

脑钠肽和内皮素在冠状动脉旁路移植术中的变化及意义

路亚枫 齐弘炜 汤楚中 吴明营 王阳 赵风华

【摘要】 目的 观察氨基末端 B 型脑钠肽(Nt-proBNP)和大内皮素(bigET)在冠状动脉旁路移植术(CABG)前后的变化及其对术后近期并发症的预测价值。方法 分析 47 例常规体外循环冠状动脉旁路移植术(CCABG)和 43 例非体外循环冠状动脉旁路移植术(OPCAB)患者术中和术后 24 h Nt-proBNP、bigET 水平变化,及其对术后近期并发症的预测因子。结果 ①术后 24 h CCABG 和 OPCAB 两组 Nt-proBNP 和 bigET 均明显升高,CCABG 组 Nt-proBNP 由术前(1 083.5±717.9)pmol/L 升到术后 24 h(1 579.2±719.7)pmol/L($t=-4.30, P<0.01$),bigET 由术前(1.10±1.82)pmol/L 升到术后 24 h(1.68±1.73)pmol/L($t=-5.35, P<0.01$);OPCAB 组 Nt-proBNP 由术前(999.6±843.6)pmol/L 升到术后 24 h(1 460.8±830.0)pmol/L($t=-4.20, P<0.01$),bigET 由术前(1.35±1.65)pmol/L 升到术后 24 h(1.73±1.50)pmol/L($t=-2.46, P=0.018$)。②术前 Nt-proBNP 水平与左室射血分数(LVEF)呈负相关($r=-0.43, P<0.001$)。③经单变量和多变量 Logistic 回归分析,LVEF[相对比值比(OR)=1.045,95%可信区间(CI)为 0.999~1.092, $P=0.050$]、术后 24 h Nt-proBNP(OR=0.990,95%CI 为 0.999~1.000, $P=0.014$)水平是术后心力衰竭、低心排、围手术期心肌梗死、死亡、脑梗死的独立预测因子。经受试者工作特征曲线(ROC)分析术后 24 h Nt-proBNP>1 174.41 pmol/L 时,曲线下面积为 0.698,95%CI 为 0.585~0.811, $P<0.003$,敏感性为 88.9%,特异性为 57.1%,可预测近期并发症。结论 CABG 术后 Nt-proBNP、bigET 明显升高,LVEF、术后 24 h Nt-proBNP 水平可预测术后近期并发症的发生。

【关键词】 冠状动脉旁路移植术; 氨基末端 B 型脑钠肽; 大内皮素

Change of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and big endothelin in patients undergoing coronary artery bypass grafting LU Ya-feng*, QI Hong-wei, TANG Chu-zhong, WU Ming-ying, WANG Yang, ZHAO Feng-hua. * Cardio-Vascular Center, the Affiliated Tongren Hospital of Capital University of Medical Sciences, Beijing 100730, China

【Abstract】 **Objective** To examine the change in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (Nt-proBNP) and big endothelin (bigET) in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG), and to evaluate their value in predicting postoperative mortality and complication. **Methods** Forty-seven patients undergoing coronary artery bypass grafting under on-pump(CCABG) and 43 patients undergoing off pump bypass (OPCAB) were included for study. The levels of Nt-proBNP and bigET were determined before and 24 hours after operation in all patients. **Results** ①There were no differences between two groups. The serum levels of Nt-proBNP and bigET increased significantly 24 hours after operation. Compared with those before operation, Nt-proBNP [(1 083.5±717.9)pmol/L] in CCABG group was increased [(1 579.2±719.7)pmol/L, $t=-4.30, P<0.01$], bigET was increased from (1.10±1.82)pmol/L to (1.68±1.73)pmol/L ($t=-5.35, P<0.01$) 24 hours after operation; Nt-proBNP [(999.6±843.6)pmol/L] in OPCAB group was increased [(1 460.8±830.0)pmol/L, $t=-4.20, P<0.01$], bigET was increased from (1.35±1.65)pmol/L to (1.73±1.50)pmol/L ($t=-2.46, P=0.018$) 24 hours after operation. ②The level of Nt-proBNP before operation was showed to be negatively correlated with left ventricular ejection fraction (LVEF) ($r=-0.43, P<0.001$). ③By univariate and multivariate Logistic regression analysis, the association of clinical variable with postoperative complication was assessed. Multivariable predictors, including the level of LVEF (OR=1.045, 95%CI:0.999-1.092, $P=0.050$) and Nt-proBNP 24 hours after operation (OR=0.990, 95%CI:0.999-1.000, $P=0.014$), were significantly associated with a higher postoperative mortality, lower cardiac output, and higher incidence of myocardial infarction and congestive heart failure. Receiver operating characteristic curves (ROC) for Nt-proBNP 24 hours after operation was valid for the prediction of postoperative complication, and the area under the curve was 0.698 (95%CI:0.585-0.811, $P<0.003$), sensitivity and specificity were 88.9% and 57.1%, respectively. **Conclusion** Significant increase in Nt-proBNP and ET is found after CABG. BNP and LVEF are showed to be risk factors for postoperative complications in patients undergoing CABG.

【Key words】 coronary artery bypass grafting; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; big endothelin

作者单位:100176 北京,首都医科大学附属北京同仁医院院区心血管中心(路亚枫,齐弘炜,吴明营,赵风华),中心实验室(王阳);北京大学人民医院心血管外科(汤楚中)

作者简介:路亚枫(1969-),女(汉族),天津市人,硕士,副主任医师。

脑钠肽(BNP)是心室心肌细胞合成和分泌的多肽类排钠利尿激素,近年来多项研究表明,BNP 是反映左心室功能的敏感性和特异性指标,可用于心力衰竭(心衰)的诊断和预后评价;BNP 在多种心血管疾病中异常升高,且与预后密切相关。冠状动脉旁路移植术(CABG)围手术期并发症较多,如死亡、充血性心衰、围手术期心肌梗死(心梗)、脑梗死等,直接影响手术疗效和患者的远期预后。本研究拟观察体外循环冠状动脉旁路移植术(CCABG)和非体外循环冠状动脉旁路移植术(OPCAB)患者术前、术后氨基末端 B 型脑钠肽(Nt-proBNP)和大内皮素(bigET)水平的变化,比较两种术式对上述指标的影响并对其预测术后并发症中的临床价值进行初步探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2006 年 1 月—2007 年 5 月在本院住院行 CABG 患者 90 例,其中 CCABG 47 例, OPCAB 43 例,两组患者基本情况匹配,术前临床资料经统计学处理,差异无统计学意义(P 均 >0.05),有可比性(表 1)。

1.2 研究方法

1.2.1 手术方法:术前 12 h 禁食水,全麻下行气管插管,胸骨正中切口。常规取左乳内动脉(LIMA)、大隐静脉(SVG)和(或)桡动脉(RA)。OPCAB 组静脉注射(静注)肝素 1 mg/kg,吻合前观察心电图和血压 2 min,若稳定则切开冠状动脉(冠脉)进行吻合;如果有心肌缺血变化,可开放阻断带,放置分流栓进行吻合。CCABG 组按常规方法进行手术,即全量肝素化,主动脉插供血血管,右心房插腔房引流管,主动脉根部灌注停搏液。

1.2.2 术后早期(术后至患者出院前)并发症的定义:①充血性心衰:指术后 5 d 内存在液体潴留、肺内湿啰音、X 线胸片提示肺水肿,需要应用利尿剂;②低心排:指用漂浮导管检查心排血量指数(CI) $\leq 2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$,肺毛细血管楔压(PCWP) $\geq 15 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$)超过 4 h,在心脏加强治疗病房(CCU)治疗期间血流动力学不稳定,

需要静脉滴注(静滴)正性肌力药物多巴胺、多巴酚丁胺(以 $5 \sim 15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)和肾上腺素,或使用主动脉内球囊反搏术(IABP);③围手术期心梗:指心肌酶肌酸激酶同工酶(CK-MB)较基线升高 >3 倍;④脑梗死:指术后新出现的意识和肢体功能障碍,并经头颅 CT 或磁共振成像(MRI)检查定位存在新的梗死病灶;⑤死亡。

1.2.3 检测指标及方法:术后 24 h 采集静脉血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 Nt-proBNP 和 bigET,试剂盒由奥地利 Biomedica 公司生产。

1.3 统计学方法:采用 SPSS15.0 软件包进行数据处理。结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用两个独立样本 t 检验或配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以影响术后并发症的因素[年龄,合并高血压、糖尿病、陈旧性心梗病史, LVEF、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD),手术前后 Nt-proBNP 和 bigET 水平]为自变量,以有无并发症为因变量进行单变量 Logistic 回归分析;再以单变量 Logistic 回归分析结果中有统计学意义的变量为自变量,以有无并发症为因变量,进行多变量逐步 Logistic 回归分析,计算出与并发症相关的临床变量;对术前 Nt-proBNP 与心功能检查指标采用多元相关分析,绘制受试者工作特征曲线(ROC),确定术后 24 h Nt-proBNP 预测近期并发症的截断值(cut-off); $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OPCAB 组与 CCABG 组患者术后临床资料比较(表 2):CCABG 组和 OPCAB 组患者术前 bigET 和 Nt-proBNP 水平比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05);术后 24 h 两组均可见 Nt-proBNP 和 bigET 明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而两组间比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.2 有无并发症组患者左心功能与 Nt-proBNP 的关系(表 3):有并发症组 LVEF 明显低于无并发症组,而术后 Nt-proBNP 水平明显高于无并发症组(P 均 <0.01)。

表 1 OPCAB 组与 CCABG 组患者术前一般资料比较

Table 1 Comparison of clinical data pre-operation between OPCAB group and CCABG group

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	并发症[例(%)]			LVEF ($\bar{x} \pm s$)	3 支病变 [例(%)]
		男	女			高血压	糖尿病	陈旧性心梗		
OPCAB 组	43	38	5	65.5 \pm 9.3	25.9 \pm 3.1	28(65.1)	16(37.2)	23(53.5)	0.61 \pm 0.11	34(79.1)
CCABG 组	47	33	14	61.6 \pm 8.8	25.0 \pm 2.9	34(72.3)	11(23.4)	27(57.4)	0.54 \pm 0.13	41(87.2)

注: BMI 为体质指数; LVEF 为左室射血分数

表 2 OPCAB 组与 CCABG 组术后临床资料比较

Table 2 Comparison of data post-operation between OPCAB group and CCABG group

组别	例数 (例)	bigET($\bar{x}\pm s$, pmol/L)		Nt-proBNP($\bar{x}\pm s$, pmol/L)		旁路移植支数 ($\bar{x}\pm s$, 个)	静脉选用率(%)		
		术前	术后	术前	术后		LIMA	RA	SVG
OPCAB 组	43	1.35±1.65	1.73±1.50**	999.6±843.6	1460.8±830.0**	2.4±0.7	100	3.6	96.4
CCABG 组	47	1.10±1.82	1.68±1.73*	1083.5±717.9	1579.2±719.7**	3.2±0.8	100	4.2	97.6

注:与本组术前比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 3 术后有无并发症患者临床资料的单变量 Logistic 回归及预测结果

Table 3 Association of clinical variable with post-operative complication by univariate Logistic regression analysis

组别	例数 (例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	并发症[例(%)]			LVEDD ($\bar{x}\pm s$, cm)	LVEDS ($\bar{x}\pm s$, cm)
			高血压	糖尿病	陈旧性心梗		
有并发症组	27	64.6±8.8	19(70.4)	10(37.0)	17(63.0)	5.4±0.5	4.0±0.7
无并发症组	63	63.0±9.4	43(68.2)	18(28.6)	33(52.4)	5.2±0.7	3.5±0.9
Wald χ^2 值		0.580	0.039	0.629	0.852	1.650	5.286
P 值		0.446	0.842	0.428	0.356	0.199	0.021

组别	例数 (例)	LVEF ($\bar{x}\pm s$)	bigET($\bar{x}\pm s$, pmol/L)		NT-pro BNP($\bar{x}\pm s$, pmol/L)	
			术前	术后	术前	术后
有并发症组	27	0.51±0.13	0.96±1.14	1.44±1.09	1161.6±872.9	1944.7±838.4
无并发症组	63	0.60±0.11	1.33±1.93	1.81±1.79	992.7±733.9	1341.7±671.1
Wald χ^2 值		9.003	0.000	1.172	0.894	9.581
P 值		0.003	0.986	0.279	0.344	0.002

2.2.1 ROC 分析(图 1):术后 24 h Nt-proBNP > 1174.41 pmol/L 时,曲线下面积 0.698, 95%CI: 0.585~0.811, $P<0.003$;敏感性为 88.9%,特异性为 57.1%,说明可预测近期并发症。

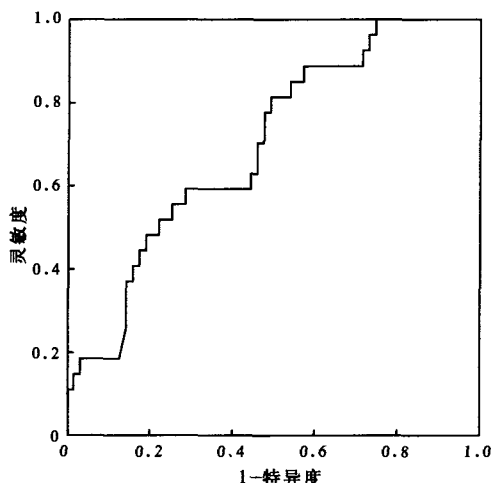


图 1 按照 ROC 方法确定术后 24 h Nt-proBNP cut-off 值预测近期并发症

Figure 1 Receive operating characteristic curves for Nt-proBNP 24 h after operation for the prediction of post-operative complication

2.2.2 Nt-proBNP 与 LVEF 的关系:对术前 Nt-proBNP 和 LVEF 两指标采用线性相关分析,结果显示,术前 Nt-proBNP 水平与 LVEF 呈负相关($r=-0.43, P<0.001$)。

2.2.3 单变量和多变量 Logistic 回归分析(表 4):术前 LVEF[相对比值比(OR)=1.045, 95%的可信区间(CI)为 0.999~1.092, $P=0.050$]和术后 24 h Nt-proBNP (OR=0.990, 95%CI 为 0.999~1.000, $P=0.014$)水平是术后心衰、低心排、围手术期心梗、死亡、脑梗死的独立预测因子。

表 4 LVEF 与术后 Nt-proBNP 间多变量的 Logistic 回归分析结果

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis between LVEF and Nt-proBNP

变量	β 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
术前 LVEF	0.044	3.71	0.050	1.045	0.999~1.092
术后 Nt-proBNP	-0.001	6.00	0.014	0.990	0.999~1.000

3 讨论

BNP 是一种主要由心室心肌细胞分泌的多肽类排钠利尿激素,由心肌细胞合成,其前体物质储存在分泌颗粒中,分泌释放的主要刺激因素是心室压力、心室容量和心脏负荷。当心脏受到血流动力学变化所诱发的心肌牵张、心室壁张力和压力增加等刺激,可分别在 60 min 和几小时后使心房、心室 BNP 分泌增加^[1]。近年来国内外日益重视 BNP 对心血管疾病的诊断和预后价值,大量研究证实,血浆 BNP 水平在心衰时显著增加,增加的量与心衰程度和血流动力学紊乱程度有关,并与急性冠脉综合征的预后相关,说明 BNP 是反映左心室功能的敏感性和特异性指标^[2-3]。近来研究发现,BNP 在心脏外科手术

后对心房颤动的发生率及术后近期、远期并发症和生存率具有重要的预测价值^[4]。

内皮素(ET)是内皮细胞产生的一种作用强烈而持久的血管收缩肽,由 21 个氨基酸组成,有 3 种异构体(ET-1、ET-2、ET-3),其中 ET-1 的缩血管作用最强,ET 基因经转录、翻译产生前内皮素原,前内皮素原在双氨基酸肽内切酶作用下生成 bigET,最后在内皮素转化酶作用下形成成熟的 ET。ET-1 可影响心肌收缩力、心室舒张时间、血管张力等心血管功能,且 ET-1 的增加与缺血/再灌注损伤、心肌与血管内皮功能障碍有密切关系。本研究中发现,两种术式 CABG 术后 24 h bigET 水平明显升高,其原因:手术操作对乳内动脉、大隐静脉内膜损伤,刺激心脏内膜和血管内皮细胞释放 ET-1;同样在升主动脉开放后,缺血/再灌注使机体产生广泛的炎症反应,ET-1 很可能是急性心肌缺血/再灌注损伤的重要内源性物质,其过量释放可引起心肌挛缩、冠状动脉痉挛、心肌缺血坏死,加重心肌再灌注损伤,对手术中和术后心肌是不利的^[5]。但经单因素回归分析发现,bigET 在术后近期并发症中没有独立预测价值,与国外研究结果^[6-7]是相似的。

国外研究发现,接受体外循环的冠心病患者术后 6 h BNP 浓度升高,24 h 达峰值,48 h 逐渐降至基线水平;并且术后 24 h 峰值与体外循环时间及主动脉钳夹时间呈正相关;并与肌钙蛋白 I(TnI)浓度呈正相关;在术后 2 年的随访中发现,术前 BNP 浓度、体外循环时间、术后节段性室壁运动异常数量是预测术后远期疗效的指标^[8]。Provenchere 等^[9]研究发现,术后 24 h BNP、TnI 水平与术后 5 d 内低心排、充血性心衰、血流动力学不稳定需要使用正性肌力药物超过 24 h 等密切相关,并与术后 1 年的生存率相关。Kerbaul 等^[10]在 OPCAB 的观察中发现,术前 BNP>500 ng/L、心脏超声测定低 LVEF 是预测术后发生全身炎症反应综合征(包括心功能不全、急性肾功能不全、休克、急性肺损伤)的敏感指标,它优于降钙素;并且发现术后 48 h BNP 达峰值,72 h 逐渐下降至基线。

本研究中发现,CCABG 和 OPCAB 术后 24 h 均可见到 BNP 水平明显升高,心脏术后 BNP 水平的升高与心肌缺血、局灶性心梗、心脏受牵拉以及无法避免的主动脉钳夹有关;术中心脏收缩与舒张功能变化也是 BNP 释放机制之一。本研究中还发现,最常见的检测心功能指标 LVEF 与 Nt-proBNP 水平呈负相关,表明 BNP 与左室功能障碍的程度密

切相关;另外,术后心衰、低心排血量、围手术期心梗、死亡、脑梗死等并发症的总发生率达到 30%,经单变量和多变量 Logistic 回归分析发现,LVEF、术后 24 h Nt-proBNP 水平是术后心衰、低心排、围手术期心梗、死亡、脑梗死的独立预测因子。

综上所述,我们认为 BNP、ET 是心脏手术后组织损伤的敏感预测因子,观察手术前后 BNP 的释放曲线,结合术前超声心动图测定等联合检查,对高危患者的早期评估、积极治疗及预测和减少围手术期及术后近期并发症具有积极意义。

参考文献:

- Berendes E, Schmidt C, Van Aken H, et al. A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures [J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(1): 11-19.
- Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation, angiographic severity, and left ventricular ejection fraction [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(5): 553-557.
- 汪芳, 王莉, 边文彦, 等. 慢性心力衰竭急性发作患者 N 端前脑钠素水平的变化 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(4): 195-198.
- Watanabe M, Egi K, Hasegawa S, et al. Significance of serum atrial and brain natriuretic peptide release after coronary artery bypass grafting [J]. *Surg Today*, 2003, 33(9): 671-673.
- 温绍军, 王金城, 张沈, 等. 冠脉搭桥围手术期肿瘤坏死因子和内皮素的动态变化及意义 [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(23): 1450-1452.
- Hedman A, Larsson P T, Alam M, et al. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events [J]? *Int J Cardiol*, 2007, 120(1): 108-114.
- Multani M M, Ikonomidis J S, Kim P Y, et al. Dynamic and differential changes in myocardial and plasma endothelin in patients undergoing cardiopulmonary bypass [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129(3): 584-590.
- Shimada Y, Yaku H, Shuntoh K, et al. Impact of myocardial angiotensin converting enzyme activity on coronary vascular resistance and serum brain natriuretic peptide concentration in coronary bypass surgery [J]. *Circ J*, 2003, 67(5): 379-383.
- Provenchere S, Berroeta C, Reynaud C, et al. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery; association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(4): 995-1000.
- Kerbaul F, Giorgi R, Oddo C, et al. High concentrations of N-BNP are related to non-infectious severe SIRS associated with cardiovascular dysfunction occurring after off-pump coronary artery surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2004, 93(5): 639-644.

(收稿日期:2007-07-29 修回日期:2007-09-25)

(本文编辑:李银平)