

血浆 NT-proBNP 水平对急性冠状动脉综合征合并 2 型糖尿病患者短期预后结局的诊断价值

白 敏

(海南省农垦总医院心血管内科, 海南省海口市 570311)

[关键词] N 末端 B 型利钠肽原; 2 型糖尿病; 急性冠状动脉综合征

[摘要] **目的** 探讨血浆 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 评估急性冠状动脉综合征 (ACS) 合并 2 型糖尿病 (T2DM) 患者短期预后结局的临床诊断价值。**方法** 分析我院 248 例就诊的 ACS 合并 T2DM 患者的随访资料, 应用 NT-proBNP 数值四分位数法分成四组, 为 Q1 ~ Q4 组, 比较四组间的全球急性冠状动脉事件注册 (GRACE) 评分及主要心血管事件 (MACE) 发生率的差异。随访 6 月, 依据预后结局不同分为: 对照组 116 例, 未发生 MACE; 研究组 132 例, 发生 MACE。比较两组间 NT-proBNP、HbA1c、FBG、PBG 及 GRACE 评分的差异, 应用 Logistic 回归分析评估上述指标及 HR、SBP、Killip 分级、冠状动脉血流 TIMI 分级与 MACE 发生率的相关性。应用受试者工作曲线 (ROC) 分析 NT-proBNP 的最佳预测值。**结果** Q1 ~ Q4 组 GRACE 分值及高危百分比顺序为 $Q4 > Q3 > Q2 > Q1 (P < 0.05)$, 且 MACE 发生率顺序也为: $Q4 > Q3 > Q2 > Q1 (P < 0.05)$ 。随访 6 月, 与对照组相比, 研究组 NT-proBNP 与 GRACE 分值均显著升高, 而 HbA1c、FBG、PBG 水平差异无显著性 (均 $P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示 NT-proBNP 及冠状动脉血流 TIMI 分级与 MACE 发生率相关, 但 HbA1c、FBG、PBG、HR、SBP、Killip 分级水平则无相关性。ROC 分析基线 NT-proBNP 对患者短期发生 MACE 的曲线下面积 (AUC) 为 0.878, 血浆 NT-proBNP ≤ 210 ng/L MACE 发生率高于 NT-proBNP > 210 ng/L ($P = 0.026$)。**结论** NT-proBNP 能独立预测 ACS 合并 T2DM 患者的短期预后结局。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Diagnostic Value of Plasma NT-proBNP Level on Short-term Prognostic Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus

BAI Min

(Department of Cardiovascular, Hainan Provincial Nongken Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

[KEY WORDS] NT-proBNP; Type 2 Diabetes Mellitus; Acute Coronary Syndrome

[ABSTRACT] **Aim** To explore the diagnostic value of plasma NT-proBNP level on short-term prognostic outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The follow-up data of 248 in-patients with ACS and T2DM were collected to study. All patients were divided into four groups (Q1-Q4) according to the quartile of the NT-proBNP levels. The global registry of acute coronary events (GRACE) scores and the occurrence of major adverse cardiac events (MACE) were compared among four groups. With 6 months of follow-up, all patients were divided into two groups, control group (116 cases, non-compliance with MACE) and research group (132 cases, compliance with MACE), according to the prognostic outcome. The indexes of NT-proBNP, HbA1c, FBG, PBG and the GRACE score were compared between two groups. The correlations of the above factors and HR, SBP, Killip class, coronary blood flow TIMI grade to the occurrence of MACE were confirmed by Logistic regression analysis. The best cutoff point of NT-proBNP was confirmed by the areas under the receiver operating curve (ROC). **Results** The sequence of the GRACE score and high-risk percent to Q1-Q4 groups was $Q4 > Q3 > Q2 > Q1 (P < 0.05)$, and the sequence of the MACE occurrence was also $Q4 > Q3 > Q2 > Q1 (P < 0.05)$. After follow-up for 6 months, compared to control group, the value of NT-proBNP and GRACE of research group were higher ($P < 0.05$), but the values of HbA1c, FBS and PBS were not different ($P > 0.05$). The indexes of NT-proBNP and coronary blood flow TIMI grade were relative to the occurrence of MACE by Logistic regression analysis. The ROC analysis showed AUC of NT-proBNP was 0.878. The MACE occurrence of patients with BNP ≤ 210

ng/L was higher than patients with BNP > 210 ng/L ($P=0.026$). **Conclusion** Plasma NT-proBNP was an independent predictor for prognosis on short-term prognostic outcomes of patients with ACS and T2DM.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一类以冠状动脉粥样斑块不稳定为病理基础的综合征,而2型糖尿病会进一步加重冠状动脉病变程度,因此ACS合并T2DM患者的预后结局不良,尤其反映在出院后6月内的主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率显著提高^[1]。因此临床需要早期对ACS合并T2DM患者进行风险分层,并予以早期干预措施,这对于改善患者预后,降低死亡率极为重要^[2]。目前全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)评分是应用最广泛的ACS风险分层评估方法,但临床实践分析其存在使用较繁琐、精确度较差的缺点^[3],因此临床开始探讨更好的指标来预测ACS合并T2DM患者短期预后结局。而N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)与ACS之间的相关性近年来受到关注,但目前此项临床研究尚少见,本研究探讨了ACS合并T2DM患者中NT-proBNP与短期预后的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取2010年1月至2012年12月我院就诊的248例ACS合并T2DM患者做为研究对象进行分

表 1. 两组患者基础临床因素的比较

Table 1. Comparison of basic clinical factors between two groups

分 组	<i>n</i>	年龄(岁)	男/女(例)	吸烟比(例)	体质指数(kg/m ²)	高血压病史(例)	糖尿病史(例)	高脂血症史(例)
对照组	116	56.1 ± 6.2	67/49	54(46.55%)	27.2 ± 2.1	48(41.38%)	34(29.31%)	37(31.90%)
研究组	132	58.0 ± 5.5	76/56	60(45.45%)	26.3 ± 2.5	53(40.15%)	37(28.03%)	40(30.30%)

1.3 实验室指标检测

患者在入院后第二天清晨空腹抽取5 mL静脉血,置于抗凝试管中保存。应用3 kr/min高速离心机分离血浆,采用自动酶标仪(Elecsys2010型)检测血浆样本中NT-proBNP水平,所用ELISA检测试剂盒购自美国Roch公司。应用生化法检测糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)以及餐后2小时血糖(2 hour postprandial blood glucose, 2 h PBG)。

1.4 GRACE 评分标准

主要对8项指标包括年龄、心率、收缩压、血肌酐、心电图ST段变化、心功能Killip分级、血浆心肌酶标志物升高、是否有已知心脏事件进行评估并分

析,其中男143例,女105例,年龄57.4 ± 5.9岁,均书面签署知情同意书。入选标准:①ACS诊断标准参照ACC/AHA的急性冠状动脉综合征诊治指南(2007修订版);②T2DM诊断按1999年WHO制定的糖尿病诊治指南标准;③能按要求定期随访,临床资料齐全。排除标准:①伴有严重心瓣膜疾病、心包填塞、重度心力衰竭等心脏疾病;②存在糖尿病神经病变以及糖尿病肾病等严重糖尿病并发症;③有严重的肝、肾、肺等重要器官功能不全。

1.2 分组

分析所有ACS合并T2DM患者的NT-proBNP数值,范围为144.8 ~ 312.4 ng/L,平均为268.7 ± 34.9 ng/L。应用四分位数法取198.4 ng/L、234.1 ng/L及267.3 ng/L为三个切点,分成Q1 ~ Q4组,每组62例。四组患者在年龄、性别比、吸烟比例、体质指数以及既往内科疾病史等临床因素差异无显著性($P>0.05$)。根据随访6月时间患者转归结局不同分为两组,分别为:对照组116例,未发生MACE,其中男67例,女49例,年龄56.1 ± 6.2岁;研究组132例,发生MACE,其中男76例,女56例,年龄58.0 ± 5.5岁。两组患者在年龄、性别比、吸烟比例、体质指数以及既往内科疾病史等临床因素差异无显著性($P>0.05$;表1)。

别计分,计算每个患者的积分之和即为GRACE评分。依据GRACE积分对ACS合并T2DM患者进行危险度评估:①≤88为低危;②89 ~ 118为中危;③≥118为高危。记录每个患者的心率(heart rate, HR)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、心功能Killip分级数、冠状动脉血流TIMI分级。

1.5 随访期间MACE发生率

随访时间为6月,随访间隔为2月,记录每位患者发生MACE的次数及类型。

1.6 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,Q1 ~ Q4组比较采取ANOVA检验,两组组间比较采用SNK检验;随访结局分组比较采取成组 t 检验方式进行检验。计数资

料采用百分率表示,采取 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析方法评估各临床研究指标与 MACE 发生率的相关性。用受试者工作曲线(ROC 曲线)的 AUC 面积确定 NT-proBNP 对 MACE 发生率的最佳预测值,并根据最佳预测值做切点比较。以 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准。

2 结 果

2.1 四组的 GRACE 评分及 MACE 发生率比较

Q1 ~ Q4 组的 GRACE 分值及高危百分比顺序为:Q4 > Q3 > Q2 > Q1 (P 值均 <0.05),MACE 发生率顺序为:Q4 > Q3 > Q2 > Q1 ($P <0.05$;表 2)。

表 3. 随访结局两组糖尿病相关研究指标的比较

Table 3. Comparison of diabetic indexes between two groups

分 组	<i>n</i>	NT-proBNP(ng/L)	HbA1c	FBG(mmol/L)	2 h PBG(mmol/L)	GRACE 分值
对照组	116	157.5 ± 12.4	6.4% ± 1.1%	7.4 ± 1.3	13.8 ± 2.8	101.3 ± 4.0
研究组	132	287.6 ± 25.8 ^a	6.7% ± 1.0%	7.7 ± 1.4	14.6 ± 3.9	146.5 ± 6.2 ^a

a 为 $P <0.05$,与对照组比较。

2.3 MACE 发生率相关因素的回归分析

采用多因素 Logistic 回归分析方法,以 MACE 发生率为应变量,以血浆 NT-proBNP、HbA1c、FBG、2 h PBG、GRACE 评分及 HR、SBP、Killip 分级、冠状

表 4. 临床指标多元 Logistic 回归分析

Table 4. The Logistic regression analysis to clinical indexes

临床指标	回归系数	Wald 统计量	标准误	风险比值(OR)	95% CI	<i>P</i> 值
NT-proBNP	0.756	13.752	0.132	6.543	8.273 ~ 17.643	0.016
HbA1c	0.059	3.184	0.082	1.437	1.023 ~ 2.101	0.089
FBG	0.068	3.862	0.078	2.357	1.567 ~ 5.862	0.096
2 h PBG	0.084	2.987	0.093	2.986	1.218 ~ 4.754	0.103
GRACE 分值	0.129	5.352	0.067	3.024	2.032 ~ 4.673	0.071
HR	0.086	4.236	0.083	2.573	1.143 ~ 8.012	0.094
SBP	0.072	6.043	0.075	2.452	3.143 ~ 9.276	0.116
Killip 分级	0.092	4.926	0.108	2.758	2.010 ~ 7.527	0.082
TIMI 分级	0.582	8.536	0.071	3.543	4.487 ~ 12.083	0.023

2.4 NT-proBNP 预测短期发生 MACE 的准确度

NT-proBNP 预测 ACS 合并 T2DM 患者随访 6 月内 MACE 发生率的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.821(SE = 0.068, $P = 0.001$, 95% CI 为 0.658 ~ 0.961)。而 GRACE 分值预测 ACS 合并 T2DM 患者随访 6 月内 MACE 发生率的 AUC 为 0.749(SE =

表 5. 依据切点分组的临床指标比较

Table 5. Comparison of clinical indexes between two groups based on cut-off point

分 组	HbA1c	FBG(mmol/L)	2 h PBG(mmol/L)	HR (beat/min)	SBP(mmHg)
>210 ng/L 组	6.6% ± 0.9%	7.5 ± 1.5	13.8 ± 2.8	83.8 ± 2.8	121.3 ± 24.2
≤210 ng/L 组	6.8% ± 1.2%	7.8 ± 1.7	14.6 ± 3.9	74.6 ± 3.9	136.5 ± 22.8

表 2. Q1 ~ Q4 组的 GRACE 评分及 MACE 发生率比较

Table 2. Comparison of GRACE score and MACE occurrence among group Q1-Q4

分 组	<i>n</i>	GRACE 分值	高危百分比	MACE 发生率
Q1 组	62	104.2 ± 7.9	7(11.29%)	3(4.84%)
Q2 组	62	115.5 ± 8.3	13(20.97%)	7(11.29%)
Q3 组	62	128.3 ± 9.3	24(38.91%)	10(16.13%)
Q4 组	62	149.6 ± 14.6	35(56.45%)	12(19.35%)
<i>F</i> 值		2.765	8.689	8.547
<i>P</i> 值		0.019	0.002	0.008

2.2 两组糖尿病相关研究指标的比较

随访 6 月,与对照组相比,研究组 NT-proBNP 与 GRACE 分值均显著升高 ($P <0.05$),而 HbA1c、FBG、2 h PBG 水平差异无显著性($P >0.05$;表 3)。

动脉血流 TIMI 分级为自变量进行回归分析,结果显示 NT-proBNP 及冠状动脉血流 TIMI 分级与 MACE 发生率相关,但 HbA1c、FBG、2 h PBG、HR、SBP、Killip 分级水平则无相关性(表 4)。

0.075, $P = 0.005$, 95% CI 为 0.602 ~ 0.935)。

将 NT-proBNP 血浆浓度设定为 210 ng/L 作为危险分层界值,应用 Log-Rank 检验,结果表明:NT-proBNP > 210 ng/L 患者比 ≤ 210 ng/L 患者的随访 6 月内 MACE 发生率高 ($P = 0.026$) 而 HbA1c、FBG、2 h PBG、HR 与 SBP 差异均无显著性($P >0.05$;表 5)。

3 讨 论

ACS 合并 T2DM 患者的预后结局不良,尤其反映在出院后 6 月内短期的 MACE 发生率会显著提高,因此对于 ACS 合并 T2DM 患者的预后结局进行评估,及早干预相关危险因素是临床诊治的关键^[4]。目前对 ACS 患者的风险评估方法包括:GRACE 评分、TIMI 评分以及 PURSUIT 评分等,GRACE 评分在预测出院后 6 个月至 1 年的短期 MACE 风险方面要优于其他评分方法^[5]。但是 GRACE 评分也存在着缺点,如:计算过程繁琐、评估过程受到主观因素影响、不能够反映机体血液动力学的变化、与冠状动脉造影结果存在较大偏差等,因而限制了其在 ACS 临床诊治上的推广应用^[6]。因此临床上需要一种简易方便、准确可靠的指标来对 ACS 合并 T2DM 患者的短期预后结局来进行评估。

NT-proBNP 作为 BNP 的代谢产物受到临床重视,最初认为其仅与心衰的关系密切,能较好的预测心衰患者的预后结局^[7]。但近年来,研究发现 NT-proBNP 与缺血性心脏病也有较好的相关性^[8]。研究显示 NT-proBNP 能作为心肌缺血时释放的一种调节性激素,可正确地反映心肌缺血以及坏死的程度,并且能在心肌坏死前早期就显著增加,其机制认为是在 ACS 早期心肌缺血即会诱导心肌细胞释放 NT-proBNP 增加,使得循环 NT-proBNP 浓度明显升高^[9];随着病情发展心室扩大发生重构导致收缩功能减低,心室肌细胞张力进一步增高后会分泌大量 BNP 入血,使血 NT-proBNP 水平进一步增加^[10]。多项研究表明,NT-proBNP 是 ACS 患者死亡风险和 MACE 发生的独立高危预警指标^[11,12]。

本研究中,依据 NT-proBNP 浓度进行分组后,NT-proBNP 浓度最高的 Q4 组 GRACE 分值、高危患者百分比以及 MACE 发生率均高于其他 3 组,并且 NT-proBNP 浓度越低,上述指标也越低。在短期随访结局的差异分组后,研究组 NT-proBNP 与 GRACE 分值均显著高于对照组,而两组 HbA1c、FBG、2 h PBG 水平无差异,显示 NT-proBNP 浓度与 GRACE 分值均与短期随访结局有相关性。单因素相关分析显示 NT-proBNP 与 MACE 发生率呈正相关关系,这进一步证实 NT-proBNP 能预测 ACS 合并 T2DM 患者的短期预后结局。根据 ROC 曲线,确定 NT-proBNP 最佳预测切点为 210 ng/L,NT-proBNP > 210 ng/L 较 ≤ 210 ng/L 的 MACE 发生率高。

综上所述,血浆 NT-proBNP 对 ACS 合并 T2DM 患者发生 MACE 发生率的预测具有较高的临床应用价值。然而本研究纳入的病例较少,故仍需要大规模的临床试验来证实。

[参考文献]

- [1] James SK, Lindahl B, Timmer JR, et al. Usefulness of biomarkers for predicting long-term mortality in patients with diabetes mellitus and non-ST-elevation acute coronary syndromes (a GUSTO IV sub-study) [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(2): 167-172.
- [2] Kulinska AM, Sobkowicz B, Mroczko B, et al. Prognostic significance of the admission plasma B-type natriuretic peptide measurement in patients with first ST-elevation myocardial infarction in comparison with C-reactive protein and TIMI risk score [J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 382: 106-111.
- [3] 李叶青, 杜建霖, 夏爽, 等. GRACE 风险评分联合 B 型利钠肽对急性冠状动脉综合征近期死亡风险的预测价值 [J]. *重庆医学*, 2011, 260(14): 1 424-426.
- [4] Kwan G, Isakson SR, Beede J, et al. Short-term serial sampling of natriuretic peptides in patients presenting with chest pain [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1 186-192.
- [5] Zdravkovic V, Mladenovic V, Colic M, et al. NT-proBNP for prognostic and diagnostic evaluation in patients with acute coronary syndromes [J]. *Kardiol Pol*, 2013, 71(5): 472-479.
- [6] Khaliu R, Han L, Jing C, et al. The use of risk scores for stratification of non-ST elevation acute coronary syndrome patients [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2009, 14: e25-e30.
- [7] Alehagen U, Dahlström U. Can NT-proBNP predict risk of cardiovascular mortality within 10 years results from an epidemiological study of elderly patients with symptoms of heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 133(2): 233-240.
- [8] 刘文娟, 赵晗. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者血浆 N 末端 B 型利钠肽原与 GRACE 评分的相关研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 373-377.
- [9] Zeng X, Li L, Su Q. The prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in non-ST elevation acute coronary syndromes; a meta-analysis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(4): 731-739.
- [10] Lorgis L, Moreau D, Mock L, et al. High N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels are associated with reduced heart rate variability in acute myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e44 677-680.
- [11] Geyik B, Ozdemir O, Osmonov D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and electrocardiographic variables associated with increased risk of complete atrioventricular block and mortality in patients with acute inferior myocardial infarction [J]. *Cardiol J*, 2012, 19(5): 479-484.
- [12] Gravning J, Smedsrud MK, Omland T, et al. Sensitive troponin assays and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis [J]. *Am Heart J*, 2013, 165(5): 716-724.

(此文编辑 李小玲)