

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-07-0698-03

急性心肌梗死患者血清骨膜蛋白水平与疾病预后的关系

凌琳¹, 承燕², 顾少华³

(1.苏州大学附属第一医院心血管内科,江苏省苏州市 215006;2.南京医科大学附属无锡人民医院心血管内科,江苏省无锡市 214000;3.昆山市第三人民医院肾内科,江苏省昆山市 215300)

[关键词] 急性心肌梗死; 骨膜蛋白; 预后

[摘要] 目的 探讨急性心肌梗死(AMI)患者血清骨膜蛋白水平与疾病预后的关系。方法 采用酶联免疫吸附法测定 178 例 AMI 患者入院后血清骨膜蛋白水平,对所有患者进行随访观察,分别随访 12 个月和 18 个月,统计主要不良心脑血管事件(MACCE),包括死亡、卒中/短暂性脑缺血发作、再发胸痛、缺血再入院情况,评估骨膜蛋白水平与心血管疾病预后的关系。结果 随访结果显示,AMI 患者高骨膜蛋白组随访 12 个月后 MACCE 复合终点较低骨膜蛋白组升高($P<0.05$);随访 18 个月结果显示高骨膜蛋白组再发胸痛、缺血再入院及 MACCE 复合终点较低骨膜蛋白组增高($P<0.05$)。结果提示血清骨膜蛋白可能作为预测心肌梗死患者心血管疾病预后的指标。结论 骨膜蛋白水平可能与 AMI 患者心血管疾病预后相关。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Relationship Between Serum Level of Periostin and Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction

LING Lin¹, CHENG Yan², and GU Shao-Hua³

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China; 2. Department of Cardiology, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214000, China; 3. Department of Nephrology, the Third People's Hospital of Kunshan, Suzhou, Jiangsu 215300, China)

[KEY WORDS] Acute Myocardial Infarction; Periostin; Prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum level of periostin and prognosis of patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Serum periostin was measured by using enzyme-linked immunosorbent assay in 178 patients with AMI immediately after hospitalization. All patients were followed up for 12 and 18 months. Major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) were counted, including death, stroke/transient ischemic attack, recurrent chest pain, ischemia and re-admission. The relationship between the level of periostin and the prognosis of cardiovascular disease was evaluated. **Results** Follow-up results showed that MACCE composite end-point in high periostin group of AMI patients was higher than that in low periostin group after 12 months follow-up ($P<0.05$). Recurrent chest pain, ischemia and re-admission, and MACCE composite end-point in high periostin group were higher than those in low periostin group after 18 months follow-up ($P<0.05$). The results suggested that the serum level of the periostin might be used as an index to predict the prognosis of patients with myocardial infarction. **Conclusion** The serum level of periostin may be related to the prognosis of cardiovascular disease in patients with AMI.

冠状动脉粥样硬化性心脏病,目前在我国的发病率呈逐年增高及年轻化的趋势。心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 导致的心功能恶化及终末期心力衰竭严重影响人民群众生活质量和生存

[收稿日期] 2015-09-07

[修回日期] 2016-01-06

[基金项目] 江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20140296);苏州市科教兴卫项目(KJXW2013004);苏州大学校级青年教师自然科学基金项目(SDY2013A29)

[作者简介] 凌琳,医学博士,主治医师,主要研究方向为心肌梗死的基础与临床,E-mail为 njulinglin@163.com。承燕,医学博士,主治医师,主要研究方向为冠心病的临床,E-mail为 chengyan_nju@163.com。顾少华,医学学士,主治医师,主要研究方向为肾脏病理生理,E-mail为 ksgsh@sina.com。

寿命^[1]。在 MI 及心力衰竭的发生发展过程中,机体产生一系列神经体液内分泌变化,很多细胞因子及蛋白参与其中^[2]。目前分子生物学研究发现,骨膜蛋白(periostin)可能参与心脏发育及疾病的病理生理过程^[3]。骨膜蛋白是一种黏附蛋白,作为调控分子参与 MI 后的心室重构过程^[4]。研究表明,骨膜蛋白在心力衰竭患者的心脏中表达增加。动物实验中发现基因导入高表达骨膜蛋白后,可以造成 MI 后大鼠的左心室扩张,心力衰竭加重,左心室舒张末内径增加,同时心肌细胞数量减少,心肌胶原含量增加,提示高表达骨膜蛋白与心功能恶化直接相关^[5]。我们前期研究发现,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者血清骨膜蛋白水平与冠状动脉 Gensini 评分呈正相关,能较好的反映梗死冠状动脉的严重程度^[6]。本研究拟通过随访 AMI 患者主要不良心脑血管事件(major adverse cardiac and cerebrovascular event, MACCE)发生情况,观察 AMI 患者中,血清骨膜蛋白水平是否与患者心血管疾病预后有关。本研究拟测定 178 例 AMI 患者入院 12 h 内的血清骨膜蛋白水平,对所有患者随访 12、18 个月,观察 MACCE,包括死亡、卒中/短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、再发胸痛、缺血再入院,评估骨膜蛋白与心血管疾病预后的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取苏州大学附属第一医院心内科 2012 年 8 月至 2013 年 8 月入院的 AMI 患者共 178 例,所有患者入院后按照标准治疗方案给予冠心病二级预防治疗。

AMI 入选标准如下:典型的胸痛症状,持续时间超过 30 min;心电图表现符合 AMI 特点;血清心肌损伤特异性标志物升高超过正常 2 倍以上。排除标准:细菌或病毒感染;慢性阻塞性肺气肿等严重肺部疾病;哮喘等变态反应性疾病;严重肝肾功能不全;恶性肿瘤;慢性心功能不全;心肌病;瓣膜病。收集患者基本资料,常规检测患者肝功能和血脂、血糖水平,纳入患者基本信息。

1.2 血清骨膜蛋白水平测定

所有患者均在入院后梗死血管开通前采集静脉血 5 mL, 3000 r/min 4℃ 离心 15 min, 待血样分层后小心吸取上层血清, EP 管分装后置于 -80℃ 低温冰箱保存。酶联免疫吸附试验试剂盒购自美国

R&D 公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。所有标本复测 3 次,取平均值进行统计分析。

1.3 MACCE 随访

所有患者在出院后 12、18 个月进行随访,记录患者出院后 MACCE 情况,设立单一终点和复合终点。单一终点定义包括死亡、卒中/TIA、再发胸痛症状、缺血再入院;复合终点为所有单一终点之和。分析患者血清骨膜蛋白水平与 MACCE 是否存在关系。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件包完成所有数据的处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 Student's *t* 检验,多组均数比较采用 ANOVA 方差分析,计数资料用例数表示,采用 χ^2 检验进行分析, $P < 0.05$ (双侧)为有统计学差异。

2 结果

2.1 随访 12 个月 MACCE 结果

我们根据血清骨膜蛋白中位数分组,将患者分为高骨膜蛋白(≥ 153 ng/L)组和低骨膜蛋白(< 153 ng/L)组,两组患者基本资料比较见表 1,各项临床指标相比没有差异。对两组患者进行为期 12 个月的随访后发现,在单一随访终点包括死亡、卒中/TIA、再发胸痛、缺血再入院这 4 项上,高骨膜蛋白组虽然比低骨膜蛋白组有增加趋势,但是没有统计学差异。复合终点将 4 项单一终点合并后进行统计,发现高骨膜蛋白组复合心血管终点事件比低骨膜蛋白组增加,两组差异存在统计学意义($P < 0.05$;表 2)。

表 1. 两组患者基本资料

Table 1. Basic information in two groups

基本资料	高骨膜蛋白组 ($n=89$)	低骨膜蛋白组 ($n=89$)
男性	55%	67%
年龄(岁)	66.22±12.38	65.91±12.78
高血压	62%	67%
糖尿病	40%	41%
吸烟	34%	35%
甘油三酯(mmol/L)	1.51±0.87	2.08±0.82
总胆固醇(mmol/L)	4.10±0.94	4.11±0.94
HDLC(mmol/L)	0.98±0.23	0.99±0.27
LDLC(mmol/L)	2.31±0.76	2.15±0.82
血糖(mmol/L)	7.21±2.88	6.92±2.85
肌酐(μ mol/L)	71.56±20.02	69.55±17.13
尿素氮(μ mol/L)	6.62±2.19	6.43±1.89
骨膜蛋白水平(ng/L)	273.61±113.58 ^a	85.59±29.78

a 为 $P < 0.05$,与低骨膜蛋白组比较。

表 2. 两组患者随访 12 个月 MACCE 结果

Table 2. Results of MACCE followed up for 12 months in two groups

临床事件	高骨膜蛋白组 (n=89)	低骨膜蛋白组 (n=89)
死亡(例)	4	2
卒中/TIA(例)	12	8
再发胸痛(例)	46	35
缺血再入院(例)	6	3
复合终点(例)	68 ^a	48

a 为 $P < 0.05$, 与低骨膜蛋白组比较。

2.2 随访 18 个月 MACCE 结果

同样,对两组患者进行更长时间为期 18 个月的随访后发现,在单一随访终点包括死亡、卒中/TIA 没有统计学差异。但是再发胸痛、缺血再入院及复合终点这 3 项比例上,高骨膜蛋白组比低骨膜蛋白组增加,两组差异存在统计学意义($P < 0.05$;表 3)。

表 3. 两组患者随访 18 个月 MACCE 结果

Table 3. Results of MACCE followed up for 18 months in two groups

临床事件	高骨膜蛋白组 (n=89)	低骨膜蛋白组 (n=89)
死亡(例)	6	3
卒中/TIA(例)	14	8
再发胸痛(例)	56 ^a	40
缺血再入院(例)	12 ^a	4
复合终点(例)	88 ^a	55

a 为 $P < 0.05$, 与低骨膜蛋白组比较。

3 讨论

冠心病是目前威胁国人健康的重要原因,随着生活方式的西化,其发病率越来越高,呈现年轻化,成为目前致死致残的重要疾病之一。AMI 后,损伤的心肌由瘢痕组织替代,收缩功能受损,造成心功能的不断下降及终末期心力衰竭^[1-2]。很多血清学指标,包括心肌肌钙蛋白 T、乳酸脱氢酶、B 型脑钠肽和 N 末端 B 型脑钠肽原等,已被应用于临床指导冠心病的诊断及治疗。同时一些新的指标也不断涌现,包括可溶性血清基质裂解素、脂联素、骨膜蛋白等,越来越多的证据证明它们在冠心病的诊断、治疗甚至于疾病的预后评估方面有着重要的作用^[7-9]。

骨膜蛋白是 1993 年发现的一种细胞外基质蛋白,定位于人类 13 号染色体,在心血管系统发育和

疾病过程,包括 MI 后心室重构、心力衰竭、瓣膜性心脏病中都有重要作用^[3,10-11]。有关 MI 的研究发现,骨膜蛋白的 mRNA 及蛋白水平在 MI 后明显升高,参与梗死后心脏的重构过程^[4,12-13]。外源性高表达骨膜蛋白能够通过激活 PI3K/Akt 通路,促进心肌细胞增殖分裂,促进血管新生,减小梗死面积,提高实验动物的心功能,改善血流动力学状态^[14]。我们前期研究发现,AMI 患者血清骨膜蛋白水平显著高于不稳定型心绞痛患者,骨膜蛋白水平与冠状动脉 Gensini 评分呈正相关,能较好的反映梗死血管的严重程度^[6]。

本研究发现,AMI 患者高骨膜蛋白组患者随访 12 个月后 MACCE 复合终点较低骨膜蛋白组升高;随访 18 个月结果显示再发胸痛、缺血再入院及 MACCE 复合终点较低骨膜蛋白组增高。我们的研究结果证明,血清骨膜蛋白可以作为预测 MI 患者心血管疾病预后的指标。结合前期的研究结果,我们认为,骨膜蛋白作为一个新的生物学标志,将来可能在临床上应用并有助于帮助了解疾病的严重程度及预后。但是目前血清骨膜蛋白主要通过酶联免疫吸附法测定,检测时间相对较慢,且操作步骤复杂,临床应用暂时受到限制。进一步开发简单、便捷的骨膜蛋白检测方法及其试剂盒,可为其在临床上的普遍应用打下基础。

[参考文献]

- [1] Anderson KM. Discharge clinical characteristics and 60-day readmission in patients hospitalized with heart failure[J]. J Cardiovas Nurs, 2014, 29(3): 232-241.
- [2] Putko BN, Wang Z, Lo J, et al. Circulating levels of tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are increased in heart failure with preserved ejection fraction relative to heart failure with reduced ejection fraction: evidence for a divergence in pathophysiology[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99 495.
- [3] Conway SJ, Doetschman T, Azhar M. The inter-relationship of periostin, TGF beta, and BMP in heart valve development and valvular heart diseases[J]. The Scientific World J, 2011, 11(5): 1 509-524.
- [4] Minicucci MF, Santos PP, Rafacho BP, et al. Periostin as a modulator of chronic cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. Clinics, 2013, 68(10): 1 344-349.
- [5] Katsuragi N, Morishita R, Nakamura N, et al. Periostin as a novel factor responsible for ventricular dilation[J]. Circulation, 2004, 110(13): 1 806-813.

(下转第 704 页)

价脑梗死患者的神经功能缺损程度。在本研究中,对痫性发作的危险因素进行多因素 Logistic 分析,结果表明,皮质缺血及 NIHSS 评分与脑梗死患者 rt-PA 溶栓过程中继发性发作呈显著正相关 ($P < 0.05$),提示皮质缺血及 NIHSS 评分高为脑梗死患者 rt-PA 溶栓过程中继发性发作的危险因素。

综上所述,皮质缺血及 NIHSS 评分高的脑梗死患者易继发性发作;在 rt-PA 溶栓过程中 TCD 检查侧支循环及血流速度,评断脑部血管狭窄或痉挛程度,可作为服用抗癫痫药物治疗的依据。

[参考文献]

- [1] 高山. 经颅多普勒检查在脑梗死及短暂性脑缺血发作诊断中的位置[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(9): 661-664.
- [2] 张美林, 黄斌, 陈阳美, 等. 缺血性卒中后癫痫发作危险因素的临床分析[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(4): 608-612.
- [3] Bromley RL, Leeman BA, Baker GA, et al. Cognitive and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(1): 9-16.
- [4] 郑程才, 包怡心, 涂东佩, 等. 卒中后早发性痫性发作 28 例临床病例特点分析[J]. 中国卒中杂志, 2013, 8(10): 791-794.
- [5] 冯艳蓉, 田鸿福. 脑卒中后癫痫的临床特征及其预后分析[J]. 吉林医学, 2013, 34(4): 609-611.
- [6] Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, et al. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2011, 77(10): 1 005-012.
- [7] 廉承凯, 陈成海, 谭国甫, 等. 彩色多普勒超声及经颅多普勒在短暂性脑缺血发作中的诊断价值[J]. 华夏医学, 2013, 26(1): 120-123.
- [8] Moseley BD, Dhamija R, Wirrell EC, et al. Historic, clinical, and prognostic features of epileptic encephalopathies caused by CDKL5 mutations[J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 46(2): 101-105.
- [9] 杨丽型, 刘平. 彩色多普勒联合经颅多普勒在椎-基底动脉供血不足中的应用价值[J]. 医疗装备, 2011, 24(2): 39-40.
- [10] 刘丹青, 杨文明, 董文文, 等. 脑卒中后癫痫的研究概况[J]. 中医药临床杂志, 2015, 1(2): 155-158.
(此文编辑 曾学清)
- (上接第 700 页)
- [6] Ling L, Cheng Y, Kang LN, et al. Association of serum high sensitivity C-reactive protein and periostin protein with coronary artery stenosis in coronary heart disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2013, 21(5): 440-444.
- [7] Don-Wauchope AC, McKelvie RS. Evidence based application of BNP/NT-proBNP testing in heart failure[J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(45): 236-246.
- [8] Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 443(9): 57-70.
- [9] Lindberg S, Jensen JS, Bjerre M, et al. Cardio-adipose tissue cross-talk: relationship between adiponectin, plasma pro brain natriuretic peptide and incident heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(6): 633-638.
- [10] Litvin J, Blagg A, Mu A, et al. Periostin and periostin-like factor in the human heart: possible therapeutic targets[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2006, 15(1): 24-32.
- [11] Norris RA, Borg TK, Butcher JT, et al. Neonatal and adult cardiovascular pathophysiological remodeling and repair: developmental role of periostin[J]. *Ann Ny Acad Sci*, 2008, 1123(6): 30-40.
- [12] Litvin J, Zhu S, Norris R, et al. Periostin family of proteins: therapeutic targets for heart disease[J]. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2005, 287(2): 1 205-212.
- [13] Butcher JT, Norris RA, Hoffman S, et al. Periostin promotes atrioventricular mesenchyme matrix invasion and remodeling mediated by integrin signaling through Rho/PI3-kinase[J]. *Dev Biol*, 2007, 302(1): 256-266.
- [14] Kuhn B, del Monte F, Hajjar RJ, et al. Periostin induces proliferation of differentiated cardiomyocytes and promotes cardiac repair[J]. *Nat Med*, 2007, 13(2): 962-969.
(此文编辑 曾学清)