基础研究 文章编号:0253-3626(2010)04-0538-04

B 型利钠肽联合 TIMI 危险积分对 STEMI 患者远期死亡风险预警价值的研究

赵 睿[1],杨 蕊[1],杜建霖[2],邓松柏[2],王喜春[2],夏 爽[2],佘 强[2]
(1. 重庆市第九人民医院 ICU,重庆 400700;2. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科,重庆 400010)

【摘 要】目的:评价 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide,BNP)联合心肌梗塞溶栓(Thrombolysis in myocardial infarction,TIMI)危险积分对急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction,STEMI)患者远期死亡率预警价值。方法:345 例 STEMI 患者在首发胸痛 24 h 内采血测定血浆 BNP 水平,并进行 TIMI 风险积分评定。对纳入病例进行长期随访,随访终点为全因性死亡,包括心血管病死亡和非心血管病死亡。结果:平均随访(314 ± 208) d,死亡率为(69 人)20.0%。远期死亡率与高 TIMI 积分密切相关(P<0.001)。血浆 BNP 水平升高与远期死亡率增加相关(中位数[全距] ng/L,存活者 447.5[8 ~ 2 854]vs 死亡者 986.0[31 ~ 4 986],P<0.001)。多因素 Cox 分析表明,发病 24 h 内血浆 BNP 水平升高和 TIMI 危险积分均为预测远期死亡风险升高的独立可靠指标(BNP,2.608[95%CI,1.840 ~ 3.696], P <0.001;TIMI 危险积分,1.227[95%CI,1.138 ~ 1.323],P <0.001)。Kapian-Meier 生存曲线分析结果为 BNP 低于中位数者较高于中位数者远期预后明显较佳 (P<0.001)。远期生存曲线下面积(Area undera curve,AUC) BNP 为 0.797 (P <0.001),而 TIMI 危险积分 0.780 (P <0.001),TIMI 积分联合 BNP 可以提高预测死亡率的价值(AUC,0.853,P<0.001)。结论:发病 24 h 内测定 BNP 水平和 TIMI 危险积分评定能可靠的预测 STEMI 患者远期死亡风险,BNP 水平与 TIMI 危险积分两者联合能提高其预测远期死亡风险的价值。

【关键词】B 型利钠肽;TIMI 危险积分;ST 段抬高心肌梗死;远期死亡率;危险分层
【中国图书分类法分类号】R541.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-12-18

A study on the value of B-type natriuretic peptide combines the TIMI risk score in predicting late mortality in patients with ST-segment elevation myocardial Infarction

ZHAO Rui, et al
(*Department of ICU, the Ninth People's Hospital of Chongqing*)

【Abstract】*Objective*: Assessment of the value of B-type natriuretic peptide levels combines TIMI risk scores in predicting late mortality in patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI). *Methods*: 345 patients with STEMI were studied. Blood was drawn and the plasma concentration of BNP was determined within 24 hours after the onset of chest pain and the patients' TIMI risk score was measured. The all-cause mortality, including cardiac and non-cardiac deaths during Long-term follow-up, was recorded. *Results*: Mortality was 20.0%(n=69) during a follow-up of 314 ± 208 days .The late mortality was related to higher TIMI risk scores (P<0.001). Higher BNP levels were also related to increased late mortality (median (range) ng/L, survivors 447.5 (8 ~ 2 854)vs dead 986.0 (31 ~ 4 986), P<0.001). In a multivariate Cox proportional hazards model, independent predictors of late mortality were BNP levels in the first 24 hours (BNP, 2.608 (95%CI, 1.840 ~ 3.696)>; P<0.001)and TIMI risk scores (1.227 (95%CI, 1.138 ~ 1.323), P <0.001).The Kaplan- Meier survival curve showed a significantly better clinical outcome in patients with BNP below the median than in those with BNP above the median (P<0.001). BNP yielded an area under the curve (AUC) of 0.797 (P <0.001), for TIMI risk score the AUC was 0.780(P <0.001), for the AUC of combination of TIMI score and BNP was 0.853 (P <0.001). *Conclusion*: In the first 24 hours following an STEMI, BNP and TIMI risk score can predict late mortality reliably. The combination of TIMI score and BNP can improve risk prediction for mortality.

【Key words】B-type natriuretic peptide; TIMI risk score; ST-segment elevation myocardial infarction; Late mortality; Risk stratification

急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome,ACS)进行早期危险分层对判断其预后非常重要。入院患者危险分层对短期(30 d 或者院内)和长期预后有预警作用[1-3]。我们前期研究和国外研究[1,4]表明急性 STEMI 患者,心肌梗死溶栓(Thrombolysis in myocardial infarction,TIMI)评分危险积分和

作者介绍:赵 睿(1973-),男,主治医师,硕士,研究方向:心血管内科,冠心病临床和基础研究。
通讯作者:佘 强,男,教授,E-mail:qshw98@notmail.com。

B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide,BNP)水平高低可有效预测急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction,STEMI)死亡风险。国外报道 TIMI 危险积分联合 BNP 不能提高其预测死亡率的价值,但是该研究随访时间差距较大,未明确其对远期死亡率的影响[5]。本研究对 345 例 STEMI 患者进行长期回顾性随访,评价 TIMI 危险积分联合 BNP 对 STEMI 远期预后判断的意义。

1 材料和方法

1.1 研究人群和入选标准

选择 2004 年 6 月至 2008 年 4 月住院治疗的 STEMI 患者。纳入标准(1)符合 STEMI 诊断标准;(2)排除动脉主动脉夹层、急性肺栓塞等疾病或严重机械性并发症者。STEMI 诊断标准参考我国急性心肌梗死诊断和治疗指南[6]及 2004、2007 年 ACC/AHA 及 2008 年 ESC 相关指南, 持续剧烈胸痛 >30 min,含服硝酸甘油不缓解;相邻 2 个或 2 个以上导联心电图 ST 段抬高≥0.1 mV;心肌损伤标记物(肌酸激酶 CK、CK 同功酶 MB、心肌特异的肌钙蛋白 cTNT、肌红蛋白)异常升高。

1.2 方法

以入院记录为基线,记录一般情况、生命体征、入院检查、治疗经过等。应用 TIMI 危险积分评定[7],积分为 0 ~ 2 为低危,3 ~ 7 为中危,>8 为高危。BNP 水平检测:首发胸痛 24 h 内抽取静脉血测定患者血浆 BNP 水平。荧光免疫法床旁检测仪(博适 Triage® ;美国)床旁定量测 BNP 浓度。仪器的准确性、敏感性、稳定性在检测前进行质控。BNP 检测范围为 1~5 000 ng/L(0.3 ~ 1 440.9 pmol/L)。随访评价 BNP 和 TIMI 危险积分对 STEMI 远期期死亡率的影响,至少随访 6 个月。观察终点为全因性死亡,包括心血管疾病死亡或非心源性死亡。通过门诊或电话对入选患者进行随访。其中全因死亡是指随访其间由于任何一种原因引起的死亡,心血管疾病死亡是指根据国际疾病分类第 10 版(ICD10)确定的由于心血管疾病造成的死亡。

1.3 统计学处理

采用 SPSS15.0 统计软件分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以频数、百分率表示。BNP 值取对数处理后,BNP 的自然对数(LnBNP)符合正态分布。采用 Kaplan-Meier 法计算无事件生存率,并作 log-rank 检验比较。影响全因死亡率的因素用 Cox 风险比例模型鉴定。利用受试者工作特征曲线分析 BNP 及 TIMI 危险积分对远期死亡率的预测价值。$P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料

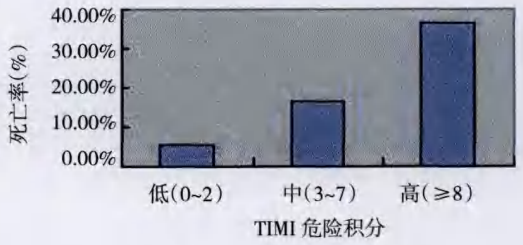
基线收集 368 例,失访 23 例,失访率 6.3%,主要失访原因为无法联系到病人。纳入 STEMI 患者 345 例,男性 251 例,女性 94 例,年龄 37 ~ 94(66 ± 13)岁。平均随访(314 ± 208) d,共死亡 69 人,死亡率为 20.0%,其中心血管疾病死亡 51 例,占全因死亡率的 73.9%。采用再灌注治疗 146 例,总再灌注治疗率为 42.3%,病人基线特征见表 1。

2.2 血浆 BNP 检测结果

本研究 STEMI 患者血浆 BNP 的平均为(697.4 ± 662.3) ng/L(中位数[全距] ng/L,548[8~4 986])。死亡者 24 h 血浆BNP 水平明显高于幸存者($\bar{x} \pm s$) ng/L,幸存者 544.5 ± 412.4 vs 死亡者 1 309.2 ± 1 028.1,$P<0.001$),(中位数[全距] ng/L,幸存者 447.5[8~2 854]vs 死亡者 986.0[31~4 986],$P<0.001$)。

2.3 TIMI 评分和 BNP 对远期死亡率的影响

平均随访(314 ± 208) d,本研究 STEMI 病例远期死亡 69 人,远期死亡率为 20.0%。远期死亡率与高 TIMI 积分密切相关($P<0.001$)。低危 TIMI 评分组死亡率为 5.31%(6/113); 中危 TIMI 评分组死亡率为 16.51%(18/109);高危 TIMI 评分组死亡率为 36.59%(45/123),见图 1。



注:低 n=113;中 n=109;高 n=123

图 1 TIMI 积分与远期死亡率的关系对比图

经过 TIMI 风险积分、男性、既往 AMI 病史、治疗用药 ACEI/ARBs 和 β-Broker 等因素校正后,多变量 Cox 风险比例回归模型分析结果表明 BNP 水平(RR,2.608[95%CI,1.840 ~ 3.696],$P<0.001$)和 TIMI 危险积分(RR,1.227[95%CI,1.138 ~ 1.323],$P<0.001$) 是 STEMI 患者远期死亡率的独立危险预警指标,见表 2。

将 BNP 作为单一危险因素加入 TIMI 风险积分中,BNP 是独立于 TIMI 风险积分中其它各项指标的远期死亡率的高危预警指标(RR, 1.856[95%CI,1.266 ~ 2.721],P=0.002),见表 3。

Kapian-Meier 生存曲线分析进一步提示,血浆 BNP 水平低于中位数者较高于中位数者远期预后明显较佳(Log rank47.5,$P<0.001$),见图 2。Kapian-Meier 生存曲线分析也提示 TIMI 危险积分与患者远期死亡率明显相关,高危患者死亡率明显降低(Log rank 33.9,$P<0.001$),见图 3。生存曲线下面积(AUC) BNP 达 0.797(95%CI, 0.729 ~ 0.864, $P<0.001$),TIMI 危险积分为 0.780(95%CI,0.723~0.838, $P<0.001$)。TIMI 危险积分联合 BNP 水平为 0.853(95%CI,0.805~0.902,$P<0.001$)。TIMI 危险积分联合 BNP 水平明显提高其预测远期死亡率的价值。

3 讨 论

急性 STEMI 是影响公众健康的严重疾病,早发现能明显降低其病死率。虽然 STEMI 在目前再灌注治疗时代住院病死率明显降低,但是如何检出高危人群,对预测心脏事件和

表 1 病人基线资料

类别	STMI 病人（n= 345）
年龄（years）	66.3 ± 13.3
性别（男）（n）	251
既往史（n）吸烟	173（50.1 %）
高血压	181（52.5%）
高脂血症	136（39.4%）
糖尿病	89（25.8%）
Killip 分级（n）	
Ⅰ	184（53.3%）
Ⅱ	59（17.1%）
Ⅲ	67（19.4 %）
Ⅳ	35（10.1%）
ACEI/ARB（n）	220（63.8%）
β -Broker（n）	230（66.7%）

表 2 远期全因死亡率 Cox 风险比例回归模型分析结果

类别	全因死亡	
	P 值	HR(95%CI)
TIMI 风险积分	0.000	1.227（1.138 ~ 1.323）
男性	0.172	1.496（0.839 ~ 2.668）
既往 AMI 病史	0.315	1.394（0.729 ~ 2.666）
Ln BNP	0.000	2.608（1.840 ~ 3.696）
ACEI/ARBs	0.000	0.201（0.108 ~ 0.375）
β -Broker	0.001	0.401（0.234 ~ 0.688）

表 3 BNP 和 TIMI 风险积分各指标 Cox 回归模型分析远期全因死亡率

类别	远期全因死亡	
	P 值	HR(95%CI)
年龄 65 ~ 74 /≥75 岁	0.000 1	1.062（1.034 ~ 1.091）
收缩压 <100 mmHg	0.689	1.118（0.648 ~ 1.928）
心率 >100 bpm	0.527	1.005（0.989 ~ 1.022）
Killip Ⅱ ~ Ⅳ	0.001	2.912（1.593 ~ 5.324）
前壁 STE or LBBB	0.417	1.309（0.683 ~ 2.507）
糖尿病/高血压/心绞痛史	0.011	2.065（1.180 ~ 3.615）
体重 <67 kg	0.793	1.090（0.572 ~ 2.079）
治疗时间 >4 h	0.037	2.208（1.047 ~ 4.655）
LnBNP	0.002	1.856（1.266 ~ 2.721）

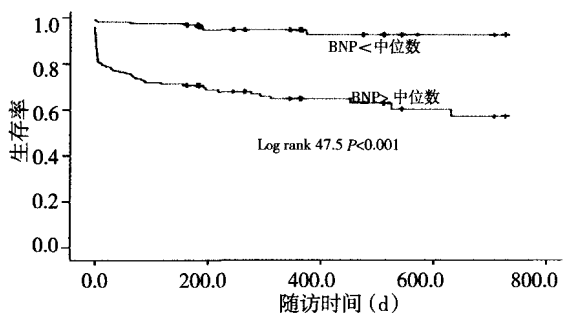


图 2 Kapian-Meier 生存曲线分析 BNP 与远期死亡率

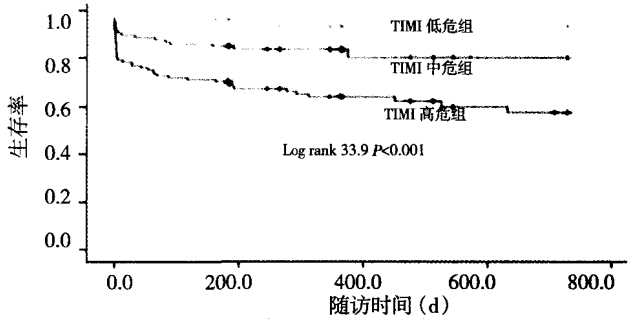


图 3 Kapian-Meier 生存曲线分析 TIMI 危险积分与远期死亡率

死亡风险的发生,同样显得非常重要。2007 ACC/AHA ST 段抬高心肌梗死诊疗指南也强调 STEMI 患者应进行风险评估[8]对 AMI 患者进行风险评估,年龄、心率、killp 分级、心梗部位(前壁 MI)、低血压、糖尿病等病史既往、再灌注治疗的时间、体重等指标都与 STEMI 的致残率和病死率直接相关。综合以上简单、实用的指标,David A. Morrow[7]等创立应用TIMI危险积分评估入院 STEMI 患者死亡风险,并经过大规模临床研究验证 TIMI 危险积分有助于评价 ACS 患者的风险,对患者远期死亡率有较好的预测价值。TIMI 危险积分是的一种简便、实用的评估 ACS 患者预后并决定治疗的方法。然而晚近发现采用血浆 BNP 水平高低可以评估可有效预测 STEMI 后近期和远期死亡风险。入院 BNP 水平联合 TIMI 危险积分是否可以提高其远期死亡率预测价值还不明确。本研究探讨血浆 BNP、TIMI 危险积分、BNP 水平联合 TIMI 危险积分对 STEMI 后远期死亡风险的预测价值。2004 年《新英格兰医学杂志》发表了关于 BNP 预测无症状患者心脏病风险的的研究。此研究首次表明,BNP 评估用于自然人群中心血管病风险优于传统的。学者们提出 BNP 是一多病因的生物标记的观点,其用于心血管病死亡风险预测会很有帮助[9]。BNP 具有排钠、利尿、舒张血管及拮抗 RAAS 作用,在心室壁张力升高时大量释放入血,导致血 BNP 水平明显升高,是由心室肌细胞分泌,32 个氨基酸组成的利钠肽激素[10]。心衰患者血浆 BNP 水平可明显升高,血浆 BNP 水平的测定有助于心衰的诊断和预后判断[11]。晚近有研究表明,BNP 不是仅仅用于心衰的诊断,还可用于急性冠脉综合征的预后判断[12]。急性心肌梗死患者血浆 BNP 水平升高的机制包括:在急性心肌梗死早期,心肌缺血诱导心肌细胞释放 BNP 入血,导致血 BNP 水平明显升高;随后心脏扩大,心室重构,心脏收缩功能减低,心肌细胞张力进一步增高,诱导心室肌细胞大量分泌 BNP 入血,血 BNP 水平可进一步升高。国外有研究表明 BNP 或者 NT-proBNP(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)是 STEMI 患者死亡风险和心血管事件发生的独立高危预警指标,可用于 STEMI 患者早期风险评估[13,14]。

国外报道 TIMI 危险积分联合 BNP 不能提高其预测死亡率的价值,但该研究随访时间差距较大,未明确其对远期死亡率的影响[5]。本研究证实了随着血浆 BNP 水平的升高,STEMI 患者远期死亡的风险明显增加;明确 BNP 在 STEMI 患者远期死亡风险评估中具有重要的预测价值。TIMI 危险积分大小能有效用于预测 STEMI 后死亡风险高低,并且 TIMI 危险积分与冠脉狭窄程度、病变范围、病变性质积分均有良好的相关性。本研究证实 TIMI 危险积分与 STEMI 患者远期死亡率密切相关,TIMI 危险积分高危组远期死亡率明显高于中危、低危组。本研究 AUC 分析远期死亡率表明 STEMI 患者发病 24h 内血浆 BNP 水平升高较 TIMI 危险积分具有更高预测远期死亡率的价值,并证实 TIMI 危险积分联合 BNP 检测可以明显提高其预警 STEMI 患者远期死亡率的价值。TIMI 危险积分包括:年龄 65~74/≥75 岁、收缩压 <100 mmHg、心率 >100 bpm、Killip Ⅱ~Ⅳ、前壁 ST 段抬高或 LBBB、糖尿病/高血压/心绞痛史、体重 <67 kg、治疗时间 >4 h 等 8 项指标,总积分为 14 分。在 TIMI 风险积分各指标中加入 BNP 作为单一危险因素,经 Cox 分析表明 BNP 是独立于 TIMI 风险积分中其它各项指标的远期死亡率的高危预警指标。综合分析,TIMI 风险积分评价联合 BNP 检测具有更高的预警 STEMI 患者远期死亡风险的价值,STEMI 患者 24 内血浆 BNP 的检测是 TIMI 风险积分评估的很好补充,可在临床中推广应用。但本研究结论与 Khan 等[5]的研究结论有所不同,分析其原因可能与不同的纳入病例和随访时间差别有关,需进一步研究明确。

参 考 文 献

[1] Antman E M,Cohen M,Bernink P J,et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making[J].JAMA,2000,284(7): 835-842.

[2] Boersma E,Pieper K S,Steyerberg E W,et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients[J].The PURSUIT Investigators Circulation, 2000,101(22): 2557-2567.

[3] Granger C B,Goldberg R J,Dabbous O,et al. Global registry of acute coronary events investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events[J].Arch Intern Med,2003,163(19): 2345-2353.

[4] Squire I B,O'Brien R J,Demme B,et al. N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (NANP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-BNP) in the prediction of death and heart failure in unselected patients following acute myocardial infarction[J]. Clin Sci,2004,107(3):309-316.

[5] Khan S Q,Quinn P,Davies J E,et al.N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction[J]. Heart,2008,94(1):40-43.

[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,中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志, 2001,29(12):710-725.

[7] Morrow D A,Antman E M,Charlesworth A,et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction:a convenient,bedside,clinical score for risk assessment at presentation[J]. Circulation,2000,102(17):2031-2037.

[8] Antman E M,Hand M,Armstrong P W,et al.2007 Focused update of the-SACC/AHA2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction.A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines[J].JACC,2008,51(2):1-38.

[9] Daniel B,Michael F.B-Type Natriuretic Peptide-A Biomarker for All Seasons [J]. N Engl J Med,2004,350(7):718-720.

[10] Sudoh T,Kangawa K,Minamino N,et al. A new natriuretic peptide in porcine brain[J]. Nature,1988,332(6159):78-81.

[11] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al .ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [J]. Eur J Heart Fail,2008,10(10):1-55.

[12] Nicholls M G,Frampton C M,Yandle T G,et al.BNP:not just for heart failure [J]. Heart,2008,94(1):6-7.

[13] Sohail Q,Hafid,Kelvin H N G,et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome[J]. Clinical Science,2009,117(1):31-39.

[14] Nihan Kahya Eren, Faruk Ertas,Umit Yuksek. Additive prognostic value of NT-proBNP over TIMI risk score in intermediate-risk patients with acute coronary syndrome[J]. Arch Turk Soc Cardiol,2009,37(1):1-8.

(责任编辑:冉明会)