

# B 型利钠肽在心肌缺血中的研究及应用

冯 磊综述 魏 盟审校

**【摘要】** 在急性心肌梗死后会出现 B 型利钠肽(BNP)升高,除心肌坏死重构所致的心功能不全,心肌缺血也是血浆 BNP 升高的重要诱因。各类心绞痛发作时虽无心肌坏死,但仍会出现 BNP 的动态变化,这提示短暂性心肌缺血可使血浆 BNP 在短时间内出现升高,这为运动负荷下 BNP 测定,诊断冠心病稳定型心绞痛以及判断稳定型心绞痛预后提供了依据。

**【关键词】** B 型利钠肽;心肌缺血;冠心病

以往的研究已经证实 B 型利钠肽(BNP)及其前体物质的 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)与慢性心功不全密切相关,是目前评价心功能不全的可靠实验室检查方法。然而研究发现患者在心肌梗死发生早期即出现 BNP 升高,稳定型心绞痛时也会出现 BNP 一过性升高<sup>[1,2]</sup>。提示 BNP 的升高与心肌缺血有关。

## 1 BNP 与急性心肌梗死

### 1.1 动态变化

BNP 对评估急性心肌梗死后心功能不全及远期预后有重要作用。但急性心肌梗死后 BNP 动态变化无法仅用心功能不全解释,Mofita 等<sup>[1]</sup>对急性心肌梗死患者入院后 24 h、1 周、4 周内 BNP 水平变化的研究显示,BNP 水平存在 2 个高峰:第 1 峰在心肌梗死后的第(16.4±0.7)h,为(319±58) pg/ml;第 2 峰在心肌梗死后第 5 天,为(277±66) pg/ml。急性心肌梗死后 2 d 内血浆 BNP 水平与肺毛细血管楔压及心脏指数无关,5 d 后两者存在相关性。

### 1.2 BNP 峰值形成机制

双峰的出现提示 BNP 升高存在不同诱因。心肌梗死后 24 h 内 BNP 峰与血流动力学参数无明显相关性,是对急性组织损伤的反应。其主要机制为:第一,早期心肌细胞缺血坏死已经诱发心室功能不全,虽然在 24 h 内尚未引起血流动力学异常,但已使心室壁张力增加,从而诱发了 BNP 的快速

增高;第二,心肌缺血直接导致了 BNP 的增高,Goetze 等<sup>[3]</sup>发现低氧血症动物模型中梗死区域内存活的缺血损伤心肌细胞以及位于梗死与非梗死区域交界处的缺血心肌细胞中 BNP 颗粒量与 BNP mRNA 量显著增加。上述两种机制也为短暂性心肌缺血诱导 BNP 动态变化提供基本依据。

BNP 水平在急性心肌梗死后 5 d 左右的第二个峰值无法用上述两个机制解释,Sabatine 等<sup>[2]</sup>发现广泛前壁心肌梗死及心力衰竭的患者,BNP 第二峰值较普通心肌梗死患者更高。这提示大面积心室重构和急性心肌梗死后心功能不全是 BNP 第二峰值出现的原因。心肌梗死进入亚急性期后 BNP 的升高与心肌梗死后的心功能不全有关,与心肌缺血无明显联系。

## 2 BNP 与短暂性心肌缺血

### 2.1 冠心病稳定型心绞痛

以往的研究发现经皮冠状动脉腔内成形术后血浆 BNP 会出现一过性升高,术中球囊扩张暂时性阻断了冠脉血流,这提示短暂心肌缺血引起 BNP 水平升高。冠心病稳定型心绞痛发作是典型的短暂性心肌缺血。目前对 BNP 与冠心病稳定型心绞痛的研究主要得出以下结论:第一,具有较高的基础血浆 BNP 水平的冠心病患者更易出现发作性心肌缺血。Bibbins-Domingo 等<sup>[4]</sup>在对 355 例经冠脉造影确诊为冠心病且心功能优于Ⅱ级的患者进行运动试验后,发现具有较高基础 BNP 水平组(BNP≥105pg/ml)运动负荷试验阳性的风险是较低基础 BNP 水平组(BNP≤

16.4 pg/ml) 的 2 倍 ( $P = 0.002$ )。而 Sahinarslana 等<sup>[5]</sup>也得到了类似的结果。上述现象的原因可能是经常发生心肌缺血的患者, BNP 释放总量增加, 体内累积引起基础 BNP 水平增高。第二, 短暂性心肌缺血前后 BNP 升高的幅度在一定程度上反映了心肌缺血的严重性。Sabatine 等<sup>[2]</sup>对 112 例冠心病患者进行同位素心肌运动负荷显像, 并测定运动负荷前以及运动负荷后即刻的血浆 BNP, 评定为阴性的患者运动前后 BNP 差值为 2.3 pg/ml ( $P = 0.31$ ), 评定为重度缺血者运动前后 BNP 差值为 23.7 pg/ml ( $P = 0.017$ )。Foote 等<sup>[6]</sup>以及 Staub 等<sup>[7]</sup>的实验也得到类似的结果。

## 2.2 BNP 升高的机制

Bassan 等<sup>[8]</sup>发现 BNP 在冠心病患者胸痛发生后 2 h 内出现显著升高, 而运动平板试验阳性人群在试验后即刻出现 BNP 升高, 在 1 h 左右恢复正常。上述研究证实了 BNP 可以在心肌缺血事件或运动负荷后快速增高。目前认为短暂性心肌缺血后 BNP 升高的机制为: 第一, 心肌缺血是 BNP 升高的直接诱因<sup>[3]</sup>; 第二, 心肌缺血的发作引起短暂的左室功能不全, 心室壁压力增高导致 BNP 释放<sup>[9]</sup>。而不稳定型心绞痛发作后 BNP 升高除了心肌缺血, 炎症反应也起着重要作用, BNP 作为一种急性期反应介质释放, Stein 等<sup>[10]</sup>研究证明, BNP mRNA 3' 端非转录区内的 AUUUA 重复序列与急性期炎症反应有关。但 BNP 快速增高无法仅用基因快速表达解释, 说明 BNP 至少有部分是从其所贮存的颗粒池中释放的。有研究表明, BNP 在适当的条件下贮存在心肌细胞颗粒中, 它是心肌缺血后早期血浆 BNP 的来源。

## 3 BNP 在心肌缺血中的临床应用展望

### 3.1 对缺血事件的敏感性

在冠心病稳定型心绞痛中缺乏心肌酶动态变化。实际临床中各类心源性因素所致的胸痛并非都会发生心肌酶的升高, 仅测定心肌酶无法诊断胸痛发作的原因。Brown 等<sup>[11]</sup>在对 100 例以胸痛为主诉的急诊患者进行 BNP 及 cTnT 测定, 并在明确诊断后进行回顾性研究, 发现 BNP 较 cTnT 对于包括冠心病心绞痛在内的心源性胸痛的

检出具有高度敏感性。

### 3.2 对冠心病远期风险的预测

BNP 可以作为冠心病稳定型心绞痛患者远期死亡及心肌梗死发生的预测指标, 这在近期的几项研究中已经得到了证实, Ndrepepa 等<sup>[12]</sup>对 1 552 例心绞痛患者进行基础 NT-proBNP 测定并随访 3.6 年, 发现基础血浆 NT-proBNP 升高者死亡率远高于较低者, NT-proBNP 对冠心病患者死亡事件存在预见性; Bibbinso-Domingo 等<sup>[13]</sup>也得出类似结果。而 Wang 等<sup>[14]</sup>发现在 BNP 水平低于用于诊断心衰的常用阈值 (100 pg/ml) 的普通人群中, BNP 仍然可以作为心血管事件发病率、死亡率的有力预测因子。

### 3.3 在冠心病诊断中的意义

心肌缺血所引起的 BNP 快速变化使其在稳定型心绞痛的无创筛查中有了广泛应用前景, 运动负荷下动态 BNP 试验诊断心肌缺血的敏感性为 80%<sup>[6]</sup>。Abdullah 等<sup>[15]</sup>发现基础 BNP 水平与冠状动脉 CT 血管造影钙化积分存在正相关性, 基础 BNP 反映了冠脉的钙化程度。Wolber 等<sup>[16]</sup>尝试建立以冠心病高危因素、运动负荷试验、动态 BNP 测定结果为核心的积分系统, 作为无创诊断冠心病的依据。Lo Mauro 等<sup>[17]</sup>在对于 26 例植入药物支架的患者进行随访后发现 NT-proBNP 可以作为冠心病支架植入后再狭窄的筛选指标, 较高的基础 NT-proBNP 是发生再狭窄的危险信号。

### 3.4 在冠心病诊断中的混杂因素

BNP 在诊断冠心病的临床运用中还存一定混杂因素。除了心功能不全, 还应考虑以下因素: 首先, 肾功能不全是 BNP 水平的影响因素之一, 其原因主要是肾脏对于 NT-proBNP 或 BNP 的清除率下降, Januzzi 等<sup>[18]</sup>发现对于肌酐高于 2.5 mg/dl, NT-proBNP 的诊断敏感性降低, 因此需对不同肌酐清除率水平的患者建立各自的 BNP 基线值。其次药物的混杂因素, 部分心内科常用药如  $\beta$  受体阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转化酶拮抗剂对 BNP 水平存在一定影响<sup>[19]</sup>。此外, 心脏瓣膜功能退化导致的血流动力学异常, 也是 BNP 升高的因素, 如二尖瓣反流等<sup>[20]</sup>。因此利

用其评价心肌缺血仍需结合临床。

综上所述,心肌缺血是 BNP 升高的重要诱因。在冠心病稳定型心绞痛所诱发的短暂性心肌缺血中 BNP 动态变化有着重要的临床意义,对辅助运动负荷试验诊断冠心病以及判断冠心病的预后有着重要作用。BNP 在心肌缺血尤其是短暂性心肌缺血中的应用是新的突破,但由于影响因素过多,因而其特异性还有待更为广泛的循证医学证实。

### 参 考 文 献

- [1] Mofita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1993, 88(1): 82-91.
- [2] Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia [J]. *Am Coll Cardiol*, 2004, 44(10): 1988-1995.
- [3] Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia[J]. *FASEB J*, 2003, 17(9): 1105-1107.
- [4] Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, et al. B-Type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease [J]. *Circulation*, 2003, 108(24): 2987-2992.
- [5] Sahinarlan A, Cengel A, Okyay K, et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease [J]. *Coronary Artery Disease*, 2005, 16(4): 225-229.
- [6] Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, et al. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(10): 1980-1987.
- [7] Staub D, Nusbaumer C, Zellweger MJ, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the detection of myocardial ischemia[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(6): 1223-1230.
- [8] Bassan R, Potsch A, Maisel A, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(3): 234-240.
- [9] Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Elevation of B-type natriuretic peptide in the setting of myocardial ischemia[J]. *Circulation*, 2001, 104 (Suppl II): 485, Abstract.
- [10] Stein BC, Levin RL. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, And risk stratification in ischemic heart disease[J]. *Am Heart J*, 1998, 135(5Pt 1): 914-923.
- [11] Brown A, George J, Murphy MJ, et al. Could BNP screening of acute chest pain cases lead to safe earlier discharge of patients with non-cardiac causes? A pilot study [J]. *Q J M*, 2007, 100(12): 755-761.
- [12] Ndrepepa G, Braun S, Mehili J, et al. Accuracy of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict mortality or detect acute ischemia in patients with coronary artery disease[J]. *Cardiology*, 2008, 109(4): 249-257.
- [13] Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, et al. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease [J]. *JAMA*, 2007, 297(2): 169-176.
- [14] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(7): 655-663.
- [15] Abdullah SM, Khera A, Das SR, et al. Relation of coronary atherosclerosis determined by electron beam computed tomography and plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a multiethnic population based sample [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(9): 1284-1289.
- [16] Wolber T, Maeder M, Weilenmann D, et al. Integration of B-type natriuretic peptide levels with clinical data and exercise testing for predicting coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(6): 764-767.
- [17] Lo Mauro R, Arcolco F, Lo Giudice A, et al. B-type natriuretic peptide as a marker of asymptomatic re-stenosis after coronary implantation of a paclitaxel-eluting stent [J]. *J Cardiovasc Med*, 2007, 8(12): 1020-1023.
- [18] Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-bnp investigation of dyspnea in the emergency department[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(8): 948-954.
- [19] Judith V, Christiane O, Roch G, et al. Postoperative treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with preoperative reduced left ventricular systolic function[J]. *Survey of Anesthesiology*, 2009, 53(1): 3-4.
- [20] Kerr AJ, Raffel OL, Whalley GA, et al. Elevated B-type natriuretic peptide despite normal left ventricular function on rest and exercise stress echocardiography in mitral regurgitation [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(3): 363-370.

(收稿: 2008-10-07 修回: 2009-03-06)

(本文编辑: 金谷英)