

[文章编号] 1007-3949(2010)18-08-0655-03

· 临床研究 ·

血清骨保护素和脑利钠肽水平与非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者冠状动脉病变程度的相关性

罗助荣, 郑卫星, 张克己, 郑磊磊, 徐高阳, 林毅, 盖晓波

(南京军区福州总医院心内科 福建医科大学附属福总临床医学院心内科, 福建省福州市 350025)

[关键词] 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征; 冠状动脉病变程度; 骨保护素; 脑利钠肽

[摘要] 目的 探讨血清骨保护素和脑利钠肽水平与非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者冠状动脉病变程度之间的关系。方法 192 例受试者分为三组: 稳定型心绞痛患者 58 例, 不稳定型心绞痛/非 ST 段抬高心肌梗死患者 99 例, 对照者 35 例, 入院时检测血清骨保护素和脑利钠肽水平, 并进行冠状动脉造影。根据造影结果对冠状动脉病变进行 Gensini 评分, 分析两种标志物与冠状动脉狭窄数及冠状动脉病变 Gensini 评分的相关性。结果 所有冠心病患者骨保护素水平高于对照组 ($P < 0.01$), 稳定型心绞痛组骨保护素水平低于不稳定型心绞痛/非 ST 段抬高心肌梗死组 ($P < 0.01$); 稳定型心绞痛组脑利钠肽水平略高于对照组 ($P > 0.05$), 不稳定型心绞痛/非 ST 段抬高心肌梗死组脑利钠肽水平明显高于稳定型心绞痛组 ($P < 0.01$); 多支血管病变患者脑利钠肽水平显著高于单支血管病变患者 ($P < 0.01$), 脑利钠肽与冠状动脉病变 Gensini 评分轻微相关 ($r = 0.45$, $P < 0.01$), 骨保护素与冠状动脉病变 Gensini 评分显著相关 ($r = 0.64$, $P < 0.001$), 多元回归分析发现骨保护素和脑利钠肽与冠心病独立相关 ($P < 0.01$)。结论 血清骨保护素与不稳定型心绞痛/非 ST 段抬高心肌梗死患者冠状动脉狭窄程度及病变进展有关, 提示骨保护素可能参与了冠状动脉疾病的进程。不稳定型心绞痛/非 ST 段抬高心肌梗死患者脑利钠肽水平也增高, 表明脑利钠肽水平与缺血范围以及严重程度有较大的关联。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship Between Osteoprotegerin and Brain Natriuretic Peptide Levels and Degree of Coronary Disease in Patients with non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome

LUO Zhu-Rong ZHENG Wei-Xing ZHANG Ke-Ji ZHENG Lei-Lei XU Gao-Yang LIN Yi and GAI Xiao-Bo

(Department of Cardiology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Army & Cardiology Division of Clinical Department, Fuzhou General Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350025, China)

[KEY WORDS] non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome; Coronary Artery Disease Extension; Osteoprotegerin; Brain Natriuretic Peptide

[ABSTRACT] **Aim** To analyse osteoprotegerin (OPG) and brain natriuretic peptide (BNP) levels in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS), in relation to clinical presentation and to coronary artery disease. **Methods** 192 consecutive patients were classified into three groups: stable angina (SA) group, unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction (NSTE-ACS) group and control group. OPG and BNP levels were measured. OPG and BNP were compared in relation to the number of coronary artery disease and to the stenoses degree by Gensini score. **Results** OPG levels were higher in all coronary artery disease patients compared to controls ($P < 0.01$), however NSTE-ACS patients had higher OPG level with respect to SA patients ($P < 0.01$). BNP levels were higher in NSTE-ACS patients compared to controls and SA patients ($P < 0.01$). BNP levels was significantly higher in multivessels compared with 1-vessel disease ($P < 0.01$). A positive relation was found between OPG levels and Gensini score ($r = 0.64$, $P < 0.001$). Only a mild correlation was found between BNP and Gensini score ($r = 0.45$, $P < 0.01$). Multiple regression analysis showed that OPG and BNP levels were independently and positively associated with the presence of coronary disease ($P < 0.01$). **Conclusions** NSTE-ACS patients show high OPG levels. OPG is related to the number of coronary artery disease, which suggest its involvement in the coronary artery disease progression. BNP is also increased during NSTE-ACS and more associated to the scope and severity of ischemia.

脑利钠肽 (BNP) 水平可以为非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征 (NSTE-ACS) 患者提供预测信息,

[收稿日期] 2010-06-09 [修回日期] 2010-07-08

[基金项目] 军队医学科技创新项目资助 (09MA094)

[作者简介] 罗助荣, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为急性冠状动脉综合征的机制及诊治, Email 为 mdlzrong@126.com。通讯作者郑卫星, 主任医师, 教授, 主要研究方向为冠心病的介入诊疗, Email 为 ewxing2007@163.com。

并与冠状动脉疾病的严重程度相关^[1-2]。骨保护素(OPG)作为肿瘤坏死因子(TNF)受体家族成员,可由多种组织生成。研究表明,OPG在动脉粥样硬化中具有一定的作用^[3-6]。OPG不仅能够参与骨代谢,而且参与动脉粥样硬化的进程^[7-9]。既往有关冠心病患者OPG水平与冠状动脉病变的相关研究仅局限于稳定型心绞痛(SA)患者。本研究通过探讨NSTE-ACS患者血浆OPG和BNP水平与冠状动脉病变之间的关系,旨在了解OPG在NSTE-ACS患者冠状动脉病变进程中可能发挥的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取我院2007年5月至2009年12月因胸痛入院的192名患者,分成三组:对照组35例经冠状动脉造影检查证实为冠状动脉正常的非典型胸痛者,SA组58组,符合美国ACC/AHA 2002年慢性SA诊断标准;NSTE-ACS组99例,均为初次确诊、符合美国ACC/AHA 2000年急性冠状动脉综合征诊断标准的患者。既往有心肌梗死病史、血运重建、瓣膜病、心力衰竭、心肌病、射血分数<45%、感染或炎症性疾病、严重肝肾疾病、肿瘤疾病等患者排除在外,入院心电图ST段抬高以及心电图表现左束支传导阻滞或Q波的患者也排除在外,高度骨质疏松症患者也排除在外,因为这种情况可能会影响OPG水平。所有患者接受超声心动图检查评估室壁运动变化、左心室形态和收缩功能。检测BNP和OPG的血液样本分别在入院24h采集。此外经左心导管检查和选择性冠状动脉造影对所有患者进行评估当前冠状动脉病变程度。

1.2 冠状动脉造影

冠状动脉造影由两名经验丰富的心血管医师采用Judkins法按常规操作,依据1984年美国心脏协会规定的冠状动脉血管图像分段评价标准。冠状动脉造影显示任何1、2、3支主要冠状动脉狭窄>50%为单支、双支、三支病变,左主干病变计为2支病变。根据Gensini积分^[10]系统对各支血管狭窄程度进行定量分析:无异常发现为0分、狭窄25%为1分、26%~50%为2分、51%~75%为4分、76%~90%为8分、91%~99%为16分、100%为32分。不同节段冠状动脉评分系数按Gensini标准,每例患者冠状动脉病变程度的最终积分为各分支积分之和。

1.3 骨保护素和脑利钠肽水平检测

受试者禁食12h以上,于冠状动脉造影当日清

晨采取肘静脉血5mL,不抗凝,2h内3000r/min离心10min,提取血清-70℃保存。用ELISA法检测血清OPG(试剂购自R&D公司),所有的标本测定2次,取其平均值;血清BNP采用Canpaur型BNP定量检测仪以化学发光法测定。

1.4 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用多因素Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床基线特征比较

三组间年龄、性别、体质指数(BMI)及左心室射血分数等基线特征分布以及合并吸烟、高血压及高脂血症等危险因素无明显差异,SA组与NSTE-ACS组冠状动脉病变支数也无明显差异(表1)。

表1 一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=35)	SA组 (n=58)	NSTE-ACS组 (n=99)
年龄(岁)	71±6	69±9	72±8
男女(例)	20/15	29/29	60/39
BMI(kg/m ²)	26.4±2.2	27.3±3.5	27.6±2.9
吸烟(例)	17(49%)	28(48%)	44(44%)
糖尿病(例)	10(29%)	14(31%)	36(36%)
高血压(例)	13(37%)	18(31%)	39(39%)
高脂血症(例)	11(31%)	23(39%)	45(45%)
左心室射血分数	57%±4%	53%±2%	56%±3%
左心室质量指数(g/m ²)	121.7±18	123±25	124±16
1支血管病变	-	25(43%)	39(40%)
2支血管病变	-	20(35%)	36(36%)
3支血管病变	-	13(22%)	24(24%)

2.2 血清骨保护素和脑利钠肽水平的变化

SA组和NSTE-ACS组OPG水平高于对照组($P < 0.01$),SA组OPG水平明显低于NSTE-ACS组($P < 0.01$);SA组BNP水平略高于对照组($P > 0.05$),NSTE-ACS组BNP水平明显高于SA组($P < 0.01$;表2)。

2.3 不同冠状动脉病变支数组OPG和BNP水平比较

1支血管病变组、2支血管病变组和3支血管病变组间血清BNP水平差异显著($P < 0.01$),NSTE-ACS组BNP与冠状动脉病变Gensini评分轻微相关

($r = 0.45, P < 0.01$); 1支血管病变组、2支血管病变组和 3支血管病变组间 OPG 水平差异显著 ($P < 0.01$), NSTE-ACS 组 OPG 与冠状动脉病变 Gensini 评分显著相关 ($r = 0.64, P < 0.01$; 表 3)。且 OPG 与血清高胆固醇血症 ($r = 0.37, P < 0.01$) 和糖尿病 ($r = 0.58, P < 0.001$) 呈正相关。

表 2 血清 OPG 和 BNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	OPG (pg/L)	BNP (ng/L)
对照组	2.8 ± 1.4	25.7 ± 12.3
SA 组	7.6 ± 5.2 ^a	46.7 ± 29.7
NSTE-ACS 组	11.8 ± 7.1 ^{ab}	282.8 ± 158.7 ^b

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与 SA 组比较。

表 3 不同血管病变支数组 OPG 和 BNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	1支血管病变 (n = 64)	2支血管病变 (n = 56)	3支血管病变 (n = 37)
OPG (pg/L)	2.7 ± 1.2	8.0 ± 5.6 ^a	12.7 ± 5.1 ^{ab}
BNP (ng/L)	99.7 ± 72.6	223.8 ± 180.0 ^a	363.1 ± 268.0 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$ 与 1支血管病变组比较; b 为 $P < 0.01$ 与 2支血管病变组比较。

2.4 相关性分析

多元回归分析显示, OPG 和 BNP 与冠心病的发生独立相关 ($P < 0.01$)。

3 讨论

OPG 是由心血管系统, 特别是血管内皮和平滑肌细胞产生, 是血管系统的一个保护因素。最近越来越多的证据表明 OPG 可能与冠状动脉粥样硬化有关^[7, 8, 10]。本研究中, NSTE-ACS 患者 OPG 水平明显高于 SA 患者和无冠状动脉疾病者。此外, OPG 随病变血管数的增多和冠状动脉病变 Gensini 评分成比例增加, 显示 OPG 水平与冠心病的进展具有一定的相关性。

OPG 在动脉粥样硬化过程中的确切机制尚不清楚, 可能在动脉粥样硬化的早期阶段, 内皮细胞损伤和细胞肥大可能发展成类似成骨细胞诱导血管钙化及血管斑块的形成作用^[4], 而且高血压、糖尿病及血脂异常等心血管危险因素可能加速这一过程^[3, 10]。本研究发现糖尿病和高脂血症与 OPG 水平有着较轻微的相关性, 说明 NSTE-ACS 患者中存在较多糖尿病的原因。多变量分析表明, OPG 是冠心病的独立预测因素。不过, OPG 在斑块不稳定及

斑块破裂的确切作用机制尚不清楚。

既往有一些报道评估了 BNP 水平在 ACS 患者的预后中意义, 表明高水平 BNP 增加心血管死亡及恶性事件结果^[5, 6]。尽管本研究证实 NSTE-ACS 组患者 BNP 水平高于 SA 组和对照组, 与 Sadanandan 等^[2]得出的 BNP 水平与冠状动脉病变严重程度具有相关性报道相一致, 但 BNP 与冠状动脉病变 Gensini 评分只有轻微相关性。

本研究结果还显示 OPG 与 BNP 之间缺乏相关性, 可能因为两种生化标志物在冠心病的发生发展过程中具有不同的作用机制。BNP 是冠状动脉狭窄导致心肌缺血及心脏功能障碍的重要标志物, 而 OPG 在冠状动脉疾病患者中升高尤其在 NSTE-ACS 患者更明显, 高 OPG 血清水平与冠状动脉斑块的进展和数量有关, OPG 可以作为独立于斑块狭窄之外的冠状动脉钙化和斑块进展的重要标志物。总之, 这两种生化标志物均有助于冠状动脉疾病的诊断和预后判定, 但该研究有一些不足之处, 仍需较大样本研究进一步阐明 OPG 在急性冠状动脉综合征中的确切作用。

[参考文献]

- [1] de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2001, **345**: 1014-1021.
- [2] Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, et al. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44**: 564-568.
- [3] Kiechl S, Schett G, Werning G, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2004, **109**: 2175-180.
- [4] Jono S, Shioi A, Ikari Y, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease [J]. *J Bone Miner Metab*, 2006, **24**: 176-181.
- [5] Morrow DA, de Lemos J, Sabatine M, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41**: 264-272.
- [6] Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, et al. PACS group of investigators Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST elevation coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2004, **25**: 859-866.
- [7] Jono S, Ikari Y, Shioi A, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2002, **106**: 1192-194.
- [8] Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, et al. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**: 1024-1028.
- [9] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, **51** (3): 606-609.
- [10] Avignon A, Sultan A, Piot C, et al. Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high-risk but asymptomatic type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2005, **28**: 2176-180.

(此文编辑 文玉珊)