

• 临床研究 •

氨基端脑钠肽原与细胞分化抗原 40 配体联合
预测急性冠脉综合征近期预后

秦明照 陈一文 苏静 翟艳苓

【摘要】 目的 探讨联合血浆氨基端(N端)脑钠肽原(NT-proBNP)与可溶性细胞分化抗原 40 配体(sCD40L)共同预测急性冠脉综合征(ACS)患者的近期预后的价值。方法 研究 134 例 ACS 患者,其中 ST 段抬高心肌梗死 70 例,非 ST 段抬高心肌梗死 8 例,不稳定型心绞痛 56 例,应用 ELISA 法分别在发病 12~24h 之内测定血浆 NT-proBNP 和 sCD40L 浓度,根据 NT-proBNP 浓度的 ROC 曲线确定分界值(1163.89pmol/L),分为高 NT-proBNP 组和低 NT-proBNP 组,根据测得 sCD40L 浓度的 ROC 曲线确定分界值(915 μ g/L),分为高 sCD40L 组和低 sCD40L 组,再将 NT-proBNP 与 sCD40L 联合分组,分为阳性组(NT-proBNP 和 sCD40L 均为高浓度组),弱阳性组(NT-proBNP 和 sCD40L 仅有一项为高浓度组),阴性组(NT-proBNP 和 sCD40L 均为低浓度组),并随访(平均 96.62 ± 9.08)d 主要不良心脏事件(MACE)。结果 高 NT-pro BNP 组 41 例, MACE 发生率 48.8%(20 例),低 NT-pro BNP 组 93 例, MACE 发生率 4.3%(4 例),两组间 MACE 的发生率有统计学显著性差异;高 sCD40L 组 57 例, MACE 发生率 28.1%(16 例),低 sCD40L 组 77 例, MACE 发生率 10.4%(8 例),两组间统计学差异有显著性意义;联合 NT-proBNP 与 sCD40L 共同预测 ACS 预后,阳性组 23 例, MACE 发生率为 56.5%(13/23),弱阳性组 52 例, MACE 发生率 19.2%(10/52),阴性组 59 例, MACE 发生率为 1.7%(1/59),3 组之间统计学差异有显著性意义。结论 联合血浆 NT-proBNP 与 sCD40L 提高了对 ACS 患者近期预后的预测价值。

【关键词】 急性冠脉综合征;氨基端脑钠肽原;细胞分化抗原 40 配体;预后

Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide combined
with soluble CD40L in acute coronary syndrome patients

QIN Mingzhao*, CHEN Yiwen, SU Jing, et al

* Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To investigate the prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) combined with soluble CD40 ligand (sCD40L) in acute coronary syndrome (ACS) patients. Methods A total of 134 ACS patients were enrolled; seventy patients with ST elevation myocardial infarction, 8 patients with non-ST elevation myocardial infarction, and 56 patients with unstable angina. Plasma NT-proBNP and sCD40L were measured by ELISA obtained between 12-24h after admission. According to the ROC curve, the cut-off value of NT-proBNP and sCD40L was 1163.89 pmol/L and 915 μ g/L respectively. And, according to NT-proBNP combined with sCD40L results the patients were divided into 3 groups. In addition, the patients with ACS were evaluated during the in-hospital period and followed-up for 96.62 ± 9.08 d for major adverse cardiac events (MACE). Results The incidence of MACE was significantly higher in high concentration ($n=41$) than that in low concentration of NT-proBNP group ($n=93$) (48.8% vs 4.3%, $P<0.01$). The incidence of MACE was higher in high concentration sCD40L group ($n=57$) than that in low concentration one ($n=77$) (28.1% vs 10.4%, $P<0.01$). The morbidity of MACE was 56.5%, 19.2% and 1.7%, respectively, in positive group (high concentration of both NT-proBNP and sCD40L), weakly positive group (one marker with high concentration), and negative group (with low concentration of both markers). Conclusion The combination of NT-proBNP and sCD40L adds critical prognostic insight to the assessment of patients with ACS.

【Key words】 acute coronary syndrome; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; soluble CD40 ligand; prognosis

收稿日期:2007-12-25

作者单位:100730 北京市,首都医科大学附属北京同仁医院干部医疗科(秦明照、陈一文),血液科(翟艳苓);271000 泰安市,山东省泰安市中心医院(苏静)。Tel:010-58268320, E-mail: qingmingzhao@vip.sohu.com

随着心肌生化标志物检测技术的发展及对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)发病机制的深入研究,一些非传统的心肌生化标志物对ACS的危险分层和预后判断引起关注。已有一些研究证实脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、N端脑钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、可溶性细胞分化抗原 40 配体(soluble CD40 ligand, sCD40L)与 ACS 的预后有关,本研究探讨 NT-proBNP 与 sCD40L 联合预测 ACS 预后的临床价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2004 年 12 月至 2005 年 5 月在北京同仁医院住院并确诊为 ACS 的患者 134 人,其中 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)70 例,非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)8 例,不稳定型心绞痛(UA)56 例,平均年龄(64.1 ± 11.7)岁。同期查体的的正常对照 27 人,平均年龄(51.52 ± 13.16)岁,男 6 例,女 21 例。

1.2 入选标准 按照中华医学会心血管病学分会急性心肌梗死的诊断标准:缺血性胸痛的临床病史;心电图动态演变;心肌坏死的血清心肌标志物浓度的动态改变。具有以上任何两项可确诊。根据中华医学会心血管病学分会关于不稳定型心绞痛的诊断标准,上述病例均经选择性冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)证实,冠脉三支血管(前降支、回旋支、右冠状动脉)中至少有一支狭窄程度超过 50%。

1.3 排除标准 入院时已存在非本次住院所致心力衰竭,近期有感染或正在应用抗生素治疗,严重的肝肾功能不全,周围血管疾病,恶性肿瘤及自身免疫性疾病等。

1.4 标本采集 所有患者均于入院后 12~24h 内抽取静脉血,血浆 NT-proBNP 浓度测定: 2ml 全血置含有 EDTA 抗凝试管中,立即离心(3000r/min,

10min) 分离血浆,样本立即置-20℃保存备检;血清 sCD40L 检测: 2ml 全血立即离心(3000r/min, 10min) 置于-80℃冰箱保存备检。

1.5 方法和仪器 NT-proBNP 及 sCD40L 测定均采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),使用美国 Biotec Instruments Inc Elx80 公司的酶标仪。血浆 NT-proBNP 浓度测定应用奥地利 Biomedica 公司生产的 ELISA 试剂盒,批内 CV 3.56%,批间 CV 5.8%;血清 sCD40L 检测应用美国 Market Inc 公司生产的 ELISA 试剂盒,批内 CV 3.51%,批间 CV 6.0%。

1.6 随访主要不良心脏事件(main adverse cardiac events, MACE) 再发心肌梗死、再发心绞痛、NYHA 心功能Ⅲ级以上及心源性死亡。

1.7 统计学方法 应用 SPSS10.0 统计软件进行统计学分析。计数资料用例数和百分数表示,并行 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验。应用 ROC 曲线确定分界值,应用多水平似然比进行诊断判别。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床基线资料 入选的 134 例患者,平均年龄(64.1 ± 11.7)岁,男 93 例,女 41 例,合并有糖尿病 48 例,高血压 95 例,CAG 显示单支病变 29 例,双支病变 35 例,三支病变 70 例。平均随访(96.62 ± 9.08)d,发生 MACE 共 24 例(17.91%),其中 1 例(0.75%)再发心肌梗死,18 例(13.43%)再发心绞痛,7 例(5.22%)心功能恶化。

2.2 不同 NT-proBNP 浓度组与预后的关系 根据所测得的 NT-proBNP 浓度,使用 ROC 曲线确定分界值(1163.89 pmol/L),将研究对象分为高 NT-proBNP 组 and 低 NT-proBNP 组,两组间临床资料与预后的关系见表 1。ROC 曲线下面积为 0.837($P < 0.01$)。

2.3 不同 sCD40L 浓度组与预后的关系 根据测得 sCD40L 浓度,使用 ROC 曲线确定分界值($915 \mu\text{g/L}$),

表 1 不同 NT-proBNP 浓度与预后的关系

组别	例数	左室射血分数(%)	冠脉病变支数			随访期间 MACE 发生情况
			单支	双支	三支	
低 NT-proBNP 组	93(69.4)	63.8 ± 1.0	23(24.7)	32(34.4)	38(40.9)	4(4.3)
高 NT-proBNP 组	41(39.6)	$53.0 \pm 2.1^*$	6(14.6)	3(7.3)	32(78)^*	20(48.8)^*

注:()内数据为百分构成比(%),表 3、4 同。两组比较,* $P < 0.01$

将研究对象分为高 sCD40L 组和低 sCD40L 组,两组间临床资料与预后的关系见表 2。ROC 曲线下面积为 0.691($P<0.01$)。

2.4 联合 NT-proBNP 与 sCD40L 再分组与预后的关系 阳性组(NT-proBNP 和 sCD40L 均为高浓度组),弱阳性组(NT-proBNP 和 sCD40L 仅有一项为高浓度组),阴性组(NT-proBNP 和 sCD40L 均为低浓度组)。三组之间临床资料与预后的关系见表 3。

应用多水平似然比分析,单独应用 NT-proBNP 预测 ACS 预后的阳性似然比为 4.36,单独应用 sCD40L 预测 ACS 预后的阳性似然比为 1.79,联合 NT-proBNP 与 sCD40L 共同预测 ACS 预后的阳性似然比为 5.96。

2.5 NT-proBNP 及 sCD40L 与预后的相关性分析 应用 logistic 回归分析显示,NT-proBNP OR 值为 14.30, sCD40L 的 OR 值为 3.27,提示均为 MACE 发生的危险因素(表 4)。

表 4 NT-proBNP 及 sCD40L 与预后的相关性

变量	B	P	OR	95.0% C.I. for OR
sCD40L	1.18	0.022	3.27	(1.19,9.00)
NT-proBNP	2.66	0.001	14.30	(3.16,64.73)

3 讨论

目前众多研究^[1]充分显示,NT-proBNP 是检测心力衰竭的重要指标并已广泛应用于临床。还有多项研究^[2~4]提示,BNP 对 ACS 的预后具有一定的预测价值。BNP 来自心室肌细胞,心肌细胞在室壁应力增加时释放 BNP 和 NT-proBNP,室壁应力与心室直径、心腔压力以及室壁厚度直接相关,因此在心肌梗死患者中无论是前期心肌缺血损害或心肌梗死

后心肌重构所致心室直径和左室内压力的增加均可使 BNP 升高。心室舒张功能受损以及由此导致的舒张功能不全是心肌缺血最早期损害之一,要早于心绞痛和心电图 ST 段抬高出现,即使无心肌坏死,单纯的缺血也可增加 BNP 的释放。本研究中高 NT-proBNP 组和低 NT-proBNP 组的左室射血分数有统计学差异,也证实 NT-proBNP 与左室功能有关,且 Logistic 回归分析显示,NT-proBNP 与 ACS 患者近期预后不良有关。

sCD40L 存在于单核巨噬细胞、平滑肌细胞、内皮细胞及血小板表面^[5,7],参与冠状动脉粥样硬化炎症过程。sCD40L 还能通过促进斑块内细胞凋亡致粥样斑块破裂。Nannizzi-Alaimo 等^[6]研究发现,活化聚集的血小板可释放更多的 sCD40L 入血,血液中 95% sCD40L 是由血小板释放入血的。因此,sCD40L 还可以看作是血小板活化的标志物。近年一些研究^[8~10]发现,sCD40L 升高的 ACS 患者再发心肌梗死、心力衰竭及死亡的危险性增加,是其预后的独立危险因子。本研究也提示,高浓度组的 ACS 患者近期预后不良,且 Logistic 回归分析也提示 sCD40L 与近期 MACE 发生有相关性。但是也有研究^[11]显示,在预测 ACS 预后中为阴性结果,原因考虑为检测 sCD40L 方法要求高,受影响因素多,作为常规检测受到一定限制。

ACS 的主要病因包括斑块破裂继发血栓形成、严重的冠脉机械性梗阻及炎症等。事实上,以上病因在 ACS 发病过程中是相互关联的。Morrow 等^[12]指出,在临床工作中应用生化标志物不仅仅是用于诊断或排除心肌坏死,而是应用这些生化标志物进行危险分层,预测不良事件的发生。有些多项危险因素的研究多侧重单一生化标志物,难免有片

表 2 不同 sCD40L 浓度与预后的关系

组别	例数	左室射血 分数(%)	冠脉病变支数			随访期间 MACE 发生情况
			单支	双支	三支	
低 sCD40L 组	77	62.9±1.3	19(24.7)	18(23.4)	40(52.6)	8(10.4)
高 sCD40L 组	57	57.1±1.6	10(17.5)	17(29.8)	30(52.6)	16(28.1)*

注:两组比较,* $P<0.01$

表 3 联合 NT-proBNP 与 sCD40L 不同组别之间的预后比较

组别	例数	左室射血 分数(%)	冠脉病变支数			随访期间 MACE 发生情况
			单支	双支	三支	
阴性组	59	65.4±1.6	16(27.1)	18(30.5)	25(42.4)	1(1.7)
弱阳性组	52	60.6±1.5	10(19.2)	14(26.9)	28(53.8)	10(19.2)
阳性组	23	55.1±2.0*	3(13.0)	3(13.0)	17(73.9)	13(56.5%)*

注:三组比较,* $P<0.01$

面性,联合多种生化标志物共同预测不良事件的发生更有意义。

ACS 的发病及严重程度受综合因素影响,James 等^[13]研究显示,BNP 增高与肌酐清除率下降以及 BNP 增高分别与肌钙蛋白、C 反应蛋白及心率增高协同评价非 ST 段抬高 ACS 后 1 年死亡率比单一指标评价更精确。近年也有多项关于联合多种生化标志物预测 ACS 预后的研究^[11,16],均提示联合多个指标比单一指标评价更精确。本研究显示联合 NT-proBNP 与 sCD40L 共同预测 ACS 预后,NT-proBNP 与 sCD40L 浓度均高者发病后近期 MACE 发生率为 56.5%,阳性似然比为 5.96,明显高于单独应用 NT-proBNP(阳性似然比 4.36)或 sCD40L(阳性似然比 1.79)的预测价值,说明从 ACS 发病的不同机制,即 NT-proBNP 提示心肌缺血程度及心功能状态,sCD40L^[14]既是炎症标志又可间接提示冠状动脉粥样斑块破裂及血小板活化,可更好地评价 ACS 的预后,指导临床对高危患者给予更积极的治疗。

“美国国立生物化学学会临床检验医学实践指南:生化标志物在 ACS 中的临床特点及临床应用”一文^[15]也指出,联合应用多种生化标志物预测 ACS 预后也是今后研究的方向。然而新的危险因素在危险分层及预后判断方面的研究结果不太一致,还有待大规模长期随访的循证医学进一步证实^[16]。

致谢:首都医科大学统计教研室刘学宗教授对本研究的统计学处理给予指导。

参考文献

- [1] Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10: 824-839.
- [2] 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.
- [3] Omland T, De Lemos JA, Morrow DA, et al. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 2002, 89:463-465.
- [4] Kim H, Yang DH, Park Y, et al. Incremental prognostic value of C-reactive protein and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Circulation*, 2006, 70:1379-1384.
- [5] Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40:437-445.
- [6] Nannizzi-Alaimo L, Alves VL, Phillips DR. Inhibitory effects of glycoprotein II b/III a antagonists and aspirin on the release of soluble CD40 ligand during platelet stimulation. *Circulation*, 2003, 107: 1123-1128.
- [7] Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001, 104: 365-372.
- [8] Phipps RP. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and CD40-CD40 ligand system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97:6930-6932.
- [9] Varo N, De Lemos JA, Libby P, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003, 108:1049-1052.
- [10] Maülarstig A, Lindahl B, Wallentin L, et al. Soluble CD40L levels are regulated by the -3459 A>G polymorphism and predict myocardial infarction and the efficacy of antithrombotic treatment in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26:1667-1673.
- [11] Apple FS, Pearce LA, Chung A, et al. Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem*, 2007, 53:874-881.
- [12] Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multi-marker strategy. *Circulation*, 2003, 108:250-252.
- [13] James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*, 2003, 108: 275-281.
- [14] Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J*, 2008, 29:1096-1102.
- [15] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2007, 115:e356-e375.
- [16] Smulder YM, Thijs A, Twisk JW. New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful. *Eur Heart J*, 2008, 29: 436-440.