

文章编号 1006-8147(2023)02-0109-04

论 著

初始血清阴离子间隙与急性 ST 段抬高型心肌梗死院内死亡的关系研究

赵晓彬¹, 牛书林², 邱久纯³, 余淑华¹, 袁如玉³

(1. 郑州大学附属郑州中心医院高血压科, 郑州 450007; 2. 天津医科大学总医院心血管内科, 天津 300052; 3. 天津医科大学第二医院心脏科, 天津 300211)

摘要 目的: 探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)早期阴离子间隙(AG)与院内死亡率的关系。方法: 回顾性研究 459 例 STEMI 患者, 分为 AG 升高组($AG \geq 16$ mmol/L, $n=230$)和 AG 正常组($AG < 16$ mmol/L, $n=229$), 对 N 端脑利钠肽前体(NT-proBNP)、肌钙蛋白 I(TnI)、估算的肾小球滤过率(eGFR)和射血分数(EF)等进行分析; 以院内是否发生死亡为因变量, 进行 Logistic 回归分析, 比较 AG 与年龄、性别、eGFR 和 EF 的相关性。结果: 两组性别、高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、家族史等差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与 AG 正常组相比, AG 升高组的 NT-proBNP 和 TnI 升高(均 $P < 0.05$), eGFR 和 EF 降低(均 $P < 0.05$), 院内心力衰竭和死亡的发生率显著升高(均 $P < 0.05$)。Logistic 回归分析发现 AG 升高是 STEMI 患者早期院内死亡的独立危险因素($OR = 1.179$, $95\%CI: 1.034 \sim 1.345$, $P = 0.014$)。结论: AG 升高可增加 STEMI 患者院内心力衰竭和死亡风险, 是 STEMI 早期评估预后的独立危险因素。

关键词 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 阴离子间隙; 心力衰竭; 院内死亡率

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

Relationship between initial serum anion gap and in-hospital mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

ZHAO Xiao-bin¹, NIU Shu-lin², QIU Jiu-chun³, YU Shu-hua¹, YUAN Ru-yu³

(1. Department of hypertension, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China; 2. Department of cardiovascular Medicine, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 3. Department of cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between early anion gap (AG) level and in-hospital mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods:** A retrospective study was conducted on 459 patients with STEMI. The patients were divided into two groups: elevated AG group ($AG \geq 16$ mmol/L, $n=230$) and normal group ($AG < 16$ mmol/L, $n=229$). N-telencephalic natriuretic peptide precursor (NT-ProBNP), Troponin I (TnI), estimated glomerular filtration rate (eGFR) and ejection fraction (EF) were analyzed between two groups. With in-hospital death as the dependent variable, Logistic regression analysis was performed to compare the correlation between AG and age, sex, eGFR and EF. **Results:** There was no significant difference in gender, smoking status, family history and other factors between two groups, as well as incidence of hypertension, diabetes and dyslipidemia (all $P > 0.05$). Compared with normal group, NT-proBNP and TnI in elevated AG group were significantly increased (all $P < 0.05$), eGFR and EF were significantly decreased (all $P < 0.05$), the incidence of heart failure and in-hospital mortality was significantly increased (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that elevated AG was an independent risk factor for early in-hospital death in STEMI patients ($OR = 1.179$, $95\%CI: 1.034 \sim 1.345$, $P = 0.014$). **Conclusion:** Elevated AG increases the risk of in-hospital heart failure and death in STEMI patients, which is an independent risk factor for early prognosis assessment of STEMI.

Key words acute ST-segment elevation myocardial infarction; anion gap; heart failure; in-hospital mortality rate

急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是冠心病的重症类型,是致残、致死的主要原因^[1-2],尽早评估短期风险尤为重要。在急性心肌梗死发生的早期,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、循环代谢产物增多等^[3],这些变化有助于对疾病做出正确诊断。阴离子间隙(anion gap, AG)由方程 $[Na^+ + K^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$ 计算,用来估计过量的无机和有机未测阴离子的存在,检验方法简单易得,其正常值为 (12 ± 2) mmol/L^[4]。大量文献表明 AG 与心力衰竭、肾功能不全、炎症有着密切的关系,并且在很大程度上影响预后,临床实践中发现 STEMI 早期 AG 变

基金项目 天津市自然科学基金(19JCYBJC26800)

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

化显著,推测 AG 与 STEMI 院内死亡可能存在紧密的联系。本研究的目的是探索 STEMI 早期急诊冠脉介入治疗(PCI)术后 AG 水平与院内死亡的关系,以期 STEMI 患者临床管理提供更多依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究采用回顾性研究方法,收集 2020 年 9 月—2022 年 3 月郑州市中心医院的 459 例 STEMI 患者的相关资料。STEMI 符合国际诊断标准^[5-6]。纳入标准:入院行急诊 PCI 的 STEMI 患者。排除标准:年龄>85 岁,恶性肿瘤和恶病质,中重度感染,呼吸衰竭,入院时正在行肾脏替代治疗。院内不良结局包括院内死亡、心力衰竭、恶性心律失常等,其中恶性心律失常主要是阵发性快速心房颤动、阵发性室性心动过速、频发室性早搏二联律等。

1.2 研究方法 对所有入选患者均在入院 24 h 内进行 AG 水平的测定,收集患者相关资料,如年龄、性别、既往病史、吸烟史、家族史,整理血常规、血脂、血糖、电解质、阴离子间隙及肾功能生化指标。估算的肾小球滤过率(eGFR)通过慢性肾脏病流行病学协作公式(CKD-EPI)计算^[7]。根据患者初始 AG 水平分为 AG 升高组(AG \geq 16 mmol/L, $n=230$)和 AG 正常组(AG<16 mmol/L, $n=229$),比较两组院内不良结局的发生率。

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。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,不符合正态分布采

用中位数(四分位间距)描述,计数资料采用频数、百分比描述。两组之间比较,分类变量采用 χ^2 检验,连续型变量采用独立样本 t 检验。AG(连续性变量)与院内死亡的相关性采用多因素二元 Logistic 回归分析。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 基线资料特征 本研究中共纳入 STEMI 患者 459 例,平均年龄(64.68 ± 10.62)岁,男性 330 例(71.9%),女性 129 例(28.1%),住院期间死亡 16 例(3.5%),心力衰竭 85 例(18.5%),恶性心律失常 31 例(6.8%)。与 AG 正常组相比,AG 升高组的 N 端脑利钠肽前体(NT-proBNP)、肌钙蛋白(TnI)和总胆红素的数值均升高(均 $P<0.05$),合并终末期肾病比例升高($P=0.011$),EF、二氧化碳结合力(CO₂CP)和 eGFR 均降低(均 $P<0.05$),而性别、糖尿病、高血压、血脂异常、吸烟史和家族史均无统计学差异(均 $P>0.05$),见表 1。

2.2 STEMI 患者院内不良结局 与 AG 正常组相比,AG 升高组总的院内不良结局($P=0.001$)、院内死亡($P=0.013$)及院内心力衰竭($P=0.004$)的发生率均明显升高,而院内恶性心律失常的发生率和住院天数均无统计学差异(表 2)。

2.3 AG 与其他变量的相关分析 AG 作为连续型变量分别与性别、年龄、高血压、糖尿病、血清白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)及 eGFR 进行 Pearson 或

表 1 两组基线资料比较[n(%), $\bar{x}\pm s$]

Tab 1 Comparison of baseline data between the two groups[n(%), $\bar{x}\pm s$]

项目	AG 升高组($n=230$)	AG 正常组($n=229$)	χ^2/t	P
年龄	65.65 \pm 11.56	64.70 \pm 9.61	0.056	0.003
性别 男性	165(71.74)	165(72.05)	0.006	0.940
女性	65(28.26)	64(27.95)	0.006	0.941
高血压	167(72.61)	166(72.49)	0.011	0.916
糖尿病	89(38.70)	77(33.62)	1.281	0.258
血脂异常	159(69.13)	149(65.07)	0.859	0.354
终末期肾病	9(3.91)	1(0.44)	6.693	0.000
吸烟史	99(43.04)	117(51.09)	3.165	0.075
家族史	56(24.35)	43(18.78)	2.178	0.140
钾(mmol/L)	4.25 \pm 0.66	4.02 \pm 0.47	-4.180	0.000
钠(mmol/L)	139.98 \pm 4.76	140.06 \pm 3.37	0.199	0.000
氯(mmol/L)	102.16 \pm 4.85	104.31 \pm 3.67	5.358	0.000
总胆红素(μ mol/L)	15.30 \pm 3.94	13.834 \pm 2.38	-1.761	0.032
白蛋白(g/L)	38.78 \pm 4.07	38.38 \pm 3.67	-1.422	0.542
CO ₂ CP(mmol/L)	22.83 \pm 3.26	26.18 \pm 2.63	12.113	0.031
NT-proBNP(pg/mL)	5 525.85(4 876.78, 6 392.54)	3 056.72(2 738.69, 3 415.28)	-3.376	0.000
eGFR(mL/min \cdot 1.73 m ²)	77.80 \pm 29.49	86.55 \pm 21.45	3.642	0.000
TnI(pg/mL)	18.65(15.45, 22.18)	14.26(11.92, 18.76)	-2.795	0.010
EF(%)	49.23 \pm 12.56	53.66 \pm 9.60	4.252	0.000

注:CO₂CP:二氧化碳结合力;NT-proBNP:N 端脑钠肽前体;eGFR:估算的肾小球滤过率;TnI:肌钙蛋白 I;EF:射血分数

Spearman 相关分析结果显示,CO₂CP、eGFR 和 EF 与 AG 呈负相关,年龄、糖尿病和 TBIL 与 AG 呈正相关,见表 3。

表 2 两组患者的院内不良结局及住院天数比较[n(%), $\bar{x}\pm s$]

Tab 2 Comparison of nosocomial adverse outcomes and hospitalization days between the two groups[n(%), $\bar{x}\pm s$]

项目	AG 升高组 (n=230)	AG 正常组 (n=229)	χ^2/t	P
总院内不良结局	81(35.2)	51(22.3)	14.996	0.001
死亡	11(4.8)	5(2.2)	6.108	0.013
心力衰竭	55(23.9)	30(13.1)	8.891	0.004
心律失常	15(6.5)	16(7.0)	0.039	0.843
住院天数(d)	7.6 \pm 3.8	7.3 \pm 3.3	-0.846	0.398

注:AG:阴离子间隙

表 3 AG 与各指标的相关分析

Tab 3 Correlation analysis of AG and various indicators

项目	AG	
	r	P
年龄	0.123	0.031
性别	-0.007	0.889
高血压	0.086	0.064
糖尿病	0.105	0.025
TBIL	0.116	0.013
ALB	0.088	0.061
eGFR	-0.284	<0.001
EF	-0.283	<0.001
CO ₂ CP	-0.645	<0.001

注:TBIL:总胆红素;ALB:白蛋白;eGFR:估算的肾小球滤过率;EF:射血分数;CO₂CP:二氧化碳结合力;AG 阴离子间隙

2.4 Logistic 回归分析 以是否发生院内死亡为因变量,将 2.3 与 AG 有相关性的指标作为协变量,逐个进行单因素二分类非条件 Logistic 回归分析,结果发现 AG、年龄、糖尿病、TBIL、eGFR、EF 和 CO₂CP 均为 STEMI 院内死亡的影响因子。当把这些影响因子进行多因素二分类非条件 Logistic 回归分析发现,STEMI 患者 PCI 术后院内死亡的独立危险因素有 AG、年龄、eGFR 和 EF,当回归模型加入 EF 时,AG 与院内死亡的相关性减弱(表 4)。

表 4 多因素 Logistic 回归分析

Tab 4 Multivariate Logistic regression analysis

项目	OR	95%CI	P
AG	1.179	1.034~1.345	0.014
年龄	1.141	1.065~1.222	<0.001
糖尿病	0.755	0.306~1.863	0.542
TBIL	0.983	0.953~1.014	0.273
CO ₂ CP	0.904	0.753~1.085	0.278
eGFR	0.977	0.960~0.994	0.010
EF	0.945	0.911~0.980	0.002

注:AG:阴离子间隙;TBIL:总胆红素;eGFR:估算的肾小球滤过率;EF:射血分数;CO₂CP:二氧化碳结合力

3 讨论

既往研究证实,急性心肌梗死风险的评估包括心肌损伤的程度、再灌注治疗是否成功、是否存在不良心血管事件高风险的临床特征等,其早期死亡的预测因素有年龄、心力衰竭、心源性休克^[8]、肾功能不全、代谢性酸中毒、糖尿病和心肌标志物持续升高等^[2]。肾脏是内环境稳态的重要调节器官,调节着电解质紊乱和酸碱平衡^[9],当外周组织循环灌注下降时,会出现肾小球滤过率减低及肾脏功能下降,肾脏调节阴阳离子水平和酸碱平衡的能力降低,AG 也会随之升高^[9-10],以此可以推测组织缺血严重程度。代谢性酸中毒与心血管系统作用密切,包括心肌收缩力的降低和心律失常阈值的降低,以及对心血管活性药物(如儿茶酚胺类)的敏感性下降。本研究中,终末期肾病的患病率 AG 升高组明显高于 AG 正常组。在多因素 Logistic 回归分析时也发现,院内心力衰竭和死亡的发生均与 eGFR 密切相关,表明 STEMI 患者的预后与肾功能的下降关系密切,发生心肾综合征的患者预后较差,其发生机制可能是 STEMI 发生后外周循环低灌注、交感神经系统和 RAAS 过度激活、肾灌注下降等。

AG 升高与酸中毒密不可分^[11],可能是水电解质紊乱和代谢性酸中毒发生的前期反应,影响肾小球滤过和肾小管重吸收。酸中毒对于单个细胞和整个心肌都存在有害的影响,在细胞水平上,细胞内 pH 值的降低通过几种机制降低心肌收缩对钙的反应性,包括减少钙与肌钙蛋白的结合和直接作用于跨桥等,影响心肌细胞的去极化反应,导致心室颤动阈值降低及心排血量下降^[11]。Abramowitz 等^[12]研究表明,AG 升高是肾功能进展的危险因素,急性肾损伤和慢性肾功能不全均可引起高 AG 代谢性酸中毒。虽然笔者的研究中排除了 STEMI 发生前合并感染、呼吸衰竭、恶性肿瘤、恶病质及肾脏替代治疗的患者,STEMI 发生后部分患者仍存在不同程度的酸中毒。高乳酸血症是严重酸中毒的一种测量方法,已被证明是急性心肌梗死患者临床预后不良的一个标志^[13]。然而,乳酸性酸中毒是严重的代谢紊乱的表现,通常见于 STEMI 患者明显的心源性休克,不能用来预测大多数 STEMI 患者的预后。与之相比,AG 是一种简单且容易在实验室检测的方法,可以检测微妙的阴阳离子浓度的变化和酸中毒的程度^[14-15],并且与急性呼吸变化无关,其不同于 pH 值,是代谢紊乱的敏感指标^[16],可以通过量化等离子体中离子组成的变化来反映代谢紊乱的程度。

多项研究已经证实 AG 升高与心血管疾病预后

相关。一项纳入 3 593 例CCU 患者的研究结果表明,AG 是 CCU 患者住院全因死亡率的独立危险因素,与不良临床结局相关^[17]。Sahu 等^[18]通过对行 PCI 的 773 例急性心肌梗死患者(包括心源性休克)的评估,发现急性心肌梗死后出现的 AG 升高与心功能下降以及更严重的临床症状相关,表明在心肌梗死患者中,AG 升高也与较高的死亡率和心源性休克相关。一项探讨 AG 水平与心脏骤停患者住院死亡率关系的研究结果显示,AG 值越高的患者住院期间生存可能性越低,AG 是预测心脏骤停后住院死亡率的一个预测因子^[19]。另一项基于社区老年人的队列研究发现,血清 AG 水平较高与全因死亡和心脏死亡的风险增加有关^[20]。Yang 等^[21]招募了 21 620 例经皮冠脉造影的冠心病患者(部分行 PCI 治疗),结果表明 AG 越高冠心病的类型越严重,心功能越差,这类患者也更容易导致代谢率显著增加、交感神经过度激活、糖酵解加速和乳酸水平升高,血清 AG 升高是一个独立的全因死亡率预测因子。

本研究也有一定的局限性,首先,研究数据来自单中心的数据库,进行的是回顾性研究,由于样本量有限,个别指标可能没有明显表现出统计学差异。其次,AG 的测定可能存在测量误差和个体差异。第三,没有充分证据表明 AG 水平升高与心肌细胞发生坏死的数量、罪犯血管开通的时间以及哪根冠状动脉血管发生闭塞等因素相关性更大,需要进一步细致的相关研究来发现。

综上所述,早期 AG 升高与急性心肌梗死发生后心肾功能不全密切相关,是 STEMI 患者急诊 PCI 术后预后不良的信号,是院内发生心力衰竭和死亡的预测因子。希望本研究结果能给临床医生提供更多的参考,也希望能对 STEMI 患者的 AG 水平做进一步更详细的大样本研究,阐明其机制并确定临床意义。

参考文献:

- [1] ARNETT D K, BLUMENTHAL R S, ALBERT M A, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the american college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(10): e177-e232.
- [2] 中华医学会心血管分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019(10): 766-767.
- [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): 237-269.
- [4] 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): 2018-2024.
- [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): 267-315.
- [6] 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): 119-177.
- [7] LEVEY A S, BECKER C, INKER L A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review[J]. JAMA, 2015, 313(8): 837-846.
- [8] HARJOLA V P, LASSUS J, SIONIS A, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock[J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(5): 501-509.
- [9] TOGAWA A, UYAMA S, TAKANOHASHI S, et al. Adjusted anion gap is associated with glomerular filtration rate decline in chronic kidney disease[J]. Nephron Extra, 2013, 3(1): 113-117.
- [10] BANERJEE T, CREWS D C, WESSON D E, et al. Elevated serum anion gap in adults with moderate chronic kidney disease increases risk for progression to end-stage renal disease[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 316(6): F1244-F1253.
- [11] LAMBERT D C, ABRAMOWITZ M K. Obesity, anion accumulation, and anion gap metabolic acidosis: a cohort study[J]. Kidney360, 2021, 2(11): 1706-1715.
- [12] ABRAMOWITZ M K, HOSTETTER T H, MELAMED M L. The serum anion gap is altered in early kidney disease and associates with mortality[J]. Kidney Int, 2012, 82(6): 701-709.
- [13] LAZZERI C, VALENTE S, CHIOSTRI 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): 266-272.
- [14] REDDY P, MOORADIAN A D. Clinical utility of anion gap in deciphering acid-base disorders[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(10): 1516-1525.
- [15] MANDELL I. Serum anion gap in metabolic acidosis[J]. Neonatal Netw, 2009, 28(4): 252-254.
- [16] ISHIHARA K, SZERLIPH M. Anion gap acidosis[J]. Semin Nephrol, 1998, 18(1): 83-97.
- [17] SUN T, CAI C, SHEN H, et al. Anion gap was associated with inhospital mortality and adverse clinical outcomes of coronary care unit patients[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 4598462.
- [18] 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): 409-412.
- [19] CHEN J, DAI C, YANG Y, et al. The association between anion gap and in-hospital mortality of post-cardiac arrest patients: a retrospective study[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 7405.
- [20] AHN S Y, RYU J, BAEK S H, et al. Serum anion gap is predictive of mortality in an elderly population[J]. Exp Gerontol, 2014, 50: 122-127.
- [21] YANG S W, ZHOU Y J, ZHAO Y X, et al. The serum anion gap is associated with disease severity and all-cause mortality in coronary artery disease[J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(6): 392-400.

(2022-05-29 收稿)