

急性心肌梗死患者血浆脑钠尿肽动态演变的临床意义

丁文惠, 王晓阳, 张宝妮, 田洪森, 李建平, 唐朝枢

(北京大学第一医院心内科, 北京 100034)

[关键词] 心肌梗死, 急性; 脑钠尿肽

[摘要] 为探讨急性心肌梗死患者血浆脑钠尿肽动态演变的临床意义, 将急性心肌梗死患者分为氯沙坦组、依那普利组及急性心肌梗死对照组, 采用放射免疫法测定血浆脑钠尿肽水平, 并与健康对照组比较; 超声心动图测定左室舒张末容积指数和左室收缩末容积指数。结果发现, 急性心肌梗死患者血浆脑钠尿肽水平较健康对照组升高 ($P < 0.01$), 急性心肌梗死对照组 5、14 天脑钠尿肽较入院即刻进一步升高 ($P < 0.05$), 而依那普利及氯沙坦组 5、14 天血浆脑钠尿肽下降。前壁急性心肌梗死患者血浆脑钠尿肽高于下壁, 再灌注者脑钠尿肽低于非再灌注者。5 天及 14 天时血浆脑钠尿肽与左室舒张末容积指数、左室收缩末容积指数及血肌酸磷酸激酶峰值呈正相关。结果表明, 急性心肌梗死患者 14 天内血浆脑钠尿肽持续升高; 脑钠尿肽升高水平可反映梗死面积及梗死膨胀程度。

[中图分类号] R541.1

[文献标识码] A

The Significance of the Changes on Plasm Brain Natriuretic Peptide in Patients with Acute Myocardial Infarction

DING Wen-Hui, WANG Xiao-Yang, ZHANG Bao-Wei, TIAN Hong-Sen, LI Jian-Ping, and TANG Chao-Shu

(Department of Cardiology, the First Hospital, Beijing University, Beijing 100034, China)

MeSH Myocardial Infarction, Acute; Brain Natriuretic Peptide

ABSTRACT **Aim** To investigate the significance of the changes on plasm brain natriuretic peptide (BNP) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 63 patients with AMI were divided into losartan ($n = 19$), enalapril ($n = 23$) and control ($n = 19$) group. The plasm levels of BNP was measured in patients with AMI on admission and 24 h as well as on the day of 5 and 14, compared with ten health subjects. Left ventricular end diastolic volume index (LVEDVI) and left ventricular end systolic volume index (LVESVI) were determined by echocardiogram on the day of 5 and 14. **Result** The plasm levels of BNP was significantly increased on admission in control group compared with that of the health subjects ($P < 0.01$) and increased further on the day of 5 and 14 than that on admission ($P < 0.05$). Enalapril and losartan treatment decreased plasm BNP level on the day of 5 and 14. The plasm level of BNP on the day of 5 and 14 in patients with AMI correlated with LVEDVI and LVESVI ($r = 0.62 \sim 0.77$, $P < 0.01$). The plasm levels of BNP levels in patients with anterior myocardial infarction (AMI) were higher than those in patients with inferior. MI and were lower in patients with early reperfusion than those with non reperfusion. Plasm levels of BNP on the day of 5 and 14 correlated with plasm peak creatine phosphokinase ($r = 0.32, 0.67$, $P < 0.05, 0.01$). **Conclusions** The plasm level of BNP increased continuously within 14 days after the onset of AMI, and this would reflect infarction area and infarction expansion post AMI.

脑钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)是钠尿肽家族的又一成员,与心房钠尿肽有很高的同源性及相似的生物活性,BNP主要由心室合成及分泌,能更敏感地反映左室功能^[1]。急性心肌梗死(acute myocardial infarctions, AMI)时血浆BNP升高^[2],但

BNP动态变化过程与疾病发生发展的关系尚不清楚。本文观察了急性心肌梗死患者急性期血浆BNP的动态演变过程以及转换酶抑制剂依那普利和血管紧张素 ② I型受体拮抗剂氯沙坦对BNP的影响,初步探讨急性心肌梗死后BNP演变的临床意义。

[作者简介] 丁文惠,女,1954年出生,主任医师,硕士研究生导师,主要从事缺血性心脏病发病与治疗的基础与临床研究。王晓阳,女,1966年出生,硕士研究生,从事急性心肌梗死早期左室重塑的研究。唐朝枢,男,1945年出生,病理生理学教授,博士研究生导师,主要从事心血管病理生理学的研究,为本文通讯作者。

1 对象和方法

1.1 对象及分组

选择1998年9月至1999年9月收入我院的AMI患者63例,均符合世界卫生组织的诊断标准,

男 45 例,女 18 例,平均年龄 62.2 ± 12.6 岁,发病至入院平均时间 6.4 ± 5.1 h。其中前壁梗死 38 例、下壁梗死 25 例;39 例接受静脉重组链激酶溶栓治疗,根据临床判断血管再通的标准^[3],33 例溶栓成功;6 例心功能 Killip 分级 Ⅲ级,其余均为 I 级,住院期间无死亡。

将患者随机分为氯沙坦组(19 例,如 BP $\geq 100/60$ mmHg,口服氯沙坦 12.5 mg,2 h 后如血压平稳,再追加 12.5 mg,次日起 25 mg Qd,长期口服)、依那普利组(23 例,口服依那普利 2.5 mg,2 h 追加 2.5 mg,12 h 后再服 5 mg,如能耐受,次日 5 mg Bid,长期口服)及急性心肌梗死对照组(21 例)。三组常规治疗相同,在年龄、性别、发病距入院时间、梗死部位、既往主要病史、心肌再灌注、肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CK)峰值和心功能等方面无明显差异。另设健康对照组 10 例,男 7 例,女 3 例,平均年龄 56.4 ± 12.0 岁。

1.2 血浆标本采集和脑钠尿肽测定

健康对照组晨起及急性心肌梗死患者入院即刻(0 h)、24 h、5 天和 14 天晨起抽取静脉血,分离血浆, -70°C 冻存待测。人 BNP32 试剂盒购自美国 Phoenix 公司,采用放射免疫分析法测定。

1.3 超声心动图检查

在入院后第 5 天和 14 天进行。采用美国 Vingmed CFM 800 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为 2.5 MHz,由专人操作。取心尖标准四腔切面,采用改良的 Simpson 法测量并计算出左室舒张末容积指数(left ventricular end diastolic volume index, LVEDVI)和左室收缩末容积指数(left ventricular end systolic volume index, LVESVI)(容量通过体表面积正常化,用指数表达)。

1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 软件处理,计量资料采用方差分析及 q 检验,不同变量比较采用直线相关的方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性心肌梗死患者血浆脑钠尿肽的动态变化

从图 1(Figure 1)可见,急性心肌梗死对照组入院即刻(0 h)血浆 BNP 即显著升高,为健康对照组(37.4 ± 15.4 ng/L)的 3 倍($P < 0.01$),以后进一步升高,尤以 5 天、14 天更为显著,较入院即刻升高 54% 及 42% ($P < 0.05$)。氯沙坦及依那普利组入院即刻及 24 h 血浆 BNP 与急性心肌梗死对照组无显

著差别($P > 0.05$),氯沙坦组 5 天及 14 天 BNP 较急性心肌梗死对照组分别降低 38% 和 32% ($P < 0.05$);依那普利组 5 天 BNP 较急性心肌梗死对照组下降 39% ($P < 0.05$),14 天下降 18% ($P > 0.05$),但 14 天时三组 BNP 均未恢复至健康对照组水平($P < 0.01$)。

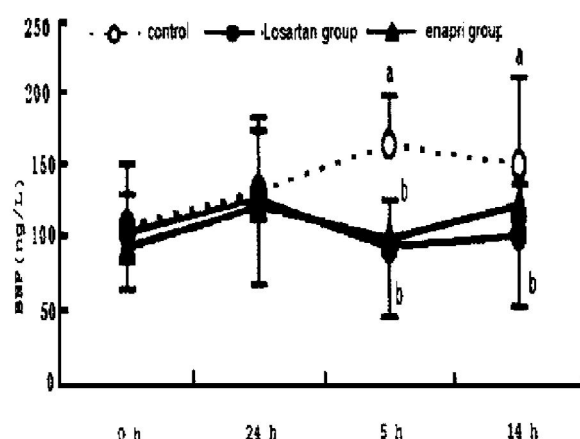


图 1. 三组急性心肌梗死患者血浆脑钠尿肽浓度的变化

Figure 1. The changes of plasma BNP in three groups with AMI. a: $P < 0.05$, compared with on admission, b: $P < 0.05$, compared with control group.

2.2 血浆脑钠尿肽水平与心室容积和肌酸磷酸激酶峰值的关系

急性心肌梗死 5 天时 BNP 水平分别与同期测定的 LVEDVI 及 LVESVI 呈正相关($r = 0.62, 0.62$; $P < 0.01$),14 天时 BNP 与同期 LVEDVI 及 LVESVI 亦呈正相关($r = 0.77, 0.71$; $P < 0.01$)。

所有患者 CK 峰值均出现在入院 24 h 内,入院后即刻和 24 h 血浆 BNP 水平与 CK 峰值不相关,5 天和 14 天的血浆 BNP 水平与 CK 峰值呈正相关($r = 0.32, 0.67$; $P < 0.05, 0.01$)。

2.3 血浆脑钠尿肽水平与梗死部位及早期再灌注的关系

将溶栓成功的患者定为再灌注组,未溶栓及溶栓不成功者定为非再灌注组,结合梗死部位,将所有患者分为前壁再灌注组、下壁再灌注组、前壁非再灌注组及下壁非再灌注组。从表 1(Table 1)可见,入院即刻(入院 0 h)各组血浆 BNP 浓度无显著差异,随后再灌注组血浆 BNP 低于非再灌注组,以前壁 24 h ($P < 0.01$)、5 天($P < 0.05$)和下壁 5 天($P < 0.05$)时尤为明显。而 24 h~14 天时前壁再灌注组血浆 BNP 高于下壁再灌注组(14 天时 $P < 0.05$);前壁非再灌注组血浆 BNP 高于下壁非再灌注组(24 h 时 $P < 0.05$)。

表 1. 梗死部位及再灌注对急性心肌梗死患者血浆脑钠肽(ng/L)水平的影响

Table 1. Effect of infarcted location and reperfusion for plasma BNP level in patients with AMI(ng/L) ($\bar{x} \pm s$)

Groups (n)	0 h	24 h	5 d	14 d
Reperfusion				
Anterior (18)	99 \pm 38	111 \pm 39 ^d	119 \pm 49 ^c	139 \pm 54 ^a
Inferior (15)	87 \pm 28	90 \pm 37	88 \pm 32 ^b	97 \pm 34
Nonreperfusion				
Anterior (20)	107 \pm 47	165 \pm 66 ^b	157 \pm 53	146 \pm 51
Inferior (10)	102 \pm 34	125 \pm 59	135 \pm 56	102 \pm 48 ⁵

$P < 0.05$, a: compared with inferior reperfusion group; b: compared with inferior nonreperfusion group; c: compared with anterior nonreperfusion group. d: $P < 0.01$, compared with anterior nonperfusion group.

3 讨论

脑钠肽主要由心室分泌,具有利尿、利钠、扩血管、抑制肾素-血管紧张素及交感神经活性的作用^[4],在慢性心力衰竭时较心房钠肽能更敏感地反映心功能状态^[5],因而与心血管疾病的关系倍受重视。

本研究发现,AMI患者发病早期(6~24 h)血浆BNP即显著升高。AMI时交感神经及肾素-血管紧张素系统被激活,而交感神经 α_1 受体兴奋剂可促进心室肌细胞BNP的基因表达^[6],血管紧张素 ② 注射可使鼠血浆BNP升高^[7],而BNP的升高可拮抗被激活的交感及肾素-血管紧张素系统的活性,因此我们认为AMI早期BNP升高可能是通过神经体液调节的一种即刻代偿反应。我们研究还发现入院5~14天血浆BNP较入院即刻进一步升高。AMI后部分患者会出现梗死区室壁的扩张及变薄,即梗死膨展,明显的梗死膨展多发生于AMI3天后,2周内持续存在,膨展局部室腔增大使整个心室腔容积增大,室壁张力升高,最终使非梗死区心室扩张,发生梗死后心室重塑。基础研究显示,室壁张力的升高是刺激BNP分泌的主要因素^[8],我们的研究也发现,血浆BNP升高水平与同期测定的心室容积指数有较密切的正相关,因而认为5~14天BNP的进一步升高可能与梗死膨展有更密切的关系。分别应用依那普利和氯沙坦治疗后,5、14天BNP水平明显降低,这可能是由于抑制了神经内分泌激活、阻断了血管紧张素 ② 对心肌的不良作用以及降低心脏的前后负

荷,从而减轻了梗死膨展。

梗死面积、部位及是否获得早期再灌注均是影响梗死膨展的主要因素。成功的溶栓治疗可减轻梗死膨展,前壁心肌梗死及梗死面积大的患者容易出现梗死膨展。本研究发现再灌注组BNP水平明显低于非再灌注组;前壁AMI的BNP水平高于下壁AMI;AMI后14天BNP水平与CK峰值呈正相关。这些结果表明:梗死面积越大,梗死后早期室壁膨展越明显,由于室壁张力的增加,从而导致BNP的合成与释放增加。提示AMI后血浆BNP水平可反映梗死面积及梗死膨展的程度。

本研究结果表明AMI后血浆BNP明显升高,持续至少14天,BNP的升高可反映梗死面积及梗死膨展的程度,然而AMI后早期BNP的升高是否与晚期左室重塑有关,尚需进一步深入探讨。

参考文献

- [1] Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin converting enzyme inhibition after myocardial infarction [J]. *Lancet*, 1993, **341**: 1109-1113
- [2] Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1995, **92**: 1558-1564
- [3] 中华心血管病杂志编委会. 急性心肌梗塞溶栓疗法参考方案 [J]. *中华心血管病杂志*, 1996, **24**: 328-329
- [4] Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease [J]. *Am Heart J*, 1998, **135**: 914-923
- [5] Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans [J]. *J Clin Invest*, 1991, **87**: 1402-1412
- [6] Hanford DS, Thuerauf DJ, Murray SF, et al. Brain natriuretic peptide is induced by α_1 -adrenergic agonist as a primary response gene in cultured rat cardiac myocytes [J]. *J Biol Chem*, 1994, **269**: 26227-26233
- [7] Horio T, Kohno M, Takeda T. Effects of arginine vasopressin, angiotensin ② and endothelin-1 on the release of brain natriuretic peptide in vivo and in vitro [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1992, **19**: 575-582
- [8] Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H, et al. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: Effect of stretching [J]. *Endocrinology*, 1993, **132**: 1961-1970

(此文2001-03-16收到,2001-07-30修回)

(此文编辑 朱雯霞)