

B型脑钠肽、D-二聚体、超敏C反应蛋白检测在老年急性冠状动脉综合征中的应用

程庆荣 袁雷 喻友萍 李结华

【摘要】 目的 探讨老年急性冠状动脉综合征(ACS)中血浆B型脑钠肽(BNP)、D-二聚体(D-D)和超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平的变化及其与预后的关系。方法 118例老年ACS患者按临床类型分为:急性心肌梗死(AMI)组60例,不稳定型心绞痛(UAP)组58例,同期入选体检健康者45例作为对照组。检测各组血浆BNP、D-D和hs-CRP值及超声心动图检测左室射血分数(LVEF),比较各组三指标间的差异;AMI组患者根据Killip分级行心功能分级,同时按BNP水平分为四个等级,比较分析Killip心功能分级与BNP水平的关系;所有患者平均随访1年,观察随访期间的药物治疗和主要不良临床事件的发生率。结果 AMI组血浆3项指标明显高于UAP组($P<0.05$),UAP组明显高于对照组($P<0.05$);AMI组中,Killip分级II~IV级者共35例,按BNP水平分级2~4级者分别为7、12、16例,BNP水平4级患者数与其他三组相比,差异明显($P<0.05$);BNP水平3级与1、2级相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。BNP、D-D均升高者发生不良临床事件的次数明显高于都正常者($P<0.05$);BNP、D-D中仅一项高的患者组比较略有差异,无统计学意义($P>0.05$)。结论 BNP、D-D和hs-CRP的水平反映心肌缺血损伤的程度,联合分析有助于老年ACS患者的临床诊断、危险分层及预后评估。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 利钠肽, 脑; C反应蛋白质; D-二聚体

Clinical value of brain natriuretic peptide, D-dimer and high sensitive C-reactive protein in elderly acute coronary syndrome Cheng Qingrong, Yuan Lei, Yu Youping, Li Jiehua. Department of Intensive Care Unit, Ningguo People's Hospital, Ningguo 242399, China

Corresponding author: Cheng Qingrong, Email: nycqr@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of b-type brain natriuretic peptide (BNP), D-dimer(D-D) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in plasma levels of the elderly acute coronary syndrome (ACS) of and its relationship with prognosis. **Methods** The total of 118 elderly ACS by clinical types were enrolled, include: acute myocardial infarction (AMI) group of 60 cases, unstable angina (UAP) group of 58 cases, and the healthy control group of 45 cases. Plasma levels of BNP, D-D and hs-CRP were detected, and left ventricular ejection fraction(LVEF) were detected by ultrasonic cardiogram; the clinical significances of BNP in every group were analyzed. The AMI patients according to the grade of cardiac function, Killip classification line, and the BNP levels can be divided into four grades, Killip cardiac function classification are compared with those of the BNP level. All patients were followed up for 1 year on average, to observe the follow-up period of drug therapy and the incidence of major adverse cardiac events (MACE). **Results** Plasma levels of BNP, hs-CRP, D-D in AMI group were significantly higher than those in UAP group($P<0.05$), and in UAP group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). In AMI group, Killip class II-IV 21 cases and 14 cases respectively, Compared with the

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.13.003

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金资助课题(2006KJ374B);安徽省教育厅自然科学基金重点项目(KJ2011A162)

作者单位:242399 安徽省宁国市人民医院重症医学科(程庆荣、袁雷、喻友萍);安徽医科大学第一附属医院干部心内科(李结华)

通讯作者:程庆荣, Email: nycqr@sina.com

four levels of BNP and the other three groups had significantly($P<0.05$). Compared with the three levels of BNP and the one, two levels of BNP had significantly($P<0.05$). The numbers of adverse clinical events in the elevated individual of BNP, D-D was higher than the individual of normal($P<0.05$), and only a high of BNP, D-D in patients was slightly different($P>0.05$). **Conclusion** The levels of BNP D-D and hs-CRP react degree of myocardial ischemia damage, conjoint analysis can be used as a clinical diagnosis, risk stratification of elderly ACS and prognosis judgement of a noninvasive quantitative indicators.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Natriuretic peptide, brain; C-reactive protein; D-Dimer

目前, 冠心病作为老年人最常见的心血管病, 其致死、致残率较高, 急性冠状动脉综合征(ACS)是冠心病的一种特殊的类型, 尤其老年 ACS 患者因年龄较大、并发症多, 临床危险性更高。冠心病发病机制较为复杂, 目前认为可能是多种因素作用于不同环节的结果, 近年研究显示冠心病的发生、发展中存在神经内分泌系统的激活, 且与血管内皮细胞损伤、凝血和纤溶系统失衡密切相关。寻找与冠心病相关而又特异的血清学标志物一直是目前的研究热点。本文通过检测老年 ACS 患者血浆 B 型脑钠肽(BNP)、D-二聚体(D-D)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的浓度变化, 探讨它们在老年 ACS 危险分级及在临床中的预后价值。

资料与方法

1. 一般资料: 选取 2009 年 9 月至 2013 年 2 月在安徽医科大学第一附属医院老年心血管内科及安徽省宁国市人民医院住院确诊的 ACS 患者 118 例, 其中急性心肌梗死(AMI)组 60 例, 男 38 例, 女 22 例, 平均年龄(70.9 ± 6.1)岁; 不稳定型心绞痛(UAP)组 58 例, 男 36 例, 女 22 例, 年龄(69.6 ± 8.4)岁。CHD 组患者符合 1979 年 WHO 冠心病的诊断标准, 并参照 2001 年中华医学会心血管病学分会的诊断和治疗指南^[1]。各组间年龄、性别、吸烟、饮酒、血脂、血压、BMI 等无明显差异。排除标准: 扩张性心肌病、风湿性心脏病、先天性心脏病和甲亢性心脏病, 各种急慢性感染性疾病、脑血管意外、严重肝肾功能不全、动脉夹层、恶性肿瘤、自身免疫性疾病和(或)近 2 周有外伤手术史。同期体检健康者 45 例作为对照组, 男 29 例, 女 16 例, 年龄(67.6 ± 7.4)岁。

2. 方法: 研究对象于入院次日清晨空腹抽取静脉血, 应用美国博适公司 Triage BNP 诊断仪, 采用干式快速荧光免疫法定量检测血浆 BNP 浓度; D-D 采用酶联免疫双抗体夹心法(ELISA)定量测定,

仪器为法国 STAGO 公司提供的全自动止凝血仪; hs-CRP 采用速率散射比浊法检测, 仪器为日产 OLYMUS ALL 600 全自动生化分析仪。测定过程严格按照全国临床操作规程要求进行, 同时设定室内控制, 以保证实验结果的准确性。于入院后次日行超声心动图, 心彩色超声机型号为飞利浦 IE33, 全部操作由一位专业医师完成, 彩色超声评价心脏大小、室壁运动和左心室射血分数(LVEF)。全部患者接受标准药物治疗(包括阿司匹林、氯吡格雷、 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB、硝酸酯类、他汀类药物), 部分病例接受冠心病介入治疗。出院后长期门诊随访, 规范服用冠心病二级预防药物。

3. 主要不良临床事件: 研究对象定期门诊随访和(或)电话访问, 时间分别为 3、6、9 及 12 个月, 主要是患者出院期间的药物治疗及预后情况, 其中有 4 例因不能坚持服药, 退出; 有 2 例因搬家中途失访, 随访率为 94.9%。随诊期间不良临床事件包括: 加重或再发的 ACS 而住院治疗, 新发 AMI, 新出现或加重的缺血性心力衰竭, 脑血管事件及心源性死亡等。

4. 统计学分析: 资料分析采用 SPSS 13.0 统计分析软件。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 正态分布数据两组间数据的比较采用 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组患者血浆 BNP、D-D、hs-CRP 的水平比较结果: 各组间 BNP、D-D、hs-CRP 水平存在差异, 老年 ACS 患者血浆各指标(BNP、D-D、hs-CRP)水平明显高于健康对照组($P<0.05$), AMI 组各项指标明显高于 UAP 组($P<0.05$), 见表 1。

2. AMI 患者心功能 Killip 分级与 BNP 水平比较分析: 根据患者血浆 BNP 水平分为四个等级(以 BNP 的中位数和另 2 个 4 分位数作为分离点, 将患者分为四组), 同时 AMI 组患者心功能根据 Killip

表1 各组患者血浆BNP、D-D、hs-CRP的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BNP(pg/ml)	D-D(mg/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组	45	42.2±18.6	0.51±0.18	4.22±1.44
UAP组	58	268.3±86.4 ^a	1.72±0.59 ^a	22.51±6.82 ^a
AMI组	60	675.8±338.2 ^{ab}	2.53±0.70 ^{ab}	29.34±8.95 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与UAP组比较,^b $P<0.05$

分级,心功能II~IV级者共35例,按BNP水平分级2~4级者分别为7、12、16例,发现BNP水平4级患者数与其他三组相比,差异有统计学意义($P<0.05$);BNP水平3级与1、2级相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着BNP水平分级的增高,LVEF值逐渐降低。见表2。

表2 BNP水平分级与心功能的关系

BNP水平分级	例数	Kilip分级	
		II~IV级[例,(%)]	LVEF (%, $\bar{x} \pm s$)
1级(5~105 pg/ml)	4	0 ^{ab}	62.4±3.7 ^{ab}
2级(106~400 pg/ml)	14	7(20.0) ^{ab}	58.7±4.1 ^{ab}
3级(401~728 pg/ml)	20	12(34.3) ^a	51.8±3.8 ^a
4级(729~5 000 pg/ml)	22	16(45.7)	40.5±3.9

注:与BNP4级相比,^a $P<0.05$;与BNP3级相比,^b $P<0.05$

3. BNP+D-D对不良临床事件的预测分析:随访12个月,112例全程随访的老年ACS患者共发生不良临床事件31例,7例(5.9%)死亡,其中5例属于心源性死亡,2例属于脑血管事件;3例(2.5%)发生STEMI;10例(8.5%)发生NSTEMI;9例(7.6%)发生UAP;2例(1.7%)发生严重心力衰竭。

根据全程随访的112例患者发生不良临床事件的情况,以D-D>1 mg/L和(或)BNP>400 pg/ml与否(D-D值为正常最高值,BNP值为所有患者BNP水平的中位数),分为A(D-D<1 mg/L和BNP<400 pg/ml)、B(D-D>1 mg/L和BNP<400 pg/ml)、C(D-D<1 mg/L和BNP>400 pg/ml)、D(D-D>1 mg/L和BNP>400 pg/ml)四组。

随访12个月结束时,D组中BNP、D-D均升

高者发生不良临床事件的次数明显高于都正常者, $P<0.05$;A组与B组、C组、D组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);B组与C组比较,略有偏高,无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

讨 论

冠心病最基本的病变为动脉粥样硬化,近年来研究提示ACS的发生机制除不同程度的心肌缺血、缺氧而造成心肌细胞坏死外,神经-内分泌系统被激活而引起一系列病理生理过程,导致多项生化指标发生改变。

BNP是主要由心室肌细胞合成和分泌的一种多肽类神经激素,NT-proBNP是BNP经丝氨酸蛋白酶剪切后形成的无生物活性片段。它具有利尿、利钠、扩张血管等作用,抑制交感-肾上腺素能系统及肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性^[2]。近年来发现,心肌缺血亦是BNP释放的重要刺激因素,缺血可以导致局部心肌牵拉增加,诱导心肌细胞释放BNP,病情进展后心脏扩大,心室重构,缺血、缺氧引起BNP的释放,提示了缺血是BNP释放的重要启动因子,心肌缺血导致血流动力学变化,受到室壁张力的升高而分泌;同时,研究显示通过对BNP水平的检测,发现该指标与年龄、冠状动脉的病变程度呈明显正相关^[3-4],可预测AMI患者的短期预后,在正常参考值范围内发生心血管不良事件的风险低^[5],血浆BNP水平对UAP/AMI患者在发病48 h内的冠状动脉病变程度及心功能有独立的预测价值^[6]。本研究发现老年ACS患者的BNP水平高于对照组($P<0.05$),且AMI组亦明显高于UAP组,随病情加重,BNP水平逐渐升高。ACS患者BNP水平明显升高,可能是冠状动脉内斑块处于不稳定状态,发生破裂及表面血栓形成,病变远端血管完全或不完全闭塞,导致急性心肌缺血,使局部心肌收缩力减弱,增加了局部室壁的紧张度,所以ACS患者BNP明显高于对照组。提示BNP

表3 四组中发生不良临床事件的比较[例,(%)]

组别	例数	随访时间			
		3个月	6个月	9个月	12个月
A组(D-D<1 mg/L和BNP<400 pg/ml)	41	0(0)	1(0.9)	1(0.9)	2(1.8)
B组(D-D>1 mg/L和BNP<400 pg/ml)	18	2(1.8) ^b	2(1.8) ^b	5(4.5) ^b	7(6.3) ^{ab}
C组(D-D<1 mg/L和BNP>400 pg/ml)	20	1(0.9) ^b	2(1.8) ^b	4(3.6) ^b	5(4.5) ^{ab}
D组(D-D>1 mg/L和BNP>400 pg/ml)	33	5(4.5) ^a	7(6.3) ^a	12(10.7) ^a	17(15.2) ^a

注:与A组比较,^a $P<0.05$;与D组比较,^b $P<0.05$

可以作为 ACS 的一个理想的心肌缺血标记物。

本研究中根据患者血浆 BNP 水平分为四个等级,同时 AMI 组患者心功能根据 Killip 分级。随着 BNP 水平分级的增高,AMI 患者心功能不全人数越多,Killip 分级越高,而且,随着 BNP 分级的升高,LVEF 值呈下降趋势。说明血浆 BNP 水平与心肌梗死后心力衰竭严重程度密切相关,梗死后心功能越差 BNP 水平越高。说明 BNP 可用来量化心肌梗死后心功能的分级。

D-D 作为交联纤维蛋白的特异性降解产物,也是血栓形成和溶解的重要标志物,外周血中 D-D 浓度增高,则提示机体内血液呈高凝状态和(或)有新血栓形成、纤溶增强,与局灶性血管壁相关的纤维蛋白的形成和凝固及不稳定动脉粥样硬化斑块激活有关^[7]。研究显示,D-D 水平可以反映冠状动脉病变严重程度^[8],ACS 发病过程中 D-D 明显升高^[9]。hs-CRP 是肝脏合成的一种急性期反应蛋白,作为心血管疾病的独立危险因素,与动脉粥样硬化性疾病的发生过程直接相关;其水平与冠心病患者的冠状动脉病变严重程度相关并且可以预测冠心病患者的不良预后^[10]。研究中同时收集了患者血清学 D-D、Hs-CRP,提示 AMI 及 UAP 组患者血浆 D-D、hs-CRP 含量较健康对照组明显升高,表明患者体内的继发性纤溶活动明显增强,反映出机体存在高凝状态或有新的血栓形成,预示冠状动脉的严重程度,而且 AMI 组较 UAP 组升高更显著,很可能是由于病灶内有较多的纤维蛋白所致。同时与冠心病患者粥样斑块存在炎症反应观点相符,且提示冠状动脉病变严重时炎症反应更强。

研究显示,联合检测血浆 BNP、D-D 水平能评价心功能受损程度,有助于 ACS 的诊断和预后判断^[11]。本研究所观察的 112 例老年 ACS 患者,分别统计 3、6、9 及 12 个月随访中的事件发生情况,共发生不良临床事件 31 例,其中 BNP 和 D-D 都升高的个体发生不良临床事件的危险度明显高于都

正常的个体,结果显示 BNP 和 D-D 的升高对老年 ACS 患者整体的危险度分层起到了重要且独立的作用,可能比传统的临床危险因子可以提供更重要的预测价值。

综上所述,血浆 BNP、D-D、hs-CRP 各作为心肌缺血标记物、血小板活化指标和炎症标记物,可作为反映老年 ACS 患者心肌缺血及心功能情况的重要指标,其水平高低与其临床类型及预后密切相关。联合监测上述指标对老年 ACS 的临床诊断、危险分层和评估预后具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编委会,中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 710-725.
- [2] 畅凌, 吴礼泓. B 型利钠肽与 N-末端脑钠肽前体在心血管疾病诊断及预后判断应用的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(14): 4199-4202.
- [3] 苏汉文, 李艳, 戴文, 等. 急性冠脉综合征患者血浆 B 型利钠肽水平及影响因素分析[J]. 微循环学杂志, 2010, 20(1): 37-39.
- [4] 胡子恒, 戴晓燕. 脑钠肽在临床应用中的最新进展[J]. 医学综述, 2012, 19(2): 308-310.
- [5] 顾国嵘, 栾晓, 姚晨玲, 等. 氨基端前脑钠肽对急性心肌梗死患者院内预后的判断价值[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(16): 4731-4735.
- [6] 郭辉, 原立新, 茹祥伟, 等. 急性冠脉综合征患者血浆脑钠肽水平的变化及其临床意义[J]. 中国心血管病研究, 2014, 12(1): 29-31.
- [7] 张瑞霞, 杨义明, 张国林. 急性冠脉综合征患者血清 C-反应蛋白和血浆 D-二聚体的测定意义[J]. 陕西医学杂志, 2005, 34(8): 942-943.
- [8] 陈颖. 血浆 D-二聚体与急性冠脉综合征关系的研究[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(12): 2268-2269.
- [9] 吴彩军, 李春盛. D-二聚体检测对急性冠脉综合征早期诊断意义的探讨[J]. 中国急救医学, 2010, 30(12): 1071-1073.
- [10] 高阅春, 李全, 何继强, 等. 超敏 C 反应蛋白水平与冠心病严重程度及预后的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(8): 840-843.
- [11] 王金行, 刘柏新, 周立平, 等. 234 例急性冠脉综合征的 BNP 及 D-二聚体结果分析[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(7): 642-644.

(收稿日期: 2014-05-12)

(本文编辑: 张岚)