

血清新喋呤水平与急性心肌梗死冠状动脉介入治疗后左心室重构的关系

戴芝银, 严金川, 王中群, 朱杰

(江苏大学附属医院心内科, 江苏省镇江市 212001)

[关键词] 新喋呤; 急性心肌梗死; 心室重构; 经皮冠状动脉介入

[摘要] **目的** 探讨血清新喋呤水平与急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入后左心室重构的关系。**方法** 选择 2011 年 1 月至 2012 年 12 月成功接受急诊经皮冠状动脉介入术的 ST 段抬高型急性心肌梗死患者 148 例, 于急诊介入术前检测血清新喋呤、高敏 C 反应蛋白及脑利钠肽水平, 入院 24 h、急性心肌梗死后 12 个月行超声心动图检测左心室舒张期末容积和左心室射血分数。左心室重构定义为 12 个月随访期左心室舒张期末容积较基础状态增加 >20%。**结果** 32 例患者发展为左心室重构, 116 例没有发展为左心室重构, 左心室重构组血清新喋呤水平显著高于非左心室重构组 (9.01 ± 1.68 nmol/L 比 4.95 ± 0.83 nmol/L, $P < 0.001$)。Pearson 相关分析显示新喋呤水平与随访期左心室舒张期末容积增加值呈正相关 ($r = 0.749$, $P < 0.001$)。Logistic 回归分析表明, 新喋呤是 ST 段抬高型急性心肌梗死后发生左心室重构最有意义的危险因素 (OR = 3.895, 95% CI 2.242 ~ 6.767, $P < 0.001$), 预测左心室重构发生的 ROC 曲线下面积为 0.973 (95% CI 0.948 ~ 0.998, $P < 0.001$), 新喋呤的 ROC 曲线上最佳截断点为 6.38 nmol/L, 灵敏度和特异度分别为 93.8% 和 94.8%。**结论** 新喋呤水平与左心室重构密切相关, 为 ST 段抬高型急性心肌梗死冠状动脉介入治疗后左心室重构的预测因子。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Serum Neopterin Levels and Left Ventricular Remodeling in Patients with Actue Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention

DAI Zhi-Yin, YAN Jin-Chuan, WANG Zhong-Qun, and ZHU Jie

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[KEY WORDS] Neopterin; Actue Myocardial Infarction; Left Ventricular Remodeling; Percutaneous Coronary Intervention

[ABSTRACT] **Aim** To assess the relationship between neopterin levels and left ventricular remodeling in patients with actue myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** We prospectively assessed 148 ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients undergoing primary PCI between January 2011 and November 2012. Serum neopterin, brain natriuretic peptide (BNP) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) concentrations were measured immediately before primary PCI. Echocardiographically assessment was performed at 24 h and 12 months after myocardial infarction. Left ventricular remodeling (LVR) was defined as >20% increase in left ventricular (LV) end-diastolic volume at 12 months of follow-up compared with baseline. **Results** At one year, 32 patients showed LVR and 116 patients had no LVR. Plasma neopterin levels were significantly higher in patients with LVR than in those without LVR (9.01 ± 1.68 nmol/L vs 4.95 ± 0.83 nmol/L, $P < 0.001$). Linear regression analysis showed neopterin levels were positively correlated with increased levels of follow-up left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) ($r = 0.749$, $P < 0.001$). Logistic analysis after adjustment for relevant confounders, neopterin levels

[收稿日期] 2014-10-13

[修回日期] 2015-02-11

[基金项目] 国家自然科学基金(81370409);江苏省卫生厅项目(Q201308);镇江市科技项目(FZ2014022)

[作者简介] 戴芝银, 博士, 主治医师, 研究方向为冠心病诊断与介入治疗, E-mail 为 15240288403@163.com。严金川, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事急性冠状动脉综合征基础与临床研究, E-mail 为 yanjinchuan@hotmail.com。王中群, 博士, 主治医师, 研究方向为冠状动脉粥样硬化, E-mail 为 wangtsmc@aliyun.com。朱杰, 硕士, 医师, 研究方向为冠状动脉粥样硬化。

were found to be an independent predictor of LVR (OR = 3.895, 95% CI 2.242 ~ 6.767, $P < 0.001$). ROC analysis showed an area under the curve of 0.973 for neopterin (95% CI 0.948 ~ 0.998, $P < 0.001$) regarding LVR. The optimal neopterin cut-off point was 6.38 nmol/L with a sensitivity of 93.8% and a specificity of 94.8%. **Conclusion** In STEMI patients undergoing primary PCI, neopterin levels are closely related with LVR, high neopterin levels predict LVR at 1-year follow-up.

左心室重构(left ventricle remodel, LVR)是ST段抬高型急性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)后严重影响患者预后的常见并发症,左心室重构的早期诊断能为 STEMI 患者提供更有效的治疗手段并显著改善预后^[1-2]。炎症反应特别是单核-巨噬细胞介导的细胞免疫反应在左心室重构的发生、发展过程中发挥重要的作用^[3]。新喋呤(neopterin, Npt)作为单核-巨噬细胞活化的炎症因子,是细胞免疫激活的指标^[4-5]。目前经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗是 STEMI 的主要血运重建方式,但此类患者 Npt 水平与左心室重构之间的关系研究较少,本研究运用超声心动图技术,观察成功接受 PCI 治疗的 STEMI 患者 Npt 水平与左心室重构是否存在相关性,希冀为 PCI 术后的临床诊疗开拓新的视野。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选择江苏大学附属医院心内科 2011 年 1 月至 2012 年 12 月发生 STEMI 且在症状发生 12 h 内成功接受 PCI 术住院患者,共 148 例。所有患者符合 STEMI 的诊断标准,即符合如下标准的任何两条:(1)典型的胸痛症状;(2)心电图 ST 段在相邻两个以上肢体导联抬高 ≥ 0.1 mV,胸导联抬高 ≥ 0.2 mV;(3)血清酶学肌酸激酶同工酶(creatinine kinase MB, CK-MB)及肌钙蛋白(cardiac troponin, TnI)升高 2 倍以上。排除标准:陈旧性心肌梗死,发病时间大于 48 h,瓣膜性心脏病,恶性肿瘤,风湿性心脏病,严重肝肾功能障碍,自身免疫性疾病患者。PCI 成功的标准:支架内残余狭窄 $< 50\%$,术后 TIMI 血流 ≥ 2 级。PCI 术前药物治疗包括阿司匹林和氯吡格雷。所有患者接受体重剂量调整后肝素静脉注射,目标剂量保持活化凝血时间 250 ~ 300 s。根据目前的指南 PCI 术后标准治疗包括阿司匹林、氯吡格雷、 β 受体阻滞剂、降脂药以及血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂^[6]。介入性心脏病医师根据病变酌情决定扩张球囊和使用支架的数

目。研究得到我院伦理委员会的批准。所有研究患者签书面知情同意书。

1.2 指标检测

每位患者 PCI 术前采集静脉血液(抽取静脉血 4 mL,静置 20 min,4000 r/min 离心,分离血清,置于 -20°C 冰箱保存备检)。酶联免疫法(ELISA)测定血清 Npt 浓度(德国 IBL 公司),Npt 的最低检测限为 0.7 nmol/L,批内和批间变异系数分别为 5.2% 和 9%。测定高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)采用胶乳凝集反应法,试剂为上海申索佑福医疗诊断用品有限公司产品,仪器为 Olympus AU640。血浆脑钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)测定采用美国博适公司的 Triage 心力衰竭定量诊断仪,测定方法采用免疫荧光法,正常值 < 80 ng/L。

1.3 超声心动图评价

采用美国 GE 公司的彩色多普勒超声诊断仪进行检查,探头频率 2.0 ~ 4.0 MHz。由经验丰富的心脏超声医生两次重复完成,对 Npt、hs-CRP 及 BNP 和临床数据双盲。左心室舒张期末容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),采用心尖四腔切面及心尖两腔切面 Simpson 双平面法测量。取三次测量的平均值,体表面积校正左心室容量。观察者内变异性在评价 LVEDV 为 3.5%,观察者间变异性分别为 5.6%。超声心动图评价于入院 24 h 内及 STEMI 后 12 个月。左心室扩大评估采用 LVEDV 与基础状态百分比值,左心室重构定义为 12 个月随访期 LVEDV 较基础状态增加 $> 20\%$ ^[7]。

1.4 统计学分析

正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。计数资料用例(%)描述,采用 χ^2 检验。Npt 与 LVEDV 增加值的相关性采用 Pearson 相关分析及多元逐步回归分析。采用多因素二元 Logistic 回归分析多个危险因素与左心室重构的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

所有患者均成功行 PCI, 无 1 例失访。在 12 个月的随访中, 患者予冠心病规范药物治疗, 包括拜阿司匹林、波立维、他汀药物及 ACEI 或 ARB 药物及 β 受体阻滞剂。4 例患者因胸痛再入院, 1 例患者因心功能不全再入院, 无患者发生新的心肌梗死。随访中 32 例发展为左心室重构, 116 例没有发展为左心室重构, 左心室重构组 (LVR 组) 和非左心室重构组 (NLVR 组) 患者在年龄、性别、血压、血脂和血糖等临床基线资料和冠状动脉造影结果方面无统计学差异 ($P > 0.05$; 表 1)。

表 1. 左心室重构组和非左心室重构组临床基线资料

Table 1. Baseline clinical data of LVR group and NLVR group

基线资料	LVR 组 (n = 32)	NLVR 组 (n = 116)	P 值
年龄 (岁)	63 \pm 10	66 \pm 12	0.18
男性 (例)	23 (71.8%)	88 (75.8%)	0.64
高血压 (例)	13 (40.6%)	51 (43.9%)	0.73
糖尿病 (例)	7 (21.8%)	21 (18.1%)	0.63
高脂血症 (例)	9 (28.1%)	38 (32.7%)	0.61
吸烟史 (例)	15 (46.8%)	43 (37.1%)	0.31
前壁心肌梗死 (例)	17 (53.1%)	62 (53.4%)	0.97
Killip > 1 级 (例)	8 (25.0%)	21 (18.1%)	0.38
多支血管病变 (例)	12 (37.5%)	31 (27.4%)	0.23
发病至球囊开通时间 (min)	230 \pm 68	248 \pm 79	0.35
术后 TIMI 血流 3 级 (例)	30 (93.8%)	114 (98.2%)	0.20
LVEF	51% \pm 11%	52% \pm 13%	0.67
药物治疗			
阿司匹林 (例)	32 (100%)	114 (98.2%)	1
硫酸氢氯吡格雷片 (例)	32 (100%)	116 (100%)	1
他汀类 (例)	32 (100%)	113 (97.4%)	1
ACEI 或 ARB (例)	25 (78.1%)	88 (75.8%)	0.79
β 受体阻滞剂 (例)	23 (71.8%)	88 (75.8%)	0.64
利尿剂 (例)	11 (34.3%)	32 (27.5%)	0.45
总胆固醇 (mmol/L)	4.43 \pm 1.38	4.38 \pm 1.41	0.82
甘油三酯 (mmol/L)	1.56 \pm 1.26	1.49 \pm 1.18	0.75
LDLC (mmol/L)	2.72 \pm 1.24	2.76 \pm 1.18	0.85
HDLC (mmol/L)	0.91 \pm 0.29	0.86 \pm 0.28	0.37

2.2 左心室重构组和非左心室重构组 Npt、血浆 BNP 和 hs-CRP 水平

Npt 水平在 LVR 组显著高于 NLVR 组 ($P < 0.001$), 差异有显著统计学意义; 血浆 BNP 水平在 LVR 组与 NLVR 组比较, 差异没有显著性 ($P > 0.05$), hs-CRP 水平在两组间亦没有统计学差异 ($P > 0.05$; 表 2)。

表 2. LVR 组和 NLVR 组 Npt、BNP 和 hs-CRP 水平的比较
Table 2. Comparison of Npt, BNP, and hs-CRP level between LVR group and NLVR group

项目	LVR 组 (n = 32)	NLVR 组 (n = 116)
Npt (nmol/L)	9.01 \pm 1.68 ^a	4.95 \pm 0.83
BNP (ng/L)	454.13 \pm 120.91	445.69 \pm 95.98
hs-CRP (mg/L)	9.53 \pm 2.03	8.97 \pm 1.81

a 为 $P < 0.001$, 与 NLVR 组比较。

2.3 超声心动图 LVEDV 结果

LVR 组 LVEDV 基础状态 46.25 \pm 2.15 mm³, 随访期 58.36 \pm 3.52 mm³, 两者比较差异有显著性 ($P < 0.01$); NLVR 组 LVEDV 基础状态 45.58 \pm 3.02 mm³, 随访期 49.34 \pm 3.58 mm³, 两者比较差异也有显著性 ($P < 0.05$)。LVR 组与 NLVR 组的 LVEDV 基础状态比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而两组随访期 LVEDV 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 Npt 水平与 LVEDV 相关性分析

直线相关分析 Npt 水平与随访期 LVEDV 增加值关系, 发现两者呈正相关关系 ($r = 0.749$, $P < 0.001$; 图 1)。以 LVEDV 增加值为应变量, 年龄、性别、多支血管病变、发病至球囊开通时间、术后 TIMI 血流 3 级、LVEF、药物治疗、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、Npt、BNP、hs-CRP 为自变量, 行多元逐步回归分析显示, 只有 Npt ($\beta = 0.655$, $P < 0.001$) 进入方程 ($R^2 = 0.443$, $P < 0.001$)。

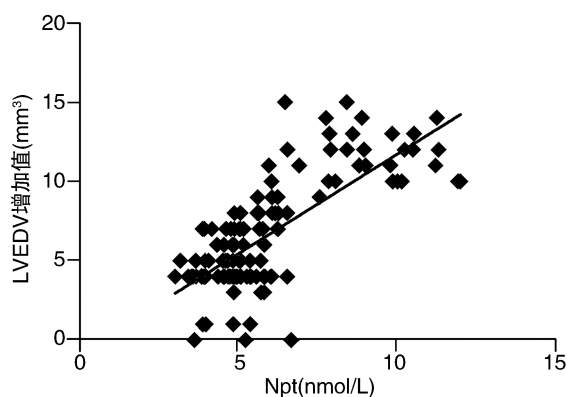


图 1. Npt 水平与随访期 LVEDV 增加值相关性

Figure 1. The correlation of neopterin levels and increased level of the follow-up LVEDV

2.5 Npt 水平与心肌梗死后左心室重构的 Logistic 回归分析

将 Npt、LVEF、hs-CRP、BNP、年龄等因素作为自变量, 以是否发生左心室重构为应变量, 引入非条件

Logistic 回归方程,最终筛选出的最有意义的危险因素为 Npt (OR = 3.895, 95% CI 2.242 ~ 6.767, $P < 0.001$; 表 3)。

表 3. 多因素 Logistic 回归分析危险因素与心室重构的相关性

Table 3. The correlation between risk factors and ventricular remodeling in multivariate Logistic regression analysis

危险因素	B 值	SE 值	OR 值	95% CI	P 值
Npt	1.360	0.282	3.895	2.242 ~ 6.767	0.001
BNP	-0.001	0.002	0.999	0.995 ~ 1.003	0.580
hs-CRP	0.120	0.132	1.128	0.870 ~ 1.461	0.363
LVEF	-0.041	0.048	0.960	0.873 ~ 1.056	0.403
年龄	-0.030	0.022	0.970	0.930 ~ 1.012	0.161
性别	-0.349	0.482	0.706	0.274 ~ 1.815	0.470

2.6 Npt、BNP 及 hs-CRP 水平预测左心室重构的受试者工作特征曲线及其曲线下的面积

ROC 分析结果显示 Npt 的 ROC 曲线下面积为 0.973 (95% CI 0.948 ~ 0.998, $P < 0.001$), 而 BNP 的 ROC 曲线下面积为 0.436 (95% CI 0.329 ~ 0.542, $P = 0.26$), hs-CRP 的 ROC 曲线下面积为 0.563 (95% CI 0.452 ~ 0.674, $P = 0.27$)。Npt 的 ROC 曲线上最佳截断点为 6.38 nmol/L, 对应的灵敏度和特异度分别为 93.8% 和 94.8% (图 2)。

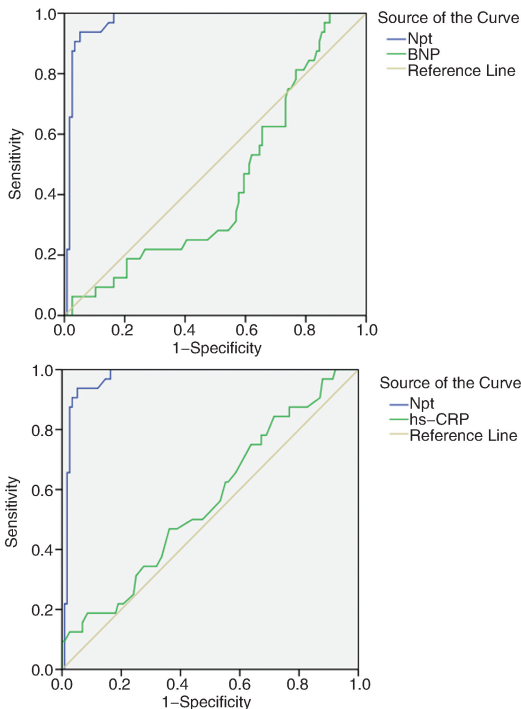


图 2. Npt、BNP 及 Npt、hs-CRP 预测左心室重构的 ROC 曲线

Figure 2. ROC curve of predicting left ventricular remodeling

3 讨论

急性心肌梗死后心室重构是导致慢性充血性心力衰竭的最主要病因之一,而左心室扩张是左心室重构的主要因素,左心室容量的变化直接反映左心室扩张的程度^[8]。心肌梗死后心室重构的机制包括神经内分泌系统激活和基质金属蛋白酶的作用。近年来炎症因素在心室重构中的作用受到重视。许多实验证实,炎症因子不但直接作用于心肌细胞引起肥大,而且影响细胞外基质如胶原蛋白、蛋白多糖、糖蛋白的合成与分解平衡,从而引起心室重构。

Npt 是体内三磷酸鸟嘌呤核苷和四氢生物喋呤生物合成途径中的中间产物之一。研究已表明 Npt 在体内主要是由单核、巨噬细胞产生的内源性物质, Npt 作为 γ 干扰素诱导单核巨噬细胞活性增强的一个特异性标志物,是细胞介导免疫激活的标志。研究显示血清 Npt 浓度与冠心病动脉粥样斑块病变程度及斑块的稳定性有关^[9], Babak Nazer 等^[10]研究表明急性冠状动脉综合征患者血清 Npt 浓度升高是心衰再入院的强烈预测因子。

我们通过对 148 例 STEMI 患者 12 个月随访的研究发现,早期 Npt 水平与梗死后左心室重构密切相关。尽管所有患者均成功地实施急诊 PCI 再灌注治疗策略以及系统、规范地使用二级预防药物治疗,19% (32/148) 的患者仍发生左心室重构。Npt 水平在 LVR 组显著高于 NLVR 组,直线相关分析显示 Npt 水平与 12 个月随访期结束后 LVEDV 增加值呈正相关。研究结果还表明在 Npt、BNP、hs-CRP、年龄及 LVEF 等危险因素中,血清 Npt 为最有意义的危险因素,且是独立的左心室重构发生的预测因子,优于 BNP、hs-CRP 等因素,表明单核-巨噬细胞系统激活、细胞免疫反应在急性心肌梗死后左心室重构中可能发挥作用。另外,本研究两个样本群体心血管疾病危险因素无统计学差异,从症状发作到 PCI 时间是相似的,因此,这些因素不会影响血清 Npt 的浓度。Npt 在心肌梗死后心室重构中的作用尚不清楚,它对心肌细胞功能可能产生有害影响,结果使左心室射血分数受损和左心功能不全恶化^[11],并且可能导致血管内皮功能障碍、冠状动脉血流储备和心肌组织灌注受损,促进心肌细胞凋亡和左心室重构的发展^[12]。本研究局限性在于入选的样本量比较小,观察时间短,因此研究结果仍需大样本长周期临床试验及较长时间的随访验证。

总之,急诊 PCI 治疗的 STEMI 患者血清 Npt 浓

度与心肌梗死后左心室重构明显相关,住院早期测量这种简单的指标,有助于预测急性心肌梗死后左心室重构的发生。

[参考文献]

- [1] Urbano Moral JA, Lopez Haldon JE, Fernandez M, et al. Prognostic value of different serum biomarkers for left ventricular remodelling after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Heart*, 2012, 98(15): 1 153-159.
- [2] 史卫国,王津文,周波,等.急性心肌梗死患者急诊冠状动脉介入治疗后左心室重构原因分析[J].*中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(12): 1 020-023.
- [3] Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(5): 255-265.
- [4] 傅慎文.冠心病患者血清新喋呤水平与冠状动脉病变程度及炎症状态的关系[J].*心脑血管病防治*, 2010, 10(5): 365-367.
- [5] Craig DG, Lee P, Pryde EA, et al. Serum neopterin and soluble CD163 as markers of macrophage activation in paracetamol (acetaminophen)-induced human acute liver injury[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(11-12): 1 395-404.
- [6] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82(4): 266-355.
- [7] Savoye C, Equine O, Tricot O, et al. Left ventricular remodeling alter anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the Remodelage Ventriculaire [REVE] study group) [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(9): 1 144-149.
- [8] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Relation of growth-differentiation factor 15 to left ventricular remodeling in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(7): 955-958.
- [9] 廖勇,夏剑波,陈正凯.血清新喋呤与急性冠脉综合征患者冠脉病变程度的相关性[J].*心脏杂志*, 2013, 25(4): 427-429.
- [10] Babak Nazer, Kausik K, Sarah Sloan. Prognostic utility of neopterin and risk of heart failure hospitalization after an acute coronary syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11): 1 390-397.
- [11] Estévez-Loureiro R, Recio-Mayoral A, Sieira-Rodríguez-Moret JA, et al. Neopterin levels and left ventricular dysfunction in patients with chronic stable angina pectoris [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207(2): 514-518.
- [12] Balogh A, Mittermayr M, Schlager A. Mechanism of neopterin-induced myocardial dysfunction in the isolated perfused rat heart [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1724(1-2): 17-22.

(此文编辑 许雪梅)