay NT-proBNP rơi vào vùng xám nhất. Ngoài ra, trong cơ thể bệnh nhân suy tim nặng thì tiền chất BNP cũng có tương tác nhiều với kháng thể kháng BNP trong máu. Điều này phần nào giải thích tại sao có hiện tượng BNP hay NT-proBNP cao trong máu không tương ứng với tình trạng bệnh trên lâm sàng.

*Kỹ thuật định lượng nồng độ MR-proANP

Quy trình lấy mẫu bệnh phẩm, bảo quản mẫu bệnh phẩm và kỹ thuật tiến hành được thực

hiện nghiêm ngặt dựa theo hướng dẫn của nhà cung cấp thuốc thử của hãng Brahms, Đức.

+ Kỹ thuật lấy và bảo quản mẫu bệnh phẩm:

Bệnh phẩm: huyết thanh

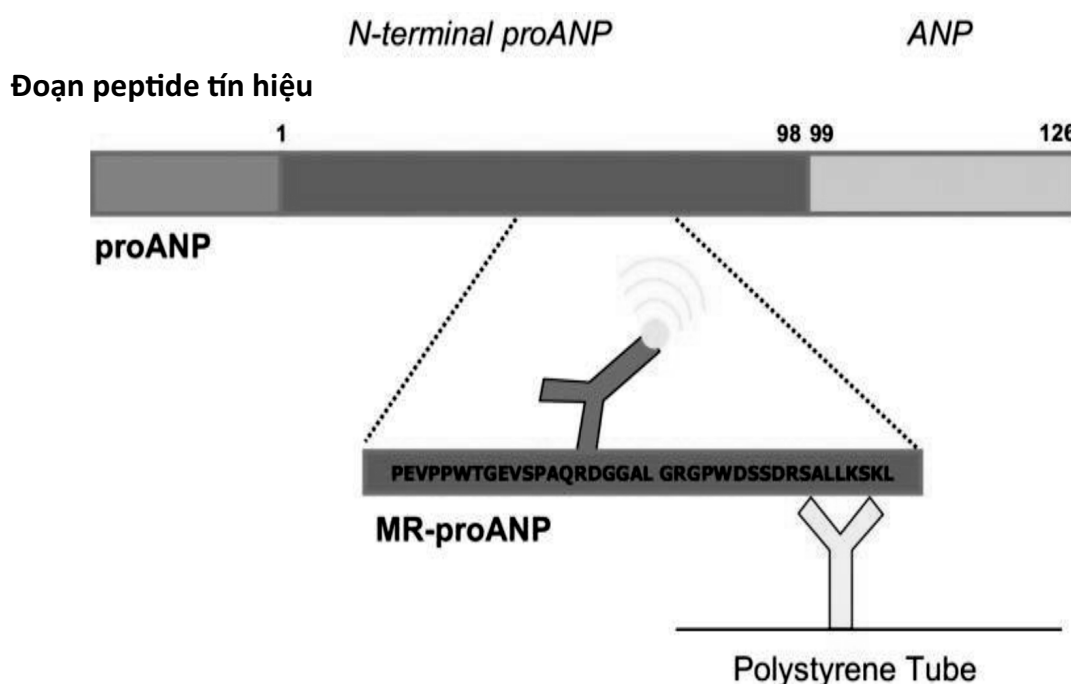
Tube máu: Citrat

Thể tích hút: 3 mL

Bảo quản mẫu bệnh phẩm: tất cả mẫu xét nghiệm được thực hiện theo một quy trình chuẩn. Sau khi lấy mẫu để 30 phút đợi co cục máu, rồi quay ly tâm 3,000 vòng/phút x 10 phút, sau đó tách lấy huyết thanh và lưu mẫu trong tủ lạnh, mẫu bệnh phẩm ổn định 7 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C, 3 tháng ở nhiệt độ -20°C [39]. Khi chạy mẫu thì ly tâm lại sau khi đã đông, chỉ rã đông một lần. Xét nghiệm định lượng nồng độ MR-proANP trong máu được thực hiện theo quy trình sau:

- Xét nghiệm được thực hiện trên máy Thermo Kryptor (Mỹ) và thuốc thử của hãng Brahms (Đức).

- MR-proANP trong máu được định lượng theo phương pháp TRACE. Nguyên lý của phương pháp TRACE:



Hình 4. Kỹ thuật đo MR-proANP [40]

Nguyên tắc đo trong hệ thống BRAHMS KRYPTOR/KRYPTOR Compact là dựa vào công nghệ TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission: phát quang của Cryptate được khuếch đại kéo dài thời gian), dùng để đo tín hiệu phát ra từ phức hợp miễn dịch theo thời gian. Nguyên tắc của công nghệ TRACE là sự chuyển năng lượng không phát xạ (non-radiative energy transfer) từ nguồn cho (cấu trúc như 1 hộp có chứa ion europium ở nhân: chất cryptate) sang nguồn nhận, là một protein tạo tiếp nhận ánh sáng, đã được thay đổi tính chất hóa học (chất XL 665). Khi cả 2 thành phần gồm nguồn cho (cryptate) và nguồn nhận (XL 665) đều cùng nằm trên phức hợp miễn dịch (kiểu sandwich), thì quang phổ giữa nguồn cho và nguồn nhận sẽ trùng nhau, dẫn đến làm tăng tín hiệu huỳnh quang của cryptate và mặt khác làm kéo dài thời gian phát quang của nguồn nhận, cho phép đo lường được ánh sáng huỳnh quang bị kéo dài thoát qua, với thời gian thêm là μ giây. Tín hiệu thời gian kéo dài này tỷ lệ thuận theo nồng độ chất đo được (ví dụ MR-pro ANP).

Những chất tạp, nhiễu khác không tạo được sự kéo dài thời gian của nguồn nhận, giúp tăng độ chính xác đo lường, loại bỏ nhiễu do chất khác trong mẫu.

+ Phương tiện, hóa chất:

Máy phân tích tự động Thermo Kryptor (do Mỹ sản xuất).

Hóa chất xét nghiệm, chạy chuẩn (do hãng Brahms, Đức cung cấp).

+ Tính năng kỹ thuật (specifications) của xét nghiệm:

Giới hạn phát hiện (detection limit): dựa theo tiêu chuẩn CLSI EP 17-A là 2.1 pmol/L.

Giới hạn định lượng (limit of quantification) dựa theo tiêu chuẩn CLSI EP 17-A là 4.5 pmol/L.

Độ đúng/độ tuyến tính: độ tuyến tính 2.1 đến 1,000 pmol/L, pha loãng đối với mẫu có nồng độ cao có độ tái thu hồi từ 85% đến 105%.

Ngoài ra, chúng ta có thể định lượng nồng độ MR-proANP theo kỹ thuật Elisa [34], với nguyên lý như sau: dựa vào tính đặc hiệu kháng nguyên - kháng thể và được thực hiện bằng những bước cơ bản sau: kháng thể đã biết được gắn trên một giá thể rắn, sau đó cho mẫu có chứa kháng nguyên (mẫu máu có chứa MR-proANP) cần tìm vào giếng và cuối cùng là thêm cơ chất vào để enzyme phân giải và phát ra tín hiệu, tín hiệu phổ biến nhất là sự đổi màu của các chất hóa học, và tín hiệu này có thể xác định được bằng máy đo huỳnh quang.

5. KẾT LUẬN

Như vậy, qua phân tích các nghiên cứu trên thế giới, chúng ta thấy rằng dấu ấn vùng giữa của tiền hormone ANP có nhiều ưu điểm hơn so với các peptide thải natri khác.

Ngoài ra, lần đầu tiên xét nghiệm MR-proANP được đưa vào hướng dẫn thực hành lâm sàng trong trường hợp chẩn đoán suy tim. Từ đó giúp cho bác sĩ điều trị có thêm công cụ mới trong công tác chẩn đoán và cải thiện tiên lượng cho BN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] B. Casserly, R. Read, M. M. Levy, "Hemodynamic Monitoring in Sepsis," *Crit Care Clin*, (25), pp. 803-823, 2009. DOI: 10.1016/j.ccc.2009.08.006.

[2] Đ. V. Phước, "Suy tim trong thực hành lâm sàng," Thành phố Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Đại học Quốc Gia, tr. 15 - 62, 2014.

[3] L. X. Trường, "Những xét nghiệm hóa sinh

hiện đại sử dụng trong lâm sàng," Thành phố Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học, chi nhánh TP. Hồ Chí Minh, 2015.

[4] N. Proudfoot, "The end of the message," *Nature*, (298), pp. 516-517, 1982.

[5] A. J. de Bold, H. B. Borenstein, A. T. Veress, H. Sonnenberg, "A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial

myocardial extract in rats," *in Life Sci*, pp. 89 - 94, 1991. DOI: 10.1016/0024-3205(81)90370-2.

[6] D. Westermann, D. Lindner, M. Kasner, C. Zietsch, K. Savvatis, F. Escher, J. V. Schlippenbach, C. Skurk, P. Steendijk, A. Riad, W. Poller, H. P. Schultheiss, C. Tschöpe, "Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction," *Circ Heart Fail*, (4), pp. 44-52, 2011. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.

[7] A. Mosterd, B. Cost, A. W. Hoes, M. C. de Bruijne, J. W. Deckers, A. Hofman, D. E. Grobbee, "The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study," *Eur Heart J*, pp. 1318 - 1327, 2001. DOI: 10.1053/euhj.2000.2533.

[8] G. Thibault, F. Amiri, R. Garcia, "Regulation of natriuretic peptide secretion by the heart," *Annu Rev Physiol*, pp. 193 - 217, 1999. DOI: 10.1146/annurev.physiol.61.1.193.

[9] D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson, "Chapter 279. Heart Failure: Pathophysiology and Diagnosis," *In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Mc-Graw-Hill Companies, Inc, 19th. Edition*, pp. 1500, 2015.

[10] H. Ruskoaho, "Atrial natriuretic peptides: synthesis, release and metabolism," *Pharmacol Rev*, pp. 497 - 602, 1992.

[11] R. E. Lang, H. Tholken, D. Ganten, F. C. Luft, H. Ruskoaho, Th. Unger, "Atrial natriuretic factor - a circulating hormone stimulated by volume loading," *Nature*, pp. 264 - 266, 1985.

[12] H. Roskoaho, H. Tholken, R. E. Lang, "Increase in atrial pressure releases atrial natriuretic peptide from isolated perfused rat hearts," *Pfluegers Arch*, pp. 170 - 174, 1986. DOI: 10.1007/BF00580671.

[13] P. Kinnunen, O. Vuolteenaho, P. Uusimaa, H. Ruskoaho, "Passive mechanical stretch releases atrial natriuretic peptide from rat ventricular myocardium," *Cir Res*, pp. 1244 - 1253, 1992. DOI: 10.1161/01.res.70.6.1244.

[14] H. Ruskoaho, P. Kinnunen, T. Taskinen, O.

Vuolteenaho, J. Leppaluoto, T. E. Takala, "Regulation of ventricular of ventricular atrial natriuretic peptide release in hypertrophied rat myocardium. Effects of exercise," *Circulation*, pp. 390 - 400, 1989. DOI: 10.1161/01.CIR.80.2.390.

[15] A. J. de Bold, B. G. Bruneau, M. L. K. de Bold, "Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart," *Cardiovasc Res*, pp. 7 - 18, 1996.

[16] G. Thibault, M. Nemer, J. Drouin, J. P. Lavigne, J. Ding, C. Charbonneau, R. Garcia, J. Genest, G. Jasmin, M. Sole, "Ventricles as a major site of atrial natriuretic factor synthesis and release in cardiomyopathic hamsters with heart failure," *Cir Res*, pp. 71 - 82, 1989. DOI: 10.1161/01.RES.65.1.71.

[17] H. Yasue, K. Obata, K. Okumura, M. Kurose, H. Ogawa, K. Matsuyama, M. Joigasaki, Y. Saito, K. Nakao, H. Imura, "Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy," *J Clin Invest*, pp. 46 - 51, 1989. DOI: 10.1172/JCI113883.

[18] H. Mangat and A. J. de Bold, "Stretch - induced atrial natriuretic factor release utilizes a rapidly depleting pool of newly synthesized hormone," *Endocrinology*, pp. 1398 - 1403, 1993. DOI: 10.1210/endo.133.3.8365374.

[19] C. C. Lang, A. M. Choy, K. Turner, R. Tobin, W. Coutie, A. D. Struthers, "The effect of intravenous saline loading on plasma levels of brain natriuretic peptide in man," *J Hypertens*, pp. 737 - 741, 1993. DOI: 10.1097/00004872-199307000-00009

[20] A. M. Richards, G. Crozier, E. A. Espiner, T. G. Yandle, M. G. Nicholls, "Plasma brain natriuretic peptide and endopeptidase 24.11 inhibition in hypertension," *Hypertension*, pp. 231 - 236, 1993. DOI: 10.1161/01.HYP.22.2.231.

[21] A. J. de Bold, K. K. Ma, Y. Zhang, M. L. de Bold, M. Bensimon, A. Khoshbaten, "The physiological modulation of the endocrine function of the heart," *Can J Physiol Pharmacol*, pp. 705 - 714, 2001.

[22] B. G. Bruneau, L. A. Piazza, A. J. de Bold, "BNP gene expression is specifically modulated

by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria," *Am J Physiol*, pp. 2678 - 2686, 1997. DOI: 10.1152/ajpheart.1997.273.6.H2678.

[23] H. Leskinen H, O. Vuolteenaho, H. Ruskoaho, "Combined inhibition on endothelin and angiotensin II receptor block volume load-induced cardiac hormone release," *Cir Res*, pp. 114 - 123, 1997. DOI: 10.1161/01.res.80.1.114.

[24] T. Ogawa, W. Linz, M. Stevenson, B. G. Bruneau, M. L. K. de Bold, J. H. Chen, H. Eid, B. A. Scholkens, A. J. de Bold, "Evidence for load-dependent and load-independent determinants of cardiac natriuretic peptide production," *Circulation*, pp. 2059 - 2067, 1996. DOI: 10.1161/01.cir.93.11.2059.

[25] H. Ruskoaho, H. Leskinen, J. Magga, P. Taskinen, P. Mantymaa, O. Vuolteenaho, J. Leppaluoto, "Mechanism of mechanical load-induced atrial natriuretic peptide secretion: role of endothelin, nitric oxide and angiotensin II," *J Mol Med*, pp. 876 - 885, 1997. DOI: 10.1007/s001090050179.

[26] F. Ichinose, E. S. Buys, T. G. Neilan, E. M. Furutani, J. G. Morgan, D. S. Jassal, A. R. Graveline, R. J. Searles, C. C. Lim, M. Kaneki, M. H. Picard, M. Scherrer-Crosbie, S. Janssens, R. Liao, K. D. Bloch, "Cardio-myocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 prevents myocardial dysfunction in murine models of septic shock," *Circ Res*, (100), pp. 130-139, 2007. DOI: 10.1161/01.RES.0000253888.09574.7a.

[27] S. S. Gottlieb, M. L. Kukin, D. Ahern, M. Packer, "Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure," *J Am Coll Cardiol*, pp. 1334 - 1339, 1989. DOI: 10.1016/0735-1097(89)90344-6.

[28] J. Mair, A. Hammerer-Lercher, B. Puschendorf, "The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure," *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine*, pp 571 - 588, 2001. DOI: 10.1515/CCLM.2001.093.

[29] J. A. Smith, D. Bruusgaard, E. Bodd, C. Hall, "Relations between medical history, clinical findings and plasma N-terminal proatrial

natriuretic peptide in patients in primary health care," *European Journal of Heart Failure*, pp. 307 - 313, 2001. DOI: 10.1016/s1388-9842(01)00124-6.

[30] A. Maisel, C. Mueller, R. Nowak, W. F. Peacock, J. W. Landsberg, P. Ponikowski, M. Mockel, C. Hogan, A. H. B. Wu, M. Richards, P. Clopton, G. S. Filippatos, S. D. Somma, I. Anand, L. Ng, L. B. Daniels, S. X. Neath, R. Christenson, M. Potocki, J. McCord, G. Terracciano, D. Kremastinos, O. Hartmann, S. V. Haehling, A. Bergmann, N. G. Morgenthaler, S. D. Anker, "Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial," *J Am Coll Cardiol* (55), pp. 2062-2076, 2010. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.025.

[31] Yang Chen, Zheqi Wen, Long Peng, Xing Liu, Yanting Luo, Bingyuan Wu & Suhua Li, "Diagnostic value of MR-proANP for heart failure in patients with acute dyspnea: A meta-analysis", *Acta Cardiologica*, pp 68-74, 2020. DOI: 10.1080/00015385.2018.1550887.

[32] T. Omland, V. V. Bonarjee, R. T. Lie, K. Caidahl, "Neurohormonal measurements as indicators of long-term prognosis after acute myocardial infarction," *Am J Cardiol*, pp. 230 - 235, 1995. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80071-x.

[33] K. M Davis, L. C. Fish, D. Elahi, B. A. Clark, K. L. Minaker, "Atrial natriuretic peptide levels in the prediction of congestive heart failure risk in frail elderly," *JAMA*, pp. 2625 - 2629, 1992.

[34] N. G. Morgenthaler, J. Struck, B. Thomas, A. Bergmann, "Immunometric assay for the mid regional of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma," *Clinical Chem*, (50), pp. 234 - 236, 2004. DOI: 10.1373/clinchem.2003.021204.

[35] C Zelenak, M.L Chavanon, E. Tahirovic, "Early NT-proBNP and MR-proANP associated with QoL 1 year after acutely decompensated heart failure: secondary analysis from the MOLITOR trial", *Biomark. Med*, 13(17), pp.1493-1507, 2019.

[36] B. M. Y. Cheung and C. R. Kumana,

"Natriuretic peptides - relevance in cardiac disease", *JAMA*. pp. 1983 - 1984, 1998. DOI:10.1001/jama.280.23.1983.

[37] S.V.Haehling, E.A.Jankowska, N.G.Morgenthaler, ... S.D.Anker, "Comparison of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide With N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Predicting Survival in Patients With Chronic Heart Failure", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol.50, No.20, pp.1973 - 1980, 2007. DOI:10.1016/j.jacc.2007.08.012

[38] Zekun Feng, Olumuyiwa P. Akinimisi, Jeffrey A.Gornbein, Quynh A. Truong, Saumyadas, Jagmeet P.Singh, Olujimi Ajijola, "Combination Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Chronic Heart Failure Biomarkers Prognostication in HF", *Journal of Cardiac Failure*, 2021, DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.05.028.

[39] L. B. Daniels, P. Clopton, M. Potocki, J. McCord, M. Richards, O. Hartmann, I. S. Anand, A. H. B. Wu, R. Nowak, W. F. Peacock, P. Ponikowski, M. Mockel, C. Hogan, G. S. Filippatos, S. D. Somma, L. Ng, S. X. Neath, R. Christenson, N. G. Morgenthaler, S. D. Anker, A. S. Maisel, "Influence of age, race, sex, and body mass index on interpretation of midregional pro atrial natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure: results from the BACH multinational study," *European Journal of Heart Failure*, 14, pp. 22-31, 2012. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr157.

[40] N. G. Morgenthaler, J. Struck, B. Thomas, A. Bergmann, "Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma," *Clinical Chem*, 50, pp. 234 - 236, 2004. DOI:10.1373/clinchem.2003.021204.

Overview of new biomarker MR-proANP in acute heart failure

Nguyen Chi Thanh*, Vu Hong Hai, Nguyen Van Trung
Le Phan Vi Na, Nguyen Ngoc Minh Thu
Than Thi Tuyet Trinh, Nguyen Thi Bao Minh and Huynh Quoc Tai

ABSTRACT

Acute heart failure is complicated syndrome, with high mortality unless exactly diagnose. Today, advanced technology in laboratory, a fragment of mid pro-hormone from atrium is detected in circulation, namely MR-proANP, played important role in diagnosis, prognosis heart failure patients and has been introduced at major conferences around the world such as the European Society of Cardiology (ESC), the American Heart Association (AHA). This overview, we will show some basic contents about this cardiac biomarker.

Keywords: MR-proANP, acute heart failure, diagnose, prognose

Received: 23/08/2021

Revised: 19/09/2021

Accepted for publication: 01/10/2021