

• 临床研究 •

急性心肌梗死后血 B 型尿钠肽水平与急诊经皮冠状动脉介入及远期死亡率的相关性分析

毛 懿 杨跃进 张 健 倪新海 陈纪林 高润霖 陈在嘉

【摘要】 目的 探讨急性心肌梗死(AMI)急性期血 B 型尿钠肽水平(BNP)是否受急诊经皮冠状动脉介入(PCI)影响,及其对患者远期死亡率的预测价值。方法 连续录入心脏病监护病房住院的 230 例 AMI 患者,对比急诊 PCI 与未行急诊 PCI 治疗组血 BNP 水平的差别;对该组患者进行随访,平均 (38.1 ± 8.5) 个月,随访率 86.1%;记录 AMI 后 3 年发生的心源性死亡情况;采用 Kaplan-Meier 曲线进行无心源性死亡生存率分析,并采用 Log Rank 法对比不同 BNP 水平患者生存率的差别。结果 经急诊 PCI 治疗患者在 AMI 急性期 LnBNP 显著低于未行急诊 PCI 治疗组 $(5.0 \pm 1.2$ vs $5.8 \pm 1.3, P < 0.001)$,3 年期随访心源性死亡患者 LnBNP 显著高于存活组 $(6.6 \pm 1.1$ vs $5.3 \pm 1.3, P < 0.001)$;经急诊 PCI 治疗患者生存率显著高于后者 $(93.4\%$ vs $77.5\%, P < 0.01)$ 。通过绘制 ROC 曲线, $BNP = 316.5 \text{ ng/L}$ 被确定为分界点把患者分成高 BNP 水平组和低 BNP 水平组。经 Kaplan-Meier 曲线分析提示,两组生存曲线显著分离。经 Log Rank 分析提示,低 BNP 水平组生存率显著高于高 BNP 水平组 $(95.1\%$ vs $66.4\%, P < 0.001)$ 。结论 急诊 PCI 治疗可显著降低 AMI 急性期血 BNP 水平。BNP 是 AMI 远期预后的优良血清标记物,与患者远期死亡率相关。

【关键词】 心肌梗死;利钠肽;脑;死亡率;经皮冠状动脉介入

Correlationship of B-type natriuretic peptide level with emergency percutaneous coronary intervention therapy and long-term mortality in acute myocardial infarction patients

MAO Yi, YANG Yuejin, ZHANG Jian, et al

Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

【Abstract】 Objective To discuss whether the B-type natriuretic peptide (BNP) level in acute phase of acute myocardial infarction (AMI) was affected by emergency percutaneous coronary intervention (PCI) therapy, and whether it was predictive of the long-term mortality of AMI patients. Methods Two hundred and thirty consecutive AMI patients in CCU were enrolled. The BNP level was compared between emergency PCI group and non-PCI group. The patients were followed up for a period of (38.1 ± 8.5) months averagely, with follow-up rate of 86.1%. The cardiogenic death cases were recorded. Survival rate of non-cardiogenic death cases was analyzed with Kaplan-Meier curve. Survival rate of patients with different levels of BNP was compared with Log Rank method. Results LnBNP was significantly lower in emergency PCI group than in non-PCI group $(5.0 \pm 1.2$ vs $5.8 \pm 1.3, P < 0.001)$. LnBNP after 3-year follow-up visit was significantly lower in survival group than in cardiogenic death group $(5.3 \pm 1.3$ vs $6.6 \pm 1.1, P < 0.001)$. The survival rate was significantly higher in emergency PCI group than in non-PCI group $(93.4\%$ vs $77.5\%, P < 0.001)$. BNP of 316.5 ng/L was determined as the cut-off point according to ROC curve. The Kaplan-Meier curves demonstrated that the survival curves of the two groups separated apparently. Log Rank analysis displayed that the survival rate was significantly higher in low BNP level group than in high BNP level group $(95.1\%$ vs $66.4\%, P < 0.001)$. Conclusion Emergency PCI could reduce BNP level in acute phase of AMI. BNP is an excellent biomarker for long-term outcome of AMI and is strongly correlated with the long-term mortality of AMI.

【Key words】 myocardial infarction; natriuretic peptide, B-type; mortality; percutaneous coronary intervention

收稿日期:2008-12-02

作者单位:100037 北京市,中国医学科学院 北京协和医学院 心血管病研究所 阜外心血管病医院冠心病诊治中心

通讯作者:杨跃进, E-mail: yangyjf@yaho.com.cn

B-型利尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP)是心室肌细胞分泌的由32个氨基酸组成的利钠肽激素^[1];在心室壁张力升高或心肌缺血时大量释放入血,导致血BNP水平明显升高。也有报道提示,血BNP水平也可预测急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者近期心源性死亡率^[2~4]。急诊PCI治疗,作为AMI预后最重要的影响因素,是否显著改变AMI后急性期血BNP水平?BNP是否像与心力衰竭预后相关那样,与急性心肌梗死远期生存率相关?均仍有待探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象 顺序入选北京阜外医院心脏病监护病房住院的AMI患者230例,排除既往有非缺血性心力衰竭和肾功能不全的患者。AMI后3年期随访,平均随访(38.1±8.5)个月,随访率86.1%。其中心源性死亡42例(18.3%),非心源性死亡6例(2.6%);脑出血1例、肺癌1例、胆囊癌1例、胆结石1例、尿毒症1例、肺纤维化1例)。

1.2 研究方法 AMI发病后第2~7天,用荧光免疫法床旁检测仪(Triage, Biosite)床旁检测静脉血BNP浓度。测定前仪器常规自行质控,BNP检测范围为1~5000ng/L(0.29~1440.9pmol/L)。最终由至少2名心脏病学专家联合查房,确定入选患者的诊断。通过电话和挂号信随访记录患者在AMI后第3年时发生心源性死亡的情况。

1.3 统计学分析 将BNP值取对数处理后,BNP的自然对数(LnBNP)符合正态分布;两组间比较采用Student-t检验;采用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)确定BNP水平对远期生存率的分界值,采用Kaplan-Meier曲线进行无心源性死亡生存率分析,并采用Log Rank

法判定两组间生存率的差异。采用SPSS13.0软件包进行统计分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 入选的患者中,男170例,女60例,平均年龄(62±12.4)岁(32~93岁)。其中急诊经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗61例(26.5%),未行急诊PCI 169例(73.5%;含择期PCI 49例)。两组患者性别比例、年龄、AMI后取血时间上无显著差异($P>0.05$)。3年期死亡人数和死亡率有显著差别($P<0.05$;表1)。

2.2 急诊PCI对BNP水平及远期死亡率的影响 (表2,图1) 按照是否急诊PCI治疗分组,急诊PCI治疗组LnBNP为 5.0 ± 1.2 ,未行急诊PCI治疗组LnBNP为 5.8 ± 1.3 ,后组显著高于前组。按照死亡或存活分组,存活组LnBNP为 5.3 ± 1.3 ,死亡组LnBNP为 6.6 ± 1.1 ,后组显著高于前组。根据是否行急诊PCI治疗绘制Kaplan-Meier曲线,提示两组生存曲线显著分离,两组生存率分别为93.4%和77.5%,经Log Rank法判定差别显著($P<0.001$)。

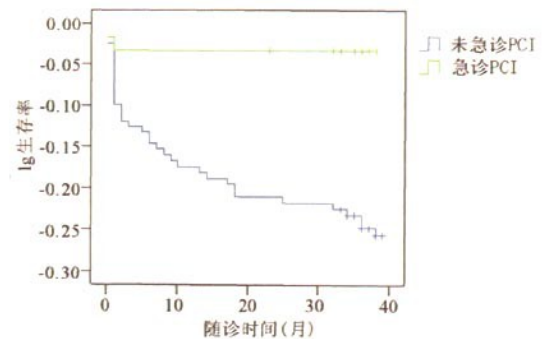


图1 是否急诊PCI治疗患者Kaplan-Meier生存曲线

表1 AMI患者急诊PCI组与未行急诊PCI组资料对比

组别	性别(男/女)	平均年龄(岁)	心肌梗死后取血时间(d)	心肌梗死后3年死亡人数	3年死亡率(%)
急诊PCI组(n=61)	48/13	59.5	3.2	4	6.4
未行急诊PCI(n=169)	125/44	61.4	4.9	38*	22.5*

注:BNP:B型利尿肽;与急诊PCI组比较,* $P<0.05$

表2 AMI患者BNP水平及LnBNP对比($\bar{x}\pm s$)

组别	BNP(ng/L)	LnBNP
急诊PCI组	283±382	5.0±1.2
未行急诊PCI组	652±805	5.8±1.3*
3年期随访存活组	410±540	5.3±1.3
3年期随访死亡组	1197±1083	6.3±1.1*

注:与急诊PCI组比较,* $P<0.001$;与3年期随访存活组比较,* $P<0.001$

2.3 高 BNP 水平的 AMI 患者远期死亡率明显升高 为确定 BNP 分界值,绘制 BNP 水平判定心源性死亡的 ROC 曲线(图 2)。确定当 BNP 为 316.5ng/L 时,其对应的敏感性与 1-特异性之和最大,即为分界值(表 3);以 BNP=316.5ng/L 为分界值绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,高 BNP 水平组与低 BNP 水平组分离显著(图 3),经 Log Rank 法判定两组生存率分别为 95.1% 和 66.4%,差别显著 ($P<0.001$)。

表 3 BNP 对应判定心源性死亡的敏感性 & 特异性

BNP(ng/L)	敏感性(%)	1-特异性(%)
308.0	85.7	60.6
311.5	85.7	61.7
316.5	85.7	62.2
324.5	83.3	62.8
335.0	83.3	63.3
342.5	81.0	63.8
350.0	81.0	64.4

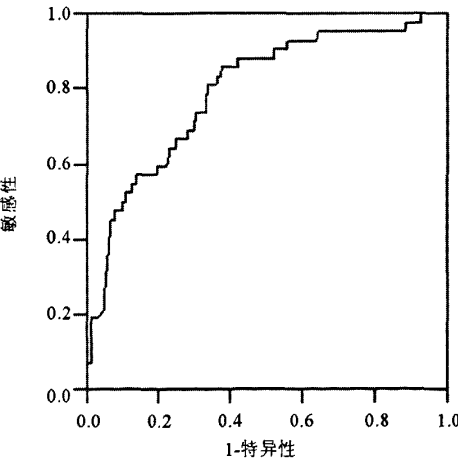


图 2 BNP 判定心源性死亡的 ROC 曲线

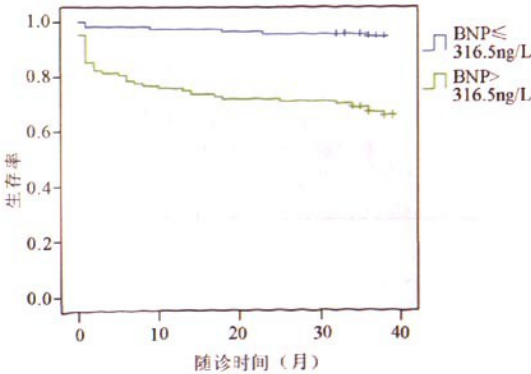


图 3 以 BNP=316.5ng/L 为分界值绘制 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

BNP 是目前公认与心功能和预后密切相关的血清标记物之一,在心衰诊断和监测中有广泛的应用^[1]。AMI,作为心力衰竭的最重要的病因之一,常导致泵衰竭及 BNP 水平明显升高。急诊 PCI 治疗是目前降低 AMI 死亡率,改善预后的最有效措施,那么 BNP 水平是否会因急诊 PCI 治疗而显著降低,是否仍然与 AMI 患者预后相关呢?本研究显示,AMI 后急诊 PCI 组与未行 PCI 组患者在性别比例、年龄、抽血时间上无显著差别,可比性佳。AMI 患者中,男性患者比例远高于女性患者,急诊 PCI 组 3 年期心源性死亡比例(6.4%)远低于未行急诊 PCI 治疗患者(22.5%)的特点与临床实践相符。

急诊 PCI 组 BNP 水平为(283±382)ng/L,未行 PCI 组为(652±805)ng/L,取对数后,前组 LnBNP 显著低于后者(5.0±1.2 vs 5.8±1.3, $P<0.001$),该结果与急诊 PCI 治疗可改善心功能,改善预后,降低心室肌分泌 BNP 水平的预期一致。同时证明,BNP 水平与 AMI 后的缺血程度密切相关。急诊 PCI 治疗有效解决心肌缺血,血 BNP 水平也因而明显降低。

此外,急诊 PCI 治疗患者 3 年无心源性死亡生存率为 93.4%,而未行急诊 PCI 治疗者为 77.5%,差异十分显著。该结论符合临床实践和已经完成的大部分临床研究。但是,临床上笔者经常遇到小范围心肌梗死,如后壁或高侧壁心肌梗死等,即使未行急诊 PCI 治疗,其预后也非常好,部分患者甚至寿命不受影响。为对患者预后进行更个体化的判断,需要用其他指标协助对预后做出判断。若不考虑治疗因素,可单纯通过血浆标记物对患者预后进行判断。通过绘制 BNP 与远期死亡率的 ROC 曲线,确定当以 BNP=316.5ng/L 为分界值时,Kaplan-Meier 生存曲线提示,高 BNP 水平组与低 BNP 水平组 3 年期生存率分离显著。两组的无心源性死亡生存率分别为 66.4% 和 95.1%,经 Log Rank 法判定两组生存率差异显著。与是否急诊 PCI 治疗对 AMI 的 3 年死亡率的概率相当。提示 AMI 后 BNP 越高,3 年生存率越低,预后越差,BNP 是 AMI 远期预后优良的血清标记物^[5-7]。也就是说,即使部分心肌梗死患者未行急诊 PCI 治疗,只要其血 BNP 水

(下转第 552 页)

ACVD 致 MODS 的机制复杂, 本研究发现, SAH 后心肌酶学及周围重要脏器的病理改变与 MVZ 内 FOS 蛋白的大量表达在时间上存在明显的一致性, 它们之间可能存在着必然的联系, 提示 MVZ 参与了 SAH 后各周围脏器功能的调控, 是 SAH 致 MODS 的直接调控中枢之一。

参考文献

- [1] 郭洪志, 迟兆富, 李义召, 等. 急性脑血管病下丘脑-垂体-性腺轴与多器官功能衰竭的关系. 中华神经科杂志, 1996, 29: 63.
- [2] 郭洪志, 王凤丽, 刘爱芬, 等. 合并多器官功能衰竭的急性脑血管病患者神经内分泌的改变研究. 中风与神经疾病杂志, 1997, 14: 305-307.
- [3] 郭洪志, 郭福堂, 朱汉英. 急性脑血管病所致多器官功能衰竭特点. 中风与神经疾病杂志, 1991, 8: 87-88.
- [4] Rao ZR, Ju G. Morphology of the medullary visceral zone. Chin Sci Bull, 1999, 44: 1-10.
- [5] Li T, Gao W, Rao ZR. Noxious somatic stimulation induced expression of FOS-like immunoreactivity in catecholaminergic neurons with habenular nucleus projection in the medullary visceral zone of rat. Brain Res, 1998, 783: 51-56.
- [6] 盛志勇, 胡森. 多器官功能障碍综合征. 北京: 科学出版社, 2000. 185-188.

- [7] 贺燕, 郭洪志. 大鼠蛛网膜下腔出血致多器官功能障碍综合征模型的建立. 中华老年多器官疾病杂志, 2006, 5: 41-43.
- [8] Barden N. Do antidepressants stabilize mood through actions on the HPA system? Trends Neurosci, 1995, 18: 6.
- [9] Bullitt E. Expression of c-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. J Comp Neurol, 1990, 296: 517-530.
- [10] 王蕾, 齐新, 郭洪志. 大鼠脑出血致多器官功能障碍综合征延髓内脏带 FOS 蛋白的表达. 中国神经精神疾病杂志, 2005, 4: 241-244.
- [11] Jia HG, Rao ZR, Shi JW. Projection from the ventrolateral medullary neurons containing tyrosine hydroxylase to the central amygdaloid nucleus in rat brain. Brain Res, 1992, 589: 167-170.
- [12] 吴昊, 惠国桢. 电毁损鼠延髓孤束核致急性肺水肿的试验研究. 江苏医药杂志, 2002, 28: 338-342.
- [13] 高文, 饶志仁. 心血管应激大鼠延髓内脏带神经元 FOS 蛋白表达. 第四军医大学学报, 1998, 19: 377-380.
- [14] 陈良为, 张建华, 饶志仁. 大鼠延髓内脏带内含前-原脑啡肽 mRNA、甲硫氨酸-脑啡肽和亮氨酸-脑啡肽神经元的分布. 解剖学报, 1995, 26: 256-260.

(上接第 543 页)

平 $< 316.5 \text{ ng/L}$, 其远期预后仍然非常乐观。这在临床上对 AMI 患者预后进行个体化区分, 以及确定择期进一步的治疗方案都有一定的指导意义。

参考文献

- [1] Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation, 2003, 107: 1231-1233.
- [2] Maurellet JD, Liu PT. B-type natriuretic peptide in the management of heart failure. Hong Kong Med J, 2008, 14: 216-219.
- [3] Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. J Am Coll Cardiol, 2004, 43: 757-763.

- [4] De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med, 2001, 345: 1014-1021.
- [5] Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. Circulation, 1996, 93: 1963-1969.
- [6] Meier MA, Al-Badr WH, Cooper JV, et al. The new definition of myocardial infarction: diagnostic and prognostic implications in patients with acute coronary syndromes. Arch Intern Med, 2002, 162: 1585-1589.
- [7] Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. Circulation, 2003, 107: 2786-2792.