

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.18.009
文章编号: 1005-8982(2020)18-0041-05

rhBNP对急性前壁心肌梗死患者sST2、hs-cTnI、心功能的影响及其预后分析

张小新¹, 李华华¹, 陈善昌¹, 徐广马²

(1. 贺州市人民医院 心血管内科, 广西 贺州 542809; 2. 广西壮族自治区人民医院 心血管内科, 广西 南宁 530012)

摘要: **目的** 探讨重组人脑利钠肽(rhBNP)对急性前壁心肌梗死患者可溶性ST2蛋白(sST2)、超敏肌钙蛋白I(hs-cTnI)、心功能的影响及其预后情况。**方法** 选取2016年1月—2017年1月在贺州市人民医院住院治疗的急性前壁心肌梗死患者120例,按简单随机分组法分为对照组和rhBNP组,各60例。对照组给予标准药物治疗, rhBNP组在对照组基础上加用rhBNP。测定两组患者入院时、入院7d左室舒张末内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF);分析两组患者入院时,以及24和7d的sST2、脑钠肽(BNP)、hs-cTnI。对患者进行1年随访,记录患者主要心脏不良事件(MACE)的发生情况及发生时间,对两组患者的预后进行比较;应用Cox比例风险模型分析影响患者术后并发症发生的危险因素。**结果** sST2、BNP、hs-cTnI、LVEDD、LVEF在不同时间、不同组间及变化趋势上有差异($P < 0.05$),对照组sST2、BNP、hs-cTnI、LVEDD较高,LVEF较低($P < 0.05$)。rhBNP组MACE发生率均低于对照组($P < 0.05$),rhBNP组预后更好($P < 0.05$)。单因素分析和多因素分析结果显示,rhBNP[HR=0.799(95%CI:0.808,1.211)]、sST2[HR=1.651(95%CI:1.037,2.132)]、BNP[HR=1.235(95%CI:0.702,1.390)]、hs-cTnI[HR=1.331(95%CI:1.095,3.113)]是影响患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** rhBNP治疗急性前壁心肌梗死患者效果显著,且可降低患者MACE发生率,改善预后。

关键词: 急性前壁心肌梗死/前壁心肌梗塞;重组人脑利钠肽/利钠肽,脑;可溶性ST2蛋白/蛋白;超敏肌钙蛋白I/肌钙蛋白I;心功能;预后

中图分类号: R542.22

文献标识码: A

Effects of rhBNP on sST2, hs-cTnI, and cardiac function in patients with acute anterior myocardial infarction and prognostic analysis

Xiao-xin Zhang¹, Hua-hua Li¹, Shan-chang Chen¹, Guang-ma Xu²

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Hezhou people's Hospital, Hezhou, Guangxi 542809, China;

2. Department of Cardiovascular Medicine, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530012, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) on soluble ST2 protein (sST2), high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI), and cardiac function in patients with acute anterior myocardial infarction and its prognostic analysis. **Methods** Selected 120 patients with acute anterior myocardial infarction hospitalized in our hospital were randomly divided into control group ($n = 60$) and rhBNP group ($n = 60$) according to simple randomization method. The control group was given standard drug

收稿日期: 2020-03-26

[通信作者] 徐广马, E-mail: bbs99cn@163.com; Tel: 18978467121

therapy, while rhBNP group was additionally given rhBNP based on the standard treatment. The left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured at admission and 7 d after admission in the two groups. The serum levels of sST2, brain natriuretic peptide (BNP), and serum hs-cTnI were determined at the time of admission, 24 h after admission, and 7 d after admission. The patients were followed up for 1 year, and the time of major adverse cardiac events (MACE) was recorded. The prognosis of the two groups of patients was compared. Cox proportional hazards model was used to analyze the risk factors affecting postoperative complications. **Results** ① The sST2, BNP, hs-cTnI, LVEDD, and LVEF in the rhBNP group and the control group were different in distinct time periods ($P < 0.05$). ② The sST2, BNP, hs-cTnI, LVEDD, and LVEF were different between the rhBNP group and the control group ($P < 0.05$). Specifically, the rhBNP group had lower sST2, BNP, hs-cTnI and LVEDD but higher LVEF than the control group. ③ The changing trend of sST2, BNP, hs-cTnI, LVEDD, and LVEF between the rhBNP group and the control group was different ($P < 0.05$). Within 1 year of follow-up, the incidence of MACE in the rhBNP group was lower than that of the control group ($P < 0.05$), and the prognosis in the rhBNP group was better than that in the control group ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that rhBNP, sST2, BNP, and hs-cTnI all had significant differences ($P < 0.05$), and multivariate regression analysis showed that rhBNP [$\hat{H}R = 0.799$, (95% CI: 0.808, 1.211)], sST2 [$\hat{H}R = 1.651$, (95% CI: 1.037, 2.132)], BNP [$\hat{H}R = 1.235$, (95% CI: 0.702, 1.390)] and hs-cTnI [$\hat{H}R = 1.331$, (95% CI: 1.095, 3.113)] were all risk factors that affected the prognosis of patients ($P < 0.05$). **Conclusions** The rhBNP has a significant therapeutic effect on acute anterior myocardial infarction, and can reduce the incidence of MACE and improve the prognosis of patients.

Keywords: recombinant human brain natriuretic peptide; acute anterior myocardial infarction; soluble ST2 protein; high-sensitivity cardiac troponin I; heart function; prognosis

近年来,随着社会老龄化及生活方式的改变,急性心肌梗死的发病率逐年增加^[1],且病死率较高^[2],严重威胁人类的健康。急性前壁心肌梗死作为急性心肌梗死的重要组成部分,其患病率及死亡率亦逐年上升^[3]。因此,如何对急性前壁心肌梗死患者进行有效治疗并改善其预后和生活质量,一直是研究的热点。相关研究认为,补充外源性重组人脑利钠肽(rhBNP)有助于急性心肌梗死的治疗^[4-5]。但rhBNP对急性前壁心肌梗死患者可溶性ST2蛋白(sST2)、超敏肌钙蛋白I(hs-cTnI)、心功能及预后的影响如何,相关研究较少。本研究旨在通过探讨rhBNP对急性前壁心肌梗死患者sST2、hs-cTnI、心功能的影响及预后情况,为急性前壁心肌梗死患者的治疗和预后预测提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2016年1月—2017年1月贺州市人民医院收治的急性前壁心肌梗死患者120例,按简单随机分组法分为rhBNP组和对照组,各60例。诊断依据参考《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[6]。纳入标准:急性前壁心肌梗死,梗死部位包括前间壁、前侧壁和广泛前壁;梗死时间>12h;临床资料完整者。排除标准:机械并发症、心源性休克、恶性心律失常;

伴有严重感染、血液病、结缔组织疾病、肝肾功能损害、恶性肿瘤等;失随访者。本研究已通过医院伦理委员会审查,所有患者及家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者给予标准药物治疗,包括抗血小板聚集、抗凝,应用血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等。rhBNP组患者在对照组基础上加用rhBNP治疗。具体用法:将rhBNP(成都诺迪康生物制药有限公司)1.5 μ g/kg在90 s内匀速静脉注射冲击,然后以0.0075 μ g/(kg·min)的速度维持静脉注射3 h。

1.3 观察指标

患者入院时、入院7 d行心脏超声检查,测定左心室舒张期末内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)。应用酶联免疫吸附法测定患者入院时,以及24和7 d的血清sST2、脑钠肽(BNP)、hs-cTnI。

1.4 随访

两组患者术后随访1次/月,方式包括门诊复诊、电话访谈等,记录患者主要心脏不良事件(MACE)的发生情况及发生时间。记录的心血管事件包括:心血管原因死亡、经皮冠状动脉介入术、心绞痛、缺血性卒中等。随访时间为1~12个月,平均(6.1 \pm 4.3)个月。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log-rank χ^2 检验; 单因素及多因素分析采用 Cox 比例风险模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (以下简称冠心病)、高脂血症病史比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ($n=60$)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	吸烟史例 (%)	高血压例 (%)	糖尿病例 (%)	冠心病例 (%)	高脂血症例 (%)
对照组	51.80 \pm 9.91	37/23	25 (41.67)	35 (58.33)	26 (43.33)	33 (55.50)	39 (65.00)
rhBNP 组	50.39 \pm 9.71	33/27	21 (35.50)	38 (63.33)	30 (50.00)	31 (51.67)	37 (61.67)
t/χ^2 值	1.935	0.549	0.564	0.315	0.536	0.134	0.144
P 值	1.251	0.459	0.453	0.575	0.464	0.714	0.705

2.2 两组患者各时间点检测指标比较

rhBNP 组与对照组在入院时、入院后 24 h 和 7 d 的各项检测指标比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 sST2、BNP、hs-cTnI、LVEDD、LVEF 有差异 ($F=16.981$ 、 37.442 、 5.723 、 4.989 和 5.355 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.012 、 0.027 和 0.020)。②两组 sST2、BNP、hs-cTnI、LVEDD、LVEF 有差异 ($F=7.626$ 、 22.576 、 4.063 、 4.821 和 7.768 , $P=0.009$ 、 0.000 、 0.037 、 0.029 和 0.011), 对照组 sST2、BNP、hs-cTnI、LVEDD 较高, LVEF 较低。③rhBNP 组与对照组的 sST2、BNP、hs-cTnI、LVEDD、LVEF 变化趋势有差异 ($F=21.971$ 、 56.254 、 7.095 、 8.122 和 8.493 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.013 、 0.009 和 0.000)。见表 2 ~ 6。

表 2 两组患者各时间点 sST2 比较

($n=60$, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	入院时	入院后 24 h	入院后 7 d
对照组	133.38 \pm 37.51	105.79 \pm 36.60 ^①	69.15 \pm 19.58 ^①
rhBNP 组	135.31 \pm 39.17	81.60 \pm 33.51 ^{①②}	35.71 \pm 15.09 ^{①②}

注: ①与入院时比较, $P < 0.05$; ②与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者各时间点 BNP 比较

($n=60$, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	入院时	入院后 24 h	入院后 7 d
对照组	806.35 \pm 111.59	639.51 \pm 101.18 ^①	470.51 \pm 99.15 ^①
rhBNP 组	815.16 \pm 119.70	563.75 \pm 108.53 ^{①②}	381.30 \pm 91.77 ^{①②}

注: ①与入院时比较, $P < 0.05$; ②与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者各时间点 hs-cTnI 比较

($n=60$, $\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	入院时	入院后 24 h	入院后 7 d
对照组	1.83 \pm 0.75	1.60 \pm 0.62 ^①	1.35 \pm 0.60 ^①
rhBNP 组	1.80 \pm 0.77	1.51 \pm 0.63 ^{①②}	1.15 \pm 0.61 ^{①②}

注: ①与入院时比较, $P < 0.05$; ②与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者各时间点 LVEDD 比较

($n=60$, mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	入院时	入院后 24 h	入院后 7 d
对照组	43.51 \pm 6.36	41.28 \pm 5.83 ^①	39.75 \pm 5.79 ^①
rhBNP 组	43.13 \pm 6.93	40.56 \pm 6.27 ^{①②}	36.31 \pm 5.90 ^{①②}

注: ①与入院时比较, $P < 0.05$; ②与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 6 两组患者各时间点 LVEF 比较

($n=60$, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	入院时	入院后 24 h	入院后 7 d
对照组	43.33 \pm 5.19	46.47 \pm 5.60 ^①	52.15 \pm 6.21 ^①
rhBNP 组	43.70 \pm 5.61	50.09 \pm 5.35 ^{①②}	57.91 \pm 6.77 ^{①②}

注: ①与入院时比较, $P < 0.05$; ②与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者 MACE 发生率比较

两组患者出院后 1、6 和 12 个月的 MACE 发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), rhBNP 组低于对照组。见表 7。

2.4 两组患者预后比较

随访 1 年内, 记录患者发生 MACE 的时间, 通过

表 7 两组患者 MACE 发生率比较 [n=60, 例 (%)]

组别	1 个月	6 个月	12 个月
对照组	12 (20.00)	28 (46.67)	35 (58.33)
rhBNP 组	4 (6.67)	16 (26.67)	23 (38.33)
χ^2 值	4.615	5.167	4.805
P 值	0.032	0.023	0.028

Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=18.526, P=0.000$), rhBNP 组患者预后更好。见图 1。

2.5 影响患者预后的相关因素分析

单因素分析结果显示, rhBNP、sST2、BNP、hs-cTnI 是影响患者预后的危险因素 ($P < 0.05$) (见表 8)。将单因素分析结果中差异有统计学意义的变量纳入一般多因素 Cox 比例风险模型。结果显

示, rhBNP [$\hat{HR}=0.799$ (95% CI: 0.808, 1.211)]、sST2 [$\hat{HR}=1.651$ (95% CI: 1.037, 2.132)]、BNP [$\hat{HR}=1.235$ (95% CI: 0.702, 1.390)] 和 hs-cTnI [$\hat{HR}=1.331$ (95% CI: 1.095, 3.113)] 是影响患者预后的独立危险因素 (见表 9)。

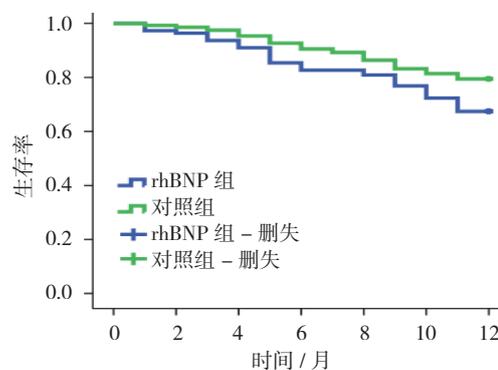


图 1 两组患者预后的生存曲线

表 8 影响患者预后的单因素分析参数

变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{HR}	95% CI	
						下限	上限
rhBNP	0.619	0.371	6.109	0.016	0.635	0.751	1.307
sST2	0.578	0.305	5.176	0.023	1.783	1.083	2.933
BNP	0.090	0.234	5.692	0.030	1.094	0.691	1.511
hs-cTnI	1.135	0.313	5.575	0.017	2.121	1.150	3.369
LVEDD	0.544	0.551	0.977	0.323	1.723	0.586	5.069
LVEF	0.089	0.320	0.078	0.781	1.093	0.584	2.045

表 9 影响患者预后的多因素分析参数

变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{HR}	95% CI	
						下限	上限
rhBNP	1.253	0.361	5.509	0.011	0.799	0.808	1.211
sST2	1.537	0.254	5.118	0.027	1.651	1.037	2.132
BNP	1.158	0.379	4.149	0.031	1.235	0.702	1.390
hs-cTnI	1.121	0.371	5.667	0.010	1.331	1.095	3.113

3 讨论

rhBNP 是利用基因重组技术人工合成的, 其模拟内源性 BNP 与特异性的利钠肽受体相结合, 引起细胞内环单磷酸鸟苷 (cGMP) 浓度升高和平滑肌细胞舒张^[7-8]。作为第二信使, cGMP 能扩张动脉和静脉, 迅速降低全身动脉压、右房压和肺毛细血管楔压, 从而降低心脏的前后负荷, 有助于急性心肌梗死的治疗^[9-10]。

本研究结果显示, 不同时间点的 LVEDD、LVEF 有差异, rhBNP 组 LVEDD 较低, LVEF 较高; rhBNP 组与对照组的 LVEDD、LVEF 变化趋势有差异。结果提示对急性前壁心肌梗死患者应用标准药物治疗后, 心功能较前明显改善, 标准治疗方案有显著疗效, 这与 BONIN 等^[11]的研究结果一致。LVEDD 是反映心脏疾病严重程度的指标, 与心室重构密切相关^[12]。LVEF

与心肌的收缩能力有关, 心肌收缩能力越强, 则每搏输出量越多, 射血分数也越大^[13]。应用 rhBNP 的患者 LVEDD 和 LVEF 改变更为明显, 提示 rhBNP 有助于急性前壁心肌梗死患者心功能的恢复, 可促进标准治疗方案对心肌功能的改善, XU 等^[14]的研究同样证实上述观点。

ST2 蛋白是一种白介素受体, 参与多种炎症反应过程。近期研究发现, ST2 蛋白在心脏组织受损时可释放入血, 其血清水平反映心肌受损的严重程度^[15]。BNP 作为评价心肌功能的定量标志物, 不仅可反映心肌功能及受损程度, 而且是评价预后的指标。hs-cTnI 和原肌球蛋白一起通过调节钙离子对横纹肌动蛋白 ATP 酶的活性, 调节肌动蛋白与肌球蛋白的相互作用, 当心肌损伤后, hs-cTnI 释放到血液中, 其水平变化代表心肌受损的程度。本研究发现, 不同时间点的 sST2、BNP、hs-cTnI 有差异, rhBNP 组 sST2、BNP、hs-cTnI 较低; rhBNP 组与对照组的 sST2、BNP、hs-cTnI 变化趋势有差异。结果进一步证实, rhBNP 对急性前壁心肌梗死患者心功能的恢复起积极作用, 可促进标准治疗方案对心肌功能的改善。

随访 1 年后发现, 应用 rhBNP 治疗的患者在出院后 1、6 和 12 个月的 MACE 发生率均低于未使用 rhBNP 的患者, 提示应用 rhBNP 可降低患者 MACE 发生率。生存曲线分析结果表明, 应用 rhBNP 治疗患者较未使用 rhBNP 患者预后更好。MIAO 等^[16]的研究同样证实, 应用 rhBNP 治疗可改善急性心肌梗死患者的预后。多因素分析结果表明, rhBNP、sST2、BNP、hs-cTnI 是影响患者预后的独立危险因素。

综上所述, rhBNP 治疗急性前壁心肌梗死患者效果显著, 且可降低患者 MACE 发生率, 改善预后。

参 考 文 献:

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1-8.
- [2] DODSON J A, HAJDUK A M, MURPHY T E, et al. Thirty-day readmission risk model for older adults hospitalized with acute myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2019, 12(5): e005320.
- [3] HAGDRUP C, ULRIKSEN P S, MADSEN P L. Acute anterior myocardial infarction seen on conventional iodine-contrast CT[J]. *Radiol Case Rep*, 2017, 12(3): 635-637.
- [4] HE X M, CHEN L, LUO J B, et al. Effects of rhBNP after PCI on non-invasive hemodynamic in acute myocardial infarction patients with left heart failure[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(8): 791-795.
- [5] ZHANG Y, GAO F, ZHANG X Y, et al. Value of human brain natriuretic peptide in treatment of acute anterior myocardial infarction evaluated via three-dimensional speckle tracking imaging[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 5699-5709.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 380-393.
- [7] PAN Y S, LU Z G, HANG J Y, et al. Effects of low-dose recombinant human brain natriuretic peptide on anterior myocardial infarction complicated by cardiogenic shock[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2017, 32(2): 96-103.
- [8] SUN C Y, ZHI J X, BAI X P, et al. Comparison of the efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide with saline hydration in preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography with or without concomitant percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 14166-14172.
- [9] FRANCIS S H, BUSCH J L, CORBIN J D, et al. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action[J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(3): 525-563.
- [10] FRANKENREITER S, BEDNARCZYK P, KNISS A, et al. cGMP-elevating compounds and ischemic conditioning provide cardioprotection against ischemia and reperfusion injury via cardiomyocyte-specific BK channels[J]. *Circulation*, 2017, 136(24): 2337-2355.
- [11] BONIN M, MEWTON N, ROUBILLE F, et al. Effect and safety of morphine use in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(4): e006833.
- [12] KUKUCKA M, STEPANENKO A, POTAPOV E, et al. Right-to-left ventricular end-diastolic diameter ratio and prediction of right ventricular failure with continuous-flow left ventricular assist devices[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(1): 64-69.
- [13] HOUSE C M, NGUYEN D, THOMAS A J, et al. Normalization of left ventricular ejection fraction and incidence of appropriate antitachycardia therapy in patients with implantable cardioverter defibrillator for primary prevention of sudden death[J]. *J Card Fail*, 2016, 22(2): 125-132.
- [14] XU H, WANG B S, MENG Q M, et al. Effectiveness and safety of recombinant human brain natriuretic peptide in the treatment of acute myocardial infarction in elderly in combination with cardiac failure[J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(3): 540-544.
- [15] LAX A, SANCHEZ-MAS J, ASENSIO-LOPEZ M C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and interleukin-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(1): 50-58.
- [16] MIAO Z L, HOU A J, ZANG H Y, et al. Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on the prognosis of patients with acute anterior myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a prospective, multi-center, randomized clinical trial[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(1): 54-63.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 张小新, 李华华, 陈善昌, 等. rhBNP 对急性前壁心肌梗死患者 sST2、hs-cTnI、心功能的影响及其预后分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(18): 41-45.