

N 端 B 型利钠肽原对 ST 段抬高型心肌梗死患者病情及预后评估的价值

李娟¹, 陈俊¹, 王学忠¹, 董学滨¹, 邵旭武¹, 章萍¹, 王岳松¹, 李勋²

(1.安徽省马鞍山市人民医院心血管内科,安徽省马鞍山市 243000;

2.江苏省苏州大学附属第一医院心血管内科,江苏省苏州市 215000)

[关键词] N 端 B 型利钠肽原; ST 段抬高型心肌梗死; 预后; 心功能 Killip 分级; Gensini 积分; 主要不良心血管事件

[摘要] 目的 探讨 N 端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者病情及预后评估的价值。方法 选取 STEMI 患者 240 例,平均年龄 57.28 ± 15.67 岁。每例患者均行急诊经皮冠状动脉介入术。记录每例患者吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史。测定血浆 NT-proBNP 浓度;检测血液生化指标及心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和血常规。行心脏彩色超声检查。随访出院后 6 个月内发生的主要不良心血管事件(MACE),包括心源性死亡、非致死性心肌梗死和靶血管血运重建。结果 STEMI 患者血浆 NT-proBNP 水平与年龄、左心室舒张末期径呈正相关(r 分别为 0.39、0.23,均 $P < 0.001$),与左心室射血分数呈负相关($r = -0.34, P < 0.001$)。血浆 NT-proBNP 浓度随心功能 Killip 分级增加而升高($P < 0.001$),随 Gensini 积分增加而升高($P < 0.001$)。前壁心肌梗死病人血浆 NT-proBNP 浓度最高($P < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示年龄、Lg[NT-proBNP]、cTnI、hs-CRP 均与 MACE 相关,Lg[NT-proBNP]为 MACE 的最强预测因子($P < 0.001$)。ROC 曲线分析显示 NT-proBNP 对 MACE 预测的最佳截断值为 4069.5 ng/L。结论 血浆 NT-proBNP 水平与 STEMI 患者病情的严重程度相关,是 STEMI 患者发生 MACE 的最强预测因子。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

The value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for evaluating the disease condition and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

LI Juan¹, CHEN Jun¹, WANG Xuezhong¹, DONG Xuebin¹, SHAO Xuwu¹, ZHANG Ping¹, WANG Yuesong¹, LI Xun²
(1. Department of Cardiology, People's Hospital of Maanshan City, Maanshan, Anhui 243000, China; 2. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

[KEY WORDS] N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; ST-segment elevation myocardial infarction; prognosis; cardiac function Killip grade; Gensini score; main adverse cardiovascular event

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for evaluating the disease condition and prognosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods 240 cases of STEMI patients were selected, the average age was 57.28 ± 15.67 years old. Each patient underwent emergency percutaneous coronary intervention. The history of smoking, drinking, hypertension, and diabetes were recorded in each case. Plasma NT-proBNP concentration was measured. Blood biochemical indexes and cardiac troponin I (cTnI), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and blood routine were detected. Color Doppler echocardiography was used to examine the heart. The main adverse cardiovascular events (MACE) occurred within 6 months after discharge were followed up, including cardiac death, nonfatal myocardial infarction, and revascularization of the target vessel blood.

Results The plasma NT-proBNP level in patients with STEMI was positively correlated with age and left ventricular end-diastolic diameter (r value was 0.39, 0.23, respectively, all $P < 0.001$), and was negatively correlated with left ventricular ejection fraction (r value was $-0.34, P < 0.001$). Plasma NT-proBNP concentration increased with the increase of cardiac

[收稿日期] 2017-11-22

[修回日期] 2018-02-12

[作者简介] 李娟, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病, E-mail 为 312247574@qq.com。通信作者王岳松, 硕士, 主任医师, 研究方向为冠心病, E-mail 为 wys16601@126.com。

function Killip grade ($P<0.001$), and increased with the increase of Gensini score ($P<0.001$). Plasma NT-proBNP concentration was the highest in patients with anterior wall myocardial infarction ($P<0.001$). Multiple factor Logistic regression analysis showed that age, Lg[NT-proBNP], cTnI and hs-CRP were all associated with MACE, and Lg[NT-proBNP] was the strongest predictor of MACE ($P<0.001$). ROC curve analysis showed that the best cut-off value of NT-proBNP predicting MACE was 4069.5 ng/L. **Conclusion** The level of plasma NT-proBNP is associated with the severity of the STEMI patient's condition, and NT-proBNP is the strongest predictor of MACE in STEMI patients.

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是在冠状动脉粥样硬化的基础上,发生斑块破裂或糜烂、溃疡,并发血栓形成、血管收缩,使心肌严重、持久地急性缺血而致部分心肌急性坏死^[1]。AMI 起病突然,急性期病死率约为 30%。AMI 的主要死因为室性心律失常和泵衰竭^[2],发病后 6 h 内若不能有效地使梗死相关动脉再通,则大面积(>40%)心肌梗死患者多会并发泵衰竭,存活者则多数演变为慢性心力衰竭。现阶段凭胸痛症状、心电图、心肌酶谱、心脏彩色超声对 AMI 诊断不难,并且随着经皮冠状动脉介入治疗广泛开展,AMI 患者在急性期的死亡率有所下降,但 AMI 后由于心室重构的发生使患者远期死亡率并没有明显降低。有研究发现,AMI 患者 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)浓度不仅能反映心室结构与功能的改变,还可以早期预测心功能不全的情况,也是 AMI 死亡危险的独立预测因子^[3]。但 N 端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)检测作为对 AMI 患者预后和死亡风险评估的方法,目前尚无足够的临床实验证据证实其对预后评判的价值。故本研究通过观察 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者入院时血浆 NT-proBNP 浓度并对患者进行随访,旨在探讨 NT-proBNP 对 STEMI 患者病情严重程度及预后评估的价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

研究对象为在 2012 年 6 月到 2013 年 6 月期间,苏州大学附属第一医院心内科住院诊治的 240 例 STEMI 患者,每例患者均行急诊经皮冠状动脉介入术。纳入标准:(1)符合 2007 年 10 月颁布的全球心肌梗死统一定义中关于 AMI 的诊断标准^[4],且经冠状动脉造影证实;(2)均为首次发病并确诊的病例。排除标准:(1)既往有心肌梗死病史;(2)曾行冠状动脉成形术或外科搭桥术;(3)心脏骤停;(4)先天性心脏病、肺心病、心肌病;(5)急性炎症;(6)严重肝、肾、脑疾病。

1.2 一般资料收集

记录患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史等。

1.3 临床资料收集及分组

所有患者入院次日抽静脉血,测定血液一般生化指标和心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)及血常规。每位患者入院 24 h 内行超声心动图检查,测量左心房内径(left atrium diameter, LAD)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD),并计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。冠状动脉病变程度采用 Gensini 积分^[5],根据患者积分值按四分位数法分为 3 组:轻度组:3~38 分;中度组:39~80 分;重度组:81 分以上。

1.4 血 NT-proBNP 浓度测定

所有入选患者于入院 24 h 内平卧位抽取静脉血 2 mL,注入乙二胺四乙酸二钠抗凝试管,采用 Roche Elecsys E170 全自动电化学发光分析仪于 2 h 内测定 NT-proBNP 浓度。

1.5 出院随访

随访每位患者出院后 6 个月内的主要不良心血管事件(main adverse cardiovascular event, MACE),包括:心源性死亡、非致死性心肌梗死和靶血管血运重建。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。偏态分布的计量资料以中位数 \pm 四分位间距 ($M \pm Q$) 表示,组间比较采用秩和检验。血浆 NT-proBNP 浓度与 LVEDD、LVEF 和年龄的相关性采用 Spearman 等级相关检验分析法;对患者预后事件影响性分析采用 Lg[NT-proBNP] 等进行 Logistic 多因素回归分析;针对 NT-proBNP 诊断预后事件的灵敏性和特异性采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

240例STEMI患者入选本研究,平均年龄 57.28 ± 15.67 岁,均记录每例患者吸烟饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、生化指标、hs-CRP及血常规。详细临床资料见表1。

表1. 患者临床资料

Table 1. Clinical data of patients

临床资料	数值
年龄(岁)	57.28 ± 15.67
男/女(例)	177/63
吸烟史(例)	151
饮酒史(例)	123
高血压病史(例)	180
糖尿病病史(例)	95
TC(mmol/L)	4.28 ± 1.37
HDLC(mmol/L)	1.11 ± 0.23
LDLC(mmol/L)	2.66 ± 1.12
TG(mmol/L)	1.45 ± 1.24
Glu(mmol/L)	6.69 ± 2.34
Cr(μ mol/L)	79.94 ± 20.78
hs-CRP(mg/dL)	5.91 ± 4.96
白细胞($\times 10^9/L$)	8.68 ± 0.79
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	6.22 ± 2.74

TC:总胆固醇(total cholesterol);HDLC:高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol);LDLC:低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol);TG:甘油三酯(triglyceride);Glu:葡萄糖(glucose);Cr:血清肌酐(creatinine)。

2.2 NT-proBNP与年龄、LVEF和LVEDD的相关性

240例STEMI患者,年龄为 57.28 ± 15.67 岁,LVEF为 $0.47\% \pm 0.09\%$,LVEDD为 51.40 ± 5.89 mm。相关性分析显示,血浆NT-proBNP与年龄、LVEDD呈正相关,与LVEF呈负相关(表2)。

表2. NT-proBNP与年龄、LVEF和LVEDD的相关性

Table 2. Correlation between NT-proBNP and age, LVEF and LVEDD

指标	r值	P值
年龄	0.39	<0.001
LVEF	-0.34	<0.001
LVEDD	0.23	<0.001

2.3 STEMI患者不同Killip分级组间血浆NT-proBNP浓度的比较

STEMI患者血浆NT-proBNP浓度随心功能Killip分级增加而升高。不同Killip分级组之间NT-proBNP浓度比较差异均有统计学意义($P < 0.001$;表3)。

表3. 不同Killip分级组间血浆NT-proBNP浓度的比较

Table 3. Comparison of plasma NT-proBNP concentration in different Killip groups

Killip 分级	例数	NT-proBNP(M \pm Q,ng/L)
I级	117	940.20 ± 1210.40
II级	54	1532.50 ± 1458.10^a
III级	20	3808.50 ± 3855.00^{ab}
IV级	49	$8491.00 \pm 10421.50^{abc}$

a为 $P < 0.001$,与I级比较;b为 $P < 0.001$,与II级比较;c为 $P < 0.001$,与III级比较。

2.4 血浆NT-proBNP浓度与Gensini积分的关系

根据冠状动脉病变Gensini积分,将STEMI患者分为轻度组、中度组、重度组。结果显示,血浆NT-proBNP浓度随Gensini积分增加而升高,不同Gensini积分组间NT-proBNP浓度比较差异均有统计学意义($P < 0.001$;表4)。

表4. 血浆NT-proBNP浓度与Gensini积分的关系

Table 4. Relationship between plasma NT-proBNP concentration and Gensini score

分组	例数	NT-proBNP(M \pm Q,ng/L)
轻度组	59	581.15 ± 672.68
中度组	123	1903.00 ± 1984.25^a
重度组	58	5758.00 ± 9685.75^{ab}

a为 $P < 0.001$,与轻度组比较;b为 $P < 0.001$,与中度组比较。

2.5 不同梗死部位组间血浆NT-proBNP浓度的比较

根据心肌梗死部位,将STEMI患者分为前壁AMI组、下壁AMI组、侧壁AMI组。结果显示,血浆NT-proBNP浓度与心肌梗死部位相关,前壁AMI组NT-proBNP浓度最高;前壁AMI组与下壁AMI组、侧壁AMI组比较NT-proBNP浓度差异均有统计学意义($P < 0.001$;表5),下壁AMI组与侧壁AMI组比较NT-proBNP浓度无显著差异。

表 5. 不同梗死部位组间血浆 NT-proBNP 浓度的比较

Table 5. Comparison of plasma NT-proBNP concentration in different infarct site groups

分 组	例数	NT-proBNP (M±Q, ng/L)
前壁 AMI 组	130	2647.50±4617.00 ^a
下壁 AMI 组	96	1048.50±1806.70
侧壁 AMI 组	14	1007.00±5391.05

a 为 $P < 0.001$, 与下壁 AMI 组、侧壁 AMI 组比较。

2.6 MACE 的多因素相关分析

以入选 STEMI 患者 6 月内终点事件(MACE)为因变量, 性别、年龄、吸烟史、饮酒史、LVEF、LAD、LVEDD、Cr、Glu、LDLC、HDLc、TG、TC、Lg[NT-proBNP]、cTnI 和 hs-CRP 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 发现年龄、Lg[NT-proBNP]、cTnI 和 hs-CRP 均与 MACE 相关, 而 Lg[NT-proBNP] 为最强预测因子($P < 0.001$; 表 6)。

表 6. MACE 相关多因素 Logistic 回归分析结果

Table 6. Results of Logistic regression analysis for multiple factors associated with MACE

相关变量	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)
性别	0.820	1.018	0.649	0.420	2.270
吸烟史	0.332	0.829	0.160	0.689	1.394
饮酒史	-18.462	15700.011	0.000	0.999	0.000
LVEF	-4.914	4.320	1.294	0.255	0.007
LAD	0.004	0.055	0.005	0.943	1.004
LVEDD	0.005	0.082	0.003	0.955	1.005
Cr	-0.011	0.011	1.062	0.303	0.989
Glu	-0.022	0.112	0.040	0.841	0.978
LDLC	-0.178	1.041	0.029	0.864	0.837
HDLc	-0.708	1.598	0.196	0.658	0.493
TG	-0.214	0.534	0.160	0.689	0.808
TC	-0.122	0.776	0.025	0.875	0.885
Lg[NT-proBNP]	4.513	1.289	12.261	0.000	91.208
年龄	0.127	0.052	5.844	0.016	1.135
cTnI	-0.023	0.011	4.673	0.031	0.977
hs-CRP	0.211	0.074	8.162	0.004	1.235

2.7 NT-proBNP 预测 MACE 的 ROC 曲线分析

应用 SPSS 17.0 绘制 ROC 曲线, ROC 曲线下面积为 0.912, 面积的标准误为 0.022, 面积的可信区间为 0.868~0.956, 不包括 0.5; NT-proBNP 浓度可以作为 AMI 患者 MACE 的判断指标, 与 Logistic 回归分析结果一致。同时得出 NT-proBNP 浓度对 MACE 判断的最佳截断值为 4069.5 ng/L (敏感度 = 0.71, 1-特异度 = 0.05, 约登指数 = 0.67; 图 1)。

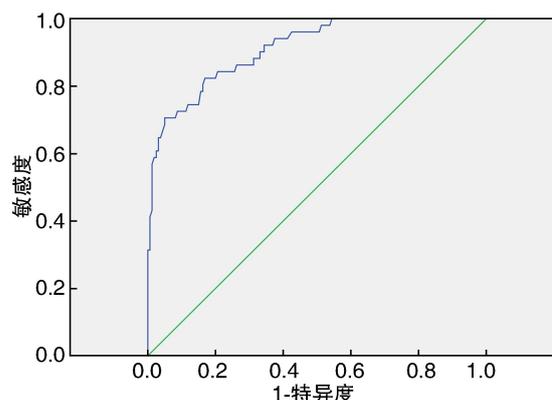


图 1. NT-proBNP 判断 MACE 的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of NT-proBNP judging MACE

3 讨 论

B 型利钠肽和 NT-proBNP 主要由心室肌细胞产生, 当心室压力和(或)容量负荷增加、心肌缺血时, 均会刺激利钠肽系统释放增加, 拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统, 减轻心脏负荷, 因此与心脏功能密切相关^[6]。而 NT-proBNP 是 BNP 激素原分裂后没有活性的 N-末端片段, 与 BNP 相比半衰期更长, 血液含量高, 体外活性更稳定, 不受外源性药物影响, 其浓度可反映短时间内新合成的而不是储存的 BNP 释放, 且在左心室功能障碍时, 血浆 NT-proBNP 浓度超过 BNP 浓度可达 4 倍, 因此更能反映 BNP 通路的激活^[7]。故临床上 NT-proBNP 不仅用于判断心力衰竭病情, 也越来越多用于 AMI 病情评估及预后评判。

本研究表明 STEMI 患者血浆 NT-proBNP 浓度与年龄呈正相关。美国 FDA 建议 NT-proBNP 对急性心力衰竭的诊断截点为: 50 岁以下为 450 ng/L, 50~75 岁为 900 ng/L, 75 岁以上为 1800 ng/L^[8]。有文献报道年龄越大, NT-proBNP 分泌越多^[9], 故临床医师运用 NT-proBNP 浓度评估 AMI 病情时需结合患者年龄。本研究同时发现 NT-proBNP 浓度与 LVEDD 呈正相关, 与 LVEF 呈负相关。LVEDD 代表左心室舒张末期容积大小, LVEF 用于评估患者左心室收缩功能。心肌梗死后心室肌细胞缺血、左心室收缩功能减退、左心室容量负荷增大, 均导致心室受到明显的牵张从而激活心脏利钠肽系统, 从而诱导 NT-proBNP 分泌增加, 因此 NT-proBNP 浓度与 LVEF、LVEDD 明显相关。多项研究^[10-11]证实心肌梗死越严重, 患者心功能越差, 血 BNP 浓度越高。我们发现随着心功能 Killip 分级的梯次升高, 血 NT-proBNP 浓度也随之升高, 各组之间有显著性差异。

Gensini 积分是评估冠状动脉病变严重程度的一种有效方法。冠状动脉病变越重,心肌缺血越重,导致心肌收缩、舒张功能障碍,血浆 NT-proBNP 浓度增加。何凌宇等^[12]发现 Gensini 积分 ≥ 30 分组 NT-proBNP 浓度明显高于 Gensini 积分 < 30 分组。本研究显示 Gensini 积分与血浆 NT-proBNP 浓度相关,证实血浆 NT-proBNP 浓度能较敏感地反映冠状动脉病变的严重程度。在病变部位方面,本研究结果显示前壁心肌梗死 NT-proBNP 浓度最高,而侧壁和下壁心肌梗死面积相对较小,NT-proBNP 浓度较低,表明 NT-proBNP 浓度与心肌梗死部位和梗死面积相关;这与 Latini 等^[13]的报道一致。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析显示年龄、Lg[NT-proBNP]、cTnI 和 hs-CRP 与 STEMI 患者预后相关,并且 Lg[NT-proBNP] 是最强预测因子;这与 Mueller 等^[14]研究发现 BNP 可以作为急性冠状动脉综合征预后标志物的结论相似。相关研究表明 BNP 浓度最佳截断值对 AMI 患者发生心源性死亡判断的敏感度和特异度都较高^[15]。本研究首次发现 NT-proBNP 预测 STEMI 患者发生 MACE 的最佳截断值为 4069.5 ng/L,故对入院时 NT-proBNP 浓度 > 4069.5 ng/L 的患者需加强监测和强化治疗,有利于临床医师快速评估病情及预后,为高危人群的早期筛选、危险分层和治疗策略的制定提供依据。

NT-proBNP 将患者的血流动力学与神经激素两者结合起来,为临床提供了有关 STEMI 患者危险分层、指导治疗和判断预后的重要信息,在心血管疾病的诊断、疾病严重程度和预后的判断中显现出良好的应用价值。但由于本研究为单中心研究,样本例数较少,随访时间不够长,并且患者之间的 NT-proBNP 值差别较大,故本研究的结果有待大样本的试验给予进一步证实。

[参考文献]

- [1] 葛均波,陈灏珠,施海明.实用内科学[M].第14版.北京:人民卫生出版社,2009;1 504-508.
- [2] 杨跃进.阜外心血管内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2006;123-124.
- [3] Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction [J]. Circulation, 2003, 107(22): 2786-2792.
- [4] Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2007, 28(20): 2525-2538.
- [5] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606-607.
- [6] Gopal DJ, Iqbal MN, Maisel A. Updating the role of natriuretic peptide levels in cardiovascular disease [J]. Postgrad Med, 2011, 123(6): 102-113.
- [7] Rashidi A, Adler DS. Brain natriuretic peptide as a predictor of sudden cardiac death in patients with myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(7): 1528-1529.
- [8] 李宇,张晓玲,高阅春,等.心力衰竭患者介入治疗后 NT-proBNP 水平的意义及对心肌功能预测的价值 [J]. 安徽医药, 2014, 18(4): 706-708.
- [9] 杨小慧,刘勇刚,陈海鹰,等.急性心肌梗死患者氮末端脑钠素前体含量的变化 [J]. 中国基层医药, 2008, 15(3): 419-420.
- [10] Kasap S, Gönenc A, Sener DE, et al. Serum cardiac markers in patients with acute myocardial infarction: oxidative stress C-reactive protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide [J]. J Clin Biochem Nutr, 2007, 41(1): 50-57.
- [11] Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, et al. Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis [J]. Circulation, 2004, 110(11): 1387-1391.
- [12] 何凌宇,项军,梅健,等.急性冠状动脉综合征患者血浆 N-端脑利钠肽前体浓度与冠状动脉病变严重程度的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(2): 162-164.
- [13] Latini R, Maggioni AP, Masson S, et al. What does the future hold for BNP in cardiology [J]. Heart, 2001, 86(6): 601-602.
- [14] Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea [J]. N Engl J Med, 2004, 350: 647-654.
- [15] Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-Type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction [J]. Circulation, 2003, 107(22): 2786-2792.

(此文编辑 曾学清)