

脑钠尿肽在预测 2 型糖尿病患者并发冠心病中的作用

左兆凯¹, 侯子龙¹, 葛志明², 徐玉鹏¹, 董爱芝¹

(1. 泰山医学院附属聊城市第二人民医院心内科, 山东省临清市 252600;

2. 山东大学齐鲁医院心内科, 山东省济南市 250000)

[关键词] 内科学; 冠心病; 2 型糖尿病; 脑钠尿肽; 肌钙蛋白 T

[摘要] 目的 探讨脑钠尿肽与 2 型糖尿病患者并发冠心病的关系。方法 126 例 2 型糖尿病患者入选, 其中无冠心病的对照组(31 例), 并发冠心病者按临床类型分为稳定型心绞痛组(30 例)、不稳定型心绞痛组(33 例)和急性心肌梗死组(32 例), 所有患者检测脑钠尿肽浓度, 同时检测并发冠心病各组的肌钙蛋白 T, 观察脑钠尿肽与肌钙蛋白 T 的相关性。结果 心肌梗死组的脑钠尿肽水平明显高于其他三组($P < 0.001$), 不稳定型心绞痛组脑钠尿肽高于稳定型心绞痛组及对照组($P < 0.001$), 稳定型心绞痛组脑钠尿肽虽高于对照组, 但无明显统计学意义($P > 0.05$); 不稳定型心绞痛及心肌梗死组患者脑钠尿肽与肌钙蛋白 T 密切相关($r = 0.948$, $P < 0.001$)。结论 脑钠尿肽可预测 2 型糖尿病患者并发冠心病, 并且其水平随冠心病的严重程度增加而升高。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Level of Plasma Brain Natriuretic Peptide on Assessing Coexistent Coronary Heart Disease in Patients with Type 2 Diabetes

ZUO Zhao Kai¹, HOU Zi Long¹, GE Zhi Ming², XU Yu Peng¹, and DONG Ai Zhi¹

(1. Department of Cardiology, the Second Hospital of Affiliated Liaocheng, Taishan Medical College, Shandong 252600; 2. Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250000, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Type 2 Diabetes; B-Type Natriuretic Peptide; Cardiac Troponin T

[ABSTRACT] Aim To explore the relationship between plasma level of B-type natriuretic peptide (BNP) and coronary heart disease (CHD) in patients with type 2 diabetes. Methods 126 patients with type 2 diabetes were selected in this study. 31 patients without CHD were as the control; clinical phenotypes of CHD were divided into 3 groups: acute myocardial infarction (AMI) group, 32 patients; unstable angina pectoris (UAP) group, 33 patients; and stable angina pectoris (SAP) group, 30 patients. Plasma levels of BNP were detected on admission in 4 groups. Correlation between BNP and cardiac troponin T (cTnT) which was detected at the same time in SAP, UAP and AMI groups were observed. Results Plasma level of BNP were 41.8 ± 7.5 ng/L, 165.2 ± 31.4 ng/L, 509.5 ± 125.6 ng/L and 24.1 ± 3.7 ng/L in the patients with SAP, UAP, AMI and the control respectively. The level of BNP was significantly higher in AMI than that in other three groups ($P < 0.001$); the level of BNP was significantly higher in UAP than that in SAP or control ($P < 0.001$). BNP level were highly correlated with cTnT in UAP and AMI ($r = 0.948$, $P < 0.001$). Conclusion Plasma levels of BNP are associated with clinical phenotypes of coronary heart disease and it may reflect degree of myocardial necrosis in patients with type 2 diabetes.

2 型糖尿病患者易发生心血管事件, 其中 75% 死于冠状动脉疾病, 并且预后较差^[1], 如果及早了解糖尿病患者是否并发冠心病及其危险性, 而采取相应的预防及治疗措施, 能有效地防止糖尿病患者心血管事件的发生。目前把冠状动脉造影作为诊断冠心病的金标准, 但检查费用昂贵, 本研究旨在通过研究糖尿病患者血中脑钠尿肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 水平与其并发冠心病的不同类型之间的

关系, 以确定一种快速、便捷的评价糖尿病患者是否并发冠心病及其严重程度的方法。

1 对象和方法

1.1 研究对象

研究对象为随机选取的 2005 年 6 月~2006 年 7 月我院心内科住院及门诊的 2 型糖尿病患者 126 例, 所有 2 型糖尿病患者均符合 1999 年世界卫生组织、国际 2 型糖尿病联盟制定的 2 型糖尿病诊断标准^[2]。其中男 66 例、女 60 例, 年龄 31~79 岁, 平均 56.0 ± 8.9 岁。入选的 126 例 2 型糖尿病病人中, 并发冠心病 95 例, 其中稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 患者 30 例, 不稳定型心绞痛 (unstable

[收稿日期] 2007-02-01 [修回日期] 2007-06-05

[作者简介] 左兆凯, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事冠心病心衰及先心病介入方面的工作, E-mail 为 zzhk2005.my265@yahoo.com.cn。葛志明, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为心力衰竭及心脏超声, E-mail 为 gezhiming@medmail.com.cn。侯子龙, 副主任医师, 主要从事冠心病介入方面的研究。

angina pectoris, UAP) 患者 33 例, 急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 患者 32 例; 无冠心病的 2 型糖尿病 31 例为对照组。冠心病的诊断及排除标准依据相关文献^[3-5]。所有病人均排除: 经超声检查射血分数 < 45% 者, 严重肝肾功能损害者, 心房纤维颤动者, 伴有瓣膜性、先天性心脏病及心肌病者, 原发性肺动脉高压者。入选各组在性别、年龄、血压、血脂、2 型糖尿病病程、服用降糖药物等参数间均无统计学差异。观察比较糖尿病对照组和糖尿病并发 SAP、UAP、AMI 组的脑钠尿肽水平, 并对糖尿病并发 UAP、AMI 组的脑钠尿肽与肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 行相关性分析。

1.2 仪器及检测

所有门诊患者当日清晨采集空腹静脉血, 住院患者第二天清晨采集空腹静脉血, 用 ELISA 法测定各组患者血浆脑钠尿肽浓度。试剂盒由美国 ADR 公司提供。同时, 应用免疫渗滤法定量测定 SAP、UAP 及 AMI 组病人的 cTnT, 正常参考值为 0~0.01 $\mu\text{g/L}$, 超过 0.01 $\mu\text{g/L}$ 为异常。

1.3 统计学分析

采用 SPSS11.5 统计软件, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行方差分析, 若有显著性意义再用 SNK-*q* 检验行两组间比较, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑钠尿肽及肌钙蛋白 T 水平

并发冠心病组脑钠尿肽水平 ($242.2 \pm 211.6 \text{ ng/L}$) 高于对照组 ($24.1 \pm 3.7 \text{ ng/L}$), 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 其中 AMI 组脑钠尿肽水平高于其他三组 (P 均 < 0.001), UAP 组脑钠尿肽水平高于 SAP 组及对照组 ($P < 0.001$), SAP 组脑钠尿肽虽高于对照组, 但无统计学意义 ($P > 0.05$), 总的趋势是脑钠尿肽水平在 SAP、UAP 和 AMI 三组依次增加。cTnT 水平 AMI 组及 UAP 组明显高于 SAP 组 ($P < 0.001$), AMI 组明显高于 UAP 组 ($P < 0.001$, 表 1)。

表 1. 各组血清脑钠尿肽及肌钙蛋白 T 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 分 组 | n | BNP (ng/L) | cTnT (mg/L) |
|-------|----|------------------------|----------------------|
| 对照组 | 31 | 24.1 ± 3.7 | — |
| SAP 组 | 30 | 41.8 ± 7.5 | 0.01 ± 0.01 |
| UAP 组 | 33 | 165.2 ± 31.4^a | 0.44 ± 0.25^a |
| AMI 组 | 32 | 509.5 ± 125.6^{ab} | 1.67 ± 0.52^{ab} |

a 为 $P < 0.001$, 与对照组或稳定型心绞痛组比较; b 为 $P < 0.001$, 与不稳定型心绞痛组比较。

2.2 脑钠尿肽与肌钙蛋白 T 相关性分析

在并发 UAP 及 AMI 组进行脑钠尿肽和 cTnT 双变量相关性分析, 结果表明, 脑钠尿肽与 cTnT 呈正相关 ($r = 0.948$, $P < 0.001$; 图 1)。

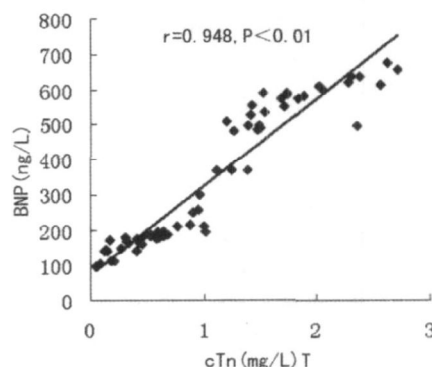


图 1. 脑钠尿肽与肌钙蛋白 T 相关性散点图

3 讨论

脑钠尿肽是一种由 32 个氨基酸组成的多肽, 主要由左心室产生, 脑钠尿肽的主要生物学特性是通过拮抗肾素—血管紧张素系统发挥利尿、利钠和扩张血管作用, 从而实现对血压、血容量以及水、钠的调控。左心室容积增加和压力负荷过重引起心室壁张力增加, 是促进脑钠尿肽分泌、释放的原因, 脑钠尿肽目前主要用来作为诊断心功能衰竭判断病情预后的生物化学标志物; 同时, 近年来一些研究及荟萃分析表明, 对于冠心病患者来说, 脑钠尿肽除了可用于诊断心功能不全之外, 还可用于筛选有症状和无症状的冠心病^[6-8]。其机制为心肌急性或慢性缺血时可以引起局部心肌功能障碍和心室壁张力增加, 心肌坏死也可导致心功能的下降, 这都可以使心室分泌脑钠尿肽增加。此外, 即使无心功能障碍, 单纯心肌缺血也可诱发脑钠尿肽释放^[9]。Marumoto 等^[10]观察到, 脑钠尿肽水平在冠心病患者运动后明显升高, 且其上升的幅度与 SPECT 评估心肌缺血部位的大小成比例, 进一步证明缺血可能是脑钠尿肽释放的重要启动因子。

脑钠尿肽水平能否预测糖尿病并发冠心病, 以及与并发冠心病的不同类型之间的关系如何, 目前国内尚未见报道。Dawson 等^[11]对无冠心病心功能正常的 2 型糖尿病患者进行了观察研究, 认为可以把脑钠尿肽看作一种预测糖尿病患者并发冠心病的生物化学检测指标。Igarashi 等^[12]对 223 例 2 型糖尿病患者进行研究, 发现糖尿病并发冠心病患者血清脑钠尿肽平均水平明显地增至 $88.6 \pm 16.8 \text{ ng/L}$,

是非冠心病糖尿病患者的 3 倍多 ($P < 0.001$), 进一步比较发现, 无论冠心病的何种类型, 都能影响脑钠尿肽的水平, 其中, 有心绞痛病史和陈旧性心肌梗死的患者脑钠尿肽水平分别为 86.2 ± 15.5 ng/L 和 165.7 ± 51.5 ng/L, 明显高于无冠心病的糖尿病患者。本研究发现糖尿病并发冠心病者脑钠尿肽平均水平增至 242.2 ± 211.6 ng/L, 明显高于对照组 (24.1 ± 3.7 ng/L), 提示脑钠尿肽可作为糖尿病并发冠心病的预测指标。并发冠心病组中脑钠尿肽明显高于 Igarashi 报道的结果, 其原因可能与本研究中心心肌梗死患者多为急性心肌梗死, 以及 UAP 及 AMI 患者在冠心病总体中所占的比例高于其研究资料有关。进一步对比发现, AMI 组脑钠尿肽水平高于其他三组, UAP 组脑钠尿肽水平高于 SAP 组及对照组 ($P < 0.001$), SAP 组脑钠尿肽水平虽高于对照组, 但差异无统计学意义, 但脑钠尿肽水平有 SAP 组 $<$ UAP 组 $<$ AMI 组的规律, 提示糖尿病并发冠心病时, 脑钠尿肽水平随冠心病心肌缺血严重程度加重而升高。SAP 组与对照组脑钠尿肽浓度差异较小的原因可能与 SAP 的发病机制有关, 此类心绞痛患者的冠状动脉狭窄程度使心肌缺血处于临界状态, 只有在心肌需氧量增加或暂时性氧供减少引起心肌缺氧时, 才诱发心绞痛症状及脑钠尿肽的释放, 故试验中可见 SAP 组较对照组血浆脑钠尿肽水平升高, 但差异无统计学意义。

肌钙蛋白 T (cTnT) 作为诊断心肌缺血所致损伤和坏死的“金标准”, 并可作为评价急性冠状动脉综合征危险性及其预后的一项标准, 已经得到 ACC/ESC 以及我国心血管病学界的认可。本研究中观察到 2 型糖尿病患者中 UAP 组及 AMI 组患者脑钠尿肽与 cTnT 呈正相关 ($r = 0.948, P < 0.001$)。分析其原因与心肌缺血时引起心肌损伤、坏死越重, cTnT 释放越多有关; 同时引起的心肌功能障碍和心室壁张力

增加越明显, 因而脑钠尿肽水平就越高。这提示脑钠尿肽可以作为反映心肌损伤、坏死的一个标志物。综上所述, 脑钠尿肽可以作为 2 型糖尿病患者是否并发冠心病并预测其严重程度的一项指标。

本研究仅观察 126 例, 对结果有一定影响, 有待于今后继续研究扩大观察样本。本组资料中仅限于心、肝、肾功能正常且无心房颤动、瓣膜病等的 2 型糖尿病患者, 如进一步观察各因素在其中的影响, 也有待于今后增加病例资料, 进一步明确脑钠尿肽升高在预测 2 型糖尿病患者心血管危险性中的作用。

[参考文献]

- [1] 史扬, 范利, 吴雪萍. 老年 2 型糖尿病伴冠心病患者冠状动脉病变的临床和影像特点[J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (2): 156-158.
- [2] WHO 专家咨询报告. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8 (1): 5-6.
- [3] 陈明哲. 心脏病学[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 1999: 1046-111.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28: 409-412.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29: 710-725.
- [6] Casco VH, Veinot JP, Kuroski de Bold ML, Masters RC, Stevenson MM, de Bold AJ. Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries[J]. Histochem Cytochem, 2002, 50 (6): 799-809.
- [7] 赵季红, 陈少伯, 柴小红. 不同心绞痛患者血清脑钠尿肽的临床意义[J]. 天津医药, 2006, 1 (34): 13-14.
- [8] Struthers AD, Davies J. B-type natriuretic peptide: a simple new test to identify coronary artery disease[J]. 2005, 98 (10): 765-769.
- [9] Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, Arendrup H, Rehfeld JF, Kastrup J, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia[J]. FASEB J, 2003, 7: 1105-107.
- [10] Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. 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: 551-556.
- [11] Dawson A, Jeyaseelan S, Morris AD, Struthers AD. B-type natriuretic peptide as an alternative way of assessing total cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol, 2006, 15, 97 (4): 592.
- [12] Igarashi M, Jimbu Y, Hirata A, Tominaga M. Characterization of plasma brain natriuretic peptide level in patients with type 2 diabetes[J]. Endocr J, 2005, 52 (3): 353-356.

(此文编辑 许雪梅)