

N 端脑钠肽前体、高敏 C 反应蛋白、左心室射血分数与不同类型冠心病及冠脉病变程度相关性分析

王晓艳 应光荣 骆金伟 龚鸿霞 龚俊平 骆高江

摘要 **目的** 探讨不同类型冠心病患者血清 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、高敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 和左心室射血分数 (LVEF) 的变化及其与冠脉病变程度的相关性。**方法** 根据冠脉造影结果,将 146 例住院患者分为对照组 51 例和冠心病组 95 例。冠心病组根据临床表现分为稳定型心绞痛组 (SAP) 28 例、不稳定型心绞痛组 (UAP) 44 例和急性心肌梗死组 (AMI) 23 例,根据 Gensini 积分法对冠心病患者冠状动脉狭窄程度进行定量评估,分为 0~20 分,20~40 分和 >40 分 3 组。采用化学发光微粒免疫分析 (CMIA) 法测定血清 NT-proBNP 浓度,采用免疫透析比浊法测定血清 hs-CRP。**结果** UAP 组和 AMI 组血清 NT-proBNP、hsCRP 浓度明显高于对照组和 SAP 组 ($P < 0.05$);AMI 组 LVEF 值明显低于对照组、SAP 组和 UAP 组 ($P < 0.05$);随着冠脉病变程度的增加,血清 NT-proBNP、hsCRP 水平显著增高 ($P < 0.05$);血清 NT-proBNP 浓度与 LVEF 呈负相关 ($r = -0.413, P = 0.00$),与 hsCRP 呈正相关 ($r = 0.194, P = 0.019$),与 Gensini 积分呈正相关 ($r = 0.242, P = 0.018$),与冠脉病变支数无相关 ($r = 0.010, P = 0.922$)。**结论** 血清 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、高敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 和左心室射血分数 (LVEF) 的变化与不同类型冠心病相关,同时也与冠脉病变程度相关,可以用于反映心肌受损程度,对冠心病患者进行危险分层和分析预后有一定的临床意义。

关键词 冠状动脉粥样硬化性心脏病 N 端脑钠肽前体 高敏 C 反应蛋白 左心室射血分数

中图分类号 R541 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.033

Correlation Analysis Between N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, High-sensitivity C-reactive Protein, Left Ventricular Ejection Fraction and Different Types of Coronary Heart Disease and Degree of Coronary Artery Disease. Wang Xiaoyan, Ying Guangrong, Luo Jinwei, et al. Department of Cardiology, Yiwu Central Hospital, Zhejiang 322000, China

Abstract **Objective** To investigate change in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), left ventricular ejection fraction (LVEF) of different types of coronary heart disease (CHD) and its correlation with degree of coronary artery disease. **Methods** The 146 inpatients were divided into control group (51 cases) and CHD group (95 cases) according to the results of coronary angiography (CAG). CHD group were divided into stable angina pectoris (SAP) 28 cases, unstable angina pectoris (UAP) 44 cases, and acute myocardial infarction (AMI) 23 cases based on clinical manifestations. Degree of coronary artery stenosis in patients with CHD was quantitatively assessed by Gensini score, and divided into 3 groups (0-20 points, 20-40 points and >40 points). Serum concentration of NT-proBNP was measured by using chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) method, and serum concentration of hs-CRP was measured by Immunohistochemical dialysis method. **Results** Serum concentration of NT-proBNP, hsCRP in UAP and AMI group was significantly higher than in SAP group ($P < 0.05$). LVEF value in AMI group was significantly lower than in control group, SAP and UAP group ($P < 0.05$). With the increase in the degree of coronary artery disease, serum NT-proBNP, hsCRP levels were significantly raising ($P < 0.05$). Serum concentration of NT-proBNP was negatively correlated with LVEF ($r = -0.413, P = 0.000$), positively correlated with hsCRP ($r = 0.194, P = 0.019$), positively correlated with Gensini score ($r = 0.242, P = 0.018$), no correlation with the number of coronary lesion branches ($r = 0.010, P = 0.922$). **Conclusion** Changes in NT-proBNP, hsCRP, LVEF are related with different types of CHD and degree of coronary artery disease. They can be used to reflect the degree of myocardial damage, and have some clinical significance for risk stratification and prognosis analysis of CHD.

Key words Coronary heart disease; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; High-sensitivity C-reactive protein; Left ventricular ejection fraction

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CHD) 简称冠心病,

是一种常见的多发病,其发生率在接下来的几年里呈上升趋势,到 2020 年,冠心病将成为头号致残和致死性疾病^[1]。冠状动脉粥样斑块的形成是冠心病的病理基础,斑块的不稳定是不稳定型心绞痛和心肌

作者单位:322000 义乌市中心医院

通讯作者:骆高江,主任医师,电子信箱:luogaojiang@sohu.com

梗死发生的主要病因。现认为冠心病也是种慢性炎症性疾病,与多种炎症因子相关,如 hsCRP 等^[2]。BNP 是一种由 32 个氨基酸残基构成的多肽,正常情况下主要是有心室肌细胞分泌,但以颗粒的形式存储在心房,当心室壁张力增加时释放,主要反映心室压力和容量负荷的变化,具有利纳、利尿和扩血管作用。N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 与 BNP 有同样的生物学效应,因前者的半衰期长、稳定性好^[3]。

本研究主要检测血清 NT-proBNP 浓度。hsCRP 不仅是一种敏感的炎症指标,同时也是预测心血管事件的敏感指标。不少研究已经证实,NT-proBNP、hsCRP 与心肌损伤密切相关,但与不同类型冠心病与冠脉狭窄程度的相关研究较少。因此笔者对不同类型冠心病患者血清 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、高敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 和左心室射血分数 (LVEF) 的变化及其与冠脉病变程度的相关性进行探讨。

材料与方法

1. 研究对象:取 2013 年 9 月~2014 年 12 月在笔者医院心血管内科住院的 146 例作为参与人群,行 CAG 术证实为冠心病的 95 例患者作为冠心病组,男性 62 例,女性 33 例;将冠心病组按临床表现分为稳定型心绞痛 28 例、不稳定型心绞痛 44 例和急性心肌梗死组 23 例;取行 CAG 术证实无冠心病的 51 例患者为对照组,男性 18 例,女性 33 例。所有研究对象均排除肺动脉高压、肺源性心脏病、严重肝肾功能不全、心肌炎、心房纤颤、心功能 > II 级或 CABG 术后、既往有心肌梗死史等基础疾病。各组间年龄、性别、抽烟、饮酒、高血压、糖尿病、TC、TG、HDL-C、LDL-C 等方面比较差异无统计学意义。

2. 诊断标准:(1) CAG 诊断冠心病标准:冠脉造影显示左主干、前降支、右冠状动脉、回旋支或其他主要分支的血管直径狭窄超过 50%。稳定型心绞痛诊断符合以下诊断标准^[4]:①胸骨后的不适感,其性质和持续时间均有特征性,即心绞痛时间性质部位符合;②劳力或情绪激动可诱发心绞痛症状;③休息或硝酸甘油可缓解心绞痛症状。(2) 不稳定型心绞痛诊断标准:①在相对稳定的劳累相关性心绞痛基础上出现逐渐增强的心绞痛(更重、持续时间更长或更频繁);②新出现的心绞痛(通常在 1 个月内),很轻的劳力活动即可引起心绞痛;③在静息或很轻劳力时出现的心绞痛。冠脉狭窄程度采用 Gensini 积分法进行评价^[5]。主要冠状动脉指 LM、LAD、LCX、RCA 中任何一支,对其按内径狭窄程度计分:1%~24% 狭窄计 1

分,25%~49% 狭窄计 2 分,50%~74% 狭窄计 4 分,75%~90% 狭窄计 8 分,91%~99% 狭窄计 16 分,完全闭塞计 32 分。根据病变部位不同,计算单处病变积分与系数的乘积,算出最后的 Gensini 总积分。根据 2009 年更新的 ACC/AHA 关于急性心肌梗死的指南,诊断 ST 段抬高型心肌梗死至少具备以下 4 条中的 2 条:①典型的心前区疼痛,持续 ≥ 30min;②心电图的动态演变:2 个或以上相邻导联 ST 段持续性抬高或新出现的左束支传导阻滞或病理性 Q 波的出现或 T 波倒置;③血清标志物肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 或肌钙蛋白 T (cTNT) 或肌钙蛋白 I (cTNI) 的水平 ≥ 2 倍参考值;④冠脉造影确诊急性心肌梗死。

3. 人血清 NT-proBNP、hsCRP 浓度测定:取桡动脉血 5ml,NT-proBNP 浓度检测采用雅培公司的化学发光微粒免疫分析 (CMIA) 法,血清 hs-CRP 采用免疫透析比浊法测定。LVEF 值由笔者医院超声科医生测量计算。

4. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 系统软件进行统计分析,计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组之间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 对照组与冠心病各亚组一般临床资料比较:由表 1 可知,各组间年龄、性别、抽烟、饮酒、高血压、糖尿病、TG、TC、HDL-C、LDL-C 等方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2. 不同类型冠心病间 NT-proBNP、hsCRP、LVEF 值比较:AMI 组血清 NT-proBNP、hs-CRP 浓度明显高于对照组和 SAP 组;UAP 组血清 NT-proBNP、hs-CRP 浓度明显高于对照组和 SAP 组;但对照组和 UAP 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。LVEF 值在 AMI 组明显较对照组、SAP 组、UAP 组低,提示急性心肌梗死患者其心肌收缩功能有所减弱。比较 Gensini 积分可知,随着冠心病病情加重,Gensini 积分呈上升趋势(表 2)。

3. Gensini 积分比较:根据 Gensini 积分高低将其分为 3 组,分别是 10~20 分组、20~40 分组和 >40 分组,积分的高低代表冠脉狭窄程度,积分越高,冠脉狭窄程度越重。该 3 组分别与对照组比较 NT-proBNP、hsCRP、LVEF 值可知,20~40 分组和 >40 分组其血清 NT-proBNP、hsCRP 浓度明显高于对照组 ($P < 0.05$),但 10~20 分的低分组与对照组相比其

浓度改变差异无统计学意义($P>0.05$)。LVEF 值随积分的增加而呈下降趋势。由此可知,随着冠脉病变程度的加重,NT - proBNP、hsCRP 水平显著增加,LVEF 值降低(表 3)。

表 1 对照组和冠心病各亚组一般临床资料比较

项目	对照组($n=51$)	SAP 组($n=28$)	UAP 组($n=44$)	AMI 组($n=23$)
平均年龄(岁)	64.28 ± 10.13	64.01 ± 9.67	65.37 ± 9.74	63.72 ± 10.66
性别(男/女)	18/33	19/9	27/17	16/7
吸烟(%)	13.7	18.6	18.2	16.1
饮酒(%)	7.8	3.9	4.5	4.3
高血压病(%)	53	60.3	65.9	60.9
糖尿病(%)	16.8	17.9	22.7	26.1
TG(mmol/L)	1.85 ± 0.81	1.67 ± 0.92	1.91 ± 1.26	1.43 ± 0.94
TC(mmol/L)	4.59 ± 0.89	4.23 ± 1.15	4.59 ± 1.33	5.18 ± 0.97
HDL - C(mmol/L)	1.00 ± 0.19	1.05 ± 0.35	1.11 ± 0.57	1.13 ± 0.28
LDL - C(mmol/L)	2.62 ± 0.85	2.38 ± 1.03	2.64 ± 1.05	2.66 ± 0.88

表 2 不同类型冠心病组间 NT - proBNP、hsCRP 和 LVEF 值比较

组别	NT - proBNP	hsCRP	LVEF 值	Gensini 积分
对照组	155.25 ± 223.99	3.23 ± 2.49	66.75 ± 3.47	0
SAP 组	186.79 ± 254.6	3.86 ± 3.59	66.39 ± 2.77	21.77 ± 13.69
UAP 组	549.07 ± 990.05 ^{*#}	9.25 ± 3.09 ^{*#}	65.97 ± 6.19	31.95 ± 20.29 [#]
AMI 组	698.13 ± 516.86 ^{*#}	8.74 ± 5.24 ^{*#}	62.96 ± 7.13 ^{*#&}	54.34 ± 22.46 ^{#&}
<i>F</i>	6.497	6.344	3.210	18.852
<i>P</i>	0.000	0.000	0.025	0.000

与对照组相比,^{*} $P<0.05$;与 SAP 组相比,[#] $P<0.05$;与 UAP 组相比,[&] $P<0.05$

表 3 不同 Gensini 积分组间 NT - proBNP、hsCRP、LVEF 值比较

组别	NT - proBNP	hsCRP	LVEF 值
对照组	155.25 ± 223.99	3.23 ± 2.49	66.75 ± 3.47
10 ~ 20 分	276.46 ± 603.80	6.51 ± 6.27	66.30 ± 5.44
20 ~ 40 分	512.26 ± 879.96 [*]	8.29 ± 14.13 [*]	65.53 ± 3.54
>40 分	654.86 ± 740.29 [*]	8.89 ± 7.53 [*]	64.25 ± 6.33 [*]
<i>F</i>	5.157	3.487	1.730
<i>P</i>	0.002	0.017	0.169

与对照组相比,^{*} $P<0.05$

4. 相关性分析:血清 NT - proBNP 浓度与 LVEF 呈负相关($r = -0.413, P = 0.00$),与 hsCRP 呈正相关($r = 0.194, P = 0.019$),与 Gensini 积分呈正相关($r = 0.242, P = 0.018$),与冠脉病变支数无相关($r = 0.01, P = 0.922$)。

讨 论

冠心病目前被认为是慢性炎症性疾病,粥样斑块的形成是冠心病的病变基础,斑块的不稳定是不稳定型心绞痛的发病原因,同时也是引起心肌梗死的主要因素。利钠肽是一种神经内分泌激素,当心脏容量或压力负荷过重时由心室肌细胞分泌,它的生物学效应主要包括负调节肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统和抑

制交感神经系统兴奋,从而达到利尿、利纳和扩血管作用,同时有助于维持血流平衡和血压稳定。BNP 与 NT - proBNP 在诊断成人心血管疾病中已成为一个重要的生物学标志^[6]。

影响血清 NT - proBNP 浓度的因素很多,本研究分析各组间年龄、性别、抽烟、饮酒、高血压、糖尿病、TG、TC、HDL - C、LDL - C 等方面差异无统计学意义。本研究发现,血清 NT - proBNP 水平在 AMI 组和 UAP 组明显高于对照组和 SAP 组,而对照组和 SAP 组间差异无统计学意义,这表明不同类型冠心病患者血清 NT - proBNP 浓度不同。根据 Gensini 积分法对冠心病组的冠脉狭窄程度进行了评分,评分的高低可以用于反映冠脉病变的严重程度。结果显示,积分越高,血清 NT - proBNP 浓度越高,通过相关性分析可知,血清 NT - proBNP 浓度与 LVEF 呈负相关,与 Gensini 积分呈正相关。

本研究充分说明,冠脉病变程度越重,血清 NT - proBNP 浓度越高,心功能并不是影响血清 NT - proBNP 浓度的唯一因素,本实验显示不同程度的心肌缺血同样可以引起血清 NT - proBNP 浓度的改变,尤其是在急性冠脉综合征(ACS)患者中。在冠心病组中

LVEF 值呈下降趋势,但都在正常范围内,这表明,不同类型的冠心病,LVEF 值不同。Talwar 等^[7]报道,在 UAP 组中血清 NT - proBNP 浓度明显高于对照组。Kikuta 等^[8]发现,在 UAP 组和 AMI 组血清 NT - proBNP 浓度明显高于 SAP 组,在 UAP 组和 AMI 组 NT - proBNP 浓度无明显差异。与本文研究结果相一致。通过分析冠脉病变支数与血清 NT - proBNP 浓度之间的相关性时发现两者无统计学意义(具体数据未在文中列出)。

Kikuta 等^[8]研究发现,BNP 水平与血管病变支数无明显相关性。但 Palazzuoli 研究发现,3 支血管病变的 BNP 水平明显高于 1 支或 2 支。产生上述差距的原因可能是与受试者采集标本时临床症状是否稳定相关。ACS 患者中血清 NT - proBNP 浓度增高的原因目前尚不明确,有报道认为可能是与心肌缺氧缺氧引起心肌收缩功能或舒张功能降低相关,也有研究猜测可能与炎症应答通路相关^[7,9-11]。

冠心病是一种慢性炎症性疾病,与多种炎症因子相关,如 CRP。CRP 是一种炎症反应性蛋白,由细胞因子(如 IL - 6)诱导肝脏细胞产生,hsCRP 因检测时敏感度较 CRP 高,因此临床上以检测 hsCRP 为主。大量研究资料表明,动脉粥样化的形成是一个慢性炎症过程,而 hsCRP 是动脉粥样化的血栓形成疾病的介导和标志物,是心血管事件发生的独立预测因子^[12]。本研究通过分析数据可知,ACS 患者血清 hsCRP 浓度明显高于对照组和 SAP 组;随着冠脉 Gensini 积分的增高,血清 hsCRP 浓度也呈上升趋势,说明炎症反应与冠心病的发生、发展密切相关,hsCRP 的水平反应了局部炎症反应的情况,hsCRP 的增高,有助于判断冠心病患者粥样斑块的不稳定性,可用于评估冠心病患者危险程度。

综上所述,血清 NT - proBNP、hsCRP 和 LVEF 的变化与不同类型冠心病相关,同时也与冠脉病变程度相关。众所周知,NT - proBNP、LVEF 在临床上已广泛用于心脏功能的评估,hsCRP 对冠心病患者的影响作用也日益突出。通过本研究显示,它们可以不同程度地反映心肌受损程度,评估患者危险。因此,检测冠心病患者血清 NT - proBNP、hsCRP 浓度和 LVEF 值有助于对冠心病患者进行危险分层和预后分析,用

于指导临床工作。

参考文献

- 1 Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world; Global Burden of Diseases Study [J]. Lancet, 1997, 349 (9061):1269 - 1276
- 2 Gómez - Guerrero C, Mallavia B, Egido J. Targeting inflammation in cardiovascular diseases still a neglected field? [J]. Cardiovasc Ther, 2012,30(4):e189 - 197
- 3 Das BB, Solinger R. Role of natriuretic peptide family in cardiovascular medicine [J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2009, 7 (1):29 - 42
- 4 Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2003, 107:149 - 158
- 5 Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3):606 - 607
- 6 Bibhuti B. Plasma B - type natriuretic peptides in children with cardiovascular diseases [J]. Pediatr Cardiol, 2010, 31(8):1135 - 1145
- 7 Talwar S, Squire IB, Downie PF, *et al.* Plasma N terminal pro - brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina [J]. Heart, 2000, 84(4):421 - 424
- 8 Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, *et al.* Increased plasma levels of B - type natriuretic peptide in patients with unstable angina [J]. Am Heart J, 1996, 132(1 Pt 1):101 - 107
- 9 Romano M, Buffoli F, Lettieri C, *et al.* No reflow in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction at high risk: incidence and predictive factors [J]. Minerva Cardioangiol, 2005, 53(1):7 - 14
- 10 Grabowski M, Filipiak KJ, Karpinski G, *et al.* Serum B - type natriuretic peptide levels on admission predict not only short - term death but also angiographic success of procedure in patients with acute ST - elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty [J]. Am Heart J, 2004, 148(4):655 - 662
- 11 Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, *et al.* Biosynthesis, secretion, and receptor selectivity of human brain natriuretic peptide [J]. Can J Physiol Pharmacol, 1991, 69(10):1500 - 1506
- 12 Ridker PM. C - reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49: 2129 - 2138

(收稿日期:2015 - 10 - 08)

(修回日期:2015 - 10 - 19)