

• 临床检验研究论著 •

动态监测 hs-CRP 和 NT-proBNP 对急性心肌梗死的临床意义*

龚国忠¹, 刘友迎¹, 蒲泽晏¹, 黄刚², 涂建华¹, 李祥坤¹, 胡然¹, 杨瀚恒²

(遂宁市中心医院: 1. 检验科; 2. 心内科, 四川遂宁 629000)

摘要:目的 采用高敏 C 反应蛋白(hs-CRP) 和 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)评估急性心肌梗死(AMI)患者的病情。方法 选取 2009 年 1 月至 2012 年 3 月该院 126 例 AMI 患者为 AMI 组, 90 例健康体检者为对照组, 测定 NT-proBNP 水平, 比较不同 Killip 分级 NT-proBNP 水平的变化。选择 90 例 AMI 患者在 4~10 h、18~26 h、40~52 h、72~84 h 内做 hs-CRP 水平的动态测定。结果 与对照组比较, AMI 组 Killip II 级、III 级、IV 患者 NT-proBNP 水平均明显增高, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。Killip III 级、IV 级患者的 NT-proBNP 水平明显高于 Killip II 级患者, 两者比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。AMI 患者的 hs-CRP 水平在发病 4~10 h 内开始升高, 病情好转组敏感度为 77%, 而病情加重组敏感度为 89%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$), 且明显高于对照组($P < 0.01$)。在 18~26 h、40~52 h 的时间段, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.01$), 而在 72~84 h 两组病例敏感度差异有统计学意义($P < 0.01$)。4~10 h、18~26 h、40~52 h、72~84 h 时间段里, 病情好转组血清 hs-CRP 水平明显低于病情严重组, 两者比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 AMI 患者 hs-CRP、NT-proBNP 随病情加重进行性上升, 病情好转时两者水平下降, 而持续高水平提示病情严重。动态监测 hs-CRP、NT-proBNP 对急性心肌梗死的病情评估有很大的价值。

关键词:心肌梗死; C 反应蛋白质; 利钠肽, 脑

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.08.008

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)08-0930-02

Clinical significance of dynamic monitoring of hs-CRP and NT-proBNP in acute myocardial infarction*

Gong Guozhong¹, Liu Youying¹, Pu Zeyan¹, Huang Gang², Tu Jianhua¹, Li Xiangkun¹, Hu Ran¹, Yang Hanxuan²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Cardiology,

Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

Abstract: **Objective** To utilize high sensitivity C reactive protein(hs-CRP) and N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) to evaluate acute myocardial infarction(AMI) patients' condition. **Methods** From 2009 January to 2012 March, serum NT-proBNP levels were measured in 90 patients with AMI and 90 healthy people as control group. Serum NT-proBNP levels were compared according to different Killip classes. Serum hs-CRP level in 126 patients with AMI were measured at 4-10 h, 18-26 h, 40-52 h, 72-84 h. **Results** Compared with the control group, serum NT-proBNP level of the patients with Killip classes II, III and IV in myocardial infarction group was obviously higher, there were significant differences between the two groups ($P < 0.01$). Killip III, IV patients with NT-proBNP levels were significantly higher than that of Killip II patients, there were significant differences between them ($P < 0.01$). AMI patients with hs-CRP elevated in 4-10 h, the illness faster better group had a sensitivity of 77%, and illness restructuring had a sensitivity of 89%, the differences were statistically significant ($P < 0.01$), which were significantly higher than normal control group ($P < 0.01$). In the period of 18-26 h, 40-52 h, two groups had no significant differences ($P > 0.01$). In the period of 72-84 h, the differences were statistically significant between two groups ($P < 0.01$). In the period of 18-26 h, 40-52 h, 72-84 h the serum concentrations of hs-CRP in the group of improved condition patients were significantly higher than the group of improved condition patients, there were significant differences between the two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** In patients with AMI the level of hs-CRP and NT-proBNP increases with aggravated condition, while they decrease with improved condition. And their persistent high level demonstrates patients' serious illness. There is a higher clinical value to dynamically monitor hs-CRP and NT-proBNP to evaluate AMI patients' condition.

Key words: myocardial infarction; C-reactive protein; natriuretic peptide, brain

急性心肌梗死(AMI)在我国的发病率及病死率均较高。血清 N 末端脑钠肽(NT-proBNP)作为左心室功能受损的实验室检测指标在 AMI 中的应用日益受到关注, 而高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平升高与心血管危险性呈正相关, 被认为是致心血管疾病的独立危险因素, 因此检测 AMI 患者血清 NT-proBNP 和 hs-CRP 的水平对疾病的诊断和预后的判断具有重

要价值^[1]。因此, 本文在 AMI 患者入院后动态测定 hs-CRP 及 NT-proBNP 水平, 探讨 AMI 期间两者的动态变化以及与病情和预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 1 月至 2012 年 3 月本院住院的 24 h 内确定诊断为 AMI 患者 126 例(AMI 组), 其中男 75 例,

* 基金项目: 四川省卫生厅基金资助项目(100578)。 作者简介: 龚国忠, 男, 主管检验师, 主要从事临床心血管疾病生化方向研究。

女 51 例。所有患者进行心功能 Killip 分级^[2],其中Ⅱ级 36 例、Ⅲ级 49 例、Ⅳ级 41 例。从中选取 90 例 AMI 患者分为病情好转组 55 例,病情加重组 35 例作动态观察。另选取本院体检健康者 90 例作为对照组,其中男 55 例,女 35 例。AMI 组与对照组在年龄、性别、高血压、糖尿病等方面具有可比性,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 检测方法 采集受检对象静脉血 4 mL,分离血清。hs-CRP 为免疫比浊法测定,试剂盒由德赛公司提供,AMI 患者在入院后 4~10 h、18~26 h、40~52 h、72~84 h 分别采集血液测定。NT-proBNP 为电化学发光法测定,试剂盒由瑞士罗氏公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异比较采用独立样本 t 检验和方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AMI 患者 NT-proBNP 水平动态变化 见表 1。

表 1 AMI 组和对照组 NT-proBNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)		
组别	<i>n</i>	NT-proBNP(pg/mL)
对照组	90	59.0±25.7
AMI 组		
Ⅱ级	36	1 328.1±847.2**
Ⅲ级	49	4 887.5±1 191.2***#
Ⅳ级	41	26 605.8±5 636.6***#

** : $P<0.01$,与对照组比较;## : $P<0.01$,与Ⅱ级比较。

2.2 AMI 患者 hs-CRP 水平动态变化 见表 2。

表 2 AMI 患者 hs-CRP 水平动态变化(mg/L)					
组别	<i>n</i>	4~10 h	18~26 h	40~52 h	72~84 h
对照组	90	3.0±1.5	—	—	—
病情好转组	55	6.4±2.4*	19.1±9.1*	12.1±5.9*	10.1±5.5*
病情加重组	35	8.7±4.3**	65.1±38.6**	125.3±65.6**	146.7±87.2**

* : $P<0.05$,与对照组比较;# : $P<0.05$,与病情好转组比较。—:无数据。

2.3 两组不同时段 hs-CRP 敏感度比较 见表 3。

表 3 不同时段 hs-CRP 敏感度(%)		
时间段	病情好转组	病情加重组
4~10 h	77	89
18~26 h	100	100
40~52 h	94	100
72~84 h	74*	100

* : $P<0.01$,与病情加重组比较。

3 讨 论

BNP 是由心室肌细胞分泌的一种神经激素,室壁张力增高和容量负荷过重时由心室肌释放。最初合成脑钠肽前体,随后裂解为具有生物活性的 B 型脑钠肽(BNP)和无生物活性的 NT-proBNP。在 AMI 患者中,由于心肌细胞的缺氧坏死,心肌收缩功能障碍,导致收缩期排血量下降,出现心室容量负荷或压力负荷增加,心肌合成和释放 BNP/NT-proBNP 就会增多^[3]。

欧洲心脏协会和美国临床生化科学院分别于 2001 年和

2004 年将 BNP/NT-proBNP 列入了其起草的“心衰诊断及治疗指南”和“心肌标志物的应用指南”中。Bettencourt 等^[4]证实心力衰竭患者住院期间 NT-proBNP 水平的变化是 6 个月再住院率和因失代偿性心力衰竭死亡的独立预测因素。本研究发现 AMI 患者 NT-proBNP 水平明显高于对照组($P<0.05$)。AMI 按心功能 Killip 分级的Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级中,不同分级之间 NT-proBNP 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),Killip 分级越高,NT-proBNP 水平越高,说明 NT-proBNP 与病情严重程度成正相关,NT-proBNP 能够预示 AMI 的严重程度,其水平越高,患者的预后越差,与刘宇等^[5]报道的基本一致。AMI 患者 NT-proBNP 水平增高主要与心肌缺血之后心功能障碍导致的心肌张力升高和细胞缺血缺氧、心率增快、炎性因子的释放、神经体液因子的激活等有关^[6]。NT-proBNP 水平的持续升高,通常提示 AMI 患者的病情未得到纠正或有进一步加重的趋势,监测 NT-proBNP 水平对患者心功能预后以及远期死亡率评估有非常重要的意义^[7]。因此 NT-proBNP 可用于 AMI 患者监测病情进展、对疗效和预后进行评估。

炎症在动脉粥样硬化的发生及进展中起着关键性作用^[8]。血清 hs-CRP 水平与动脉粥样硬化及 AMI 的发生密切相关,能更好地预测心血管事件的危险度^[9-10]。本文选取 AMI 发病后的 4~10 h、18~26 h、40~52 h、72~84 h 时间段作为 hs-CRP 水平测定点用以动态观察其结果变化与病情的关系。结果发现 hs-CRP 水平在 4~10 h 内开始升高($P<0.05$),病情好转组敏感度为 77%,18~26 h 达到峰值,以后随着病情的好转,其水平也逐步降低。病情较重组 4~10 h 敏感度为 89%,随着病情的加重,无明显的高峰值和时间。其水平随病情加重进行性升高,说明 hs-CRP 水平与 AMI 病情发展趋势基本一致,对指导其治疗及预后判断具有重要意义。两组病例在 18~26 h、40~52 h 内,敏感度差异无统计学意义($P>0.05$),在 72~84 h 内比较差异有统计学意义($P<0.05$)。AMI 患者 hs-CRP 增高机制可能是由于坏死心肌部位吸引单核细胞向缺血区域游走和聚集。而单核细胞刺激斑块内血管新生,并分泌基质金属蛋白酶,降解纤维帽中的结构性基质,进一步促使斑块的破裂和血管壁损伤并可加重心肌损伤和扩大心肌梗死范围,导致坏死物质增多,炎症加重,引发全身病理反应,使血 hs-CRP 升高^[11-12]。CRP 可通过激活补体系统、促进细胞因子产生、产生大量的终末产物而引起肌细胞丧失,损伤心血管内膜,引起心血管事件的发生和发展。

综上所述,AMI 患者由于心肌缺血坏死,导致心肌功能异常以及坏死区域炎症反应,促使心肌释放 NT-proBNP,同时因炎症的存在使血 hs-CRP 增高。因此,同时检测 NT-proBNP 和 hs-CRP 可以判断 AMI 患者心脏功能状况,并且了解患者病情的变化趋势,为临床对 AMI 预后评估和采取相应治疗措施提供可靠的实验数据。

参考文献

[1] Worster A,Balion CM,Hill SA,et al. Diagnostic accuracy of BNP and NT-proBNP in patients presenting to acute care settings with dyspnea:asystematic review[J]. ClinBiochem,2008,41(4):250-259.

[2] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:284-297.

(下转第 933 页)

无论是 MPRL 组还是单泌乳素组,在不同时间段 PRL 值不一致,检测结果比较差异有统计学意义($P=0.000$)。另外,在同一时段内,两组间经 PEG 处理后的 PRL 值比较相差有统计学意义($P=0.000$),回收率比较差异有统计学意义($P=0.000$)。在不同时间段内,MPRL 组经 PEG 处理后的回收率比较差异有统计学意义($\chi^2=16.962, P=0.000$),而单泌乳素组经 PEG 处理后的回收率比较差异无统计学意义($\chi^2=4.359, P=0.113$)。

3 讨 论

PRL 是一种由 198 个氨基酸组成的多肽蛋白,相对分子质量为 $(22\sim100)\times10^3$ ^[5]。PRL 在血清中有 3 种存在形式^[6]。(1)有生物和免疫活性的为 23×10^3 的 PRL 单体;(2)缺乏生物活性约 $(50\sim60)\times10^3$ 的 PRL 二倍体;(3)无或不发挥任何生物活性 $(150\sim170)\times10^3$ 的 PRL 四聚体,即 MPRL。泌乳素分泌有睡眠-觉醒周期变化,一般夜间比白天高,入睡后逐渐升高,醒来前 1 h 达到峰值,醒后逐渐下降,10:00~14:00 点为全天谷值^[7]。高催乳素血症常导致闭经、溢乳、生殖功能下降或不孕等一系列临床综合征,而无症状的 H P R L 患者可能是体内的 M-PRL 水平较高。直接检测患者血清或血浆泌乳素水平不能检测 MPRL,容易导致临床误诊误治。文献[8-9]报道用 PEG 法可以用低成本检测 MPRL 血症,对 MPRL 的常规筛查可以减少不必要的临床误诊。

本组资料显示,无论是 MPRL 组还是单泌乳素组,在不同的时间段 PRL 检测值是有波动的,与文献[10]报道相似。另外,PRL 的分泌不仅有时间节律性,而且呈脉冲式分泌^[5]。观察到同一患者,即使 2 d 内在相同的时间段内检测,PRL 测定值也可能会出现较大的波动。因此,建议应在 PRL 分泌的低谷段内即上午 10:00 点到 12:00 点间重复检测 2 次或以上,以提高诊断 HPRL 的准确性。本组资料还显示,在不同时间段内,MPRL 组经 PEG 处理后的回收率差异有统计学意义($P<0.05$),而单体泌乳素组经 PEG 处理后的回收率比较差异无统计学意义($P>0.05$),这可能说明在单体泌乳素组的患者体内的 PRL 各组分受 PEG 沉淀影响比较平均,所以回收率相差不大。MPRL 组的患者体内的 MPRL 是 PRL 与其 IgG 型抗体结合形成的免疫复合物^[5],在血浆内浓度波动应不大,但文献[11]报道在 MPRL 组的患者体内的 MPRL 分子占 20%~90%,考虑可能是 MPRL 组患者体内相差较大的 PRL 组分比

例导致血浆受 PEG 沉淀的影响不均一,可能是造成回收率有所差距的主要原因。因此,为更好地检测 MPRL 值,判断 MPRL 对 PRL 测定的影响,研究者建议用 PEG 沉淀法筛查 MPRL 时最好在相同时间段重复检测两次或以上。

参考文献

- [1] 付丽萍. 女性高泌乳素血症的诊治进展[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(29):4630-4632.
- [2] 丁杰锋, 张荣富, 屠凤娟, 等. 聚乙二醇沉淀联合电化学发光法检测 MPRL 血症实验条件优化[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(3):46-48.
- [3] Fahie-Wilson M, Brunsden P, Surrey J, et al. Macroprolactin and the Roche Elecsys prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol[J]. Clin Chem, 2000, 46(12):1993-1995.
- [4] Leslie H, Courtney CH, Bell PM, et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(6):2743-2746.
- [5] 秦辛玲, 石青峰. 高催乳素血症实验诊断研究进展[J]. 医学理论与实践, 2011, 24(14):1652-1654.
- [6] Amadori P, Dilberis C, Marcolla A, et al. Macroprolactinemia: predictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods[J]. J Endocrinol Invest, 2003, 26(2):148-156.
- [7] 吴韬, 杜俊文, 任巧华. 高泌乳血症的临床观察[J]. 河北医药, 2011, 33(14):2167-2168.
- [8] McKenna TJ. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 71(4):466-469.
- [9] 王霞, 刘金玲, 高硕. 巨泌乳素干扰高泌乳素血症诊断的临床研究[J]. 天津医科大学学报, 2009, 15(4):639-641.
- [10] 秦辛玲. 影响泌乳素浓度的原因分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(16):1719-1720.
- [11] 丁杰锋, 丁丁, 张荣富, 等. 凝胶层析检测巨分子促乳素血症及其临床应用[J]. 临床检验杂志, 2008, 26(3):209-210.

(收稿日期:2012-11-09)

(上接第 931 页)

- [3] Jeong YH, Lee SW, Lee CW, et al. Biomarkers on admission for the prediction of cardiovascular events after primary stenting in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. Clin Cardiol, 2008, 31(12):572-579.
- [4] Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients[J]. Circulation, 2004, 110(15):2168-2174.
- [5] 刘宇, 向小平, 宁新惠, 等. 脑钠素水平与急性 ST 段抬高心肌梗死患者疾病严重程度和预后的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(6):416-418.
- [6] Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, et al. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? [J]. Eur Heart J, 2005, 26(21):2269-2276.
- [7] Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(8):948-954.

- [8] Kones R. The Jupiter study, CRP screening, and aggressive statin therapy-implications for the primary prevention of cardiovascular disease[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2009, 3(4):309-315.
- [9] Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases[J]. Med Hypotheses, 2004, 62(4):499-506.
- [10] 林旭常, 张木坤, 陈景连, 等. 超敏 C 反应蛋白及载脂蛋白 A1、B100 水平变化在急性心肌梗死诊断中的意义[J]. 广东医学院学报, 2011, 29(3):288-289.
- [11] Nishida H, Horio T, Suzuki Y, et al. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: comparison with C-reactive protein[J]. Cytokine, 2011, 53(3):342-346.
- [12] Genest J. C-reactive protein: risk factor, biomarker and therapeutic target? [J]. Can J Cardiol, 2010, 26(Suppl A):41A-44A.

(收稿日期:2012-11-09)