

[文章编号] 1007-3949(2009)17-03-0229-03

• 临床研究 •

## 脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征的相关性

王晓艳<sup>1</sup>, 杨侃<sup>1</sup>, 孙明<sup>2</sup>, 党瑜华<sup>3</sup>

(1. 中南大学湘雅三医院心内科, 湖南省长沙市 410013; 2. 中南大学湘雅医院心内科, 湖南省长沙市 410008;

3. 郑州大学第一附属医院心内科, 河南省郑州市 450052)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 冠心病; 脑钠肽; 和肽素; 高敏 C 反应蛋白

[摘要] 目的 探讨急性冠状动脉综合征患者冠状动脉粥样硬化程度与脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平之间的相关性。方法 检测 30 例急性心肌梗死(急性心肌梗死组)患者, 38 例不稳定型心绞痛(不稳定型心绞痛组)患者和 20 例健康对照组血浆脑钠肽、和肽素和血清高敏 C 反应蛋白水平; 比较冠状动脉病变支数、左主干病变、冠状动脉 Gensini 评分与脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平的相关性。结果 急性心肌梗死组、不稳定型心绞痛组脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平显著高于正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 急性心肌梗死组脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平显著高于不稳定型心绞痛组 ( $P < 0.01$ ); 脑钠肽、和肽素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 ( $P < 0.01$ ), 而高敏 C 反应蛋白水平与冠状动脉病变支数、左主干病变、冠状动脉 Gensini 评分差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。结论 急性冠状动脉综合征患者脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白的水平明显升高, 和冠状动脉病变程度之间存在相关性。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

### The Correlation of Plasma Brain Natriuretic Copeptin and Serum High Sensitivity C-reactive Protein in Patients with Acute Coronary Syndrome

WANG Xiao-Yan<sup>1</sup>, YANG Kan<sup>1</sup>, SUN Ming<sup>2</sup>, and DANG Yu-Hua<sup>3</sup>

(1. Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Central South University, Changsha 410013 China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Central South University, Changsha 410008 China; 3. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052 China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Coronary Heart Disease; Plasma Brain Natriuretic Copeptin; High Sensitivity C-Reactive Protein

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation of plasma brain natriuretic C-terminal portion of pro-vasopressin (Copeptin) and serum high sensitivity C-reactive protein in evaluating the prognosis of patients with acute coronary syndrome. **Methods** The levels of plasma brain natriuretic Copeptin and high sensitivity C-reactive protein were measured in 30 patients with acute myocardial infarction (AMI), 38 patients with unstable angina pectoris (UAP), and 20 controls. The numbers of impaired coronary arteries, left main coronary stenosis, Gensini scoring of coronary stenosis and the levels of plasma brain natriuretic Copeptin and high sensitivity C-reactive protein were compared respectively. **Results**

The levels of plasma brain natriuretic Copeptin and high sensitivity C-reactive protein in group AMI and group UAP were significantly higher than those in the controls ( $P < 0.01$ ), the levels of them in group AMI were significantly higher than those in group UAP. There were obvious positive correlations in the levels of plasma brain natriuretic and Copeptin with impaired coronary arteries, left main coronary stenosis and Gensini score; however, there were no correlations in the levels of serum high sensitivity C-reactive protein with them.

**Conclusions** Plasma levels of plasma brain natriuretic Copeptin and high sensitivity C-reactive protein correlates with coronary artery stenosis in patients with acute coronary syndrome. They are important clinical parameters to reflect the severity of myocardial necrosis.

[收稿日期] 2008-12-15

[修回日期] 2009-03-12

[作者简介] 王晓艳, 博士研究生, 研究方向为冠心病及心力衰竭, 联系电话为 0731-8618072, E-mail 为 xywang315@yahoo.com.cn. 通讯作者杨侃, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 湘雅三医院心内科主任, 研究方向为心血管内科临床与基础, 联系电话为 0731-8618075, E-mail 为 yangkan@medmail.com.cn. 孙明, 学士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为高血压和肾病风湿, E-mail 为 sunming99@hotmail.com.

目前研究证实, 炎症反应导致冠状动脉粥样斑块不稳定, 继之血栓形成, 冠状动脉完全或不完全闭塞而引起心肌缺血是急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的主要发病机制。脑钠肽 (brain natriuretic, BNP) 作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统的天然拮抗剂, 对心力衰竭的诊断价值已经得到公认, 对预测急性心肌梗死 (acute myocardial

infarction AMI)后的心室重构和预后有重要的指导意义,近来脑钠肽与急性冠状动脉综合征的关系日益受到重视<sup>[1,2]</sup>。和肽素 (C-terminal portion of pro-vasopressin, Copeptin) 是血管加压素的前体,稳定性较血管加压素强,最近发现在急性心肌梗死患者中明显升高,对急性心肌梗死后心衰的诊断预后价值不亚于脑钠肽和 N 末端前体脑钠肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)<sup>[3]</sup>。超敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 是反应体内炎症的重要标志物,与急性冠状动脉综合征的发生和发展密切相关<sup>[4,5]</sup>。本研究通过观察急性冠状动脉综合征脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平,探讨其水平与冠状动脉病变程度间的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

入选病例均为 2007 年 9 月至 2008 年 5 月湘雅三医院急性冠状动脉综合征住院患者 68 例,男 35 例,女 33 例,平均年龄为  $56.4 \pm 8.6$  岁,其中急性心肌梗死组 38 例,不稳定性心绞痛组 30 例,以上诊断均由冠状动脉造影证实。冠状动脉造影排除冠心病者 20 例为对照组。以上 3 组均排除各种原因引起的肺动脉高压、肺源性心脏病、严重的肝肾功能不全、血液病、恶性肿瘤、严重感染及既往心肌梗死或心功能不全病史等影响测定指标的患者。各组间性别、年龄、吸烟、服用阿司匹林等差异无统计学意义,具有可比性。

### 1.2 标本采集与处理

受检者于发病 24 h 内抽取静脉血 3~5 mL, 3

kr/min 离心 10 min, 并分别分离血清和血浆后 -70℃ 保存待测。血浆脑钠肽、和肽素和血清高敏 C 反应蛋白水平均用 ELISA 法严格按照说明书进行测定,试剂盒分别由美国 Market 德国 Hennigsdorf 和德国 Herrenberg 公司提供。其中 MK3 型酶联免疫检测仪由芬兰 Wellscan 公司生产。

### 1.3 冠状动脉病变程度的评定

采用 Judkins 法,依冠状动脉造影结果,采用 Gensini 积分系统<sup>[6]</sup>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%~50% 为 2 分,50%~75% 为 4 分,75%~90% 为 8 分,90%~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。

### 1.4 统计学处理

先行正态性检验,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 LSD 法;相关性分析采用 Pearson 法,  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平比较

不稳定型心绞痛组、急性心肌梗死组与正常对照组比较,脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平显著升高 ( $P < 0.01$ ),急性心肌梗死组与不稳定型心绞痛组比较,差异有显著性 ( $P < 0.01$ );不稳定型心绞痛组、急性心肌梗死组 Gensini 积分显著升高 ( $P < 0.01$ ),但 2 组间比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

表 1 3 组脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	n	脑钠肽 (ng/L)	和肽素 (pmol/L)	hs-CRP (mg/L)	Gensini 积分
对照组	20	21.47 ± 5.28	4.10 ± 1.03	1.18 ± 0.64	0.00 ± 0.00
UAP 组	38	90.45 ± 20.76 <sup>a</sup>	9.25 ± 2.86 <sup>a</sup>	4.96 ± 2.01 <sup>a</sup>	32.08 ± 3.83 <sup>a</sup>
AMI 组	30	151.26 ± 40.12 <sup>ab</sup>	16.32 ± 4.59 <sup>ab</sup>	9.85 ± 2.93 <sup>ab</sup>	33.98 ± 4.12 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与 UAP 组比较。

### 2.2 急性冠状动脉综合征组冠状动脉不同病变支数间脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平的比较

3 支病变或左主干病变患者脑钠肽、和肽素水平显著升高 ( $P < 0.01$ ); 但高敏 C 反应蛋白水平在 1 支病变、2 支病变、3 支病变或左主干病变患者之间差异无显著性 ( $P > 0.05$ , 表 2)。

表 2 不同病变支数脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

病变支数	n	脑钠肽 (ng/L)	和肽素 (pmol/L)	hs-CRP (mg/L)
1 支	18	94.23 ± 20.23	9.93 ± 2.79	7.83 ± 2.14
2 支	25	102.56 ± 22.12	10.52 ± 3.46	8.72 ± 2.20
3 支或左主干	25	141.23 ± 30.12 <sup>a</sup>	14.12 ± 4.87 <sup>a</sup>	9.78 ± 2.03

a 为  $P < 0.01$ , 与 1 支病变和 2 支病变比较。

### 2.3 2组患者脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平与 Gensini 积分的关系

在急性心肌梗死组, 脑钠肽和和肽素水平与 Gensini 积分呈正相关, 相关系数分别为  $r = 0.524$ ,  $r = 0.631$  ( $P < 0.01$ ); 在不稳定型心绞痛组, 脑钠肽和和肽素水平与 Gensini 积分呈正相关, 相关系数分别为  $r = 0.512$ ,  $r = 0.572$  ( $P < 0.01$ ; 表 3)。

表 3 脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平与 2 组患者 Gensini 积分相关性分析

分 组	Gensini 积分	
	不稳定型心绞痛组	急性心肌梗死组
脑钠肽	0.512 <sup>a</sup>	0.524 <sup>a</sup>
和肽素	0.572 <sup>a</sup>	0.631 <sup>a</sup>
hs-CRP	0.211	0.267

a 为  $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

脑钠肽基因是一种心脏急性期反应基因, 在心肌缺血和心室壁应力增加时可刺激脑钠肽的合成和释放<sup>[7,8]</sup>; 和肽素是由下丘脑分泌的含有 39 个氨基酸序列的糖蛋白, 分子量大约 5 kDa 循环中的病理生理作用不清, 在急性心肌缺血和心力衰竭患者中明显升高<sup>[9-11]</sup>; 高敏 C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征的关系已得到确认, 高敏 C 反应蛋白是反应体内炎症状态的重要指标<sup>[12,13]</sup>。本研究显示急性心肌梗死组、不稳定型心绞痛组脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平显著高于正常对照组, 急性心肌梗死组又高于不稳定型心绞痛组, 提示和肽素同脑钠肽、高敏 C 反应蛋白一样, 与冠心病的发生、发展密切相关, 并且是反应冠状动脉病变的一个新指标。急性冠状动脉综合征临床表现及预后千差万别, 早期识别急性冠状动脉综合征高危患者, 对急性冠状动脉综合征患者进行危险分层和预后判断具有重要临床意义。

本研究发现脑钠肽和和肽素水平可反应冠状动脉病变的严重程度。3 支病变或左主干病变患者脑钠肽和和肽素水平明显高于 1 支和 2 支病变患者, 虽然无左主干病变的 1 支和 2 支病变者之间血浆脑钠肽和和肽素水平无明显差异, 但相关性分析显示血浆脑钠肽和和肽素水平与冠状动脉血管病变支数呈正相关 ( $r$  分别为 0.512, 0.568), 与冠状动脉造影 Gensini 积分呈正相关 ( $r$  分别为 0.523, 0.602), 说明冠状动脉病变越复杂、严重, 脑钠肽和和肽素水平越高, 脑钠肽和和肽素水平可反映冠心病临床严重程度和冠状动脉病变严重程度。本研究中未累及左

主干的 1 支和 2 支血管病变者之间的血浆脑钠肽和和肽素水平差异无显著性, 这可能与病例数偏少有关, 但相关性分析仍证实了脑钠肽和和肽素水平与血管病变支数及冠状动脉造影 Gensini 积分的相关性。高敏 C 反应蛋白水平与冠状动脉病变支数与病变积分间无显著相关, 提示冠心病患者高敏 C 反应蛋白水平与动脉粥样斑块的血管稳定性有关, 而与冠状动脉狭窄程度无关, 高敏 C 反应蛋白尚不能作为判断冠状动脉狭窄程度的指标, 亦证实了冠心病冠状动脉病变支数与狭窄程度不是急性冠状动脉综合征的决定因素, 而易损斑块导致炎症反应及心肌缺血程度才是急性冠状动脉综合征的决定因素。

急性冠状动脉综合征患者的脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白水平和冠状动脉病变程度之间存在相关性, 具有重要的临床意义。

### [参考文献]

- [1] Palazzuoli A, Deckers J, Calabro A, et al. Brain natriuretic peptide and other risk markers for outcome assessment in patients with non-ST-elevation coronary syndromes and preserved systolic function [J]. *Am J Cardiol* 2006; **28** (10): 1322-328.
- [2] Galvani M, Ferrini D, Ottani E, et al. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes [J]. *Eur J Heart Fail* 2004; **6** (3): 327-333.
- [3] Khan SQ, Dhillon QS, O'Brien RJ, et al. C-terminal pro-vasopressin (Copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: leicester acute myocardial infarction peptide (LAMP) study [J]. *Circulation* 2007; **115** (16): 2103-110.
- [4] 王晓艳, 党瑜华, Acharya DK, 等. 冠心病患者血清可溶性 P 选择素、高敏 C 反应蛋白及血脂检测 [J]. 郑州大学学报 (医学版), 2006; **41** (3): 502-504.
- [5] 董红梅, 黄岚, 宋耀明, 等. 急性冠状动脉综合征患者血浆氧化型低密度脂蛋白、高敏 C 反应蛋白与血管内皮损伤的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2006; **14** (3): 227-229.
- [6] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol* 1983; **51** (3): 606.
- [7] Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, et al. Detection of exercise induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides [J]. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44** (10): 1980-987.
- [8] 傅坤发, 刘乃丰. B 型钠尿肽与急性冠状动脉综合征预后评价 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2005; **13** (3): 376-378.
- [9] Staub D, Morgerthal NG, Buser C, et al. Use of Copeptin in the detection of myocardial ischemia [J]. *Clin Chim Acta* 2009; **399** (1-2): 69-73.
- [10] Kelly D, Squire RB, Khan SQ, et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction [J]. *J Card Fail* 2008; **14** (9): 739-745.
- [11] Neuhold S, Huebner M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide and an ino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52** (4): 266-272.
- [12] Rifkin N, Rifkin EM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart diseases [J]. *Clin Chem* 2001; **47** (3): 403-411.
- [13] 胡文志, 孙烈, 杨季明, 等. 联合检测肌钙蛋白 T、高敏 C 反应蛋白和 B 型钠尿肽对非 ST 段抬高的急性冠状动脉综合征预后诊断的价值 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007; **15** (1): 61-63.

(此文编辑 李玲玲)