

血浆脑钠肽在急性冠状动脉综合症的诊断及预后评估中的作用观察

陈 军 徐任璇

[摘要]目的:探讨血浆脑钠肽(BNP)水平变化在急性冠状动脉综合征(ACS)诊断及预后评估中的作用。方法:检测54例急性心肌梗死(AMI组)患者、35例不稳定型心绞痛(UAP组)患者、20例稳定型心绞痛(SAP组)患者以及20名健康体检者(对照组)血浆BNP水平;比较冠状动脉病变支数、左主干病变及冠状动脉Gensini评分与BNP的相关性,并随访患者住院期间及出院后30天、3个月病死率,以及主要心脏不良事件(MACE)、心源性死亡、再次心肌梗死、再发心绞痛、继发心力衰竭和再入院的复合终点发生率。结果:AMI组、UAP组的BNP水平显著高于SAP组和对照组($P < 0.01$),AMI组BNP水平显著高于UAP组($P < 0.01$);冠状动脉3支或左主干病变患者BNP水平均显著高于1支和2支病变($P < 0.01$)。2支病变与3支或左主干病变差异亦有统计学意义($P < 0.01$)。血浆BNP水平独立于年龄、性别、家族史、吸烟、高脂血症、高血压、糖尿病等冠心病危险因素,与出院后30天、3个月病死率独立相关($P < 0.05$),与住院期间、出院后30天和3个月MACE发生率独立相关($P < 0.01$)。结论:ACS患者BNP水平明显升高,并与其冠状动脉病变及心肌缺血程度密切相关。血浆BNP水平变化可能独立于各因素预测ACS患者30天和3个月病死率及MACE发生率。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;脑钠肽;诊断;预后评估

[中国图书资料分类法分类号] R 541.4

[文献标识码] A

Roles of plasma brain natriuretic peptide in diagnosis and prognostic evaluation of patients with acute coronary syndrome

CHEN Jun, XU Ren-xuan

(Department of Cardiology, Shanghai Yangpu Antu Hospital, Shanghai 200093, China)

[Abstract] Objective: To study the roles of brain natriuretic peptide (BNP) in diagnosis and prognostic evaluation of patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** The levels of BNP were detected in 54 patients with acute myocardial infarction (AMI), 35 patients with unstable angina pectoris (UAP), 20 patients with stable angina pectoris (SAP) and 20 healthy volunteers as controls. The correlations were compared between the number of impaired coronary arteries, the lesions of left main coronary artery, the Gensini scores of coronary artery and the levels of BNP respectively. The mortality of the patients with ACS in hospital at 30 days and 3 months, and the major adverse cardiac events (MACE), cardiogenic death, re-myocardial infarction, recurrent angina, consequential heart failure and the composite endpoint rates of readmission were analyzed. **Results:** The levels of BNP in group AMI and group UAP were significantly higher than those in group SAP and controls ($P < 0.01$), and the level of BNP in group AMI was significantly higher than it in group UAP ($P < 0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that the level of plasma BNP was independent with the risk factors of coronary heart disease, such as age, gender, family history, smoking, hyperlipidemia, high blood pressure, diabetes, and so on, but it was associated with mortality and rates MACE ($P < 0.05 - P < 0.01$). **Conclusions:** The levels of BNP in patients with ACS increase significantly and are associated with degrees of coronary artery disease and myocardial ischemia. The change of plasma BNP is an independent predictor for mortality and incidence of MACE in hospital at 30 days and 3 months among ACS patients.

[Key words] acute coronary syndrome; plasma brain natriuretic; diagnosis; prognostic

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是严重威胁人类健康的一类急性心血管事件,包括不稳定性心绞痛 (unstable angina pectoris, UA)、非 ST 段抬高性心肌梗死 (non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 和 ST

段抬高性心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI), 以及以上各病症导致的猝死。ACS 临床表现及预后千差万别, 早期识别 ACS 高危患者对 ACS 患者进行危险分层和预后判断具有重要临床意义。1998 年 Dasgupta 等^[1] 发现了一种具有利尿、利钠、舒张血管和抑制醛固酮分泌等生物效应的多肽——脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP), 通过对 BNP 的氨基酸序列的研究^[2], 现已证

[收稿日期] 2010-11-24

[作者单位] 上海市杨浦区安图医院 心内科 200093

[作者简介] 陈 军 (1972 -), 女, 主治医师。

实 BNP 是一种主要从心室中分泌的心脏激素。研究^[3]表明, BNP 与心肌缺血关系密切, 可能与 ACS 危险分层有一定的关系。本研究通过测定 ACS 患者血浆 BNP 水平, 观察其与 ACS 患者冠状动脉病变及心肌缺血程度的关系, 并对 ACS 患者预后进行随访, 探讨 BNP 在 ACS 诊断及预后评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续性选择 2009 年 3 月至 2010 年 3 月在我科住院治疗的 ACS 患者 89 例, 均符合 2005 年美国心脏病学会和美国心脏病协会诊断标准, 经 40 层螺旋 CT(MSCT) 冠状动脉造影(CTA) 检查证实, 且排除症状性心力衰竭、肾功能不全、慢性阻塞性肺部疾病等可使血浆 BNP 水平升高的疾病。其中 54 例急性心肌梗死(STEMI/NSTEMI) (AMI) 组, 男 32 例, 女 22 例, 年龄(59.17 ± 14.09) 岁; 35 例 UAP 组, 男 14 例, 女 11 例, 年龄(61.55 ± 10.61) 岁。在同期住院患者中选取胸痛由体力劳动、情绪激动或其他足以增加心脏耗氧的情况诱发, 发作性质在 1~3 个月内无改变, 经 CTA 证实的, 且排除症状性心力衰竭、肾功能不全、慢性阻塞性肺部疾病等可使血浆 BNP 水平升高的稳定型心绞痛患者 20 例, 为稳定型心绞痛(SAP) 组, 其中男 12 例, 女 8 例, 年龄(60.39 ± 8.77) 岁。同时, 选取同期在我院体检站经超声心动图检查显示心脏结构正常, 心电图正常, 无胸痛症状者, 并经动员后为其行 CTA 检查显示为阴性的健康体检者 20 名, 设为对照组, 其中男 11 名, 女 9 名, 年龄(50.23 ± 11.58) 岁。各组间性别、年龄、吸烟等均具有可比性。

1.2 标本采集与处理方法 健康体检者血样均由本院体检站于体检当日清晨空腹采血; 患者血样由入院即时或次日清晨空腹采血, 取样时间在症状发作后(33.64 ± 17.51) h。血浆 BNP 测定严格按说明书操作, 采用美国 Biosite Dagnostics 公司出品的 BNP 试剂盒和 Triage BNP 测试仪, 检测范围为 5~5 000 ng/L, 正常参考范围为 0~100 ng/L。根据血浆 BNP 水平分为 4 组: ≤ 100 ng/L 为 A 组, $>100 \sim 300$ ng/L 为 B 组, $>300 \sim 600$ ng/L 为 C 组, >600 ng/L 为 D 组。随访患者住院期间及出院后 30 天、3 个月死亡事件和不良心脏事件(MACE) 的发生情况, 包括心源性死亡、再次心肌梗死、再发心绞痛、继发性心力衰竭和再入院的复合终点等。

1.3 冠状动脉病变程度的评定 入选的研究对象均行 40 层 MSCT CTA 检查, Workspace 工作站进行

图像后处理。在心电门控下行心脏平扫, 先行冠状动脉钙化评分扫描, 然后经右肘前静脉以 3.5~4.5 ml/s 流率用双筒高压注射器注射碘普罗胺(370 mg/ml) 70~95 ml 行冠状动脉增强扫描。根据不同心率选择 R-R 间期的不同时相创建图像并以容积重组(VRT)、多平面重组(MPR)、最大密度投影法(MIP)、曲面重组(CPR) 及仿真内镜(VE) 等多种方法进行后处理, VRT 用于立体观察心脏和冠状动脉的三维空间结构, MPR、CPR 和 MIP 等用于了解冠状动脉。以 4 支主要冠状动脉左前降支(LAD)、右冠状动脉(RCA)、左前降支的起始部(LM)、左侧回旋支(CX) 显示最佳为最终目的。对于有狭窄的冠状动脉, 采用 Gensini 积分系统^[4]衡量冠状动脉病变程度, 对每支血管病变程度进行定量评定: 无狭窄为 0 分, 狭窄 $<25\%$ 为 1 分, $25\% \sim 50\%$ 为 2 分, $>50\% \sim 75\%$ 为 4 分, $>75\% \sim 90\%$ 为 8 分, $>90\% \sim 99\%$ 为 16 分, 100% 为 32 分, 每例患者冠状动脉病变程度的最终积分为各分支血管积分之和。同时, 根据研究对象 CTA 冠状动脉病变支数情况, 再分为 1 支病变组、2 支病变组和 3 支或左主干病变组。

1.4 统计学方法 采用方差分析、 q 检验、秩和检验及 Logistic 多元回归分析。

2 结果

2.1 各组血浆 BNP 水平及 Gensini 积分比较 UAP 组和 AMI 组血浆 BNP 水平均高于 SAP 组及对照组($P < 0.01$), 且 AMI 组高于 UAP 组($P < 0.01$)。SAP 组和对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。UAP 组和 AMI 组 Gensini 积分均高于 SAP 组及对照组($P < 0.01$), UAP 组与 AMI 组 Gensini 积分差异亦均统计学有意义($P < 0.01$) (见表 1)。

表 1 各组血浆 BNP 水平及 Gensini 积分比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	BNP(ng/ml)	Gensini 积分
对照组	20	53.21 ± 21.11	0.00 ± 0.00
SAP 组	20	61.03 ± 29.65	3.11 ± 1.62**
UAP 组	35	372.15 ± 217.89 ^{△△}	29.87 ± 3.56 ^{△△}
AMI 组	54	569.54 ± 235.37 ^{###}	32.13 ± 4.11 ^{###}
<i>F</i>	—	55.09	501.93
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	36 604.041	12.982

q 检验: 与对照组比较 ** $P < 0.01$; 与 SAP 组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$; 与 UAP 组比较 $\#\# P < 0.01$

2.2 冠状动脉不同病变支数患者 BNP 水平比较
3 支或左主干病变患者 BNP 水平均显著高于 1 支和 2 支病变 ($P < 0.01$) 2 支病变与 3 支或左主干病变差异亦有统计学意义 ($P < 0.01$) (见表 2)。

表 2 冠状动脉不同病变支数患者血浆 BNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

冠状动脉病变	n	BNP(ng/ml)	F	P	MS _{组内}
1 支病变	54	127.32 ± 98.09			
2 支病变	36	476.67 ± 201.67**	101.93	<0.01	22 909.037
3 支或左主干病变	19	627.15 ± 165.82 $\Delta\Delta$ *			

q 检验: 与 1 支病变比较** $P < 0.01$; 与 2 支病变比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

2.3 不同 BNP 水平与病死率和 MACE 发生率的关系比较 A 组患者住院期间及出院后 30 天和 3 个月均无死亡事件发生; 随着血浆 BNP 水平的升高, 各组病死率及 MACE 发生率均呈明显递增趋势 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见表 3)。在多变量的 logistic 回归分析中, 以 BNP 值为应变量, 住院期间及出院后 30 天和 3 个月的病死率为自变量, 独立于年龄、性别、家族史、吸烟、高脂血症、高血压、糖尿病等冠心病危险因素, 进入回归分析, 预测住院期间 ($r = 0.8013$, $OR = 4.641$, $95\% CI: 1.456 \sim 11.779$, $P < 0.01$) 30 天 ($r = 0.8716$, $OR = 4.987$, $95\% CI:$

3.166 ~ 11.021, $P < 0.01$) 和 3 个月 ($r = 0.9973$, $OR = 5.765$, $95\% CI: 2.431 \sim 12.139$, $P < 0.01$) 的病死率; 将 LVEF 值引入回归分析后, BNP 仍与 30 天 ($r = 0.7112$, $OR < 0.01$, $95\% CI < 0.01 \sim 0.50$, $P = 0.0398$) 和 3 个月 ($r = 0.8120$, $OR < 0.01$, $95\% CI < 0.01 \sim 0.50$, $P = 0.0414$) 病死率独立相关。

在多变量的 Logistic 回归分析中, 以 BNP 值为应变量, 住院期间及出院后 30 天、3 个月的 MACE 发生率为自变量, 独立于年龄、性别、家族史、吸烟、高脂血症、高血压、糖尿病等冠心病危险因素, 进入回归分析, 预测住院期间 ($r = 0.8007$, $OR = 4.599$, $95\% CI: 2.356 \sim 7.978$, $P < 0.01$) 30 天 ($r = 0.6998$, $OR = 3.799$, $95\% CI: 2.364 \sim 6.105$, $P < 0.01$) 和 3 个月 ($r = 0.7032$, $OR = 3.678$, $95\% CI: 2.331 \sim 6.012$, $P < 0.01$) MACE 发生率。将 LVEF 值引入回归分析后, BNP 仍与住院期间 ($r = 0.8776$, $OR = 6.299$, $95\% CI: 2.129 \sim 15.861$, $P < 0.01$) 30 天 ($r = 0.6902$, $OR = 3.267$, $95\% CI: 1.398 \sim 7.002$, $P < 0.01$) 和 3 个月 ($r = 0.5987$, $OR = 3.987$, $95\% CI 1.548 \sim 6.336$, $P < 0.01$) MACE 发生率独立相关。

表 3 BNP 测定水平与住院期间及出院后 30 天、3 个月病死率和 MACE 发生率的关系 [n; 百分率 (%)]

分组	n	病死			MACE 发生		
		住院期间	30 天	3 个月	住院期间	30 天	3 个月
A	37	0(0.0)	0(0.0)*	0(0.0)**	1(2.7)**	1(2.7) $\Delta\Delta\Delta\#$	3(8.1) $\Delta\Delta\Delta\#\#$
B	26	0(0.0)	0(0.0)*	1(3.8)**	2(7.7)**	7(26.9)**	11(42.3)**
C	45	2(4.4)	3(6.7)	6(13.3)**	12(26.7)**	25(55.6) $\#\#\#$	37(82.2) $\#\#\#$
D	21	4(19.0)	7(33.3)	13(61.9)	15(71.4)	19(90.5)	20(95.2)
合计	129	6	10	20	30	52	71
Hc	—	12.79	24.40	43.82	39.58	49.61	61.31
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

两两比较秩和检验: 与 D 组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 C 组比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与 B 组比较 $\# P < 0.05$, $\#\#\# P < 0.01$

3 讨论

BNP 是一种主要由心室肌细胞分泌的 32 肽物质, 其分泌主要受心肌细胞伸展的调节, 同时一些内源性血管活性因子、神经激素传递、细胞活素、激素等也能直接刺激 BNP 的释放^[5]。近来研究表明, 心肌急性缺血可以导致心肌局部功能障碍, 当缺血程度逐渐加重, 进而发生心肌损伤及坏死后, 由于心肌的收缩和舒张功能急剧下降, 容量负荷相对过重, 导致心室受到明显牵拉, 加上梗死心肌及周围心肌的缺血状态, 可刺激 BNP 大量释放。Marumoto 等^[6]在

冠心病患者的应激试验中观察到, BNP 在运动后明显升高, 且其上升幅度与 SPECT 评估心肌缺血部位的大小呈比例, 证明急性缺血可能是 BNP 释放的重要启动因子。

本研究结果表明, 各组血浆 BNP 水平随着心肌缺血程度的加重而明显升高, 在排除其他心脏疾病及肾脏疾病后, 各组血浆 BNP 水平随着心肌缺血程度的加重而明显升高, 对照组、SAP 组、UAP 组、AMI 组依次升高, 组间差异明显 ($P < 0.01$); BNP 水平与冠状动脉病变支数、左主干病变、冠状动脉 Gensini 评分呈正相关 ($P < 0.05$)。血浆 BNP 水平升高不

仅能够反映左心室功能不全的程度,同时也反映了急性心肌缺血的严重程度。急性心肌缺血是BNP释放的重要刺激因素,血浆BNP对急性心肌缺血有很强的敏感性,随着缺血程度的增加,心肌细胞缺血坏死诱发的心室功能不全进行性加剧,进而造成的血流动力学进一步改变,引起心室壁张力增加,刺激BNP的大量释放,故可将其释放增加程度作为客观反映冠脉病变程度、心肌梗死面积及缺血范围的指标之一。Ren等^[7]研究发现,在急性心肌梗死的动物模型中,心肌缺血-再灌注损伤的大鼠,心肌细胞尚未坏死时心室中BNP的合成已经增加,而且非梗死心肌细胞中的BNP水平也增加;BNP引起心脏内皮细胞NO合酶大量产生,继而激活NO,通过NO的信号途径激活心肌急性自我保护机制,减少了心肌梗死的范围。BNP基因作为一种心脏急性期反应基因,单纯心肌缺血就可以诱发BNP的合成和释放,其释放本身就是心肌的一种自我保护机制,通过其释放量的大小可以客观反映心肌梗死面积和缺血程度范围,这对ACS的早期诊断与病变程度评定及积极防治有很重要的作用。

在BNP水平与病死率和MACE发生率的关系的研究中,BNP升高的水平与ACS患者的危险度分层密切相关,与ACS患者的近期和远期死亡危险呈强关联。BNP在正常范围内的患者,住院期间及出院后30天和3个月均无死亡事件发生;BNP在异常范围内的患者,随着血浆BNP水平的升高,各组死亡事件及MACE发生率呈明显递增趋势,血浆BNP水平升高独立于年龄、性别、家族史、吸烟、高脂血症、高血压、糖尿病等冠心病危险因素,预测住院期间及出院后30天和3个月的病死率和MACE发生率,将LVEF值引入回归分析后,BNP仍与出院后30天($P < 0.05$)和3个月($P < 0.05$)病死率独立相关,与住院期间($P < 0.01$)及出院后30天($P < 0.01$)和3个月($P < 0.01$)MACE发生率独立相关。在ACS患者中,早期BNP升高是拮抗被激活的交感神经系统和肾素-血管紧张素系统的一种即刻代偿反应,随后升高的BNP是与梗死区域膨展和左心室重塑有关,BNP能反映缺血事件发生后心功能的改变情况及心肌缺血损伤的程度。在以往的研究^[8]中,心功能的损害和心肌组织的损伤一直是不良事

件的直接预测指标。所以,BNP对于ACS的近期预测后的预测作用独立于心脏收缩功能,不仅可作为ACS早期诊断的标志物之一,还可作为ACS危险分层的指标^[9],可能对ACS患者提供重要的预后信息。

综上所述,BNP作为一种在心血管疾病发生、发展过程中的重要神经内分泌递质,是分析判断病情重要的客观参考生化指标,在ACS的早期诊断、预后及治疗等方面均有良好的应用前景,是一种很有研究价值的标志物。在未来的研究中,将进一步在分子水平及细胞水平上对BNP的产生机制、作用机制和代谢机制进行深入研究,为BNP用于心血管疾病的早期诊断、临床治疗和预后预测提供更好的依据。

[参 考 文 献]

- [1] Dasgupta A, Chow L, Tso G, et al. Stability of NT-proB-NP in serum specimens collected in Becton Dickinson Vacutainer (SST) tubes [J]. Clin Chem 2003, 49(61): 958-960.
- [2] Aylin Y, Sadik A, Cagatay E, et al. Effects of lesion complexity on baseline and postprocedural B-type natriuretic peptide levels in patients undergoing percutaneous coronary interventions [J]. Tex Heart Inst J 2007, 34(3): 282-289.
- [3] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606-607.
- [4] Sudon T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in procrine brain [J]. Nature, 1998, 322(6159): 78-81.
- [5] 王琳, 熊为国, 郭晓宁, 等. 脑利钠肽的生理特性及其重组脑利钠肽在急性心力衰竭治疗中的应用 [J]. 中华心律失常学杂志 2006, 10(1): 77-78.
- [6] Marumoto K, Hamada M, Hiwada K, et al. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris [J]. Clin Sci, 1995, 88(5): 551-556.
- [7] Ren BH, Shen Y, Shao HT, et al. Brain natriuretic peptide limit myocardial infarct size dependent of nitric oxide synthase in rats [J]. Clin Chim Acta 2007, 37(7): 83-87.
- [8] Chen L, Cheng X, Hong K, et al. Study of serum B-type natriuretic peptide in patients with acute inferior myocardial infarction [J]. Clin Cardiol (China) 2009, 25(11): 830-833.
- [9] Zeller M, Cottin Y, Laurent Y, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with non-ST-elevation myocardial infarction [J]. Cardiology 2004, 102(1): 34-40.

(本文编辑 章新生)