

# 脑钠肽、高敏 C 反应蛋白与冠状动脉无复流的相关性研究<sup>△</sup>

闫娜, 周静, 孙红梅, 高峰

(延安大学附属医院心脑血管专科病区, 陕西延安 716000)

**摘要:** 目的 研究急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 患者血浆脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 及高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 浓度与冠状动脉发生无复流的相关性。方法 入选行经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗的 ACS 患者 120 例, 术中出现无复流的 ACS 患者为实验组 ( $n=40$  例), 随机选取同期在延安大学附属医院行 PCI 治疗的未出现无复流的 ACS 患者为对照组 ( $n=80$  例)。监测并比较两组患者血浆 BNP 及 hs-CRP 浓度。结果 实验组 ACS 患者血浆 BNP、hs-CRP 浓度较对照组明显升高, 差异有统计学意义 [ $(121.8 \pm 31.2) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$  vs.  $(92.4 \pm 29.3) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $P < 0.05$ ;  $(3.06 \pm 0.74) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  vs.  $(2.59 \pm 0.73) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $P < 0.05$ ]。实验组血浆 BNP 曲线下面积为 0.699, hs-CRP 曲线下面积为 0.720, 表明血浆 BNP、hs-CRP 浓度与 ACS 患者 PCI 治疗后发生无复流具有良好的相关性。Pearson 分析显示发生无复流患者的血浆 BNP 与 hs-CRP 之间存在高度正相关 ( $0.7 < r \leq 1$ ,  $P < 0.05$ )。结论 ACS 患者血浆 BNP、hs-CRP 浓度与冠状动脉发生无复流具有一定的相关性。

**关键词:** 冠状动脉疾病; 脑钠肽; C 反应蛋白; 无复流

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2016)01-0023-03

## Correlation research of brain natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein and coronary no-reflow phenomenon

YAN Na, ZHOU Jing, SUN Hong-mei, GAO Feng

(Department of Cardiocerebral Medicine, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

**Abstract: Objectives** To investigate the correlation of brain natriuretic peptide (BNP), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and coronary no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndromes (ACS). **Methods** A total of 120 patients with ACS were treated by percutaneous coronary intervention (PCI). Patients with no-reflow during operation were in experiment group ( $n=40$ ). Patients treated by PCI without no-reflow in the same period were randomly selected as control group ( $n=80$ ). Plasma concentrations of BNP and hs-CRP were monitored and compared between the two groups. **Results** Plasma concentrations of BNP and hs-CRP in experiment group were significantly higher than those in control group [ $(121.8 \pm 31.2) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$  vs.  $(92.4 \pm 29.3) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $P < 0.05$ ;  $(3.06 \pm 0.74) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  vs.  $(2.59 \pm 0.73) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $P < 0.05$ ]. Areas under the receiver operating characteristic curve (AUC) of BNP and hs-CRP in experiment group were 0.699 and 0.720, which indicated that they were correlated with no-reflow phenomenon. There was a highly positive correlation between plasma concentrations of BNP and hs-CRP in patients with no-reflow indicated by Pearson correlation analysis. **Conclusions** Plasma concentrations of BNP and hs-CRP are correlated with coronary no-reflow phenomenon.

**Key words:** coronary artery disease; brain natriuretic peptide; high-sensitivity C-reactive protein; no-reflow

目前经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗成为治疗急性冠状动脉综合

征 (acute coronary syndrome, ACS) 的重要手段。PCI 治疗技术迅速、平稳地开通血管给 ACS 患者带来良好的临床效果, 能够有效降低 ACS 患者的病死率。但大量临床回顾性分析显示, 无复流现象在 PCI 治疗后发生率高达 10%~30%, 严重影响了 PCI 治疗的效果及 ACS 患者的预后。无复流具有

<sup>△</sup>基金项目: 2013 年延安市市级科技计划项目 (项目编号: 2013-KW02)。

作者简介: 闫娜 (1988-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为冠心病基础与临床。

通信作者: 高峰, E-mail: 25891082@qq.com

并发症多、预后差的特点,如何预防、解决这一问题是目前心血管医学的一个重要课题。而近年来研究发现血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)与 ACS 密切相关<sup>[1]</sup>;高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)是经典的炎症指标,不仅是发生 ACS 的独立危险因素,而且与冠状动脉事件的发生密切相关<sup>[2]</sup>。但 BNP、hs-CRP 浓度与冠状动脉无复流的关系尚不清楚。本研究通过检测临床 ACS 患者的血浆 BNP 及 hs-CRP 浓度,旨在探讨 ACS 患者血浆 BNP、hs-CRP 浓度与冠状动脉发生无复流是否具有相关性。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

入选延安大学附属医院心内科 2013 年 1 月至 2015 年 1 月住院行 PCI 治疗的 ACS 患者 120 例(男 94 例,女 26 例,年龄 38~76 岁)分为两组:术中出现无复流的 ACS 患者为实验组( $n=40$ );按随机数字表法随机选取同期在我院行 PCI 治疗的未出现无复流的 ACS 患者 80 例作为对照组。排除标准:(1)既往有心肌梗死病史、急性和慢性心力衰竭、恶性心律失常等的患者;(2)严重的心脏瓣膜病、心房颤动或安装起搏器的患者;(3)其他伴有可能引起血浆 BNP 浓度升高的疾病,如肺栓塞、慢阻肺缺氧状态等;(4)近期患有感染性疾病的患者,如肺炎、急性心肌炎、泌尿系统感染等的患者;(5)新近发生的外伤、手术、活动性出血等的患者。

#### 1.2 研究方法

入院后两组患者术前均需达到负荷剂量阿司匹林 300 mg,氯吡格雷 600 mg,并于肘静脉抽血检测 BNP 与 hs-CRP 浓度。BNP 检测方法:采用荧光免疫法(fluorescence immunoassay, FIA)一次性快速定量测定,检验试剂盒“博适”为石家庄洹众生物科技有限公司产品(Triage, Biosite 商标由美艾利尔瑞士有限公司授权),按说明书进行。hs-CRP 检测方法:采取外周静脉血 5 mL,常温 3 000 r/min 离心分离后于-20℃贮存,采用免疫比浊法测定,检验试剂为美国贝克曼公司原装试剂,仪器为贝克曼(IMMAGE800)。

#### 1.3 观察指标

术前采集患者肘静脉血检测血浆 BNP、hs-CRP 浓度,术后 24 h 内再次采集静脉血检测 BNP、hs-CRP 浓度以作对照;BNP 浓度>100 pg/mL、

hs-CRP 浓度>3.28 mg/L 为有阳性意义。

#### 1.4 冠状动脉造影及经皮冠状动脉介入治疗方法

按标准 Judkins 法行冠状动脉造影检查(CAG),PCI 治疗过程经桡动脉或股动脉途径进行,按 2014 年美国心血管造影和介入学会/美国心脏病学会/美国心脏协会(SCAI/ACC/AHA)经皮冠状动脉介入治疗指南进行。介入治疗开始时给予固定剂量的肝素(6 000~10 000 IU)或根据体重质量调整用量(100 IU/kg)。由术者根据经验植入支架,冠状动脉造影检查显示支架贴壁良好,无残余狭窄为 PCI 治疗成功。

#### 1.5 判定标准

由两名心血管介入治疗医师根据冠状动脉心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级标准采用盲法对靶血管 PCI 治疗后的冠状动脉血流灌注进行分级。无复流是指 PCI 治疗中血管开通后造影显示 TIMI≤1 级,并排除残余狭窄、栓塞、痉挛、夹层、血栓和竞争血流等影响血流因素存在的情况。

#### 1.6 统计学分析

数据采用 SPSS 20.0 统计学软件处理。计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较用  $t$  检验。计数资料用率表示,采用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析血浆 BNP 与 hs-CRP 浓度预测 PCI 治疗后无复流发生的敏感性和特异性。指标间的相关性采用 Pearson 分析。检验水准设为  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 两组基线资料比较

两组年龄比较,差异无统计学意义 [(56.7±6.7)岁 vs. (59.6±6.5)岁,  $t=-1.602$ ,  $P=0.115$ ]。两组其他基线资料比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),详见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 [n(%)]

组别	n	男	吸烟	原发性高血压	高血脂	糖尿病
实验组	40	32(80.0)	32(80.0)	22(55.0)	36(90.0)	14(35.0)
对照组	80	62(77.5)	60(75.0)	46(57.5)	70(87.5)	24(30.0)
$\chi^2$ 值		0.098	0.373	0.068	0.162	0.308
P 值		0.475	0.356	0.473	0.471	0.362

#### 2.2 两组观察指标比较

实验组 PCI 治疗前血浆 BNP、hs-CRP 浓度高

于对照组, 差异具有统计学意义 ( $t=3.584, P=0.001; t=3.347, P=0.001$ ); 实验组 PCI 治疗后血浆 BNP、hs-CRP 浓度明显高于术前, 差异具有统计学意义 ( $t=-2.431, P=0.02; t=-3.228, P=0.002$ ); 对照组 PCI 治疗前、后血浆 BNP 浓度比较, 差异无统计学意义 ( $t=0.091, P=0.928; t=-1.842, P=0.067$ ); 详见表 2。

表 2 两组术治疗前、后血浆 BNP、hs-CRP 浓度的比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$ )

组别	n	BNP/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$		hs-CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	40	121.8±31.2*	153.0±48.1 <sup>1)</sup> *	3.06±0.74*	3.81±1.27 <sup>1)</sup> *
对照组	80	92.4±29.3	91.8±27.4	2.59±0.73	2.78±0.53

注: 与对照组比较, \* $P<0.05$ ; 与同组治疗前比较, <sup>1)</sup> $P<0.05$

### 2.3 受试者工作特征曲线分析结果

采用 ROC 曲线分析血浆 BNP、hs-CRP 浓度与 ACS 患者 PCI 治疗后无复流发生的相关性, ROC 曲线下的面积(AUC)值在 1.0 和 0.5 之间视为具有相关性, 在 ROC 曲线下的面积 $>0.5$ 的情况下, ROC 曲线下的面积越接近 1, 说明相关性越好。实验组血浆 BNP 曲线下面积为 0.699, hs-CRP 曲线下面积为 0.720, 表明血浆 BNP、hs-CRP 浓度与 ACS 患者 PCI 治疗后发生无复流具有良好的相关性, 见图 1、图 2。

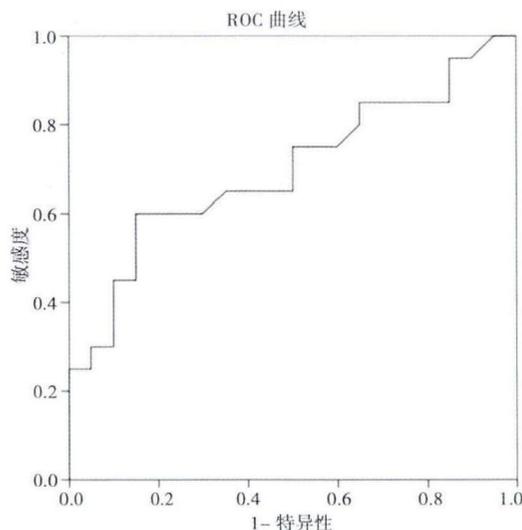


图 1 实验组 BNP 的 ROC 曲线图

### 2.4 Pearson 相关性分析结果

采用 Pearson 相关性分析发现血浆 BNP 和 hs-CRP 浓度之间存在高度正相关 ( $0.7 < r \leq 1, P < 0.05$ ), 见表 3。

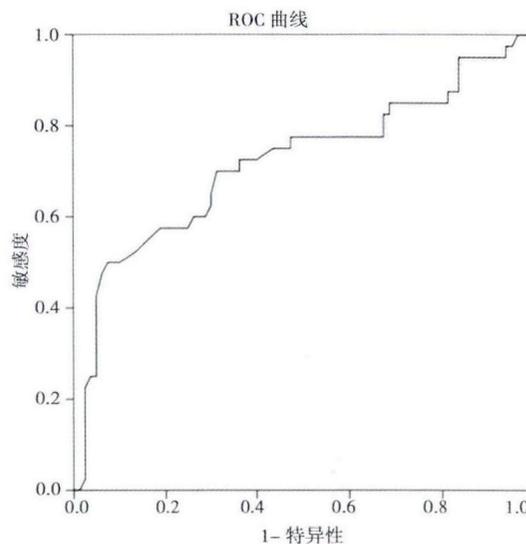


图 2 实验组 hs-CRP 的 ROC 曲线图

表 3 BNP 浓度和 hs-CRP 浓度之间的相关性分析结果

组别	n	治疗前		治疗后	
		r 值	P 值	r 值	P 值
实验组	40	0.751	0.009	0.806	0.001
对照组	80	0.738	0.001	0.730	0.035

## 3 讨论

PCI 治疗是目前治疗 ACS 的首选方法之一, 虽经有效的 PCI 治疗可早期开通罪犯血管, 但仍有一部分患者可表现为罪犯血管前向血流  $\leq$  TIMI 级, 称之为无复流现象。无复流不仅影响组织的有效灌注, 而且危及患者生命, 需要迅速对其做出诊断和相应的治疗, 否则, 其将严重影响 ACS 患者的预后及生活质量。而无复流的发生机制十分复杂, 目前国内、外学者多考虑与内皮缺血损伤及炎症反应、微血管栓塞、白细胞趋化、氧自由基、微血管痉挛等有关。

BNP 作为心血管方面研究较多的生物学指标, 其与冠状动脉发生无复流的相关性也受到了广泛重视。有研究表明, 在左心室功能正常的情况下, 组织缺氧本身也可以触发 BNP 释放。由此推测无复流时心肌细胞缺氧严重可能导致血浆 BNP 释放增加, 从而提出 BNP 是无复流的独立预测因子<sup>[3]</sup>。hs-CRP 是炎症和损伤的敏感标志物, 其浓度与冠状动脉粥样硬化形成和斑块的稳定性密切相关<sup>[4]</sup>。机体发生炎症时, 血液中 hs-CRP 释放增多, 炎症进程加快, 血管内膜发生损伤引起血管痉挛及脂质代谢紊乱, 加速动脉粥样硬化及继发血

(下转第 33 页)

时心电图缺血分级是 PPCI 治疗和直接血管成形术挽救缺血心肌的预测因子,因此,我们对Ⅲ级缺血患者应尽早、尽快采取有效再灌注措施,以改善患者的预后,减少心源性死亡的发生。

#### 参考文献:

- [1] BIRBAUM Y, CRIGER D A, WAGNER G S, et al. Prediction of the extent and severity of left ventricular dysfunction in anterior acute myocardial infarction by the admission electrocardiogram[J]. Am Heart J, 2001, 141(6): 915-924.
- [2] 韩永生,汪庆童,范西真,等.心电图缺血分级与急诊 PCI 术后心血管事件[J]. 临床心电学杂志, 2013, 22(3): 179-182.
- [3] 陈灏珠. 实用心脏病学[M]. 4 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 871-888.
- [4] 徐永庆,吴春健. 缺血性修饰蛋白和心型脂肪酸结合蛋白在急性心肌梗死早期诊断和严重程度评估中的应用[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(19): 3169-3171.
- [5] 马丹,周芝兰. 卡维地洛联合尼可地尔对冠心病缺血及左室舒张功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2012, 11(9): 655-657.
- [6] 郑少玲,李穗鸥,朱尚文,等. 缺血再灌注心脏自主神经

功能失衡与神经活性的相关分析及干预[J]. 现代医院, 2012, 12(2): 16-18.

- [7] 韩永生,褚俊,杨杨,等. 急性冠状动脉成形术后 ST 段回落与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心电图缺血分级之间的关系[J]. 安徽医学, 2012, 33(9): 1149-1152.
- [8] WEAYER J C, REES D, PRASAN A M, et al. Grade 3 ischemia on the admission electrocardiogram is associated with severe microvascular injury on cardiac magnetic resonance imaging after ST elevation myocardial infarction[J]. J Electrocardiol, 2011, 44(1): 49-57.
- [9] SEJERSTEN M, BIRNBAUM Y, RIPA R S, et al. Influences of electrocardiographic ischemia grade and symptom duration on outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis versus primary percutaneous coronary intervention (Results from the DANAMI-2 trial)[J]. Heart, 2006, 92(11): 1577-1582.
- [10] BIRNBAUM Y, GOODMAN S, BARR A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty versus thrombolysis in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and grade II and grade III myocardial ischemia on the enrollment electrocardiogram[J]. Am J Cardiol, 2001, 88(8): 842-847.

(收稿日期:2015-05-18)

(上接第 25 页)

栓形成,从而导致 ACS。心肌缺血后导致中性粒细胞、血小板黏附聚集,另外再灌注通过生成氧自由基、激活白细胞等途径引起心肌细胞膜破坏、线粒体肿胀、心肌电活动异常等导致血管腔堵塞表现为无复流,其中炎症因子的参与起到了重要作用。

Krishna 等<sup>[5]</sup>研究不存在心功能障碍的 ACS 患者,发现高血浆 BNP 浓度患者 PCI 治疗后出现 TIMI 1~2 级血流情况要多于低 BNP 浓度组,提示 BNP 浓度与冠状动脉血流灌注密切相关。本研究结果也发现,与对照组相比,PCI 治疗后实验组 BNP 浓度明显升高,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。本研究结果还表明实验组 hs-CRP 浓度明显高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。可能的机制是 ACS 期,hs-CRP 能激活经典的补体途径,释放炎症介质,促进炎症细胞的黏附聚集,同时启动外源性凝血途径,加速局部血栓的形成<sup>[6]</sup>。为了验证实验结果的临床参考价值,我们还采用 ROC 曲线分析了这一相关性,结果提示高血浆 BNP 和 hs-CRP 浓度能够较好地预测无复流的发生。另外,相关分析表明发生无复流患者的血浆 BNP 与 hs-CRP 浓度之间存在高度正相关。

综上所述,BNP、hs-CRP 浓度可以作为无复流现象的预测因素。以上结果提示,对高 BNP 和

hs-CRP 浓度的 ACS 患者,可以早期干预、减少无复流的发生。但本研究存在样本量偏小等问题,有待大样本、多中心临床观察的进一步证实。

#### 参考文献:

- [1] DE LEMOS J A, MORROW D A, BENTLEY J H, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute syndromes [J]. N Engl J Med, 2001, 345(14): 1014-1021.
- [2] ASERI Z A, HABIB S S, ALHOMIDA A S, et al. Relationship of hypersensitive C-reactive protein with cardiac biomarkers in patients presenting with acute coronary syndrome [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2014, 24(6): 387-391.
- [3] 杨佳,刘增长. 经皮冠状动脉介入治疗无复流现象研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(6): 780-784.
- [4] ABHASHI S A, KRYEZIU F U, NAZREKU F D. Increased carotid intima-media thickness associated with high hs-CRP levels is a predictor of unstable coronary artery disease [J]. Cardiovasc J Afr, 2013, 24(7): 270.
- [5] KRISHNA A, KAPOOR A, KUMAR S, et al. Elevated B-Type natriuretic peptide levels in patients undergoing coronary stenting [J]. J Invasive Cardiol, 2011, 23: 240-245.
- [6] ZHANG Y C, TANG Y, CHEN Y, et al. Oxidized low-density lipoprotein and C-reactive protein have combined utility for better predicting prognosis after acute coronary syndrome [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 68(2): 379-385.

(收稿日期:2015-06-17)