

· 临床研究 ·

GRACE 风险评分联合 B 型利钠肽对急性冠脉综合征近期死亡风险的预测价值

李叶青[#], 杜建霖, 夏爽, 邓松柏, 赵睿, 王喜春, 余强[△]

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科 400010)

摘要:目的 评价全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)风险评分联合 B 型利钠肽(BNP)对急性冠脉综合征(ACS)患者近期病死率的影响。方法 318 例 ACS 患者测定血浆 BNP 水平及接受标准 GRACE 风险评分评定。随访观察入院时血浆 BNP 和 GRACE 风险评分对其近期病死率的影响。结果 318 例患者近期病死率与高 GRACE 危险积分相关($P < 0.001$)。与存活者相比,死亡者 GRACE 风险总积分最高,且血浆 BNP 水平亦明显升高。Cox 模型分析表明,血浆 BNP 水平升高和 GRACE 危险积分均为预测其近期死亡风险升高的独立可靠指标。Kaplan-Meier 生存曲线分析进一步提示,BNP 低于中位数者较高于中位数者近期预后明显较佳($P < 0.001$)。GRACE 风险评价低危组较中、高危组近期预后明显较佳($P < 0.01$)。近期生存曲线下面积(AUC)BNP 为 0.886($P < 0.001$),GRACE 危险积分为 0.858($P < 0.001$),而联合 BNP 水平与 GRACE 危险积分两者进行综合评定时,AUC 为 0.937($P < 0.001$)。结论 ACS 发病 24 h 内早期测定 BNP 水平联合 GRACE 危险积分评定可提高其对 ACS 的预测价值。

关键词:利钠肽;B 型;死亡率;GRACE 危险积分;急性冠脉综合征

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.14.031

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)14-1424-03

Study on value of GRACE risk score and B-type natriuretic peptide as a predictor of prognosis of early mortality in patients with acute coronary syndrome

Li Yeqing, Du Jianlin, Xia Shuang, Deng Songbai, Zhao Rui, Wang Xichun, She Qiang[△]

(Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To determine whether B-type natriuretic peptide levels and GRACE risk scores can predict early mortality in the patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** 318 patients with ACS were studied. Blood was drawn within 24 h after the onset of chest pain and the plasma concentration of BNP was determined and the patients' GRACE risk score was measured. To observe the effect of early mortality by BNP levels and GRACE risk score. **Results** The mortality was 13.5% ($n=43$) and was related to higher GRACE risk scores ($P < 0.001$). Higher BNP levels were also related to mortality in the first 24 h (BNP, 2.286 [95% CI, 1.425-3.667], $P=0.001$; and GRACE risk scores (1.007 [95% CI, 1.003-1.011], $P=0.001$). BNP yielded an mortality. In a multivariate Cox proportional hazards model, independent predictors of BNP and GRACE risk scores, area under the curve(AUC) of 0.886 ($P < 0.001$), for TIMI risk score the AUC was 0.858 ($P < 0.001$), for the AUC of combination of TIMI score and BNP was 0.937 ($P < 0.001$). The receiver-operating curve for the GRACE risk score was complemented by BNP levels for prediction of 30 d mortality [AUC (area under the curve), 0.937 (0.889-0.986)]. **Conclusion** In the first 24 h following an ACS, BNP is better than the GRACE risk score at predicting early mortality. The combination of GRACE score and BNP can improve risk prediction for early mortality.

Key words: natriuretic peptide; B-type; mortality; GRACE risk score; acute coronary syndrome

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)需要进行早期危险分层。危险分层对 ACS 患者短期(30 d 或者院内)预后具有预警作用,具有重要的临床价值^[1-3]。全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)被认为是最有效的预测 ACS 死亡风险的工具,有研究用 GRACE 危险积分预测 ACS 后死亡风险高低^[3],而后又发现 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)水平高低亦可有效预测 ACS 后死亡风险^[4]。赵睿等^[5]前期研究提示,ACS 发病 24 h 内 BNP 水平与心肌梗死溶栓治疗临床实验(TIMI)危险积分两者联合能提高其预测远期死亡风险的价值。但是,BNP 是否是 GRACE 评分对 ACS 院内死亡风险评估的补充指标,目前还不清楚。本研究对 318 例 ACS 患者进行回顾性分析,比较 GRACE 危险积分和 BNP 对 ACS 患者近期病死率的影响,探讨其早期预警价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 9 月至 2010 年 9 月在本院住院治疗的 ACS 患者,包括不稳定心绞痛、非 ST 段抬高、ST 段抬高心肌梗死。根据文献^[6-7]作为诊断标准,纳入 ACS 患者 318 例,男性 253 例,女性 65 例;年龄 35~94 岁(63±12 岁)。不稳定型心绞痛 22 例(6.9%),急性非 ST 段抬高心肌梗死 162 例(50.9%),急性 ST 段抬高心肌梗死 134 例(42.1%)。住院 30 d 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)死亡 43 例,CVD 病死率为 13.5%。患者详细基线特征见表 1。

1.2 方法 记录患者的基线资料,包括一般情况、既往病史、生命体征、入院检查、治疗用药等。应用标准 GRACE 危险积分评定患者 30 d 死亡风险^[3],GRACE 总积分小于 100 分为低危,100~200 分中危,大于 200 分高危。BNP 水平检测:首发

[△] 通讯作者, Tel:023-63693752; E-mail: qshe98@hotmail.com。

[#] 现在重庆市第三人民医院心内科工作(400014)。

胸痛 24 h 内抽取静脉血测定血浆 BNP 水平。免疫荧光法床旁检测仪(博适 Triage[®];美国)床旁定量测 BNP 浓度(根据不同医院检验科不同)。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。随访评价 BNP 和 GRACE 积分对 ACS 早期(30 d)CVD 病死率的影响。观察终点 CVD 死亡。CVD 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^[8]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.5 统计软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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(Ln BNP)符合正态分布。采用 Kaplan-Meier 法计算无事件生存率,并进行 log-rank 检验比较。影响 CVD 死亡的因素用 Cox 风险比例模型分析。利用受试者工作特征(ROC)曲线分析 BNP 及 GRACE 对 30 d CVD 病死率的预测, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 基线资料

项目	AMI 患者(n= 318)
年龄(岁)	63±12
男性[n(%)]	253(79.6)
AMI 既往史[n(%)]	39(12.3)
高血压[n(%)]	172(54.1)
高脂血症[n(%)]	76(23.9)
糖尿病[n(%)]	83(26.1)
吸烟史[n(%)]	135(42.5)
Killip 分级[n(%)]	
I	113(35.5)
II	98(30.8)
III	83(26.1)
IV	24(7.5)
肌酸激酶(U/L)	623±195
肌钙蛋白 T(μ g/L)	9.41±4.7
肌酐(g/L)	3.0±4.3
STEMI[n(%)]	134(42.1)
NSTEMI[n(%)]	162(50.9)
收缩压(mm Hg)	129.3±21.7
β -Blockers[n(%)]	243(76.4)
ACEI/ARB[n(%)]	244(76.7)

注:AMI 急性心肌梗死;STEMI;ST 段抬高心肌梗死;NSTEMI:非 ST 段抬高心肌梗死; β -blockens; β -受体阻断剂、ACEI/ARB:血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂。

2 结 果

2.1 ACS 患者入院时 BNP 检测结果 入选 ACS 病例 BNP 的平均数为(802.5±809.3)ng/L。死亡者 24 h 血浆 BNP 水平明显高于幸存者(574.1±269.6)ng/L,死亡者为(2 263.5±1 393.8)ng/L, $P < 0.001$ 。

2.2 GRACE 评分和 BNP 对 30 d 病死率的预测 入选 ACS 病例 30 d 死亡 43 例,病死率为 13.5%。30 d 病死率与高 GRACE 评分密切相关($P < 0.001$)。经过 GRACE 风险评分、男性、既往 MI 病史、治疗用药 ACEI/ARB 及 β -Broker 等因素校正后,30 d 全因病死亡率多变量 Cox 风险比例回归模型分析

结果表明 BNP 是 30 d 病死率的独立危险因素,见表 2。将 BNP 作为单一危险因素加入 GRACE 风险评分中,BNP 是独立于 GRACE 风险评分中其他各项指标的 30 d 病死率的高危预警指标,见表 3。

表 2 30 d CVD 病死率 Cox 风险比例回归模型分析结果

项目	多变量分析 P 值	HR(95%CI)
GRACE 评分	0.001	1.007(1.003~1.011)
男性	0.161	2.881(0.656~12.653)
既往 AMI 病史	0.012	2.837(1.261~6.384)
Ln BNP	0.001	2.286(1.425~3.667)
STEMI	0.006	3.029(1.365~6.726)
ACEI/ARBs	0.000	0.087(0.024~0.314)
β -Blockers	0.001	0.105(0.029~0.379)

表 3 用 BNP 和 GRACE 风险积分各指标 Cox 回归模型分析 30 d 全因病死亡率结果

项目	多变量分析 P 值	HR(95%CI)
年龄	0.000	1.077(1.039~1.116)
收缩压	0.361	1.007(0.992~1.021)
心率	0.858	0.998(0.976~1.021)
Killip 分级	0.423	1.415(0.605~3.307)
肌酐水平	0.647	0.985(0.925~1.050)
心肌标志物异常	0.337	1.473(0.669~3.244)
入院时心脏骤停	0.000	11.433(3.620~36.114)
STEMI	0.001	4.358(1.797~10.568)
Ln BNP	0.006	2.157(1.251~3.717)

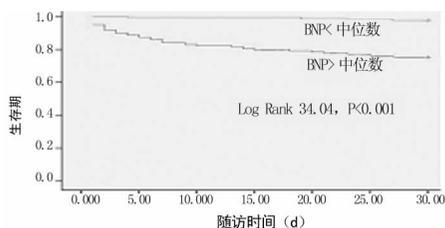


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线分析 BNP 与 30 d 病死率

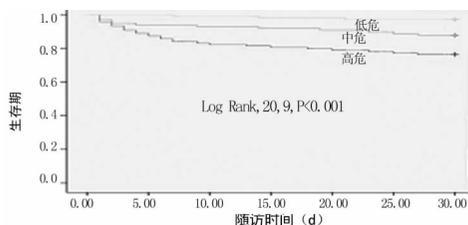


图 2 Kaplan-Meier 生存曲线分析 GRACE 与 30 d 病死率

Kapian-Meier 生存曲线分析进一步提示, BNP 低于中位数者较高于中位数者近期预后明显较佳($P < 0.001$),见图 1。Kapian-Meier 生存曲线分析也提示 GRACE 危险积分与患者 30 d 病死率明显相关,高危患者生存率明显降低($P < 0.001$),见图 2。利用 ROC 曲线分析生存曲线下面积(AUC)BNP 达 0.886(95%CI,0.806~0.966, $P < 0.001$),GRACE 风险积分为 0.858(95%CI,0.793~0.924, $P < 0.001$)。比较两者 AUC,24 h BNP 水平升高较 GRACE 危险积分具有更高的预测价值。GRACE 联合 BNP 的 AUC 为 0.937(95%CI,0.889

~0.986),表明两者联合进一步提高 30 d 病死率的预测价值。

3 讨 论

ACS 是影响公众健康的严重疾病,早发现、早治疗可明显降低其病死率。对 ACS 患者进行风险评估,年龄^[9]、心率、killp 分级、ST 段改变、血压、肌酐水平、入院时发生过心脏骤停、心肌损伤特异性标志物异常等指标都与 ACS 的致残率和病死率直接相关。综合以上指标,Granger 等^[3]创立应用 GRACE 危险积分评估入院 ACS 患者死亡风险,并经过大规模临床研究验证 GRACE 危险积分有助于评价 ACS 患者的死亡风险及治疗决策,其不但能够预测患者住院期间病死率和心血管事件,对于患者远期病死率也有较好的预测价值。然而晚近发现,采用血浆 BNP 水平高低可以评估和有效预测 ACS 患者死亡风险,但两者间何者更优尚不明确,此外 BNP 联合 GRACE 危险积分是否可以提高其预测价值也还不明确。

BNP 作为心钠素的一个重要成员,是由心室肌细胞分泌,32 个氨基酸组成的利钠肽激素(natriuretic peptide)^[10]。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。心衰指南中明确提出,BNP 的测定有助于心衰的诊断和预后判断^[11]。近年来研究表明,BNP 不仅仅可用于心衰的诊断^[12],还可用于 ACS 的预后判断^[13]。在 AMI 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。多项研究表明,BNP 是 AMI 患者死亡风险和心血管事件发生的独立高危预警指标^[14]。本研究也证实,BNP 是 ACS 患者近期病死率独立危险因素,BNP 是独立于 GRACE 风险评价的高危预测指标。本研究提示,随着 BNP 水平的升高,ACS 患者发生近期死亡的风险明显增加;死亡者 24 h 血 BNP 水平明显高于存活者,反映 BNP 在 ACS 患者早期死亡风险评估中可能具有重要的预测价值。

GRACE 研究是一项前瞻性、国际、多中心急性冠状动脉事件的注册研究。其评分系统依据多项临床表现和危险因素进行评分,且被美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)不稳定型心绞痛和 NSTEMI 治疗指南推荐使用,本研究提示 GRACE 危险评分是 ACS 患者近期病死率独立危险因素,GRAEC 评分越高,ACS 患者近期病死率越高。本研究通过利用 ROC 曲线分析 AUC,发现 BNP 联合 GRACE 危险评分对 ACS 患者近其病死率的预测价值大于分别应用 BNP 或 GRACG 危险评分对其的预测价值,所以,应用 BNP 联合 GRAG 危险积分对 ACS 患者进行早期死亡风险评估,及早采取相应防治措施,可减少病死率,对改善预后具有重要临床实用价值;而且本方法简捷、有效、实用、准确等,值得临床推广应用。但是,由于本研究样本量较小,观察时间太短,有待于更大样本、更长时间的多中心研究证实该观点。

参考文献:

[1] Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, 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 KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes with

out persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9 461 patients. The PURSUIT Investigators[J]. Circulation, 2000, 101(6): 2557-2567

- [3] Granger CB, Goldberg RJ, 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 IB, O'Brien RJ, 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] 赵睿, 杨蕊, 杜建霖, 等. 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[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(4): 538-541.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑部委员会, 中国循环杂志编辑部委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 200, 29(12): 710-711.
- [7] 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. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [8] 世界卫生组织, 北京协和医院. ICD-10 疾病和有关健康问题的国际统计分类[M]. 10 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 7.
- [9] 叶少武, 陆兆华, 彭晓燕, 等. 直接经皮冠状动脉介入治疗高龄急性 ST 段抬高性心肌梗死 55 例疗效分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(16): 2209-2211.
- [10] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain[J]. Nature, 1988, 332(6195): 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] 张薇薇, 葛余浩, 孙梦雯. B 型钠尿肽在慢性充血性心力衰竭诊疗中的临床应用[J]. 安徽医学, 2009, 30(4): 430-431
- [13] Nicholls MG, Frampton CM, Yandle TG, et al. BNP: not just for heart failure[J]. Heart, 2008, 94(1): 6-7.
- [14] Eren NK, Ertas F, Yukes U. 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.