

[文章编号] 1007-3949(2004)12-06-0687-04

•临床研究•

再灌注治疗对急性心肌梗死患者血浆 脑钠尿肽和左心室重塑的影响

杨海波¹, 唐元升², 朱兴雷², 黄振文¹

(1. 郑州大学附属第一医院心内科, 河南省郑州市 450052; 2. 山东省立医院心内科, 山东省济南市 250021)

[关键词] 内科学; 再灌注对脑钠尿肽和左心室重塑影响; 酶联免疫吸附法; 急性心肌梗死; 再灌注治疗; 左心室重塑; 脑钠尿肽

[摘要] 探讨再灌注治疗对急性心肌梗死患者血浆脑钠尿肽水平和左心室重塑的影响。选择急性心肌梗死患者 56 例, 胸痛发作 12 h 内成功再灌注者 38 例为再灌注组, 再灌注失败或未进行再灌注者 18 例为非再灌注组。酶联免疫吸附法测定入院即刻、24 h、48 h、7 天、14 天及 28 天时血浆脑钠尿肽水平; 入院后 3~5 天、28 天超声心动图测量左心室舒张末期容积指数、左心室收缩末期容积指数和左心室射血分数, 并计算它们的变化量。结果发现, 急性心肌梗死患者血浆脑钠尿肽水平较正常人明显升高; 再灌注组血浆脑钠尿肽水平呈单峰曲线, 非再灌注组呈双峰曲线; 再灌注治疗可明显降低急性心肌梗死患者脑钠尿肽水平, 其第 7 天时浓度升高不明显, 未形成第 2 个高峰。再灌注可减少左心室容积增加并提高左心室射血分数。结果提示, 早期再灌注可明显降低血浆脑钠尿肽水平并减轻左心室重塑。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effects of Early Reperfusion Therapy on Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels and Left Ventricular Remodeling in Patients with Acute Myocardial Infarction

YANG Hai Bo¹, TANG Yuan Sheng², ZHU Xing-Lei², and HUANG Zhen Wen¹

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Department of Cardiology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China)

[KEY WORDS] Acute Myocardial Infarction; Reperfusion Therapy; Left Ventricular Remodeling; Brain Natriuretic Peptide; Left Ventricular Eject Fraction

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of reperfusion therapy on plasma brain natriuretic peptide (BNP) levels and left ventricular remodeling (LVRM) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** The study group included 56 patients with acute myocardial infarction (AMI), 38 patients undergone successful early reperfusion therapy as the reperfusion group, 18 patients undergone non-successful or rejected reperfusion therapy as the non-reperfusion group. Peripheral blood samples were taken at admission, on 24 hours, 48 hours, day 7, day 14, and day 28 after admission for BNP measurement by ELISA. The indexes of LVRM include left ventricular end diastolic volume index (LVEDVI), left ventricular end systolic volume index (LVESVI) and left ventricular eject fraction (LVEF) were measured by ultrasonic cardiogram on day 3~5 and day 28. Δ LVEDVI, Δ LVESVI and Δ LVEF were obtained by subtracting values of day 3~5 from which of day 28. **Results** Plasma BNP levels in patients with AMI were higher than those in health. In reperfusion group only one peak of BNP values was detected on 24 hours after admission, but two peaks of BNP values were detected in non-reperfusion group, the first peak on 24 hours and secondary peak on day 7 after admission. The reperfusion therapy can attenuate the enlarge of LVEDVI, LVESVI and improve LVEF. **Conclusion** The reperfusion therapy can decrease BNP levels, attenuate LVRM and improve LVEF.

脑钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)是日本学者首先从猪脑中分离的一种多肽^[1], 它的合成和分泌主要在心室, 刺激其分泌的主要条件是心室负荷和室壁张力^[2]增加。以往研究发现急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者血浆 BNP 水平

明显升高, BNP 水平高低与 AMI 后左心室重塑(left ventricular remodeling, LVRM)密切相关。本文旨在观察再灌注治疗对 AMI 患者血浆 BNP 水平和 LVRM 的影响。

1 对象和方法

1.1 对象及分组

选择 56 例胸痛发作 12 h 内的 ST 段抬高型 AMI 患者。排除标准: ①年龄 > 75 岁; ②既往心肌梗死

[收稿日期] 2004-01-18

[修回日期] 2004-07-04

[作者简介] 杨海波, 博士, 主治医师, 主要从事介入心脏病学研究, E-mail 为 yanghaibo@china.com.cn。唐元升, 博士, 副主任医师, 主要从事介入心脏病学研究。朱兴雷, 教授, 博士研究生导师。

病史;④严重心肌病或瓣膜病; 血清肌酐 ≥ 133 $\mu\text{mol/L}$; 持续性心动过速; 肺动脉高压、肺源性心脏病;⑤心源性休克或心脏骤停。

将胸痛发作 12 h 之内进行成功再灌注的患者作为再灌注组 ($n=38$), 再灌注失败或未进行再灌注的患者作为非再灌注组 ($n=18$)。再灌注组包括直接经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 17 例, 补救性 PCI 7 例, 药物辅助性 PCI (又称易化 PCI) 4 例, 溶栓成功 10 例; 非再灌注组包括未接受再灌注而采取保守治疗 11 例, 溶栓失败而未行补救性 PCI 5 例, 直接 PCI 后无复流 2 例。其中再灌注组男性 22 例, 女性 16 例, 年龄 61.0 ± 7.8 岁, 发病至入院时间 6.5 ± 3.9 h; 前壁心肌梗死 24 例, 下壁心肌梗死 14 例; Killip iv 级 35 例, Ⅲ级 3 例。非再灌注组中男性 11 例, 女性 7 例, 年龄 61.6 ± 10.2 岁, 发病至入院时间 6.7 ± 4.1 h; 前壁心肌梗死 11 例, 下壁心肌梗死 7 例; Killip iv 级 16 例, Ⅲ级 2 例。两组间年龄、男女比例、发病至入院时间、梗死部位、Killip 分级、既往病史及常规用药情况相匹配。观察期间非再灌注组中 1 例患者因心力衰竭死亡, 再灌注组中无死亡。

1.2 再灌注治疗

给予重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rtPA) 溶栓 (10 mg 静脉注射、50 mg 1 h 内静脉滴注、40 mg 2 h 内静脉滴注), 根据血管再通临床判断标准判定溶栓是否成功。溶栓未成功如有可能应实施补救性 PCI。

PCI 均应用 Judkins 进行冠状动脉造影, 梗死相关动脉 (infarction related artery, IRA) TIMI 血流分级 0~ iv 级定义为冠状动脉闭塞, Ⅲ、Ⅳ级定义为冠状动脉开通。对于 IRA 完全闭塞或病变直径狭窄 $\geq 75\%$ 者 (即使 TIMI Ⅲ级) 进行 PCI 且只处理 IRA。术后造影以 TIMI Ⅳ级为 PCI 成功标准。非 IRA 的病变在 AMI 后择期进行。

1.3 血浆标本的采集和脑钠尿肽的测定

入院即刻、24 h、48 h、7 天、14 天及 28 天平卧采肘静脉血 2 mL, 经 EDTA 抗凝并加入抑肽酶, 分离血浆, -80°C 冰箱保存。另选择与患者年龄、性别比相当的正常健康组 10 例, 晨起空腹平卧采肘静脉血 2 mL, 离心、保存方法同上。酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血浆 BNP 浓度, 试剂盒购于北京岳泰科技公司 (美国 Phoenix 产品)。

1.4 超声心动图检查

入院后 3~5 天和 28 天时检查超声心动图 (HP-5500 超声诊断仪), 取心尖标准四腔观切面, 采用改

良的 Simpson 法测量左心室舒张期末容积指数 (left ventricular end diastolic volume index, LVEDVI) 及左心室收缩期末容积指数 (left ventricular end systolic volume index, LVESVI), 以 $(\text{LVEDVI} - \text{LVESVI}) \div \text{LVEDVI}$ 计算左心室射血分数 (left ventricular eject fraction, LVEF), 重复 3 次取平均值。将 28 天与 3~5 天时三个指标之差作为变化量, 分别以 ΔLVEDVI 、 ΔLVESVI 、 ΔLVEF 表示。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验; 计量资料两组间比较采用成组 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 早期再灌注治疗对急性心肌梗死患者血浆脑钠尿肽水平的动态影响

入院即刻再灌注组和非再灌注组间 BNP 浓度无显著性差异, 但均显著高于正常健康组 (2.59 ± 0.78 $\mu\text{g/L}$); 入院 24 h、48 h、7 天、14 天时再灌注组 BNP 浓度均显著低于非再灌注组 (表 1, Table 1)。非再灌注组 BNP 浓度曲线在入院后 24 h、第 7 天时出现两次高峰; 而再灌注组仅在入院后 24 h 出现一次高峰 (图 1, Figure 1)。

表 1. 两组患者间血浆脑钠尿肽水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 1. Comparison of the plasma BNP levels between two groups

时 间	再灌注组 ($n=38$)	非再灌注组 ($n=18$)
入院即刻	5.41 ± 0.94	5.47 ± 0.97
24 h	8.31 ± 0.76^{bc}	8.99 ± 0.96^c
48 h	7.22 ± 0.85^{bc}	7.88 ± 0.88^c
7 天	7.23 ± 1.10^{ac}	8.56 ± 1.14^c
14 天	6.46 ± 1.00^{bc}	7.21 ± 0.96^c
28 天	5.73 ± 0.93^c	6.03 ± 0.85^c

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 两组间同一时间段相比; c: $P < 0.01$, 两组间各时间段与入院即刻相比。

2.2 早期再灌注治疗对左心室容积指标和左心室功能的影响

两组患者入院后 3~5 天 LVEDVI、LVESVI、LVEF 无明显差异; 入院后 28 天再灌注组 LVEDVI、LVESVI 明显低于非再灌注组, 两组间 ΔLVEDVI 、 ΔLVESVI 和 ΔLVEF 差异显著 (表 2, Table 2)。

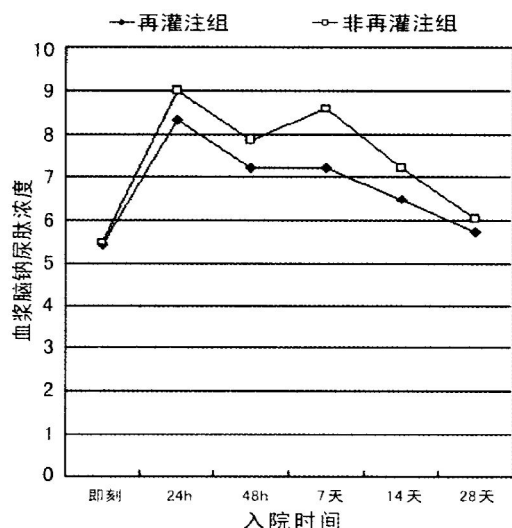


图 1. 两组间血浆脑钠肽浓度的变化曲线

Figure 1. The serial changes in plasma BNP levels between two groups

表 2. 两组间左心室容积指标、左心室射血分数及其变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of the LVEDVI, LVESVI, LVEF and their changes between two groups

	3~5 天	28 天	变化量 (Δ)
再灌注组			
LVEDVI (mL/m ²)	72.1 \pm 8.6	69.5 \pm 8.4 ^{bc}	-2.6 \pm 2.7 ^b
LVESVI (mL/m ²)	39.6 \pm 6.2	35.5 \pm 5.5 ^{bc}	-4.4 \pm 3.8 ^b
LVEF	45.0% \pm 5.1%	48.8% \pm 4.5% ^c	3.8% \pm 4.0% ^a
非再灌注组			
LVEDVI (mL/m ²)	70.9 \pm 9.47	9.8 \pm 10.1 ^c	8.9 \pm 3.3
LVESVI (mL/m ²)	39.5 \pm 7.5	43.5 \pm 8.9 ^c	4.1 \pm 2.7
LVEF	44.6% \pm 5.9%	45.6% \pm 7.5%	1.1% \pm 3.0%

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 两组间同一时间段或两组间差值相比; c: $P < 0.01$, 同组间相比。

3 讨论

本研究发现,早期再灌注可明显降低 AMI 患者血浆 BNP 水平并减轻近期 LVRM 的发生。BNP 是 1988 年日本学者首先从猪脑中分离纯化的一种多肽。它的合成和分泌主要在心室,刺激其分泌的主要条件是心室负荷和室壁张力增加。BNP 基因定位于 1 号染色体。BNP mRNA 直接介导 BNP 前体 (proBNP) 的形成。BNP 前体可裂解为有生物活性的 32 个氨基酸的 BNP 和 76 个氨基酸的 NT-proBNP。BNP 通过与受体结合,激活鸟苷酸环化酶,产生环磷酸鸟苷 (cGMP) 而发挥作用。研究发现 BNP 具有较

长的半衰期,约为 23 min,而心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 的半衰期只有 30 s。ANP 和 BNP 在体内是肾素-血管紧张素系统的主要拮抗物质,它们的基本作用是保护心血管系统免受容量负荷增加的影响。

Morita 等^[3] 研究发现,AMI 患者入院时血浆 BNP 水平已高于正常组,入院后约 16.4 ± 0.7 h 达第一个高峰,入院后第 5 天左右达第二个高峰,此后逐渐下降,第 4 周时 BNP 水平仍高于正常。梗死面积小的患者 BNP 浓度呈单峰曲线,峰值出现在心肌梗死症状发作 20 h 后;而梗死面积大、射血分数低、有较多心功能衰竭体征的患者其 BNP 浓度呈双峰曲线,在入院后第 5~7 天时出现第二次峰值。丁文惠等^[4] 研究发现 AMI 患者入院时血浆 BNP 水平较健康对照就已明显升高,心肌梗死后 5 天和 14 天 BNP 水平进一步升高。目前认为 AMI 早期 (6~24 h) BNP 升高是拮抗被激活的交感神经系统和肾素-血管紧张素系统的一种即刻代偿反应;AMI 后 5~7 天 BNP 第 2 个峰值主要与梗死区域膨展和随后的 LVRM 有关。本研究发现,AMI 患者血浆 BNP 水平升高,在入院第 1 天达高峰,非再灌注者在入院第 7 天出现第二个高峰。

AMI 后 LVRM 被定义为 AMI 后整个左心室大小、形状、室壁厚度和组织结构的变化。这个过程涉及左心室梗死区域和非梗死区域两部分的变化:梗死区域室壁心肌变薄、拉长,产生“膨出”即梗死膨展和非梗死区域室壁心肌的反应性肥厚、伸长,导致左心室进行性扩张和变形并伴有心功能降低的过程。AMI 后 LVRM 与临床上产生心脏破裂、真、假室壁瘤形成等严重并发症和心脏扩大、心力衰竭有关,是影响 AMI 近、远期预后的主要因素之一。

AMI 早期成功再灌注是防止 LVRM 的最有效方法。IRA 早期再通,恢复 TIMI Ⅲ级血流,能挽救濒死心肌、缩小梗死面积、阻抑梗死膨展,从而防止左心室扩大和重塑。

临床上再灌注治疗开通 IRA 主要有两种方法:溶栓治疗和 PCI。PCI 又可分为直接 PCI 和溶栓后 PCI。根据习惯一般将溶栓后 PCI 分为:①溶栓后立即 PCI 为溶栓成功后立即 PCI;②挽救性 PCI 为溶栓失败 (未能恢复 TIMI Ⅲ级血流) 后立即行 PCI;③延迟 PCI 为溶栓成功后数小时至数日行 PCI;④药物辅助性 PCI,又叫易化 PCI,首先有计划地给予减量的溶栓和血小板糖蛋白 Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂等治疗,然后再行 PCI 的策略。溶栓治疗的疗效已得到公认^[5,6],但其再灌注成功率仅为 60%~70%,达 TIMI

②级者仅 50% 左右。PCI 术治疗 AMI 有许多优点, 包括: ①IRA 开通率高, 高达 95% 以上, 同时 IRA 达到 TIMI ③级者高达 90% 以上; ④死亡率低(30 天死亡率 3% 左右); ⑤脑卒中发生率低, 几乎无出血性脑卒中; ⑥再闭塞率低, 复发缺血事件少; ⑦适应证范围广。

Nagaya 等^[7] 研究发现早期再灌注可降低 BNP 水平, 减轻 LVRM; 血浆 BNP 水平是判断 AMI 患者早期(30 天内) LVRM 过程的一项简单、有效的预测指标。Inoue 等^[8] 根据 AMI 发作 6 h 内 IRA 是否开通将入选患者分为 6 h 开通组和 6 h 闭塞组。在 6 h 开通组入院后血浆 BNP 水平逐渐升高, 在入院后 24 h 达到高峰; 在 6 h 闭塞组 BNP 水平升高更加明显, 其入院后 4、24 及 48 h 的 BNP 水平明显高于 6 h 开通组; 入院后 24 h BNP 水平是 AMI 患者在慢性阶段左心室功能的强预测因子。

总之, 再灌注治疗可明显降低 AMI 患者血浆 BNP 水平并减轻近期 LVRM 的发生。至于再灌注治疗对远期 LVRM 的影响有待于今后进一步研究。

[参考文献]

- [1] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*, 1988, **332** (6159): 78-81
- [2] Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, Shirakami G, Miyamoto Y, Yoshimasa T, et al. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J*, 1997, **133** (3): 307-314
- [3] Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 1993, **88** (1): 82-91
- [4] 丁文惠, 王晓阳, 张宝妮, 田洪森, 李建平, 唐朝枢. 急性心肌梗死患者血浆脑钠肽动态演变的临床意义. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (4): 322-324
- [5] Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Yusuf S, Peto R, Hennekens CH. Effect of intravenous streptokinase on acute myocardial infarction: pooled results from randomized trials. *N Engl J Med*, 1982, **307** (19): 1180-82
- [6] 谭小进, 吴洁, 韦兵. 小剂量尿激酶延迟溶栓与阿司匹林加肝素钠治疗急性心肌梗死的疗效比较. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (3): 248-250
- [7] Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 1998, **135** (1): 21-28
- [8] Inoue T, Sakuma M, Yaguchi I, Mizoguchi K, Uchida T, Takayanagi K, et al. Early recanalization and plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2002, **143** (5): 790-796

(此文编辑 文玉珊)