

急性冠脉综合征患者血清卵泡抑素样蛋白 1 水平与 hs-CRP、NT-proBNP 的相关性研究

孙黎明 陈斌 周哲 朱映红 周彦 董政

冠心病 (CHD) 是严重危害人类健康的重要疾病, 急性冠脉综合征 (ACS) 是指在冠状动脉粥样硬化基础上, 不稳定斑块破裂或出血、血栓形成, 而引起急性心肌缺血坏死的一组临床综合征, 包括不稳定型心绞痛 (UAP)、急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI)、急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI), ACS 具有发病迅速、致残率高、病死率高的特点。因此 ACS 患者的早期病情评估、预后判断并积极治疗, 对挽救生命至关重要。本实验旨在通过 ACS 患者血清卵泡抑素样蛋白 1 (FSTL1) 水平与血清高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平的相关性研究, 探讨 ACS 患者早期血清 FSTL1 水平检测的临床意义和应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择于 2010 年 01 月至 2011 年 12 月我院心内科行冠状动脉造影 (CAG) 的住院患者 178 例, 其中 148 例确诊为 CHD, 男 77 例, 女 71 例, 年龄 (61.19 ± 7.66) 岁, 并按 CHD 类型分为稳定型心绞痛组 (SAP 组) 25 例、UAP 组 43 例、NSTEMI 组 34 例、STEMI 组 46 例; 同期行 CAG 阴性的对照组 (NC 组) 30 例, 男 16 例, 女 14 例, 年龄 (60.63 ± 8.19) 岁。入选标准: 根据 2007 年中国慢性稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南, 及 2009 年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南。排除标准: 排除使用对心脏有毒性的药物史、嗜酒、瓣膜性心脏病、心肌病、急慢性心力衰竭、肝肾功能不全、急慢性炎症疾病, 和自身免疫性疾病、活动性感染, 以及恶性肿瘤患者等。

1.2 研究方法

详细记录入选对象的相关临床资料, 入院次日空腹抽血查空腹血糖 (FPG)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇

(LDL-C)、尿酸 (UA)、肌酐 (Cr)、尿素氮及肌钙蛋白 I (cTnI)。距发病 24 h 抽静脉血标本查血清 FSTL1、hs-CRP 及 NT-proBNP。血清 FSTL1 及 NT-proBNP 测定: 患者安静仰卧 5 min, 采集肘正中静脉血 4 mL 注入非抗凝试管中, 室温静置 30 min 后, 4°C 下 3 000 转/min 离心 10 min, 分离的血清于 -80°C 冰箱中冷冻保存直至检测, 采用酶联免疫吸附法测定 (其试剂盒由 CUSABIO BIOTECH CO. LTD 公司提供)。血清 hs-CRP 由检验科采用免疫散射比浊法测定, 相关生化指标由自动化分析仪检测。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件。正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位区间) 表示。FSTL1 经自然对数转换后符合正态分布。两组连续变量的中位数比较采用 Mann-Whitney U 检验。对连续变量、二分类变量和多分类等级变量的相关性分析分别采用 Spearman 秩相关检验、 χ^2 趋势检验和 Jonckheere-Terpstra 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般临床特征

研究对象各组临床基本特征如表 1、表 2 所示。NC 组与 CHD 各组 (SAP 组、UAP 组、NSTEMI 组、STEMI 组) 之间的性别、血压 (收缩压、舒张压水平)、糖尿病、高血脂症构成比、年龄、BMI、FPG、TC、TG、HDL-C、Cr、UA 水平均差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 NSTEMI 组和 STEMI 组中吸烟者比例较 NC 组高 ($P < 0.05$); CHD 各组血清 LDL-C 水平均较 NC 组血清 LDL-C 水平高 ($P < 0.01$)。

2.2 研究对象血清 FSTL1 水平

CHD 各组 and NC 组血清 FSTL1 水平如表 2 所示。SAP 组血清 FSTL1 水平虽较 NC 组有升高趋势, 但两组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); ACS 各组 (UAP 组、NSTEMI 组、STEMI 组) 血清 FSTL1 水平较 NC 组、SAP 组显著升高 ($P < 0.01$); 而 ACS 各组之间血清 FSTL1 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 研究对象一般临床特征

指标	NC 组 (n=30)	SAP 组 (n=25)	UAP 组 (n=43)	NSTEMI 组 (n=34)	STEMI 组 (n=46)
年龄 (岁)	60.63 ± 8.19	61.48 ± 6.58	60.65 ± 8.05	61.13 ± 7.48	61.55 ± 7.62
男性 (例,%)	16 (53.33)	13 (52.00)	22 (51.16)	18 (52.94)	24 (52.17)
高血压 (例,%)	12 (40.00)	13 (52.00)	20 (46.51)	16 (47.05)	23 (50.00)
收缩压 (mmHg)	132.93 ± 10.98	131.08 ± 10.67	133.16 ± 12.25	129.94 ± 12.55	129.98 ± 14.14
舒张压 (mmHg)	83.43 ± 10.94	80.36 ± 9.38	82.19 ± 11.13	80.91 ± 6.92	80.09 ± 10.15
糖尿病 (例,%)	8 (26.67)	7 (25.00)	11 (25.58)	9 (26.47)	12 (26.09)
高脂血症 (例,%)	8 (26.67)	9 (36.00)	16 (37.21)	13 (38.24)	18 (39.13)
吸烟 (例,%)	4 (13.33)	7 (25.00)	11 (25.58)	12 (35.29) ^a	17 (36.96) ^a
BMI (kg/m ²)	24.42 ± 2.61	24.52 ± 2.71	24.47 ± 2.48	24.35 ± 2.32	24.66 ± 2.36

注 数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (25 百分位数, 75 百分位数) 或例数 (%) 表示; 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用单因素方差分析; 与 NC 组比较, ^a $P < 0.05$; 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 研究对象血清生化指标及 FSTL1 水平

指标	NC 组 (n=30)	SAP 组 (n=25)	UAP 组 (n=43)	NSTEMI 组 (n=34)	STEMI 组 (n=46)
FPG (mmol/L)	5.92 ± 1.56	5.83 ± 1.39	5.78 ± 1.50	5.74 ± 1.40	5.86 ± 1.32
TC (mmol/L)	4.34 ± 0.90	4.68 ± 0.86	4.37 ± 0.93	4.69 ± 0.83	4.81 ± 0.85
TG (mmol/L)	1.73 ± 0.70	1.80 ± 0.78	1.68 ± 0.77	1.73 ± 0.81	1.66 ± 0.72
HDL-C (mmol/L)	1.11 ± 0.24	1.06 ± 0.21	1.13 ± 0.24	1.09 ± 0.24	1.07 ± 0.18
LDL-C (mmol/L)	2.36 ± 0.53	2.96 ± 0.53 ^a	2.69 ± 0.44 ^a	2.73 ± 0.43 ^a	2.77 ± 0.44 ^a
肌酐 (μmol/L)	66.33 ± 9.66	70.92 ± 10.10	66.74 ± 10.00	68.94 ± 10.75	69.50 ± 10.25
尿酸 (μmol/L)	303.80 ± 50.77	325.48 ± 64.97	331.23 ± 68.50	330.50 ± 66.52	322.54 ± 65.10
FSTL1 (ng/mL)	4.08 (2.47, 4.78)	4.22 (3.04, 5.07)	10.45 (8.89, 14.30) ^{ab}	9.08 (7.42, 12.66) ^{ab}	10.30 (8.65, 13.60) ^{ab}

注数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (25 百分位数, 75 百分位数) 表示; ACS 各组血清 FSTL1 水平与 NC 组、SAP 组之间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 余采用单因素方差分析; 与 NC 组比较, ^a $P < 0.01$; 与 SAP 组比较, ^b $P < 0.01$ 。

2.3 急性冠脉综合征患者血清 FSTL1 水平与血清 hs-CRP、NT-proBNP 水平的相关性

采用 Spearman 秩相关检验, ACS 患者血清 FSTL1 水平与血清 hs-CRP、NT-proBNP 水平均呈正相关 (hs-CRP: $r = 0.500, P = 0.007$; NT-proBNP: $r = 0.578, P = 0.012$)。经自然对数转换后, ACS 患者血清 FSTL1 水平 (lnFSTL1) 与血清 hs-CRP, NT-proBNP 水平均呈正相关 ($r = 0.503, P < 0.01$; $r = 0.589, P < 0.01$); 采用 Pearson 线性相关分析显示血清 FSTL1 水平与血清 hs-CRP, NT-proBNP 水平均呈线性相关 (图 2)。

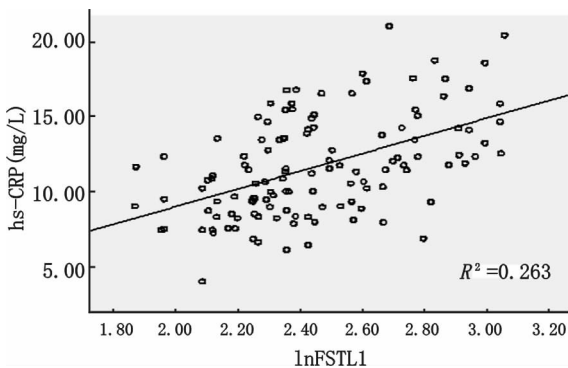


图 1 血清 FSTL1 与 hs-CRP 线性相关

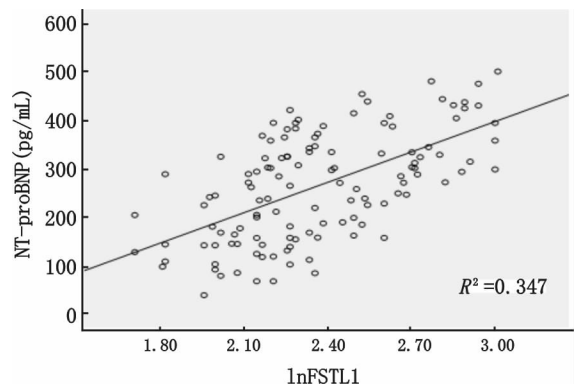


图 2 血清 FSTL1 与 NT-proBNP 线性相关

3 讨论

FSTL1 是心脏自身分泌的一种分泌性蛋白, 动物实验研究显示: 在转基因 Akt 激活、压力负荷过重、心肌缺血、心肌梗死和缺血-再灌注损伤的心脏中 FSTL1 表达水平是上调的; FSTL1 不仅能通过磷酸化激活 Akt 的 Ser473 位点而活化 PI3K-Akt 信号通路, 而且也能磷酸化激活 Erk 通路而发挥抗心肌因缺氧-再氧化发生的凋亡^[1]。最近研究提示 FSTL1 在 ACS 患者病情预后的评估与心力衰竭患者心室重构及其预后等方面发挥重要作用^[2-3]。本实验结果显示: ACS 各组血清 FSTL1 水平均显著高于 NC 组、SAP 组 ($P < 0.01$), 这与 Widera 等^[2]检测结果相似。本实验研究发现

ACS 患者血清 FSTL1 水平明显高于 SAP 患者, 而 SAP 患者血清 FSTL1 水平与 NC 组差异无统计学意义, 这可能与 SAP 和 ACS 急性发作时心脏病理生理变化不同有关, 相比 SAP 患者而言, ACS 患者发生急性缺血性胸痛时, 心肌缺血较重、心脏血流动力学改变较明显, 而 FSTL1 是心脏分泌的分泌性蛋白, 在动物实验研究显示心肌缺血、心肌梗死和心脏压力负荷过重时, FSTL1 表达、分泌增加^[1];

本实验研究还显示: ACS 患者血清 FSTL1 水平与血清 hs-CRP、NT-proBNP 水平呈正相关 ($r = 0.500, P = 0.007; r = 0.578, P = 0.012$); 经自然对数转换后, ACS 患者血清 FSTL1 水平 ($\ln FSTL1$) 与血清 hs-CRP、NT-proBNP 水平均呈正相关 ($r = 0.503, P < 0.01; r = 0.589, P < 0.01$)。已知 hs-CRP 是一种敏感的炎症和组织损伤的标记物, 一方面 CRP 在动脉粥样硬化和 CHD 的发生、发展过程起着重要作用; 另一方面在 ACS 患者中血清 hs-CRP 水平是冠脉内斑块破裂而致的炎症反应及心肌缺血损伤严重程度的反映, 血清 hs-CRP 水平可用于 ACS 危险分层, 血清 hs-CRP 水平升高发生心源性猝死风险明显升高, 对 ACS 的预后具有独立预测价值^[4,6]; 因此本研究显示 ACS 患者血清 FSTL1 水平与 hs-CRP 水平呈正相关可能很大程度上是两者对心肌急性缺血损伤反应性升高的反映。当然, 由于 FSTL1 在炎症反应中存在争议, 有研究认为 FSTL1 能改善炎症反应^[7], 也有研究认为 FSTL1 本身可作为一种促炎因子^[8], 而 FSTL1 在 ACS 患者发病过程中是否有促进炎症的作用尚未见文献报道, 因此上述这种可能尚需进一步研究。NT-proBNP 是由前 BNP 前体裂解而成无生物活性、含有 76 个氨基酸的多肽, 它在心力衰竭的诊断、心功能的评价、心衰的预后评估方面都发挥着重要的作用。近年研究发现在 ACS 患者血浆 NT-proBNP 明显升高, 而且 NT-proBNP 水平升高程度与心肌缺血范围大小成正比, 能反映 ACS 患者病情严重程度, 其水平越高, 预后越差, 病死率高, 对评估 ACS 的近期及远期预后具有重要价值^[9]。本研究显示 ACS 患者血清 FSTL1 水平与 NT-proBNP 水平呈正相关; 提示 ACS 患者心肌缺血坏死越重, 心脏负荷越增加, 心肌表达 FSTL1 水平越高。而在心力衰竭患者心肌中 FSTL1 的表达水平升高, 并且随着心衰急性加重而其表达水平升高^[10]; 因此在 ACS 患者中血清 FSTL1 水平与 NT-proBNP 水平呈正相关, 可能正是两者均作为心肌分泌的因子, 在心肌缺血损伤、心脏负荷增加、舒缩功能障碍时, 其分泌水平增加的反映。

总之, ACS 患者血清 FSTL1 水平明显升高, 并且 FSTL1

水平越高, hs-CRP、NT-proBNP 水平也越高, 这提示血清 FSTL1 水平可能在一定程度上反映 ACS 患者病情严重程度。因此 FSTL1 可能用于 ACS 患者危险分层的评估、预后判断生化指标之一, 为临床治疗决策制定、改善患者预后提供依据。

参 考 文 献

- [1] Oshima Y, Ouchi N, Sato K, et al. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart [J]. *Circulation*, 2008, 117 (24): 3099-3108.
- [2] Widera C, Wichmann RH, Wollert KT, et al. Circulating concentrations of follistatin-like 1 in healthy individuals and patients with acute coronary syndrome as assessed by an immunoluminometric sandwich assay [J]. *Clinical Chemistry*, 2009, 55 (10): 1794-1800.
- [3] 张芃, 郑哲, 魏英杰, 等. 人血清卵泡抑素样蛋白 1 与器质性心脏病左心室重构程度的相关性研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2010, 29 (3): 169-173.
- [4] Li JJ, Chen MZ, Chen X, et al. Rapid effects on lipid profile and c-reactive protein by simvastatin in patients with hypercholesterolemia [J]. *Clin Cardiol*, 2003, 26 (10): 472-476.
- [5] 路亚枫, 吕树铮, 陈韵岱, 等. 冠心病临界病变患者血管因子与冠脉斑块形态学特征的相关性研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24 (3): 267-272.
- [6] 桂春, 堵芳, 农勤玲, 等. 不稳定型心绞痛患者血清血管生成因子质量浓度的变化 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22 (7): 713-715.
- [7] Kawabata D, Tanaka M, Fujii T, et al. Ameliorative effects of follistatin-related protein /TSC-36 /Fstl1 on joint inflammation in a mouse model of arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 660-668.
- [8] Clutter SC, Wilson DC, Anthony D, et al. Follistatin-like protein 1 promotes arthritis by up-regulating IFN- γ [J]. *Immunol*, 2009, 182 (1): 234-239.
- [9] 孙艺红, 干桂莲, 傅媛媛, 等. 床旁 B 型利钠肽检测与全球急性冠状动脉事件注册评分对急性冠状动脉综合征患者预后价值 [J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37 (8): 716-720.
- [10] Lara-Pezzi E, Felkin LE, Birks EJ, et al. Expression of follistatin-related genes is altered in heart failure [J]. *Endocrinology*, 2008, 149 (11): 5822-5827.

(收稿日期: 2014-11-29)

(本文编辑: 何小军)