

BNP、CRP 与急性心肌梗死并发恶性室性心律失常的相关分析

金彦彦¹ 张新勇¹ 艾辉¹ 阙斌¹ 王春梅¹ 聂绍平¹

【摘要】 目的:探讨急性心肌梗死(AMI)患者合并恶性室性心律失常的危险因素。**方法:**回顾性分析我院接受急诊冠状动脉介入(PCI)的ST段抬高心肌梗死患者322例。分为恶性室性心律失常组(A组)68例和无恶性室性心律失常组(B组)254例。通过观察比较患者的一般临床情况,进行心脏超声检查,检测生化指标、C反应蛋白(CRP)及血浆脑钠肽(BNP)。并将可能的相关因素进行Logist多因素回归分析。**结果:**两组患者在年龄、性别构成、高血压、陈旧性心肌梗死、既往血运重建病史、基础心率、血压等方面具有可比性。但A组患者的空腹血糖、CRP及BNP水平明显高于B组患者[空腹血糖(8.83±4.81)mmol/L:(6.02±2.25)mmol/L, $P=0.012$;CRP(18.24±12.19)mg/L:(11.06±10.06)mg/L, $P=0.016$;BNP(446.04±146.37)pg/L:(315.01±121.11)pg/L, $P=0.009$]。Logist多因素回归分析示:BNP、CRP的升高是AMI患者合并恶性室性心律失常的独立危险因素(BNP:OR=1.416,95%CI:0.921~3.012, $P=0.021$;CRP:OR=1.367,95%CI:1.040~4.312, $P=0.015$)。**结论:**AMI患者BNP、CRP水平的升高可能预示发生恶性室性心律失常风险的增加。

【关键词】 急性心肌梗死;恶性室性心律失常;C反应蛋白;脑钠肽

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.11.016

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A

Brain natriuretic peptid, C-reactive protein and acute myocardial infraction with ventricular tachyarrhythmias

JINYanyan ZHANG Xinyong AI Hui QUE Bin WANG Chunmei NIE Shaoping

(Department of Emergency, Beijing Anzhen Hospital of the Captital Medical University, Beijing, 100029, China)

Corresponding author: JIN Yanyan, E-mail: syh2003@sohu.com

Abstract Objective: To explore the risk factors in patients with acute myocardial infarction complicated with malignant ventricular arrhythmia. **Method:** The study was a retrospective analysis of 322 STEMI patients received primary percutaneous coronary intervention(PPCI) in our hospital from 2010 June to 2012 December. According to malignant ventricular arrhythmia, all patients were divided into: malignant ventricular arrhythmia group (A group), 68 cases; non malignant ventricular arrhythmia group (B group), 254 cases. We observed and compared the two groups patients in general clinical conditions, cardiac ultrasound examination, biochemical indicator detection, C reactive protein (CPR) and plasma brain natriuretic peptide(BNP). Logistic multi-factors regression analysis was performed. **Result:** There were no significant difference between A group with B group in aspects: age,

¹首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心(北京,100029)
通信作者:金彦彦, E-mail: syh2003@sohu.com

可以缩短华法林达标的时间,指导临床华法林初始抗凝剂量,对指导阵发性房颤患者初始抗凝阶段个体化应用华法林有一定的临床意义。

参考文献

- [1] WANG L, MCLEOD H L, WEINSHILBOUM R M. Genomics and drug response[J]. N Engl J Med, 2011, 364:1144-1153.
- [2] 黄盛文, 向道康, 陈保林, 等. VKORC11173C>T 基因多态性与华法林稳定剂量关系的研究[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(7):535-538.
- [3] WADELIUS M, CHEN L Y, LINDH J D, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting[J]. Blood, 2009, 113:784-792.

- [4] SANDERSON S, EMERY J, HIGGINS J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGENet systematic review and meta-analysis[J]. Genet Med, 2005, 7:97-104.
- [5] SCHWARZ U I, RITCHIE M D, BRADFORD Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation[J]. N Engl J Med, 2008, 358:999-1008.
- [6] 姜莹, 谢爽, 刘红, 等. CYP2C9 基因多态性对中国心脏机械瓣置换患者华法林初始抗凝效果的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(1):3-6.

(收稿日期:2014-03-17)

sex, hypertension, old myocardial infarction, previous revascularization, heart rate, blood pressure, et al. There were significant differences in aspects: fasting plasma glucose (8.83 ± 4.81) vs (6.02 ± 2.25) mmol/L, $P=0.012$; CRP (18.24 ± 12.19) vs (11.06 ± 10.06) mg/L, $P=0.016$; BNP (446.04 ± 146.37) vs (315.01 ± 121.11) pg/L, $P=0.009$). The logistic regression analysis demonstrated: BNP ($OR\ 1.416, 95\% CI\ 0.921-3.012, P=0.021$) and CRP ($OR\ 1.367, 95\% CI\ 1.040-4.312, P=0.015$) were independent risk factors of acute myocardial infarction patients with ventricular tachyarrhythmias. **Conclusion:** BNP and CRP are independent risk factors of acute myocardial infarction patients with malignant ventricular tachyarrhythmias. It may indicate malignant ventricular arrhythmia incidence increase that the level of CRP and BNP elevated in patients with acute myocardial infarction.

Key words acute myocardial infarction; malignant ventricular arrhythmia; C reactive protein; brain natriuretic peptide

急性心肌梗死(AMI)是心血管疾病中的危重急症,研究表明 AMI 患者死亡的首要原因为室性心动过速(室速)、心室颤动(室颤)的发生。2007 年 5 月心律协会(Heart Rhythm Society)年会上公布的关于急性冠状动脉(冠脉)事件的全球注册研究(GRACE)^[1]表明,STEMI 伴恶性室性心律失常(VA)的住院死亡风险为不伴 VA 的 3.9 倍,非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)伴 VA 的住院死亡风险为不伴 VA 的 9.6 倍。本研究在于探索 AMI 患者发生 VA 相关的危险因素,有利于在入院时筛选出具 VA 高发倾向的患者,从而降低 AMI 患者的住院死亡率。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析我院抢救中心 2010-06-2011-01 接受急诊 PCI 的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者 322 例。STEMI 诊断标准:①胸痛持续时间超过 30 min;②心电图相邻导联 ST 段抬高 ≥ 0.1 mV;③心肌肌钙蛋白 I(cTnI)阳性(具备两条即可)。恶性 VA 定义:恶性 VA 指伴有血流动力学紊乱的反复发作的持续性室速、心室扑动与室颤,常导致心脏性猝死(SCD)。

排除标准:既往存在特发性 VA、甲状腺功能亢进、感染性疾病、肝功能不全、肿瘤的患者。

按照住院期间是否发生恶性 VA 分为:恶性 VA 组(A 组)68 例、无恶性 VA 组(B 组)254 例。

1.2 方法

在 PCI 前完善 18 导联心电图检查,采集血样分别检测白细胞(WBC)、血小板(PLAT)、血红蛋白(HBG)、D 二聚体(D-Dimer)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、总胆固醇(TC)、C 反应蛋白(CRP)、血浆脑钠肽(BNP)、血清肌酐(Cr)、随机血糖(Glu)。接受 PCI 前完成超声心动图检查,2D 法测量左室射血分数(LVEF)。

1.3 介入治疗

AMI 准备行急诊 PCI 患者入院采血后予氯吡

格雷 300 mg、阿司匹林 300 mg 嚼服,之后每日口服氯吡格雷 75 mg、阿司匹林 100 mg。右桡动脉 Allen's 实验阳性患者采取右桡动脉入路,右桡动脉 Allen's 实验阴性患者采取右股动脉入路。造影采用日本泰尔茂公司的 5F OUTLOOK 多功能造影管,治疗采用美国美敦力公司的 6F JLJR 指引导管。依造影结果给予 DIVER CE 血栓抽吸导管抽吸、适合的球囊预扩张并选择合适直径的支架,进行支架置入术。

1.4 统计学处理

计量资料采用方差分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。将可能的危险因素采用 Logistic 回归分析。运用 SPSS13.0 软件进行统计分析。

2 结果

两组患者在年龄、性别构成、高血压、陈旧心肌梗死、既往血运重建病史、基础心率、血压等方面具有可比性。两组患者梗死相关冠脉均以前降支病变为主,心律失常组患者以左主干、前降支病变为梗死相关冠脉比例更高,但无统计学差异。由表 1 可见,A 组患者炎症反应更强烈,CRP 水平显著高于 B 组患者;A 组患者空腹血糖及 BNP 水平明显高于 B 组患者。将空腹血糖、CRP、BNP 及 LVEF 等可能的危险因素代入 Logistic 回归分析(表 2),发现 BNP、CRP 水平的升高是 AMI 患者合并恶性 VA 的独立危险因素(BNP: $OR=1.416, 95\% CI: 0.921 \sim 3.012, P=0.021$; CRP: $OR=1.367, 95\% CI: 1.040 \sim 4.312, P=0.015$)。

3 讨论

近几年研究表明,AMI 的发生与炎症相关,而 CRP 作为一种急性时相炎症反应蛋白,其在 AMI 中的作用越来越受重视。本研究发现,CRP 水平与 AMI 并发恶性心律失常事件密切相关,CRP 水平越高发生恶性心律失常事件的可能性越大($OR: 1.367, 95\% CI: 1.040 \sim 4.312$)。国外亦有研究^[2]认为心肌梗死后 CRP 水平明显升高,其高峰浓度与心肌梗死后室速、室颤的发生密切相关。目前

表1 两组一般临床资料比较

Table 1 General data		$\bar{x} \pm s$	
项目	A组(68例)	B组(254例)	P值
年龄/岁	55.22±11.84	59.11±12.53	0.177
女性/例(%)	15(22.1)	63(24.8)	0.639
糖尿病/例(%)	25(36.8)	85(33.5)	0.610
心绞痛/例(%)	20(29.4)	81(31.9)	0.696
高血压/例(%)	41(60.3)	160(63.0)	0.683
陈旧心肌梗死/例(%)	5(7.4)	14(5.5)	0.567
既往血运重建史/例(%)	5(6.6)	13(5.1)	0.476
吸烟/例(%)	37(54.4)	157(61.8)	0.268
梗死相关冠脉/例(%)			
左主干	2(2.9)	1(0.4)	0.052
左前降支	34(50.0)	94(37.0)	0.052
左回旋支	11(16.2)	56(22.0)	0.289
右冠脉	21(30.9)	103(40.6)	0.146
BMI	25.21±2.77	25.72±3.13	0.441
SBP/mmHg	125.08±19.45	124.68±20.34	0.201
DBP/mmHg	78.24±11.35	77.56±12.62	0.432
心率/(次·min ⁻¹)	81.25±14.86	78.96±12.52	0.086
LVEF/%	49.34±13.33	49.43±8.23	0.717
LVDD/mm	49.89±9.14	50.57±7.89	0.694
LVSD/mm	35.46±9.54	35.94±7.04	0.809
Cr/(μmol·L ⁻¹)	95.14±20.03	80.42±20.24	0.201
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.73±0.74	1.71±1.54	0.814
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.59±1.24	4.76±1.11	0.304
LDL/(mmol·L ⁻¹)	2.87±0.94	3.02±0.86	0.614
HDL/(mmol·L ⁻¹)	1.64±0.89	1.35±0.36	0.375
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	136.24±17.47	134.82±14.86	0.445
WBC/(g·L ⁻¹)	13.34±5.24	12.59±5.22	0.424
PLAT/(g·L ⁻¹)	267.71±69.12	235.24±89.17	0.332
CRP/(mg·L ⁻¹)	18.24±12.19	11.06±10.06	0.016
K ⁺ /(mmol·L ⁻¹)	4.03±0.84	4.00±1.02	0.828
BNP/(pg·L ⁻¹)	446.04±146.37	315.01±121.11	0.009
空腹血糖 mmol/L	8.83±4.81	6.02±2.25	0.012
TnI/(mmol·L ⁻¹)	27.63±10.03	24.96±10.14	0.328

表2 AMI患者伴发恶性室性心律失常危险因素 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic analysis			
	OR	95%CI	P值
CRP	1.367	1.040~4.312	0.015
BNP	1.416	0.921~3.012	0.021
LVEF	1.137	0.981~2.511	0.169
Glu	1.326	1.111~2.351	0.091

CRP水平增高导致AMI并发恶性心律失常的机制尚不明确,可能与以下几点相关:①研究^[3-4]表明CRP水平与AMI范围密切相关,梗死范围越大,CRP浓度越高。CRP作为补体激动剂,可激活补体经典途径,当补体激活后可加重心肌再灌注损伤,扩大心肌梗死面积。在AMI患者中,CRP水平

增高预示心肌梗死面积扩大、心肌损伤加重,这可能与并发恶性心律失常相关。②CRP引起钙超载,在心肌缺血或梗死的情况下,溶血卵磷脂合成增多而分解减少使其在损伤心肌细胞和细胞间隙中堆积。CRP特别是在Ca²⁺存在的条件下,能与之结合,影响膜的功能,抑制肌浆网钠钙离子交换,引起钙离子超载^[5]。细胞内钙增加,通过钠钙交换体形成一过性的内向离子流,此为暂时性的内向电流在心肌细胞动作电位后形成短暂的后除极,有人称为动作电位的“第二平台”。当后除极达到阈电位水平引起新的动作电位从而诱发心律失常^[6]。③CRP可能通过其抑制超氧化物歧化酶的作用,使机体对氧自由基的清除减少,加重脂质过氧化,从而导致氧自由基的过度增多。而氧自由基的过度增多是引起再灌注性心律失常的重要因素。MADIT II^[7]和AVID^[8]临床研究认为,他汀类药物可能通过其抗炎和抗氧化作用,从而降低室性心律失常事件发生。

BNP是一种心脏分泌的循环激素,主要由左心室心肌细胞分泌,在血容量增加和心室压力负荷增加的情况下,反应性地从心室分泌。AMI时,BNP的分泌在梗死区和非梗死区均增加,这是由于坏死区和(或)梗死心肌局部张力或伸展力的增加,以及继发的收缩功能不全刺激了左心室,从而使BNP释放增加。其增加的程度与梗死的面积呈正相关,与心肌梗死后左心室收缩功能下降呈正相关。有研究^[9]认为BNP不仅与年龄、LVEF相关,还与左心室射血前时间相关。左心室射血前时间为心室内心肌不同步收缩的评价指标,心室内心肌不同步收缩为BNP浓度增高的另一独立因素。心肌梗死面积扩大,左心室收缩功能下降,心室内心肌不同步收缩导致AMI后BNP增加,预示着AMI并发恶性心律失常事件发生率增加。Blangy等^[10]报道BNP与室速的发生有明显的相关性,在心肌梗死后的患者中,升高的BNP预示室速有着很高的发生率。本研究亦发现,BNP水平升高可能预示AMI并发恶性心律失常事件发生率增加。

近期国外一项大规模研究^[11]认为,AMI发病时血糖10.0 mmol/L患者发生恶性室性心律失常事件风险是血糖6.7 mmol/L患者的两倍。Marfella等^[12]发现,将健康者血糖快速提高至15.0 mmol/L并维持2 h,即可导致QT间期明显延长。对于AMI患者来说,高血糖可加重缺血再灌注早期心肌细胞内钙超载,干扰线粒体氧化磷酸化过程,导致ATP生成障碍,QT间期延长^[13]。QT间期延长与恶性心律失常、心源性猝死的发生密切相关。在缺血及高血糖双重作用下,心肌细胞更容易处于电不稳定状态,更易发生恶性心律失常。本研究亦发现,室性心律失常组患者入院时血

糖水平显著高于非室性心律失常组患者,提示在AMI患者中同时存在高血糖状态的患者更容易出现恶性心律失常事件。但在Logistic回归分析中并未发现入院血糖水平是AMI并发恶性心律失常的独立危险因素。这一结果可能与本研究样本量少相关,需进一步扩大样本量进行深入研究。

左主干病变是冠心病的严重类型,在冠脉造影检查中占4%~6%。日本一项^[14]登记结果表明,2 211例患者行急诊介入治疗,其中25例(1.11%)急诊干预左主干。由于左主干支配整个左心系统,一旦闭塞,常导致大面积心肌梗死、严重的心肌缺血并发症,如恶性心律失常、心源性休克、甚至死亡。在本研究中,恶性心律失常组患者中2例左主干病变,非恶性心律失常组1例左主干病变(2.9%:0.4%, $P=0.052$)。但Logistic回归分析并未发现左主干病变是AMI并发恶性心律失常的独立危险因素。由于左主干急性闭塞,发病凶险猝死率高,大部分患者可能没有机会到达医院接受急诊冠脉造影确诊,故此类患者的真正比例难以确定。

综上所述,本研究初步发现,CRP、BNP水平与AMI患者并发恶性室性心律失常事件密切相关,CRP及BNP水平升高可能预示着AMI患者发生恶性室性心律失常事件发生率增加。但本研究仅观察了住院期间的患者,且存在样本量较少等局限性。

参考文献

- [1] FOX K A, ANDERSON F A JR, DABBOUS O H, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)[J]. *Heart*, 2007, 93: 177—182.
- [2] KANEKO H, ANZAI T, NAITO K, et al. Role of ischemic preconditioning and inflammatory response in the development of malignant ventricular arrhythmias after reperfused ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Card Fail*, 2009, 15: 775—781.
- [3] 陈俊华,张淳,于娜. C1酯酶抑制剂对大鼠急性心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(9): 831—834.
- [4] PEPYS M B, HIRSCHFELD G M, TENNENT G A, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2006, 440: 1217—1221.
- [5] CHUNG M K, MARTIN D O, SPRECHER D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2001, 104: 2886—2891.
- [6] 朱妙章,袁文俊,吴博威,等. 心血管生理学及临床[M]. 北京:高等教育出版社,2004:293—301.
- [7] VYAS A K, GUO H, MOSS A J, et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the MAD-IT II trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 769—773.
- [8] MITCHELL L B, POWELL J L, GILLIS A M, et al. Are lipid-lowering drugs also anti-arrhythmic drugs[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 81—87.
- [9] ABREU C D, NUNES MDO C, BARBOSA M M, et al. Ventricular dyssynchrony and increased BNP levels in right ventricular apical pacing[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2011, 97: 156—162.
- [10] BLANGY H, SADOUL N, DOUSSET B, et al. Serum BNP, hs-C-reactive protein, procollagen to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction[J]. *Europace*, 2007, 9: 724—729.
- [11] SANJUAN R, BLASCO M L, MARTINEZ-MAICAS H, et al. Acute myocardial infarction: high risk ventricular tachyarrhythmias and admission glucose level in patients with and without diabetes mellitus[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2011, 7: 126—134.
- [12] MARFELLA R, NAPPO F, DE ANGELIS L, et al. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man[J]. *Diabetologia*, 2000, 43: 571—575.
- [13] KERSTEN J R, SCHMELING T J, ORTH K G, et al. Acute hyperglycemic abolishes ischemic preconditioning in vivo[J]. *Am J Physiol*, 1998, 275: H7212—H7215.
- [14] SHIHARA M, TSUTSUI H, TSUCHIHASHI M, et al. In hospital and one year outcomes for patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90: 932—936.

(收稿日期:2014-02-15)