

冠心病患者血清高敏 C 反应蛋白和 Periostin 蛋白与冠状动脉病变严重程度的相关性

凌琳¹, 承艳², 康丽娜¹, 徐标¹

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院心内科, 2. 南京大学医学院, 江苏省南京市 210008)

[关键词] 冠心病; 高敏 C 反应蛋白; Periostin 蛋白; 冠状动脉狭窄

[摘要] **目的** 测定冠心病患者血清高敏 C 反应蛋白与 Periostin 蛋白水平, 研究其与冠状动脉狭窄程度的相关性。**方法** 采用酶联免疫吸附法测定 87 例冠心病患者血清高敏 C 反应蛋白和 Periostin 蛋白水平, 其中急性心肌梗死 57 例, 不稳定型心绞痛 30 例, 分析两组间高敏 C 反应蛋白和 Periostin 蛋白表达的相关性。根据造影结果对冠状动脉狭窄程度进行 Gensini 评分, 分析高敏 C 反应蛋白和 Periostin 蛋白水平与冠状动脉狭窄严重程度的关系。**结果** 急性心肌梗死患者血清高敏 C 反应蛋白和 Periostin 蛋白水平显著高于不稳定型心绞痛患者 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。高敏 C 反应蛋白 ($r = 0.232, P < 0.05$) 和 Periostin 蛋白水平 ($r = 0.624, P < 0.001$) 随冠状动脉 Gensini 评分增高而升高, 呈正相关。血清高敏 C 反应蛋白与 Periostin 蛋白水平呈正相关 ($r = 0.223, P < 0.05$)。**结论** 血清高敏 C 反应蛋白和 Periostin 蛋白水平在冠心病急性心肌梗死患者较不稳定型心绞痛患者中显著增高, 其水平与冠状动脉狭窄程度呈正相关, 能较好的反映疾病的严重程度, 预测病情。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association of Serum High Sensitivity C-Reactive Protein and Periostin Protein with Coronary Artery Stenosis in Coronary Heart Disease

LING Lin¹, CHEN Yan², KANG Li-Na¹, and XU Biao¹

(1. Department of Cardiology, the Affiliated Drum Tower Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, China; 2. School of Medicine, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

[KEY WORDS] Coronary Artery Disease; High Sensitivity C-Reactive Protein; Periostin; Coronary Artery Stenosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association of serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and Periostin protein with coronary artery stenosis in coronary heart disease patients. **Methods** Serum hs-CRP and Periostin protein were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 87 patients with coronary heart disease, of which 57 patients were diagnosed as acute myocardial infarction (AMI) and 30 were unstable angina pectoris (UAP).

Coronary artery stenosis was characterized by Gensini scores. **Results** Serum hs-CRP and Periostin protein were significantly increased in AMI patients compared with UAP ($P < 0.05$ or $P < 0.001$) and they were in positive correlation with Gensini score ($P < 0.05$ or $P < 0.001$). The two protein were also in positive correlation with each other ($P < 0.05$).

Conclusions Serum hs-CRP and Periostin protein were elevated in AMI patients. They were positively correlated with coronary stenosis and may predict the degrees of coronary stenosis in coronary heart disease.

Conclusions Serum hs-CRP and Periostin protein were elevated in AMI patients. They were positively correlated with coronary stenosis and may predict the degrees of coronary stenosis in coronary heart disease.

冠心病是目前威胁国人健康的主要疾病之一^[1]。目前已经明确有很多分子生物学指标可以用作冠心病的诊断, 包括 CK-MB、TnT 等^[2,3]。近年来研究发现, 黏附蛋白 Periostin 可能作为一种新的

生物学标志, 参与冠心病的发病过程^[4,5]。Periostin 是一种黏附蛋白分子, 能够通过调节平滑肌细胞或泡沫细胞的细胞学特性, 参与动脉粥样硬化斑块的形成过程^[6,7]。在动物或人急性心肌梗死后, 血清

[收稿日期] 2012-07-29

[作者简介] 凌琳, 博士研究生, 主要从事心肌梗死和心衰的基础与临床研究, E-mail 为 njulinglin@163.com。承燕, 博士研究生, 主要从事心肌梗死的基础研究。康丽娜, 博士, 主治医师, 主要从事心肌梗死的临床研究。通讯作者徐标, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事心肌梗死和心衰的基础和临床研究, E-mail 为 biao.xu@medmail.com。

Periostin 蛋白表达增高,可能参与心肌梗死后的心室重构和修复过程^[8,9]。但是,关于血清 Periostin 蛋白水平与冠状动脉狭窄程度的研究还未见报道。高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 是目前已经被证实能反映机体急性炎症状态的一个可靠指标,在急性冠状动脉综合症患者中升高,能在一定程度上反应冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性^[10]。本研究拟观察冠心病患者血清 hs-CRP 与 Periostin 蛋白水平,将患者分为急性心肌梗死组和不稳定型心绞痛组,比较两组患者 hs-CRP 和 Periostin 蛋白水平有无差异。并根据冠状动脉造影结果对冠状动脉狭窄程度进行 Gensini 评分,探讨 hs-CRP 和 Periostin 蛋白水平与冠状动脉狭窄程度的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取鼓楼医院心内科 2010 年 8 月至 2011 年 6 月入院治疗的冠心病患者共 87 例,其中急性心肌梗死患者 57 例,不稳定型心绞痛患者 30 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。心肌梗死入选标准:典型的胸痛持续时间超过 30 min,含硝酸甘油不能缓解;有心肌缺血的心电图动态演变;心肌损伤标志物包括 CK-MB 或 TnT 升高超过正常上线 2 倍,符合 WHO 诊断标准的首次心肌梗死患者。不稳定型心绞痛入选标准:胸痛发生在入院前 3 周以内,最后一次胸痛发作在入院前 1 周,并且心电图上无新的心肌梗死表现或无心肌酶上升者,包括初发劳力性心绞痛、恶化劳力性心绞痛及初发安静型心绞痛。排除标准:既往施行冠状动脉血运重建;哮喘、COPD 等变态反应性疾病;感染;恶性肿瘤;严重肝肾功能不全;慢性心功能不全及心肌病、瓣膜病。所有患者入院后常规检测肝肾功能、血脂及血糖。

1.2 血清 hs-CRP 和 Periostin 蛋白水平测定

所有患者均在入院后相关血管开通前采静脉血 5 mL,3000 r/min,4℃ 离心 15 min,小心吸取上层血清置于 -80℃ 冰箱保存,待测 hs-CRP 和 Periostin 蛋白水平。酶联免疫吸附试剂盒购自美国 R&D 公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。所有标本测定 3 次,取其平均值进行统计分析。

1.3 冠状动脉造影和冠状动脉狭窄程度评分

冠状动脉造影由本院心脏科导管介入医师完成。冠状动脉狭窄程度依据 Gensini 积分标准进行评分^[11,12]:冠状动脉血管狭窄程度 0 ~ 25% 计 1 分,

26% ~ 50% 计 2 分,51% ~ 75% 计 4 分,76% ~ 90% 计 8 分,91% ~ 99% 计 16 分,100% 计 32 分。单支血管多处狭窄则以最狭窄处作为其评分。不同冠状动脉还应乘以相应系数,分别为左主干 × 5,左前降支近段 × 2.5,左前降支中段 × 1.5,左前降支远段 × 1,左回旋近段 × 2.5,左回旋远段/后降支 × 1,后侧支 × 0.5,第一对角支 × 1,第二对角支 × 0.5,右冠近/中/远/后降支 × 1。患者冠状动脉狭窄程度积分为各分支积分之和。

1.4 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 Student's-T 检验,多组间均数比较采用 ANOVA 方差分析;计数资料用率表示,采用 χ^2 检验进行比较,Spearman 直线相关分析蛋白水平与 Gensini 评分的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 hs-CRP 和 Periostin 蛋白水平

急性心肌梗死组中 31 例为前壁心肌梗死,26 例为下壁心肌梗死。急性心肌梗死组和不稳定型心绞痛组在年龄、性别、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、血糖及肝功能方面比较没有显著性差异 (表 1),急性心肌梗死组吸烟比例较不稳定型心绞痛组高 ($P < 0.05$)。急性心肌梗死组血清 hs-CRP 和 Periostin 蛋白水平较不稳定型心绞痛患者组升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$, 表 2)。

表 1. 急性心肌梗死组和不稳定型心绞痛组患者基本情况
Table 1. Basic informations of acute myocardial infarction patients and unstable angina pectoris patients

项 目	急性心肌梗死组 ($n = 57$)	不稳定型心绞痛组 ($n = 30$)
男 (例)	39	17
年龄 (岁)	65.54 ± 13.86	67.1 ± 10.69
甘油三酯 (mmol/L)	1.58 ± 1.11	1.58 ± 0.89
总胆固醇 (mmol/L)	4.38 ± 1.01	4.16 ± 0.77
HDLC (mmol/L)	0.96 ± 0.23	0.97 ± 0.22
LDLC (mmol/L)	2.33 ± 0.77	2.20 ± 0.57
高血压 (例)	39	18
糖尿病 (例)	23	10
吸烟 (例)	24 ^a	4
血糖 (mmol/L)	6.96 ± 2.80	6.19 ± 2.51
肌酐 (μmol/L)	69.92 ± 20.74	72.89 ± 17.43
尿素氮 (μmol/L)	6.42 ± 2.05	6.08 ± 1.51

a 为 $P < 0.05$, 与不稳定型心绞痛组比较。

表 2. 急性心肌梗死患者与不稳定型心绞痛患者血清 hs-CRP 和 Periostin 蛋白水平比较

Table 2. Comparison of serum hs-CRP and Periostin protein levels in acute myocardial infarction patients and unstable angina pectoris patients

指 标	急性心肌梗死组 (n=57)	不稳定型心绞痛组 (n=30)
Periostin 蛋白 (ng/L)	191.97 ± 17.48 ^b	106.45 ± 12.54
hs-CRP (mg/L)	19.83 ± 4.08 ^a	6.91 ± 3.26

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.001$, 与不稳定型心绞痛组比较。

2.2 hs-CRP 和 Periostin 蛋白水平与冠状动脉 Gensini 评分的相关性

根据冠状动脉造影结果,将所有患者按照 Gensini 评分分为三组: <30 分组、30~60 分组和 >60 分组。并比较了三组间患者性别、年龄、冠心病危险因素、甘油三酯、HDLc、LDLc、肝肾功能、血糖等临床资料,结果显示差异无显著性(表 3)。血清 hs-CRP 和 Periostin 蛋白水平随着 Gensini 评分的增高逐渐递增。组间分析显示, Gensini 评分 >60 分组血清 hs-CRP 和 Periostin 蛋白水平较 Gensini 评分 <30 分组高, Gensini 评分 >60 分组血清 Periostin 蛋白水平较 Gensini 评分 30~60 分组高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$; 表 4)。相关性分析显示,血清 Periostin 蛋白水平 ($r = 0.624$, $P < 0.001$) 和 hs-CRP ($r = 0.232$, $P < 0.05$) 与冠状动脉 Gensini 评分呈正相关(图 1)。

2.3 血清 hs-CRP 与 Periostin 蛋白水平的相关性

在冠心病患者中,血清 hs-CRP 水平与 Periostin 蛋白水平呈低度正相关($r = 0.223$, $P < 0.05$; 图 2)。

表 3. Gensini 评分分组患者基本资料

Table 3. Basic information of patients classified as Gensini score

项 目	<30 分组 (n=28)	30~60 分组 (n=19)	>60 分组 (n=40)
男性(例)	16	11	29
年龄(岁)	66.86 ± 14.92	64.53 ± 12.24	66.28 ± 11.70
甘油三酯 (mmol/L)	1.34 ± 0.81	1.85 ± 1.18	1.63 ± 1.09
总胆固醇 (mmol/L)	4.28 ± 0.84	4.10 ± 1.09	4.42 ± 0.92
HDLc (mmol/L)	0.97 ± 0.23	0.92 ± 0.23	0.97 ± 0.22
LDLc (mmol/L)	2.33 ± 0.63	2.10 ± 0.76	2.34 ± 0.72
高血压(例)	18	12	27
糖尿病(例)	9	10	14
吸烟(例)	9	4	15
血糖 (mmol/L)	6.10 ± 2.44	6.95 ± 3.02	6.99 ± 2.75
肌酐 (μmol/L)	70.11 ± 20.35	69.02 ± 17.25	72.44 ± 20.49
尿素氮 (μmol/L)	6.54 ± 1.83	5.63 ± 1.19	6.47 ± 2.13

表 4. 不同 Gensini 评分组血清 hs-CRP 和 Periostin 蛋白水平
Table 4. Serum hs-CRP and Periostin protein levels in different Gensini score group

分 组	n	Periostin 蛋白 (ng/L)	hs-CRP (mg/L)
<30 分组	28	96.80 ± 12.40	9.91 ± 3.77
30~60 分组	19	139.76 ± 28.83	13.32 ± 5.66
>60 分组	40	219.25 ± 19.56 ^{bc}	20.17 ± 5.23 ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.001$, 与 GS <30 分组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 30~60 分组比较。

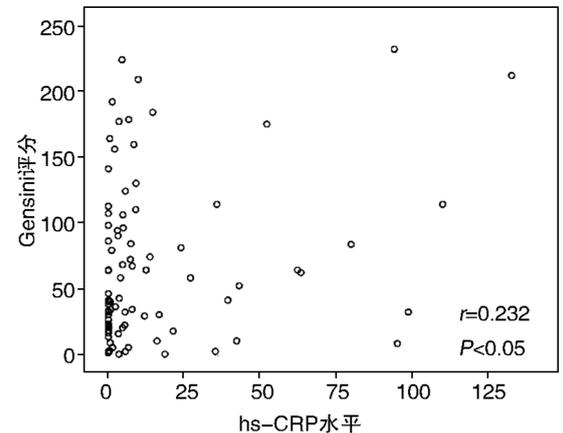
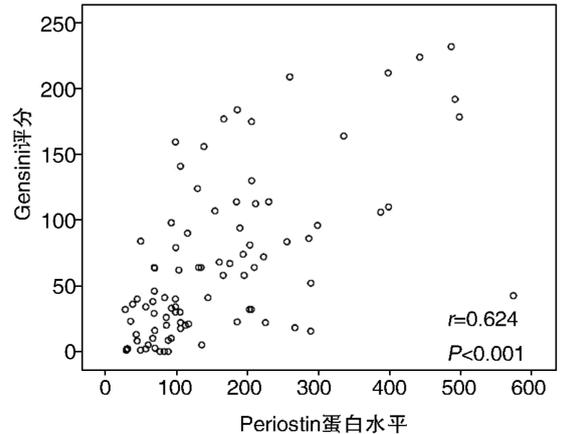


图 1. 血清 hs-CRP 和 Periostin 蛋白水平与冠状动脉 Gensini 评分的相关性

Figure 1. The relationship of serum hs-CRP and Periostin protein levels with Gensini score

3 讨论

近年来,冠心病发病率逐年提高,是造成目前死亡的重要原因^[13]。准确判断疾病严重程度,及时有效地采取合理的治疗措施,能够改善预后。目前用于冠心病诊断的金标准为冠状动脉造影,其能够准确反应冠状动脉病变范围和狭窄程度,评估疾病严重程度从而指导诊断和治疗。随着分子生物学

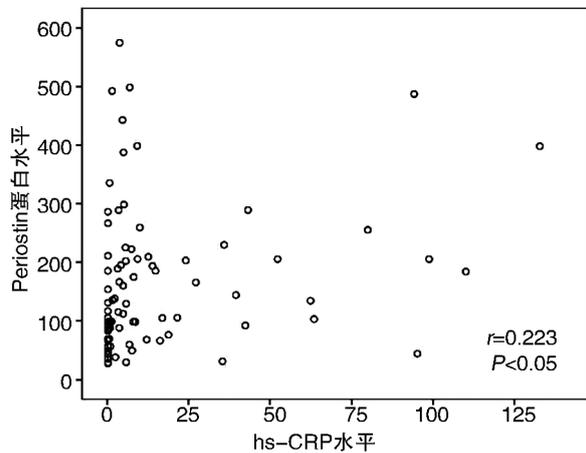


图 2. 血清 hs-CRP 水平与 Periostin 蛋白水平的相关性

Figure 2. The relationship of serum hs-CRP level with Periostin protein level

领域的发展,很多学者专注于寻找血清生物学指标来反应冠状动脉狭窄程度或者病变范围,从而指导临床的诊疗^[14]。研究表明,新型标志物 Periostin 与冠心病关系密切^[4]。

Periostin 是近年来发现的与冠心病密切相关的一种细胞外基质蛋白,位于人类 13 号染色体上,由 835 个氨基酸编码,分子量为 90 kDa^[15]。在心脏发育过程中表达,而成年心脏中不表达。但是在机体发生心肌梗死、心衰等心脏损伤性疾病时,又能够在心肌和血管中重新表达^[5]。目前认为 Periostin 参与动脉粥样硬化斑块的形成。载脂蛋白 E 小鼠动脉粥样硬化模型中,Periostin 蛋白显著增高,且在不稳定斑块中明显较稳定斑块中表达增高^[16]。另外,Periostin 蛋白能够促进平滑肌细胞增殖、迁移以及分化^[17],提示 Periostin 可能在动脉粥样硬化斑块的起始形成过程中起到了关键的作用。有研究表明,冠心病患者血清 Periostin 水平显示急性心肌梗死组 > 不稳定型心绞痛组 > 陈旧性心肌梗死组 > 稳定型心绞痛组,并且 Periostin 与血管内皮生长因子呈正相关^[18]。但是目前关于 Periostin 蛋白水平与冠状动脉病变严重程度的研究尚无报道。

hs-CRP 是一种典型的急性时相蛋白,在炎症、肿瘤以及急性冠状动脉综合症患者中显著升高^[19]。hs-CRP 在冠状动脉粥样硬化斑块形成中有重要的作用,包括促进内皮损伤,泡沫细胞的形成以及激活补体系统导致斑块不稳定等,能够反映斑块和疾病严重程度^[10]。

本研究中,血清 hs-CRP 水平和 Periostin 蛋白水平在急性心肌梗死患者中较不稳定型心绞痛患者

中升高,与冠状动脉狭窄 Gensini 评分呈正相关。随着冠状动脉狭窄严重程度的增加,血清 hs-CRP 水平和 Periostin 蛋白水平逐渐升高,提示这两个蛋白可能能够作为冠心病患者预测冠状动脉狭窄程度的指标。同时,血清 hs-CRP 水平和 Periostin 蛋白水平两者本身也呈正相关,相关系数较小可能由于本实验样本量较小,后期的实验可以在此基础上继续扩大样本量进行研究。由于 hs-CRP 是目前研究认可的能够预测冠心病预后的独立指标,所以可以由此推测 Periostin 也可能是一个冠心病预后的预测指标,这点有待进一步研究。

综上所述,本研究证实血清 hs-CRP 水平和 Periostin 蛋白水平在冠心病急性心肌梗死患者中较不稳定型心绞痛患者中显著增高,其水平与冠状动脉狭窄程度 Gensini 评分呈正相关,能够反应冠状动脉狭窄程度,从而可能成为反映冠心病严重程度的指标。

[参考文献]

- [1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2012, 125 (1): e2-e220.
- [2] Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy [J]. *Circulation*, 2003, 108 (3): 250-252.
- [3] Kleiman NS, Lakkis N, Cannon CP, et al. Prospective analysis of creatine kinase muscle-brain fraction and comparison with troponin T to predict cardiac risk and benefit of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40 (6): 1 044-050.
- [4] Dorn GW. Periostin and myocardial repair, regeneration, and recovery [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (15): 1 552-554.
- [5] Wang F, Song Y, Jiang Y, et al. Associations among Periostin gene polymorphisms, clinical parameters and heart failure: a case-control study in 1104 Chinese individuals [J]. *J Cardiovasc Med*, 2011, 12 (7): 469-474.
- [6] Li G, Oparil S, Sanders JM, et al. Phosphatidylinositol-3-kinase signaling mediates vascular smooth muscle cell expression of Periostin in vivo and in vitro [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 188 (2): 292-300.
- [7] Bagnato C, Thumar J, Mayya V, et al. Proteomics analysis of human coronary atherosclerotic plaque: a feasibility study of direct tissue proteomics by liquid chromatography and tandem mass spectrometry [J]. *Mol Cell Proteomics*,

- 2007, 6 (6): 1 088-102.
- [8] Oka T, Xu J, Kaiser RA, et al. Genetic manipulation of Periostin expression reveals a role in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling[J]. *Circ Res*, 2007, 101 (3): 313-321.
- [9] Kuhn B, del Monte F, Hajjar RJ, et al. Periostin induces proliferation of differentiated cardiomyocytes and promotes cardiac repair[J]. *Nat Med*, 2007, 13 (8): 962-969.
- [10] Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992[J]. *Circulation*, 1999, 99 (2): 237-242.
- [11] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51 (3): 606-609.
- [12] 邱方, 张葵, 徐标. 冠心病患者载脂蛋白 A5 基因多态性与冠状动脉病变程度的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15 (8): 695-698.
- [13] Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects [J]. *Circulation*, 1993, 88 (1): 107-115.
- [14] Stansfield WE, Andersen NM, Tang RH, et al. Periostin is a novel factor in cardiac remodeling after experimental and clinical unloading of the failing heart[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88 (6): 1 916-921.
- [15] Snider P, Hinton RB, Moreno-Rodriguez RA, et al. Periostin is required for maturation and extracellular matrix stabilization of noncardiomyocyte lineages of the heart[J]. *Circ Res*, 2008, 102 (7): 752-760.
- [16] O'Brien KD, Olin KL, Alpers CE, et al. Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: colocalization of biglycan with apolipoproteins [J]. *Circulation*, 1998, 98 (6): 519-527.
- [17] Li G, Jin R, Norris RA, et al. Periostin mediates vascular smooth muscle cell migration through the integrins α -phavbeta3 and α -phavbeta5 and focal adhesion kinase (FAK) pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208 (2): 358-365.
- [18] 杨余, 丁志坚, 朱傲霜, 等. 冠心病患者血浆 Periostin 蛋白与血管内皮生长因子的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (2): 235-238.
- [19] Hamer M, Chida Y, Stamatakis E. Utility of C-reactive protein for cardiovascular risk stratification across three age groups in subjects without existing cardiovascular diseases[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104 (4): 538-542.

(此文编辑 文玉珊)