

B 型钠尿肽与急性冠状动脉综合征预后评价

傅坤发 综述, 刘乃丰 审校

(东南大学附属中大医院心血管科, 江苏省南京市 210009)

[关键词] 内科学; B 型钠尿肽; 综述; 急性冠状动脉综合征; 冠状动脉疾病预后

[摘要] B 型钠尿肽是主要由心室肌细胞在室壁张力增高情况下分泌的一种肽类激素, 它对于充血性心衰的诊断、鉴别诊断和预后评价具有明确价值; B 型钠尿肽水平在急性冠状动脉综合征患者中有一定的变化规律, 但由于影响 B 型钠尿肽因素较多, 限制了 B 型钠尿肽在急性冠状动脉综合征中的诊断价值, 然而随着 B 型钠尿肽在急性冠状动脉综合征患者预后中研究的深入, 发现 B 型钠尿肽可以成为急性冠状动脉综合征预后很好的预测指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

寻找合适的指标用于评价急性冠状动脉综合征(ACS)患者预后具有十分重要的临床意义。目前用于评价急性冠状动脉综合征(ACS)患者预后主要根据临床症状、心电图、心肌损伤的血清标志物, 如 troponin 等, 但准确性不够。因此仍然需要寻找新的合适指标, B 型钠尿肽具有作为评价 ACS 患者预后理想指标的特征。关于 B 型钠尿肽在 ACS 患者预后价值的研究较多, 现予综述。

1 B 型钠尿肽的特性和影响因素

1.1 B 型钠尿肽的生物学特性

B 型钠尿肽(Brain/B-type natriuretic peptide, BNP)是在 1988 年由日本学者 Sudoh 等^[1]从猪脑组织分离出一种环状利钠肽多肽, 主要分布在脑和心室。B 型钠尿肽的基因位于人第 1 号染色体上, 由 3 个外显子和 2 个内含子组成。B 型钠尿肽前体肽基因(NPPB)编码前体 B 型钠尿肽(pro-BNP), 它含有 108 个氨基酸, 由 B 型钠尿肽前体酶解后的 C 末端(772108 个氨基酸)产物, 加工后释放出含 32 个氨基酸的成熟 B 型钠尿肽分子(B 型钠尿肽-32, 以下称为 B 型钠尿肽)和一个 N-末端脑钠肽原(NT-proBNP)。成熟 B 型钠尿肽的分子质量为 3 464, 二级结构由第 10 位的半胱氨酸(Cys)和第 26 位的 Cys 形成链内二硫键, 从而形成具有生物活性的 17 元环结构(与其它 NPs 结构类似, 仅几个氨基酸组成的差异)。B 型钠尿肽具有生物活性, 而 N-末端脑钠肽原则为无生物活性的 N-氨基末端(1 276)的产物。B 型钠尿肽生理作用^[2]是抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统, 抑制交感神经递质释放, 抑制缩血管血管活性肽产生, 促进血管松弛, 有拮抗糖皮质激素, 抑制促肾上腺皮质激素释放激素的释放, 提高肾小球滤过率, 利钠、利尿, 从而有效防止过量水钠潴留的作用。

1.2 影响 B 型钠尿肽的因素

B 型钠尿肽(BNP)是在血容量增加和压力超载的刺激下主要由心室分泌的一种肽类激素, 与充血性心力衰竭(CHF)的严重程度明显相关, 可以准确地反映左心室功能的变化^[3], 与急性慢性心衰、急性冠状动脉综合征、高血压、肺源性心脏病、致心律失常右室发育不良、先天性心脏病等心血管疾病有关, 影响 B 型钠尿肽因素很多。在一项大规模人群中^[4], 通过多次线性回归分析发现, 性别、年龄、左心室射血分数(LVEF)是影响 B 型钠尿肽主要因素, 女性、年龄增长、LVEF < 45% 者 B 型钠尿肽水平增高; 此外, 进行性呼吸困难、糖尿病、瓣膜病、心率慢、心电图异常、血肌酐增高、糖基化血红蛋白 A1c 减低者 B 型钠尿肽水平高, 差异有显著性。虽然试验性研究证明心肌缺血后 B 型钠尿肽迅速合成和释放, 但由于很多情况会引起 B 型钠尿肽水平适度升高, 因此, B 型钠尿肽在急性冠状动脉综合征诊断中意义不大^[5]。

2 B 型钠尿肽与急性冠状动脉综合征患者预后评价

在急性心肌梗死(AMI)患者头 24 h, B 型钠尿肽浓度迅速升高, 然后趋向稳定; 在 5~14 天后较入院时进一步升高, 也许反映心肌重构过程^[6]; 在 ACS 患者第一天 B 型钠尿肽也明显增高, 并且已经证实心肌梗死患者 B 型钠尿肽浓度比不稳定型心绞痛患者高, ST 段抬高心肌梗死患者比非 ST 段抬高心肌梗死患者高。对于缺少可检测心肌坏死的 ACS 患者, B 型钠尿肽水平也是增高的^[7]。B 型钠尿肽水平也许反映了心肌缺血的面积或程度^[8], 依据有: (1) 在实验性 AMI 中, 不仅在梗死组织中 B 型钠尿肽合成增加, 而且非梗死组织也增加^[9]; (2) 在并不复杂的经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)后, 甚至在心肌内充盈压不变情况下, B 型钠尿肽水平会短暂升高^[10]; (3) 冠心病患者运动后, B 型钠尿肽水平出现迅速、短暂的升高, 并且 B 型钠尿肽升高程度与缺血区面积成正比^[11]。上述结果表明, 缺血导致室壁张力增加, 从而介导与缺血程度有关的 B 型钠尿肽合成和释放。目前关于 N-末端脑钠肽原水平与急性冠状动脉综合征患者短期或长期预后的研究较多, 由于 B 型钠尿肽和 N-末端脑钠肽原是

[收稿日期] 2004-05-21 [修回日期] 2005-01-21

[作者简介] 傅坤发, 硕士研究生, 主要从事心血管病的基础研究和临床工作。刘乃丰, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化性心脑血管疾病, 联系电话 025-83272001, 传真为 025-83272010, E-mail 为 liunf@seu.edu.cn。

相关联的,并且有作者^[12]通过比较发现使用 N-末端脑钠肽原和使用 B 型钠尿肽用于在 ACS 患者预后中研究价值是一致的。因此,N-末端脑钠肽原和 B 型钠尿肽均可用于 ACS 预后研究。

2.1 根据 B 型钠尿肽水平介入干预及预后

通过测定 B 型钠尿肽水平来预测介入干预治疗对预后价值的研究,目前尚存在不一致结果。在一项^[13]有 2 019 名不稳定冠心病患者随机分为介入治疗组和非介入治疗组的研究,分别测定患者 N-末端脑钠肽原、肌钙蛋白 T(cTnT)、白细胞介素 6(IL-6)水平,随访两年以了解死亡和心肌梗死发生情况。根据 N-末端脑钠肽原水平不同划分为三个区间范围,研究结果显示:在介入组,第一组和第二组有相同死亡率,而第三组患者死亡率却高 4.1 倍(95%可信区间为 2.4~7.2),各组间心肌梗死发生率无显著差异;在非介入组,第一组和第二组有相似的死亡率,而第三组死亡率高 3.5 倍(95%可信区间为 1.8~6.8),各组间心肌梗死发生率无显著差异。通过多变量分析显示:在非介入组,当 N-末端脑钠肽原作为变量加入其他变量后,N-末端脑钠肽原与死亡率有独立联系,但 IL-6 与死亡率间联系减弱;而在介入组,加入 N-末端脑钠肽原变量后,N-末端脑钠肽原则成为死亡率的独立预测因子,而非年龄的增长。当以 N-末端脑钠肽原水平层次来分层时,介入组死亡率在第三组明显减少 3.6%(RR=0.67,95%可信区间为 0.41~1.10),而在第一组和第二组减少 0.6%(RR=0.78,95%可信区间为 0.39~1.57),对于减少心肌梗死发生风险,第二组和第三组通过介入治疗获益最大,这可能与 cTnT 水平有关。有趣的是,只有当 N-末端脑钠肽原和 IL-6 均为高水平时,介入治疗可提高生存率。这说明当 N-末端脑钠肽原升高和炎症反应存在时,便存在通过血运重建而使病变可逆的条件。主要可能与以下机制有关:1) N-末端脑钠肽原和 IL-6 水平高者常存在冬眠心肌和顿抑心肌,而血运重建可使冬眠心肌和顿抑心肌恢复;2) 对于心肌缺血引起的炎症反应可能对心肌存在长期持续的不利影响,而血运重建可减少这种不利影响。

然而,Morrow 等^[14]在 TACTICS-TIMI 18 中的研究结果与上述结果存在明显不一致。他们将 1 676 名 ACS 患者根据 B 型钠尿肽基线水平随机分为介入治疗组和保守治疗组。B 型钠尿肽升高者(≥ 80 ng/L; $n=320$)在一周和 6 个月时死亡风险高。当根据 B 型钠尿肽水平分层时,介入治疗组和保守治疗组疗效无差异性。B 型钠尿肽 ≥ 80 ng/L 者,介入治疗组 6 个月死亡率为 7.9%,保守治疗组为 9.0%(OR 0.87; 95%可行区间为 0.4~0.9)。

两个研究结果不同的原因不清^[15]。可能是因为:(1)由于 N-末端脑钠肽原比 B 型钠尿肽升高明显,这样两个研究中接受血管重建治疗的患者病情程度有所不同,从而造成比较时不平衡。(2)两个研究中入选者的某些特征不同,如 TACTICS-TIMI 18 研究中既往有心肌梗死者比例高(39%对 23%),而发生左主干或多支病变者比例低(22%对 34%)等。(3)在 TACTICS-TIMI 18 中早期血运重建没有减少总死亡率,因此不大可能会在 B 型钠尿肽升高亚组中减少死亡率。然而,随访 6 个月死亡率虽然减少不显著(13%),而在 FRISC-

研究随访两年时死亡率显著减低(41%),说明可能随着随访时间延长,根据 B 型钠尿肽水平早期血运重建的预后价值会增高。

2.2 B 型钠尿肽单独作为预后因子的价值

James 等^[16]在研究 B 型钠尿肽在 ACS 患者预后价值发现,B 型钠尿肽基值水平与 30 天和 10 个月死亡、心衰和心肌梗死有关。随着 B 型钠尿肽分组水平提高,未校正死亡率呈同步增高($P<0.001$),并且这种联系在亚组中仍具有显著性:ST 段抬高心肌梗死组($P=0.02$),非 ST 段抬高心肌梗死组($P<0.001$),不稳定型心绞痛组($P<0.001$);在校正了其他独立预测因子后,第二、三、四组 B 型钠尿肽水平组,10 个月死亡的 OR 分别为 3.8(95%可信区间为 1.1~13.3)、4.0(95%可信区间为 1.2~13.7)和 5.8(95%可信区间为 1.7~19.7);B 型钠尿肽水平尚与 10 个月内新发或再发心肌梗死($P=0.01$)以及心衰发生和恶化($P<0.001$)有关。Omland T^[17]在研究 N-末端脑钠肽原与 ACS 患者长期死亡率的结果显示:长期存活者中位数 N-末端脑钠肽原水平明显低于死亡者(442 对 1 309 pmol/L, $P<0.0001$)。N-末端脑钠肽原水平超过中位数患者未校正危险比率为 3.9,校正后这种关系无改变;无明显临床心衰症状患者,在校正了年龄和射血分数值后,N-末端脑钠肽原依然明显是死亡率的预测因子(RR=2.4, 95%可信区间为 1.1~5.4),这进一步说明 B 型钠尿肽是 ACS 患者预后的强有力的预测因子。

2.3 B 型钠尿肽联合其他预测因子在急性冠状动脉综合征中作为预后因子的价值

GUSTO-IV 亚组研究^[18]通过检测 ACS 患者血 N-末端脑钠肽原、TnT、CRP,随访一年来观察死亡率和心肌梗死情况,结果显示:在 N-末端脑钠肽原水平最低组+肌酐清除率(Ccr)最高组+TnT、CRP、心率最低组,死亡率很低;而在 N-末端脑钠肽原水平最高组+ Ccr 最低组+ TnT、CRP、心率最高组,死亡率则增加十几倍;在 30 天随访中,通过多变量回归分析发现 N-末端脑钠肽原水平并非发生心肌梗死的独立预测因子。因此,联合 N-末端脑钠肽原和 Ccr 提供了 ACS 患者最好的死亡率预测信息。在另一项研究中^[19],同时测定非 ST 段抬高患者血 B 型钠尿肽、TnI、CRP 标志物,研究终点事件与升高的标志物数目的相关性。发现 30 天和 10 个月死亡率与升高的标志物成正比例($P=0.014$),且几乎成倍数关系,这种关系同样存在于以心肌梗死和心衰为终点事件组;Marc S 等将这种方法用于 TACTICS-TIMI 18 研究时显示同样结果($P<0.0001$),在校正了已知影响结果的因素后,随访 6 个月,具有 1、2、3 项标志物升高患者发生终点事件风险分别增高 2.1、3.1 和 3.6 倍。

所有上述研究结果一致表明 B 型钠尿肽和 N-末端脑钠肽原是 ACS 患者死亡率的独立预测因子。虽然 B 型钠尿肽是发生心衰的强有力的预测因子,但是,它对预测今后发生再缺血事件,尤其是发生非致命性心肌梗死意义不大。这与 B 型钠尿肽和 N-末端脑钠肽原升高的病理生理是一致的,因为它的升高并非与冠状动脉血栓形成并引起缺血后果间有因果关系。不过,也有研究结果表明高水平 N-末端脑钠肽原与今后发生心肌梗死有相关性($P<0.01$)^[20]。

3 结语

B型钠尿肽的检测为评估ACS患者预后提供了有力工具。无论是单独使用B型钠尿肽,还是联合其他血清标志物,都为ACS患者的预后和危险分层提供了很有价值的信息。但是目前有关B型钠尿肽与ACS患者预后的研究尚存在许多局限和不足,如ACS患者当B型钠尿肽在什么水平时须积极干预、如何干预,以及B型钠尿肽在一般人群和稳定性冠心病患者预后中价值如何等,这些都将是今后研究的方向。从Wang等^[21]关于B型钠尿肽和N末端脑钠肽原在无症状患者预后价值及Takase等^[22]关于B型钠尿肽在稳定性冠心病患者中预测心绞痛的研究结果来看,B型钠尿肽作为预后因子将为患者带来巨大益处。

[参考文献]

- [1] Kone BC. Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res*, 2001, **51** (3): 439-441
- [2] Stein BC, Levin RL. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J*, 1998, **135** (5): 914-923
- [3] 马玉玲, 叶飞, 陈绍良, 林松, 段宝祥, 耿其吉. 充血性心力衰竭患者血浆B型钠尿肽动态监测的意义. *江苏医药杂志*, 2003, **29** (10): 761-762
- [4] Raymond I, Crocning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Travinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*, 2003, **89** (7): 745-751
- [5] Jesse RL. Neurohormonal regulation and the overlapping pathology between heart failure and acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med*, 2003, **4** (Sp4): S29-36
- [6] 王晓阳, 丁文惠, 张宝妮, 田洪森, 曹静, 张钧华, 等. 急性心肌梗死患者早期血浆脑钠素与左室重塑的关系. *中华老年心脑血管病杂志*, 2001, **3** (1): 10-13
- [7] Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL, Baxter GF. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart*, 2000, **84** (10): 421-424
- [8] 丁文惠, 王晓阳, 张宝妮, 田洪森, 李建平, 唐朝枢. 急性心肌梗死患者血浆脑钠肽动态演变的临床意义. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (4): 322-324
- [9] Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*, 1995, **92** (6): 1558-564
- [10] Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol*, 2000, **23** (10): 776-780
- [11] Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Colch)*, 1995, **88** (5): 551-556
- [12] Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail*, 2004, **6** (3): 327-333
- [13] Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist B, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **42** (9): 1909-916
- [14] Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattista PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41** (8): 1264-272
- [15] White HD, French JK. Use of brain natriuretic peptide levels for risk assessment in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **42** (11): 1917-920
- [16] de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2001, **345** (14): 1014-021
- [17] Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002, **106** (23): 2913-918
- [18] James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a global utilization of strategies to open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*, 2003, **108** (3): 275-281
- [19] Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*, 2002, **105** (15): 1760-763
- [20] Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, White HD. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes (abstr). *Eur Heart J*, 2002, **23** (S1): 383
- [21] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*, 2004, **350** (7): 655-663
- [22] Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Ueda R, Dohi Y. Brain natriuretic peptide in the prediction of recurrence of angina pectoris. *Eur J Clin Invest*, 2004, **34** (2): 79-84

(此文编辑 胡必利, 文玉珊)