

文章编号 1006-8147(2020)04-0333-04

论 著

关于急性心肌梗死早期阴离子间隙的研究

赵晓彬, 牛书林, 袁如玉

(天津医科大学第二医院心脏科, 天津市心血管病离子与分子机能重点实验室, 天津心脏病学研究所, 天津300211)

摘要 目的:探讨急性心肌梗死(AMI)与阴离子间隙(AG)的关系。方法:对352例AMI患者和268例不稳定型心绞痛(UA)患者进行回顾性分析。比较两组初始AG的差异;将AMI组按左室射血分数(LVEF)水平分为射血分数减低的心力衰竭(HFrEF),射血分数中间值的心力衰竭(HFmrEF)和射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)3个亚组,观察AG与AMI患者院内心力衰竭程度的关系。结果:与UA组相比,AMI组AG明显升高($P<0.001$),二氧化碳结合力(CO_2CP)明显降低($P<0.001$)。AMI亚组分析发现初始AG水平与院内心力衰竭程度呈正相关,组间比较均有统计学差异($P<0.05$)。Logistic回归分析表明,AMI院内心力衰竭程度与初始AG水平有关($OR=1.156, P=0.004, 95\%CI:1.047\sim1.275$)。结论:初始AG水平可作为AMI的临床状态和危重度的评估,也是AMI患者发生心功能损害轻重的独立预测因子。

关键词 急性心肌梗死;阴离子间隙;心力衰竭

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

Association between initial anion gap and acute myocardial infarction

ZHAO Xiao-bin, NIU Shu-lin, YUAN Ru-yu

(Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory of Ionic-Molecular Function of Cardiovascular Disease, Tianjin Institute of Cardiology, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between acute myocardial infarction(AMI) and anion gap(AG). **Methods:** 352 patients with AMI and 268 patients with unstable angina(UA) were retrospectively analyzed. The difference of initial anion gap(AG) between the two groups was compared. The AMI group was divided into three subgroups according to the level of LVEF: HFrEF, HFmrEF and HFpEF. The relationship between AG and the degree of in-hospital heart failure in AMI patients was observed. **Results:** Compared with UA group, AG in AMI group was significantly increased ($P<0.001$), while CO_2CP was decreased ($P<0.001$). AMI subgroup analysis showed that initial AG was positively correlated with the degree of in-hospital heart failure, and there were statistical differences between groups ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the degree of in-hospital heart failure in AMI patients was related to initial AG ($OR=1.156, P=0.004, 95\%CI:1.047\sim1.275$). **Conclusion:** The initial AG level can be used as an assessment of the clinical status and severity of AMI, and is also an independent predictor of the severity of cardiac impairment in AMI patients.

Key words acute myocardial infarction; anion gap; heart failure

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)发生后人体内环境会发生急剧的变化,如:肾素-血管紧张素系统的激活,炎性介质增多,组织细胞缺氧,循环灌注减低,代谢产物增多等,这些变化帮助笔者对疾病做出正确的诊断^[1]。特别是心肌损伤代谢标志物肌红蛋白、肌钙蛋白等的升高,是临床医生做出正确诊断的依据,具有很高的特异性^[2-3]。一些回顾性的临床研究发现,AMI发生后除了这些特异性的标志物以外,许多其他标志物也会变化,并且在一定程度上影响着疾病的进展,如血清白蛋白降

低、白细胞升高、总胆红素升高、血钾下降等^[3]。多年的临床实践发现,AMI早期阴离子间隙(anion gap, AG)升高和二氧化碳结合力(carbon dioxide combining power, CO_2CP)降低也与AMI预后有着密切的关系。目前关于AMI与AG关系的临床研究文献较少,本研究目的是探索AMI与初始AG的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2018年9月-2019年9月就诊于本院心脏科的AMI患者352例和同期的不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)患者268例,符合AMI和UA诊断标准,且资料完整^[4-5]。AMI组纳入标准:包括急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI),择期PCI和未行PCI的AMI患者。UA组纳入标准:经冠状动脉造影

基金项目 国家自然科学基金重点国际(地区)合作与交流项目(8141001204)

作者简介 赵晓彬(1983-),男,主治医师,硕士在读,研究方向:心血管病的基础与临床;通信作者:袁如玉, E-mail: yuanruyu2014@126.com。

发现严重冠脉狭窄病变并行 PCI 的 UA 患者。排除标准:年龄>80 周岁;住院期间死亡;心源性休克;严重心力衰竭需要呼吸机辅助呼吸或住院超过 2 周;肾小球滤过率(estimated of glomerular filtration rate, eGFR)小于 60 mL/(min·1.73m²);合并感染等^[6-7]。

AMI 组 ST 段抬高性心肌梗死 250 例(71.0%),非 ST 段抬高性心肌梗死 102 例(29.0%),行 PCI 术 260 例(73.8%),行经皮冠状动脉腔内血管成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PT-CA)27 例(7.7%),药物保守治疗 65 例(18.5%)。

1.2 研究方法 入院时即刻检测 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、血常规、电解质、AG、CO₂CP 及肾功能等,次日空腹测血脂、血糖、肝功能等,入院 48 h 内完成床旁心脏超声心动图检测,eGFR 通过 CKD-EPI 公式计算,收集患者的年龄、性别、既往病史、吸烟史、家族史等。根据 2018 年中国心力衰竭诊断和治疗指南^[8],将 AMI 组患者按左室射血分数(LVEF)水平分为射血分数减低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF),射血分数中间值的心力衰竭(heart

failure with mid-rang ejection fraction,HFmrEF)和射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)3 个亚组进行分析,观察初始 AG 水平与 AMI 患者院内心力衰竭的关系。

1.3 统计学处理 使用 Excel 对资料进行双人录入,应用 SPSS 19.0 对数据进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,计数资料采用频数、百分比描述。两组间比较计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用两独立样本 *t* 检验。AMI 亚组分析采用单因素方差分析,组间比较采用 *LSD* 检验或 *Dunnett's t* 检验;初始 AG 水平与院内心力衰竭程度的相关性采用有序多元 *Logistic* 回归分析,得出趋势检验 *P* 值。所有分析均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料分析 共 620 例患者,AMI 患者占 56.8%。AMI 组的男性比例、AG、TBIL 均高于 UA 组($P<0.05$),总蛋白、白蛋白、CO₂CP、钾、钠、氯及 LVEF 均低于 UA 组($P<0.05$),而两组的年龄和 eGFR 均无统计学差异(表 1)。

表 1 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of baseline characteristics between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	男性/例(%)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	TBIL/(μmol/L)	总蛋白/(g/L)	白蛋白/(g/L)
AMI 组	352	62.9±10.2	267(75.9)*	4.5±1.0	1.7±0.9	2.9±0.8	14.9±6.9*	62.5±5.5*	39.1±3.5*
UA 组	268	64.8±8.4	147(54.9)	4.6±1.1	1.8±1.2	3.0±1.3	12.9±6.6	66.2±5.5	41.7±3.6

组别	<i>n</i>	AG/(mmol/L)	CO ₂ CP/(mmol/L)	钾/(mmol/L)	钠/(mmol/L)	氯/(mmol/L)	eGFR/[mL/(min·1.73m ²)]	LVEF/%
AMI 组	352	15.9±3.6*	25.1±3.1*	4.1±0.5*	140.5±3.7*	103.6±3.9*	92.1±14.5	52.9±10.8*
UA 组	268	13.7±2.5	27.6±2.7	4.1±0.4	142.0±3.9	104.9±3.0	91.5±11.8	61.1±7.9

注:TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;TBIL:总胆红素;与 UA 组相比,* $P<0.05$

2.2 病史资料 两组中高血压、糖尿病、高脂血症、家族史及吸烟史的患者比例均无统计学差异($P>0.05$,表 2)。

表 2 两组既往病史、吸烟史及家族史比较[*n*(%)]

Tab 2 Comparison of past medical history, smoking history and family history between two groups[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	高血压	糖尿病	高脂血症	吸烟史	家族史
AMI 组	352	249(70.7)	111(31.5)	84(23.9)	177(50.3)	74(21.0)
UA 组	268	203(75.7)	88(32.8)	66(24.6)	120(44.8)	68(25.4)

2.3 亚组分析 AMI 患者分为 3 个亚组 HFrEF 组($n=40$,11.36%)、HFmrEF 组($n=66$,18.75%)、HFpEF 组($n=246$,69.89%)。HFrEF 组的年龄、AG 水平、NT-proBNP 和 GRACE 评分均明显高于 HFmrEF 组和 HFpEF 组($P<0.05$),CO₂CP 和 eGFR 均明显低于其余两组($P<0.05$),而男性比例、总蛋白和白蛋白均

无统计学差异(表 3)。

表 3 AMI 组进行亚组数据特征分析($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Analysis of AMI subgroup data characteristics($\bar{x} \pm s$)

变量	HFrEF 组 (<i>n</i> =40)	HFmrEF 组 (<i>n</i> =66)	HFpEF 组 (<i>n</i> =246)
男性/例(%)	30(75)	54(81.8)	183(74.4)
年龄/岁	66.7±9.3*	62.3±10.4	62.5±10.2
NT-proBNP/ (pg/mL)	9 450.3±10 024.3*	3 279.1±4 255.9#	10 055.1±1 406.4
cTnI/(μg/L)	22.4±19.9*	24.1±18.9#	14.5±16.3
GRACE 评分	128.7±26.5*	105.7±24.4#	101.7±22.3
AG/(mmol/L)	18.3±3.6*	16.6±3.9#	15.4±3.3
CO ₂ CP/(mmol/L)	23.6±2.8*	24.8±4.0#	25.4±3.0
总蛋白/(g/L)	62.8±6.0	62.1±5.3	62.5±5.5
白蛋白/(g/L)	38.6±4.4	38.9±3.8	39.2±3.3
eGFR/ [mL/(min·1.73m ²)]	79.6±16.4*	94.0±14.3	93.7±13.1

注:与 HFmrEF 组、HFpEF 组相比,* $P<0.05$;与 HFpEF 组相比,# $P<0.05$

2.4 多元 Logistic 回归分析 以 AMI 组心力衰竭分类为因变量,连续型变量 AG 为自变量代入 Logistic 回归模型中进行分析,不论是单因素模型,还是校正了年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、eGFR、NT-ProBNP、cTnI、TBIL 及发病时长等的多因素模型,结果均显示,初始 AG 水平与 AMI 患者院内心力衰竭程度呈正相关(单因素:OR=1.161, $P<0.001$, 95%CI: 1.088~1.237, 多因素:OR=1.156, $P=0.004$, 95%CI: 1.047~1.275, 表 4);CO₂CP 与 AMI 患者院内心力衰竭程度呈负相关(单因素:OR=0.885, $P=0.002$, 95%CI: 0.820~0.955, 多因素:OR=0.876, $P=0.008$, 95%CI: 0.795~0.966, 表 4)。合并糖尿病、NT-proBNP、cTnI 和 TBIL 均可影响 AMI 住院期间心力衰竭的程度($P<0.05$),而年龄、性别、高血压、高脂血症、eGFR、GRACE 评分、吸烟及发病时长对 AMI 住院期间心力衰竭程度均没有明显影响($P>0.05$)。

表 4 有序多元 Logistic 回归分析

Tab 4 Ordered multiple Logistic regression analysis

变量	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
AG	单因素	0.149	0.033	20.409	<0.001	1.161 1.088~1.237
	多因素	0.145	0.050	8.228	0.004	1.156 1.047~1.275
CO ₂ CP	单因素	-0.122	0.039	9.842	0.002	0.885 0.820~0.955
	多因素	-0.132	0.050	7.106	0.008	0.876 0.795~0.966

3 讨论

本研究以行 PCI 术的 UA 患者为对照组,AMI 患者为观察组,两组均存在严重的冠脉血管病变,减少了冠心病危险因素的差异,排除了慢性冠状动脉血管病变对 AG 的影响。两组入选患者入院时即采血检测,避免了静脉输液对 AG 的影响。既往研究发现在 AMI 发生后心脏和循环系统的代谢平衡均受到干扰,循环系统代谢失衡比心脏自身恢复更快,这种差异归因于维持循环系统代谢平衡的其他组织,如肾脏和肝脏^[2,9]。然而,这些组织不能直接影响心脏的代谢平衡,而是通过代谢产物和阴阳离子水平的变化起间接作用。表明循环系统和心脏之间的代谢紊乱是密切相关的,测定循环系统的代谢紊乱可能是评估 AMI 后心脏功能紊乱的有用工具。因此本研究的初始 AG 水平可能是 AMI 早期循环代谢紊乱的敏感指标。

AG 可由方程 $[Na^++K^+-(Cl^-+HCO_3^-)]$ 计算,常用来估计过量的无机和有机未测阴离子的存在,其正常值为 (12 ± 2) mmol/L,临床检测有轻度差异,包括测量方法差异和个体差异^[10-11]。AG 做为一种简单且容易获得的实验室测量方法,可以检测微妙的阴阳离子浓度的变化和代谢性酸中毒的程度^[12]。并且与

pH 不同,与急性呼吸变化无关,是代谢紊乱的敏感指标^[11]。它可以通过量化等离子体中离子组成的变化来反应代谢紊乱的程度^[13]。

已知 AMI 发生时会出现内环境代谢紊乱,包括电解质紊乱、酸碱失衡和组织循环低灌注等^[14]。Sahu 等^[15]评估了部分接受 PCI 治疗的 773 例 AMI 患者(包括心源性休克)的初始 AG 水平与院内死亡之间的关系,在多变量分析中发现 AG 升高性酸中毒是住院期间死亡率的独立预测因子。虽然本研究在纳入 AMI 患者时排除了心源性休克、合并感染及严重心力衰竭、肾衰等并发症,但是由于代谢性酸中毒与心力衰竭有着密切的联系,经常与 AG 升高伴随发生,不能完全排除 AMI 患者存在代谢性酸中毒的情况^[16-17]。

虽然本研究排除了 eGFR<60 mL/(min·1.73m²)的 AMI 患者,但是在 AMI 的亚组分析中发现 HFrEF 组的 eGFR 显著低于其余两组,与 AG 升高呈负相关,表明 AG 可能预示组织循环灌注不足,可以认为是监测组织缺血状态良好与否的敏感指标。因此,研究认为初始 AG 水平可以预测 AMI 患者住院期间的心功能进展,进而可以提前干预内环境的代谢紊乱,改善心功能预后。

有序多元 Logistic 回归分析发现,初始 AG 水平是 AMI 患者院内心力衰竭的独立危险因素,而 CO₂CP 是心功能预后的保护因素。当 AG 与 CO₂CP 放入同一多因素模型中分析时,AG 与心功能的关系明显减弱,CO₂CP 的保护作用也被中和。Wigger 等^[18]研究了血清碳酸氢盐水平与缺血性心源性休克的短期死亡率的关系,发现血清碳酸氢盐水平与心源性休克的死亡率显著相关。不同的是本研究排除了心源性休克的患者,分析了 CO₂CP 对 AMI 住院期间心功能的影响,由于研究对象的死亡风险低,而没有进行死亡风险的预测。

此外,基线数据分析时,研究还发现 AMI 发生时血清总蛋白和白蛋白下降,均有统计学差异。多项研究已经证实,血清白蛋白水平下降是心血管疾病预后变差的因素之一,由于血清白蛋白是有机阴离子的重要组成部分,还在一定程度上影响 AG 的水平^[19-23]。有序多元 Logistic 回归分析中,合并糖尿病是院内心力衰竭的强独立危险因素,本研究的数据也证实了 REACH 研究随访 4 年的结果,糖尿病增加了冠心病死亡、缺血事件和心力衰竭的风险,并表明初始 AG 水平升高与糖尿病是相对独立的危险因素,彼此对心力衰竭程度的影响没有交互作用^[24]。

研究的局限性:第一,研究数据来自单中心的数据库,进行的是回顾性研究,样本量较小。第二,AG的测定可能存在测量误差和个体差异,未测量的阳离子的存在将会减低AG水平。第三,由于目前研究分析AMI与AG的文献较少,为了更多地排除影响AG水平的混杂因素和减少偏倚,没有纳入源性休克和住院期间死亡的患者,没有对住院死亡率进行评估。

综上所述,初始AG水平可以作为AMI的临床状态和危重度的评估,也是AMI患者发生心功能损害的独立预测因子,对AMI早期院内心力衰竭的发生有着重要的预测意义。在临床管理中,初始AG水平可以通过调节内环境阴阳离子进行干预,可能有助于改善AMI患者的临床预后。

参考文献:

- [1] Reed G W, Rossi J E, Cannon C P. Acute myocardial infarction[J]. *Lancet*, 2017, 389(10065):197
- [2] He H, Wang S, Li X, et al. A novel metabolic balance model for describing the metabolic disruption of and interactions between cardiovascular-related markers during acute myocardial infarction[J]. *Metabolism*, 2013, 62(10):1357
- [3] Thygesen K, Alpert J S, Jaffe A S, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(3):237
- [4] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2):119
- [5] Roffi M, Patrono C, Collet J P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3):267
- [6] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组,高翔,梅长林.慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J].*中国实用内科杂志*, 2017, 37(1):28
- [7] Ma Y C, Zuo L, Chen J H, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10):2937
- [8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].*中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文)*, 2018, 2(4):196
- [9] Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, et al. Acid-base imbalance in uncomplicated ST-elevation myocardial infarction: the clinical role of tissue acidosis[J]. *Intern Emerg Med*, 2010, 5(1):61
- [10] Kraut J A, Nagami G T. The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: what are its limitations and can its effectiveness be improved?[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(11):2018
- [11] Kraut J A, Madias N E. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(1):162
- [12] Ishihara K, Szerlip H M. Anion gap acidosis[J]. *Semin Nephrol*, 1998, 18(1):83
- [13] Fidkowski C, Helstrom J. Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods[J]. *Can J Anaesth*, 2009, 56(3):247
- [14] Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, et al. Evaluation of acid-base balance in ST-elevation myocardial infarction in the early phase: a prognostic tool?[J]. *Coron Artery Dis*, 2010, 21(5):266
- [15] Sahu A, Cooper H A, Panza J A. The initial anion gap is a predictor of mortality in acute myocardial infarction[J]. *Coron Artery Dis*, 2006, 17(5):409
- [16] Reddy P, Mooradian A D. Clinical utility of anion gap in deciphering acid-base disorders[J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(10):1516
- [17] Morris C G, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 1. Classification and pathophysiology[J]. *Anaesthesia*, 2008, 63(3):294
- [18] Wigger O, Bloechlinger S, Berger D, et al. Baseline serum bicarbonate levels independently predict short-term mortality in critically ill patients with ischaemic cardiogenic shock[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018, 7(1):45
- [19] Hagiwara S, Oshima K, Furukawa K, et al. The significance of albumin corrected anion gap in patients with cardiopulmonary arrest[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 19(4):283
- [20] Shiyovich A, Bental T, Assali A, et al. Changes over time in serum albumin levels predict outcomes following percutaneous coronary intervention[J]. *J Cardiol*, 2020, 75(4):381
- [21] Plakht Y, Gilutz H, Shiyovich A. Decreased admission serum albumin level is an independent predictor of long-term mortality in hospital survivors of acute myocardial infarction. Soroka Acute Myocardial Infarction II (SAMI-II) project[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 219:20
- [22] Yang L J, Feng Y X, Li T, et al. Serum albumin levels might be an adverse predictor of long term mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223:647
- [23] Shiyovich A, Plakht Y, Gilutz H. Serum calcium levels independently predict in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(5):510
- [24] Cavender M A, Steg P G, Smith S J, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry[J]. *Circulation*, 2015, 132(10):923

(2019-11-02 收稿)