

质子泵抑制剂对冠心病患者嗜铬粒蛋白 A 影响的临床意义

蔡娟 朱中生[△] 叶飞 陈绍良

(南京医科大学附属南京第一医院心内科 江苏 南京 210006)

摘要 目的 :本研究旨在探讨质子泵抑制剂(PPI)对心内科拟诊断为冠心病患者的嗜铬粒蛋白 A(CgA)水平影响的临床意义。方法 :113 名拟诊冠心病的住院患者 ,分为 PPI 组(药物治疗中加入 PPI ,共 62 例)和非 PPI 组(药物治疗中无 PPI ,共 51 例) ,收集其外周血清 ,用 ELISA 法检测样本血清中 CgA 水平 ,同时应用化学发光法检测样本血清中 NT-proBNP 水平。比较 PPI 组和非 PPI 组 CgA、NT-proBNP 水平的差异。结果 :因为 CgA、NT-proBNP 均为非正态分布资料 ,两者均通过对数转换为正态分布资料 ,PPI 组的 LN CgA 的均数显著高于非 PPI 组(4.62 ± 0.97 和 3.91 ± 0.89 , $P=0.000$)。而两组 LN NT-proBNP 的均数无显著差异(5.41 ± 1.46 和 5.59 ± 2.00 , $P=0.580$)。结论 :在心功能等临床特征具有可比性的情况下 ,是否使用 PPI 对 CgA 水平的影响很大 ,而对 BNP 无明显影响。评价 CgA 在心功能分级或冠心病预后等方面的应用 ,不能忽略 PPI 联用对 CgA 数值的影响。

关键词 :嗜铬粒蛋白 A ;B 型脑利尿钠肽前体 ;质子泵抑制剂

中图分类号 :R541.4 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2011)20-3899-04

Effects of Proton-pump Inhibitor on Serum Chromogranin A Level in Patients with Coronary Heart Disease

CAI Juan¹, ZHU Zhong-sheng^{1△}, YE Fei¹, CHEN Shao-liang¹

(Department of cardiology, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China)

ABSTRACT Objective: To study when treated with proton-pump inhibitor, where there is effect on the circulation levels of chromogranin A (CgA) in patients with the coronary heart disease. **Methods:** 113 patients were divided into PPI group (who were treated combined with PPI) and non-PPI group (without PPI treatment), and had their circulating CgA levels measured by the commercially available ELISA assay and NT-proBNP by immunofluorescent assays on day before coronary artery angiography. The difference in the levels of CgA, NT-pro BNP between PPI group and group non-PPI group were analysed. **Results:** Logarithmic conversion was performed for non-positive asymmetric distribution of CgA and NT-pro BNP levels. The mean of LN CgA in PPI group is much higher than that in non-PPI group (4.62 ± 0.97 and 3.91 ± 0.89 , $P=0.000$), the difference is significant. While for LN NT-pro BNP , there is no difference between the two groups. (5.41 ± 1.46 and 5.59 ± 2.00 , $P=0.580$). **Conclusions:** In the situation of when the heart function and other clinical traits have comparisons, whether use PPI or not may have some effect on the circulation levels of CgA, but not for BNP , which may have no effect. When evaluating the effort of CgA on the classify to the heart function and the prognosis of CHD, it is not appropriate to ignore the effect of CgA caused by using PPI.

Key words: Chromogranin A; NT-pro BNP; Proton-pump inhibitor

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)20-3899-04

前言

嗜铬粒蛋白 A(CgA)水平显著升高主要见于神经内分泌肿瘤^[1] ,也可以作为所有神经内分泌活性高低的指标来评估交感神经系统的活性 ,也是反应心功能好坏的指标之一^[2-3] ,也进一步有研究表明在心肌梗死后患者中 ,嗜铬粒蛋白 A 的血浆水平与长期死亡率有关^[4]。但大多数研究均未交待 PPI 的使用信息。目前在冠心病患者的治疗中 ,由于阿司匹林、氯吡格雷及他汀类药物的应用 ,质子泵抑制剂(PPI)作为抗血小板药物或非甾体类抗炎药(NSAID)所致消化道损伤的治疗和预防措施 ,其应用越来越广泛^[5]。故本文旨在探讨 PPI 对心内科拟诊断为冠心病患者的 CgA 水平的影响 ,从而为更为科学的评估 CgA

在临床的应用价值提供依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2009 年 8 月至 2009 年 12 月拟诊断为冠心病的住院患者 113 例 ,入选对象均排除严重感染、肿瘤、内分泌疾病、风湿性疾病、肝脏、肾脏和神经系统等疾病。所有对象入选前一月均未使用过 PPI。其中 PPI 组 62 例 ,非 PPI 组 51 例。两组临床基线情况具有可比性(表 1)。心力衰竭及心绞痛的诊断标准均参照相关指南。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 所有研究对象于冠脉造影术前清晨及术后第一天清晨采取肘静脉血 5ml 置于肝素抗凝管中 ,及时分离血浆后 ,置 -20℃冻存备用 ,统一检测。PPI 包括奥美拉唑、潘妥拉唑和埃索美拉唑 ,应用时间均在一天以上。并记录所有入组患者

作者简介 蔡娟(1979-) ,女 ,本科 ,住院医师 ,心血管内科

[△]通讯作者 朱中生 E-mail zzs_6966@yahoo.com.cn

(收稿日期 2011-03-14 接受日期 2011-04-08)

的基线数据见表 1。

(1) 测定血清 CgA 水平：入选对象于清晨空腹时静脉抽血 30 分钟后离心 1500 转 /min ,5min ,20℃ 保存待测 ,采用双抗夹心 ELISA 法检测血清 CgA ,试剂盒由德国 dig-international 公司提供。

(2)血清 BNP 水平的测定 :使用罗氏公司产品 E170 全自动发光检测仪测定血液 BNP 水平。

1.2.2 主要观察指标 PPI 组和非 PPI 组之间 CgA 、NT-proBNP 数值有无统计学意义。

1.2.3 次要观察指标 CgA 水平与心功能的相关性研究。 CgA 水平与 NT-proBNP 的相关性研究。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析。计量资料以均数± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示 ,基线资料比较应用 t 检验和 X^2 检验 ,组间比较应用方差分析。检验水准 $\alpha =0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床基线特征

根据是否应用质子泵抑制剂将患者分为两组 ,即 PPI 组和非 PPI 组 ,两组之间年龄、性别、伴随疾病、心功能状态、ACS 与否等相比无统计学意义 ,PPI 组的 LN CgA 的均数显著高于非

表 1 两组患者临床基线特征($\bar{x} \pm s$)
Table1 The clinical basic characteristics of the two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	PPI group (n=62)	non-PPI group(n=51)	P value
Average age(year)	64.48± 10.77	65.16± 11.55	>0.05
Sex(male/female)	49/34	41/22	>0.05
Hypertension(%)	68 %	75 %	>0.05
Diabetes mellitus(%)	21 %	33 %	>0.05
Dyslipidemia(%)	10.3 %	15.7 %	>0.05
Renal function: urea nitrogen (mmol/l)	5.64± 1.99	5.85± 1.72	>0.05
Serum creatinine(umol/l)	83.44± 21.72	87.39± 23.51	>0.05
LVEF(EF %)	59.63± 11.53	59.54± 11.59	>0.05
LVDDd(mm)	50.74± 7.28	50.34± 6.80	>0.05
HYHA class	1.10± 0.30	1.20± 0.40	>0.05
Class I,II(group A)	56	41	>0.05
Class III,IV(group B)	6	10	>0.05
ACS	38	25	>0.05
on-ACSN	24	26	>0.05
Numbers of coronary arteries	2.25± 0.85	2.04± 0.88	>0.05
PTCA ratio	59.0 %	48.1 %	>0.05

表 2 两组药物使用情况(%)
Table 2 The drug use of the two groups(%)

Item	PPI group (n=62)	non-PPI group (n=51)	P value
Aspirin(%)	100 %	98 %	>0.05
Clopidogrel(%)	100 %	94 %	>0.05
Statins(%)	98 %	92 %	>0.05
ACEI/ARB(%)	45 %	59 %	>0.05
B acceptor blocker(%)	47 %	55 %	>0.05
PPI(%)	100 %	0 %	<0.05

表 3 两组之间 LN CgA、LN NT-proBNP 水平的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of LN CgA、LN NT-proBNP levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	PPI group (n=62)	non-PPI group (n=51)	P value
LN CgA (ng/ml)	4.62± 0.97	3.91± 0.89	0.000
LN NT-proBNP (pg/ml)	5.41± 1.46	5.59± 2.00	0.580

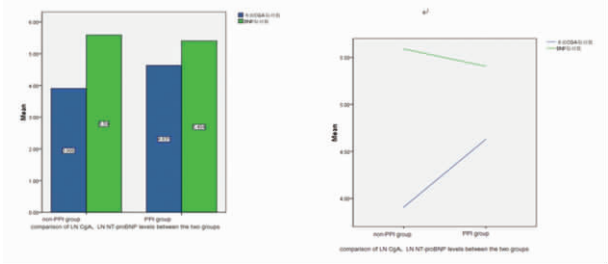


图 1 非 PPI 组和 PPI 组 CgA/BNP 水平的差异

Fig. 1 Comparison of LN CgA, LN NT-proBNP levels between the two groups

表 4 (A 组)数据分析结果是：

Table 4 Data analysis of Group A

Item	PPI group (n=56)	non-PPI group (n=41)	P value
LN CgA(ng/ml)	4.60± 1.00	3.86± 0.94	0.000
LN NT-proBNP(pg/ml)	5.41± 1.44	5.01± 1.52	0.194

PPI 组 (4.62 ± 0.97 和 3.91 ± 0.89 $P=0.000$)。而两组 LN NT-proBNP 的均数无显著差异(5.41 ± 1.46 和 5.59 ± 2.00 $P=0.580$)。

根据心功能状态分为两组,其中 NYHA 分级 I,II 合并为 A 组,NYHA 分级 III,IV 合并为 B 组。在 A 组中,PPI 组的 LN CgA 的均数显著高于非 PPI 组(4.60 ± 1.00 和 3.86 ± 0.94 $P=0.000$)。而两组 LN NT-proBNP 的均数无显著差异 (5.41 ± 1.44 和 5.01 ± 1.52 $P=0.194$) ;而在 B 组中,病例数过少,无法单独统计,可留待以后增加病例数再行分析。

3 讨论

目前冠心病患者合并使用 PPI 的现象较为普遍,有些研究也认识到联合使用 PPI 会造成 CgA 水平的增高,但未具体将其影响程度深入分析,特别是在冠心病患者中。但是,在强大的长期抑酸治疗之后亦可出现 CgA 水平增高,并可反应 ECL 细胞功能增强或出现增生性改变^[6]。而且,在短期小剂量奥美拉唑治疗后,也观察到有 CgA 水平的增加^[7]。本研究中质子泵抑制剂的使用时间均较短,分别为 1-11 天,且第 1,第 2 和第 3 天的比例分别为 36.07 %,14.75 %,16.39 %。共使用三种质子泵抑制剂,其中奥美拉唑 62.30 %,潘妥拉唑 31.15 %,埃索美拉唑 6.56 %,但也观察到使用 PPI 和未用 PPI 两组之间 CgA 水平的明显差异。

PPI 引起 CgA 水平增高的研究中,使用 PPI 的时间均较长,一般在 6 周以上,而且有研究表明长期(1 ± 8 年)质子泵抑制剂治疗患者比中程(6 周到 1 年)治疗患者 CgA 水平更高。CgA 水平的增高说明胃 ECL 细胞的分泌功能增强,但究竟是由于早期高胃酸血症的持续性作用,还是之后的 ECL 细胞的增生,目前尚不明确^[8]。但本研究中,PPI 在使用很短的情况下即出现 CgA 水平的明显增高,考虑除了与早期胃酸水平增高有关,不能排除药物之间的相互作用,而这种相互作用是否会产生一些不良心血管事件,尚待进一步研究。

到目前为止,CgA 的临床意义正逐步引起重视。2001 年 Rubinsztajn R 等^[9]研究在慢性心力衰竭患者中通过嗜铬粒蛋白 A 来评估交感神经系统活性,指出血浆嗜铬粒蛋白 A 浓度和基

于 NYHA 心功能分级所示的慢性心力衰竭的严重程度相关,即 CgA 浓度随 NYHA 心功能程度的不同逐渐上升,CgA 浓度和左室射血分数呈明显负相关,CgA 可作为评价慢性心衰患者交感神经活性的一个指标。2007 年 Pieroni 博士^[10]等研究发现在扩张型心肌病和肥厚型心肌病患者中,CgA 水平均升高(DCM 153.7 ± 158.5 ng/ml; HCM 150.2 ± 86.7 ng/ml VS 对照组 64.1 ± 17.9 ng/ml),且 CgA 水平和左室舒张末期压呈明显正相关(DCM, $R=0.86$; HCM, $R=0.83$) ,血浆脑钠肽(BNP)水平亦增高,CgA 水平和血浆 BNP 水平亦呈明显正相关(DCM, $R=0.88$; HCM, $R=0.85$)($P<0.001$)。2009 年 Dieplinger B 等^[11]通过对进入三级医院的急诊中心的 251 名以呼吸困难为主诉的患者进行研究,结果表明,在多变量 logistic 回归分析中,只有 BNP 和前心房利钠肽浓度依然是诊断心衰的独立因子。2003 年 Omrand T 等^[4]研究显示,心肌梗死后患者中嗜铬粒蛋白 A 的血浆水平与长期死亡率有关。2006 年 Estensen ME 等^[13]观察到在有并发症心肌梗死患者中血浆 CgA 有着较高的预后价值。2009 年 Anna M 等^[14]通过测定 1268 名 ACS 患者首日的嗜铬粒蛋白 A 水平,发现基础的嗜铬粒蛋白 A 水平和逐渐增加的远期死亡率,心衰住院,再发心肌梗死密切相关,但和卒中无关。但是上述研究均未提供是否合并使用 PPI 的信息。而从 2005-2006 一年之内^[15] Medco 国家数据库中,19 亿患者筛选出植入支架并开始服用氯吡格雷的患者,并在随后的一年内有 80%的患者继续服用氯吡格雷,共 14383 名,非 PPI 组 9862,PPI 组 4521,经过年龄及合并症校正后,不论是否存在既往的心血管事件,PPI 组相对危险增加 1.8。在一项更详细的数据^[16]中显示,居民大于 66 岁,2002-2007 年,因急性心肌梗死出院后 90 天和一年随访过程中,应用 PPI 组(排除潘妥拉唑)和再发心肌梗死相关,而服用 H2R 未见上述相关性。最近一项^[17]包括 8205 名患者的回顾性队列数据表明,以 ACS 患者出院后服用氯吡格雷患者,观察的联合终点包括死亡和因 ACS 再入院,提示 PPI 组在因 ACS 再入院方面有微小但明显有意义的增加。本研究具体分析了在年龄,ACS 与否,心功能状态以及使用的治疗药物等均具有可比性的情况下,是否使用 PPI 对 CgA 的影响也是显著的,而这种影响是否具有进一步的临床意义,需进一步研究来说

明。

临床医生必须区分长期或短期应用质子泵抑制剂患者中 CgA 的假阳性的升高,在对 CgA 数值进行临床应用之前应慎重,必须在去除质子泵抑制剂的应用后重新评估 CgA 水平。而且,通过本研究表明,是否使用 PPI 对 CgA 的数值影响较大,特别是对于冠心病患者,联合使用氯吡格雷时,应慎重评估联合使用 PPI 患者 CgA 升高的临床意义。由于研究时间的限制,尚不能明确 PPI 应用后导致 CgA 水平升高,是否会产生一些心血管事件,尚有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Angelsen A, Syversen U, Haugen OA, et al. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of prostate: do neuroendocrine serum markers reflect immunohistochemical findings? [J]. Prostate, 1997, 30(1):1-6
- [2] Rubinsztajn R. The sympathetic nervous system activity estimated on serum concentration of chromogranin A in patients with the chronic heart failure[J]. Pol Arch Med Wewn, 2001, 105(3):217-24
- [3] Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B, Parrinello G, Corti A. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality[J]. Eur Heart J, 2002, 23(12):967-74
- [4] Omland T, Dickstein K, Syversen U. Association between plasma chromogranin A concentration and long-term mortality after myocardial infarction[J]. Am J Med, 2003, 114(1):25-30
- [5] Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome[J]. JAMA, 2009, 301(9):937-44
- [6] White SL, Smith WC, Fisher LF et al. Quantitation of glandular gastric changes in rats given a proton pump inhibitor for 3 months with emphasis on sampling scheme selection [J]. Toxicol Pathol, 1998, 26: 403-410
- [7] Giusti M, Sidoti M, Augeri C et al. Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum

chromogranin A levels in man [J]. Eur J Endocrinol, 2004, 150: 299-303

- [8] Jansen J, Klinkenberg-Knol E, Meuwissen S, et al. Effects of long term treatment with omeprazole on serum gastrin and serum group A and C pepsinogens in patients with reflux esophagitis [J]. Gastroenterology, 1990, 99: 621± 8
- [9] Rubinsztajn R. The sympathetic nervous system activity estimated on serum concentration of chromogranin A in patients with the chronic heart failure[J]. Pol Arch Med Wewn, 2001, 105(3):217-24
- [10] Pieroni M, Corti A, Tota B, Cumis F, Anfeione T, Colombo B, Cerra MC, Bellocchi F, Crea F, Masert A. Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function [J]. Eur Heart J, 2007, 28: 1117-1127
- [11] Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, et al. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality[J]. Eur Heart J, 2002, 23(12):967-74
- [13] Estensen ME, Hognestad A, Syversen U, Squire I, Ng L, Kjekshus J, Dickstein K, Omland T. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction [J]. Am Heart J, 2006, 152(5):927
- [14] Anna M. Jansson, Helge R. Thomas Karlsson⁵, Marianne Hartford⁵, Allan Flyvbjerg⁷, and Kenneth Caidahl^{1,8,9*} Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes European[J]. Heart Journal, 2009, 30, 25-32
- [15] Aubert RE, Epstein Robert S, Teagarden JR. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: the Clopidogrel Medco Outcomes Study[J]. Circulation, 2008, 118:S 815
- [16] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT. Concomitant use of proton pump inhibitors with clopidogrel may increase risk of readmission after discharge for acute MI[J]. CMAJ, 2009, 180(7):713-8
- [17] Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of lopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome [J]. JAMA, 2009, 301(9):937-44

(上接第 3884 页)

- [18] 刘春霞, 张亚军, 贾乃光. 氟比洛芬酯对全身麻醉用药量影响的研究[J]. 中日友好医院学报 2009, 23(1):7-8
Chunxia Liu, YaJun Zhang, NaiGuang Jia. Finn ester cells-recognition of fluoride exposure leels general anesthesia impact study [J].

Journal of China-Japan Friendship Hospital, 2009, 23(1): 7-8

- [19] Takada M, Fukusaki M, Terao Y et al. Preadministration of flurbiprofen suppresses prostandin production and postoperative pain in orthopedic patients undergoing tourniquet inflation [J]. J Clin Anesth, 2007, 19(2): 97-100