

NT-proBNP 对 ST 段抬高的急性心梗患者急诊 PCI 术后临床结果的预测价值

庞明杰, 张 宏, 范 洁, 赵 燕, 张云梅, 车秉俊
(云南省第一人民医院心内科, 云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨入院 24 h 血浆氮末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平对 ST 段抬高的急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后进行危险分层的最佳阈值, 同时评价 NT-proBNP 对 ST 段抬高的急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后临床结果的预测价值. **方法** 选择 2007 年 11 月至 2012 年 6 月收治的 STEAMI 患者 106 例, 应用酶联免疫吸附法测定入院 24 h、72 h、7 d 和 30 d 时血浆氮末端脑钠肽前体水平. 同时于患者入院 24 h、术后 72 h 和 1 月行超声心动图检查, 测定左室舒张末期容积指数 (LVEDVI) 和左室收缩末期容积指数 (LVESVI) 及左室射血分数 (LVEF), 并随访 6 个月, 记录住院和随访期间的心血管事件 (死亡、心源性休克、充血性心力衰竭) 的发生情况, 根据有无心血管事件分为事件组 (28 例) 和非事件组 (78 例). **结果** 与非事件组比较, 事件组的 NT-proBNP 水平显著增高 (1972.4 ± 742.6 vs 896.7 ± 517.3 , $P < 0.05$). 将入院 24 h 的 NT-proBNP 阈值定为 860 ng/L 时, 其预测心血管事件的敏感度为 88.3%, 特异度为 70.1%. 把患者分为高 NT-proBNP 组 (46 例) 和低 NT-proBNP 组 (60 例), 高 NT-proBNP 组的心血管事件发生率显著高于低 NT-proBNP 组 [20 例 (43.47%) vs 8 例 (13.33%), $P < 0.05$]. NT-proBNP 和 LVEDD 的受试者工作特性曲线的曲线下面积分别为 0.801 和 0.476, 只有 NT-proBNP 有预测价值. 单因素分析显示, NT-proBNP 与主要不良心血管事件相关 ($r = 0.8017$, $P < 0.01$); 多元回归分析显示, NT-proBNP 是近期发生心血管事件的独立预测因子 ($P = 0.012$, OR = 11.318, 95% 可信区间 1.869 ~ 4.127). **结论** 急诊 PCI 可明显降低血浆氮末端脑钠肽前体水平并减轻左心室重塑, 氮末端脑钠肽前体水平对 ST 段抬高的急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后临床结果的预测有重要价值.

[关键词] 氮末端脑钠肽前体; 急性心肌梗死; 冠状动脉介入; 预后

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2013) 04 - 0098 - 05

The Value of NT-proBNP in Prediction of the Clinical Prognosis of Patients with STEAMI after Emergent PCI

PANG Ming-jie, ZHANG Hong, FAN Jie, ZHAO Yan, ZHANG Yun-mei, CHE Bing-jun
(Dept. of Cardiology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in prediction of the long-term prognosis of patients with acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) after emergent PCI. **Methods** The plasma levels of NT-proBNP were detected with ELISA method in 106 patients with STEMI in our Hospital at 24 h, 72 h, 7 d, and 30 d after admission. The patients were also given echocardiography at 24 h, 72 h, 7 d, and 30 d after admission to detect the LVEDVI, LVESVI and LVEF. The patients were followed up for 6 months to observe the incidence of cardiac events (death, cardiac shock and congestive heart failure). Then the patients were divided into two groups: Group 1 with cardiac events (28 cases) and Group 2 without cardiac events (78 cases). **Results** Compared with patients in group 2, the plasma levels NT-proBNP were significantly higher than in group 1 (1972.4 ± 742.6 vs. 896.7 ± 517.3 , $P < 0.05$). The optimal cutoff value of NT-proBNP to predict

[基金项目] 上海市科委科研基金资助项目 (09dz1971400)

[作者简介] 庞明杰 (1971~), 男, 云南大理州人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事冠心病的诊疗工作.

[通讯作者] 张宏. E-mail: lishihe@medmail.com.cn

cardiac event was 860 fmol/mL, with a sensitivity of 88.3% and a specificity of 70.1%. Patients with NT-proBNP concentration above 860 fmol/mL had a higher rate of cardiac events (heart failure, cardiogenic shock and death) (43.47% vs .13.33%, $P < 0.05$). The areas under ROC curve of NT-proBNP and LVEDD to predict cardiac event were 0.801 and 0.476. Only NT-proBNP had predictive values for the patients ($P < 0.01$). Univariate analysis showed that NT-proBNP was correlated with the cardiac events ($r = 0.8017$, $P < 0.01$). Multiple regression logistic analysis showed that NT-proBNP was an independent factor for prediction of cardiac events ($P = 0.012$, 95% confidence interval of 1.869–4.127). **Conclusions** The emergent percutaneous coronary intervention can decrease NT-proBNP levels, reduce LVRM and improve LVEF. NT-proBNP can predict the long term prognosis of STEMI patients.

[**Key words**] Natriuretic peptide brain; Acute myocardial infarction; Coronary intervention; Prognosis

ST 段抬高的急性心肌梗死 (acute ST elevation myocardial infarction, STEAMI) 是急性冠脉综合征中最严重类型, 心室重构是急性心肌梗死后心血管事件再发的重要因素, 而心室重构与左室收缩功能密切相关^[1]. 心肌梗死时急性心肌缺血可迅速激活心肌的利钠肽系统, 导致 NT-proBNP 分泌增多. NT-proBNP 是一种最简单可靠的早期诊断和预测 AMI 后左室重构的方法. 同时, 心肌缺血缺氧后 NT-proBNP 浓度升高对预测心肌梗死患者的心脏死亡危险具有重要的价值, 当 LVEF 值无法获得时, 其价值尤大^[2,3].

目前国内关于 NT-proBNP 对 STEAMI 患者急诊 PCI 术后临床结果的预测价值研究较少, 且作用和地位不肯定. 更为重要的是, 目前血浆 BNP、NT-proBNP 浓度正常参考值尚无统一定论, 同时, 缺乏对 AMI 患者进行危险分层的理想界值.

本研究对 106 例 ST 段抬高的急性心肌梗死患者急诊 PCI 前后进行血清氮末端脑利钠肽前体测定和超声心动图检查, 并随访主要不良心脏事件发生率与氮末端脑钠肽前体水平的关系, 探讨后者对 STEAMI 患者进行危险分层的理想界值及其对 STEAMI 患者 PCI 术后临床结果的预测价值, 为临床及早诊治提供一种便捷可靠、廉价的方法.

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2007 年 11 月至 2012 年 6 月收治的胸痛发作 12 h 之内的 ST 段抬高的急性心肌梗塞患者 106 例, 均符合 2001 年中华医学会心血管病学学会《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[4] 诊断标准. 排除标准: (1) 年龄 > 75 岁; (2) 严重心肌病或瓣膜病; (3) 既往有心肌梗死 (MI) 病史; (4) 肺源性心脏病; (5) 心源性休克或心脏骤

停; (6) 严重肝肾功能不全. 其中男 80 例, 女 26 例, 年龄 (60 ± 7) 岁; 前壁 MI 68 例, 下壁 MI 38 例.

1.2 方法

1.2.1 血浆标本采集和 NT-proBNP 的测定 急性心肌梗死患者于入院 24 h、72 h、7 d 和 30 d 后抽取静脉血, 采用德国 (Roche) 罗氏公司的罗氏 Cardiac Reader 进行血浆 NT-proBNP 检测.

1.2.2 超声心动图检查 入院 24 h、入院后 72 h 和 1 月行超声心动图检查 (HP5500 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 (LVEDVI) 及左心室收缩期末容积指数 (LVESVI):

$$LVESVI = \frac{LVEDVI - LVESVI}{LVEDVI}$$

计算左心室射血分数 (LVEF), 重复 3 次取平均值. 体表面积计算方法采用 Stevenson 算式: $0.0061 \times \text{身高}(\text{cm}) + 0.0128 \times \text{体重}(\text{kg}) - 0.1529$

1.2.3 介入治疗 所有患者术前常规服用阿斯匹林 300 mg, 氯吡格雷 300 mg, 动脉鞘进入血管后注射肝素 8 000 U, 手术方式由操作者决定, 直接支架治疗排除标准为: 左主干病变, 冠脉内弥漫性或巨大血栓形成, 血管严重扭曲, 完全闭塞或次全闭塞, 严重钙化. 直接置入支架时如支架无法通过病变血管, 退出支架, 再以稍小球囊扩张后置入原支架, 所有介入治疗一般只处理罪犯血管, 其它病变择期处理. 术后继续服用氯吡格雷 75 mg/d, 至少 12 个月, 长期服用阿斯匹林 100 mg/d.

1.2.4 主要不良心血管事件随访 平均随访 6 个月, 以住院和随访期间发生主要不良心血管事件为终点, 主要不良心血管事件包括: 心力衰竭、再发心绞痛、再发心梗、恶性心律失常、死亡. 将随访期内发生主要不良心血管事件的患者作为

事件组，未发生心血管事件的患者作为非事件组。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 统计学软件。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，计数资料以百分率表示。计数资料采用 χ^2 检验，计量资料采用 t 检验。采用全模型多元 Logistic 回归分析方法分析影响心血管事件发生的独立预测因子。绘制受试者工作特性曲线（ROC 曲线），确定预测心血管事件发生的最佳阈值。采用诊断试验四格表法分别计算阈值的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床资料比较

2 组患者在糖尿病、血浆 NT-proBNP 浓度方面比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。两组患者血浆 NT-proBNP 水平与心功能及左室重构指标变化比较，见表 2。

2.2 急性心血管事件与血浆 NT-proBNP 水平的相关性

随访 6 个月期间，106 例患者中共有 28 例发生急性心血管事件，其中心力衰竭 17 例，梗死后心绞痛 5 例，再发急性心肌梗塞 3 例，恶性心律失常 1、死亡 2 例。与非事件组比较，事件组的 NT-proBNP 水平显著增高（ 1972.4 ± 742.6 vs. 996.7 ± 517.3 ， $P < 0.05$ ）。单因素分析显示，NT-proBNP 与主要不良心血管事件相关（ $r=0.8017$ ， $P < 0.01$ ）；多元回归分析显示，NT-proBNP 是近期发生心血管事件的独立预测因子（ $P=0.012$ ， $OR=11.318$ ，95%可信区间 1.869 ~ 4.127）。根据住院期间是否发生心血管事件，绘制 LVEDD 和 NT-proBNP 对预后判定的 ROC 曲线，NT-proBNP 和 LVEDD 的受试者工作特性曲线的曲线下面积分别为 0.801 和 0.476，NT-proBNP 符合能够预测心血管事件的条件（ $AUC > 0.5$ ， $P < 0.05$ ）。本研究将入院后 24 h NT-proBNP 阈值定为 860 ng/L 时，其预测心血管事件的敏感度为 88.3%，特异度为 70.1%，由此将患者分为高 NT-proBNP 组（46 例）和低 NT-proBNP 组（60 例），高 NT-proBNP 组的心血管事件发生率显著高于低 NT-proBNP 组[20 例（43.47%）vs 8 例（13.33%）， $P < 0.05$]

表 1 2 组患者基线特征 [$(\bar{x} \pm s)$,n(%)]
Tab. 1 The characteristics of baseline data of patients in two groups [$(\bar{x} \pm s)$,n(%)]

项 目	事件组 (n = 28)	非事件组 (n = 78)
年龄 (岁)	62 ± 9.16	9 ± 12.79
男性	21(75)	56(71.79)
高血压	9(32.14)	24(30.76)
糖尿病	12(42.86)	16(20.51)*
前壁心肌梗死	19 (65.52)	50(64.1) *
入院 24h NT-proBNP (ng/L)	1 972.4 ± 742.6*	896.7 ± 517.3*

与事件组比较，* $P < 0.05$

表 2 2 组患者血浆 NT-proBNP 水平和超声心动图检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Comparison of plasma level of NT-pro BNP and echocardiography results between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n		LVEDVI(mL/m ²)	LVESVI(mL/m ²)	LVEF	NT-proBN P(ng/L)
非事件组	78	入院 24 h	59.11. ± 13.01	30.21 ± 6.28	0.53 ± 0.07	896.7 ± 517.3
		术后 4 周	60.10 ± 10.21	25.32 ± 7.31 *△	0.62 ± 0.05*△	372.1 ± 213.5*△
事件组	28	入院 24 h	66.22 ± 11.12	33.02 ± 6.47	0.50 ± 0.04	1972.4 ± 735.1
		术后 4 周	68.01 ± 14.25	35.27 ± 7.31	0.48 ± 0.06	1326 ± 685.6*

与同组入院时比较，* $P < 0.05$ ；与对照组比较，△ $P < 0.05$ 。

3 讨论

脑利钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）是“心脏激素”利钠肽家族成员之一，具有利钠、利

尿、扩血管、拮抗肾素－血管紧张素－醛固酮系统的作用。BNP 主要来自左心室，当心室负荷以及室壁张力增加时，心肌细胞就会合成含 108 个氨基酸的 proBNP，之后再裂解为含 N 端 76 个氨基酸的 N 末端 B 型钠尿肽原（NT-proBNP）和含 C 端

32 个氨基酸的 BNP 释放入血. 心肌梗死时急性心肌缺血可迅速激活心肌的利钠肽系统, 导致 NT-proBNP 分泌增多, 其机制涉及多方面. 其中缺血使心室舒缩功能障碍引起心肌牵拉是最重要的因素, 而心肌缺血缺氧也能刺激 NT-proBNP 的产生.

1997 年 HUNT 等^[5]首先报道了 NT-proBNP 测定. 与脑钠肽 (BNP) 相比, 氮末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 具有相对分子质量大、半衰期长、稳定性高、测定更便捷的特点. 研究表明, BNP 可以明确诊断及预测心力衰竭患者的预后, 已作为心力衰竭指南中唯一推荐应用的标志物^[6]. NT-proBNP 同样可以预测急性心肌梗死 (AMI) 患者的预后, 然而, 由于 NT-proBNP 测定的方法和时间、观察对象和主要终点定义的不同, 所以文献报道的 NT-proBNP 最佳阈值不尽相同.

AMI 患者发病早期血浆 NT-proBNP 水平即显著升高, 24 h 内达到高峰. 其峰浓度不仅与梗死面积呈正相关, 而且与心肌缺血相关^[7]. BNP 的分泌主要在翻译水平进行调控, 刺激 BNP 基因表达及分泌增高的因素主要为物理 (心室机械牵张)、化学 (暴露于肾素系统) 和代谢 (缺氧、缺血) 3 方面^[8]. 血浆 NT-proBNP 释放量随心室扩张及压力超负荷增加而成比例增加, 左室室壁张力大小是其释放的关键因素之一^[9]. 其次, 心肌梗死急性期随着交感神经系统及肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活, 血管紧张素 II 及交感神经受体兴奋可以促进 NT-proBNP 合成增加. Ezekowitz^[10]等研究显示, AMI 患者入院 24 h 高水平的 NT-proBNP 与心肌梗死的面积大及临床不良事件呈正相关. Kim 等^[11]研究则显示, AMI 患者除传统的危险因素外, 入院时 NT-proBNP 水平本身为不良预后的强烈预测因子.

本研究结果显示: 在 STEAMI 患者中, 心血管事件组与非事件组相比, NT-proBNP 水平显著增高 ($P < 0.05$). 根据随访期间是否发生心血管事件, 绘制 LVEDD 和 NT-proBNP 对预后判定的 ROC 曲线, 只有 NT-proBNP 符合能够预测心血管事件的条件 ($AUC > 0.5$, $P < 0.05$). 单因素分析显示, NT-proBNP 与预后相关; 多元回归分析显示, NT-proBNP 是近期发生心血管事件的独立预测因子. 根据 AUC 确定的入院后 24 h 血浆 NT-proBNP 的最佳阈值, 把患者分为高 NT-proBNP 组 and 低 NT-proBNP 组, 高 NT-proBNP 组的心

血管事件发生率均显著高于低 NT-proBNP 组, 提示 NT-proBNP 水平对预测行急诊 PCI 的 STEAMI 患者的临床结果有重要价值.

急性心肌梗死后因心室膨展、室壁应力增加以及神经内分泌等原因可引起心室重塑 (left ventricular remodeling, LVR), LVR 的发生不仅使心肌梗死患者左室功能严重受损, 影响患者的预后, 且与临床心脏破裂、室壁瘤形成、心力衰竭等严重并发症有关^[12]. AMI 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、缩小梗死面积和阻抑梗死膨展, 降低血浆 NT-proBNP 水平, 从而防止左心室扩大和重塑, 并对远期和近期预后产生有利影响^[13]. 梗死心脏的功能恢复首先表现为局部室壁收缩功能的改善, 反映在整体的收缩功能上即左心室收缩末期容量的缩小. 左心室收缩末期容积指数是反映心室重塑的敏感指标, 与梗死范围呈线性相关^[14]. Crilly 等^[15]研究认为 AMI 后早期血浆 NT-proBNP 高水平与左室重塑相关, 并可作为 AMI 患者预后判断指标. 本研究结果显示 STEAMI 患者成功 PCI 后 1 月 LVEVI 下降, LVEF 升高. 研究中还可以看到, 心肌梗死发生后 30 d 的 LVEDVI、LVESVI 和 LVEF 与 NT-proBNP 水平明确相关, 这些结果提示了急性期血浆 NT-proBNP 水平可以预测 AMI 后远期左室功能改善的情况.

目前心肌梗死后左室重构的诊断主要依靠超声心动图, 而左室重构在临床表现及超声心动图检查时却不易发现. 本研究提示, 预测心肌梗死后左室重构的进程, 测定血浆 BNP、NT-proBNP 是一种简便、准确、有用的生化指标, 这与很多报道的结论相一致^[16,17]. 该指标有助于早期发现 AMI 后左室重构及心功能的减低并及时给予合适治疗以改善预后.

总之, 血浆 NT-proBNP 是反映心室功能不良的更敏感和特异的指标, 可以反映心肌坏死程度并与急性心肌梗死患者近远期预后密切相关. 对于 ST 段抬高的急性心肌梗死患者进行早期 NT-proBNP 测定有利于临床医师快速判断病情及预后, 为高危人群的早期筛选危险分层和治疗策略的制定提供理论基础. 由于本研究为单中心研究, 样本例数较少, 随访时间不够长, 而且患者之间的 NT-proBNP 值差别较大, 故本研究的结果有待于更大样本的实验给予证实.

[参考文献]

- [1] WHITE H D, NORRIS A N, BROWN M A, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2007, 76(1):78 – 51.
- [2] USTIMAA P, RUSKOAHO H, VUOLTEENAHO O, et al. Plasma vasoactive peptides after acute myocardial infarction in relation to left ventricular dysfunction [J]. *Int J Cardiol*, 1999, 69(1):514.
- [3] RICHARDS A M, NICHOLL M G, YANDLE T G, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction the christ church cardioendocrine research group [J]. *Heart* 1999, 81(2):114 – 120.
- [4] MACHADO M, FALCOL M, RAVARA L, et al. The clinical role of natriuretic peptides—importance of BNP and NT-proBNP. Implications in heart failure and acute coronary syndrome [J]. *Rev Port Cardiol*, 2004, 23 (7):1 005 – 1 032.
- [5] OGAWA Y, NAKAO K, MUKOYAMA M, et al. Rat brain natriuretic peptide. Tissue distribution and molecular form [J]. *Endocrinology*, 1990, 126(7):2 225 – 2 227.
- [6] 侯旭敏, 陈宇明, 施海明, 等. 心力衰竭患者血脑钠肽水平与心功能的关系 [J]. *上海医学*, 2003, 26(9): 642 – 644.
- [7] TANG W H, STEINHUBLS R, VAN LENTE F, et al. Risk stratification for patients undergoing nonurgent percutaneous coronary intervention using N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a clopidogrel for the reduction of events during observation (CREDO) substudy[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(9):36 – 41.
- [8] DELEMOS J A, MORROW D A, BENTLEY J H, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (14):1 014 – 1 021.
- [9] INOUE T, SSKUMAM, YAGUCHI I, et al. Early recanalization and plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular function after acute myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 2002, 143(5):790 – 796.
- [10] EZCKOWITZ J A, THEROUX P, CHANG W, et al. N-Terminal probrain natriuretic peptide and the timing, extent and mortality in ST elevation myocardial infarction[J]. *Can J Can J cardiol*, 2006, 22(5):393 – 397.
- [11] KIM S A, RHEE S J, SHIM C Y, et al. Prognostic value of N-terminal probrain natriuretic peptide level on admission in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction [J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(3):153 – 157.
- [12] JUGDUTT B I, MICHROWSKI B L. Role of infarct expansion in acute myocardium infarction: a two-dimensional echocardiographic study [J]. *Clin Cardiol*, 1987, 10(11): 641 – 652.
- [13] PFISTER R, SCHOLZ M, WIELCKENS K, et al. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP [J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(3):289 – 293.
- [14] CARSTENSEN S, BONARJEE V V, BERNING J, et al. Effects of early enalapril treatment on global and regional wall motion in acute myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 1995, 129(6):1 101 – 1 108.
- [15] CRILLEY J G, FARRER M. Left ventricular remodeling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction [J]. *Heart*, 2001, 86(6):638 – 642.
- [16] BASSAN R, POTSCH A, AISEL A, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(3):234 – 240.
- [17] TAGUCHI I, OGAWA K, KANAYA T, et al. Effects of enhanced external counter pulsation on hemodynamics and its mechanisms[J]. *Circ J*, 2004, 68(11):1 030 – 1 034.

(2013-01-06 收稿)