

扩张性心肌病患者生长抑素受体 2 表达变化及诊断意义

祝哲敏, 刘红, 吴金芳(河北省邯郸市第一医院东院区老年病一科 056002)

【摘要】 目的 探讨扩张性心肌病(DCM)患者血清生长抑素受体 2(SSTR2)水平及其临床意义。方法 采用酶联免疫双抗夹心法对 2010 年 6 月至 2013 年 6 月就诊的 52 例 DCM 患者和同期 60 例对照者外周血中 SSTR2 水平进行检测,同时检测两组血清中脑钠肽(BNP)水平,并结合研究对象一般临床资料、超声心动图、其他血清学指标进行综合分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价 SSTR2 对 DCM 的诊断价值。结果 心功能分级为 III-IV 级的 DCM 患者,血清 SSTR2 与 BNP 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但是对于心功能 II 级的患者,仅 SSTR2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关分析结果表明,III-IV 级患者 SSTR2、BNP 水平与左心室射血分数(LVEF)均呈负相关关系($r = -0.53, -0.43, P < 0.05$),但是 II 级患者仅 SSTR2 与 LVEF 呈负相关($r = -0.45, P < 0.05$)。ROC 曲线显示,对于 II 级患者,SSTR2 的诊断曲线下面积为 0.702,明显优于 BNP 的诊断曲线下面积(0.573)。结论 DCM 患者血清 SSTR2 水平增高,与患者心肌纤维化、心肌细胞肥大和心力衰竭有密切关系。尤其是心功能 II 级的 DCM 患者,SSTR2 相对于 BNP,灵敏度更高,能及时反映 DCM 患者早期心功能不全,是一项具有潜力的生物学指标。

【关键词】 扩张性心肌病; 生长抑素受体 2; 心功能不全; 血清学指标

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.09.030 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)09-1256-03

Expression change of serum somatostatin receptor 2 and its diagnostic significance in patients with dilated cardiomyopathy ZHU Zhe-min, LIU Hong, WU Jin-fang (First Department of Geriatrics, East Area Hospital of Handan Municipal First Hospital, Handan, Hebei 056002, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the level of serum somatostatin receptor 2(SSTR2) in dilated cardiomyopathy(DCM) patients and its clinical significance. **Methods** Fifty-two DCM patients and contemporaneous 60 normal controls in our hospital from June 2010 to June 2013 were enrolled in this study and simultaneously detected the level of peripheral blood SSTR2 and brain natriuretic peptide(BNP) by the enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). The detection results were comprehensively analyzed by combining with the general clinical data, ultrasonic cardiogram and other seological indexes. The receiver operating characteristic(ROC) curves were drawn for evaluating the diagnostic value of SSTR2 on DCM. **Results** The levels of SSTR2 and BNP in the DCM patients with the cardiac function grade III-IV were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$), but only the SSTR2 level in the DCM patients with the cardiac function grade II was higher than that in the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The correlation analysis results showed that the levels of SSTR2 and BNP in the DCM patients with the cardiac function grade III-IV were negatively correlated with LVEF($r = -0.53, r = -0.43, P < 0.05$), but for the DCM patients with grade II, only the SSTR2 level was negatively correlated with LVEF($r = -0.45, P < 0.05$). The ROC curves demonstrated that the area under the curve(AUC) of SSTR2 in the DCM patients with grade II was 0.702, which was superior to the AUC(0.573) of BNP. **Conclusion** The increase of SSTR2 level is closely associated with cardiomyocyte hypertrophy, myocardial fibrosis and heart failure of DCM patients. Especially for the DCM patients with cardiac function grade II, SSTR2 has higher sensitivity than BNP and can timely reflect the early cardiac insufficiency and is a potential biological indicator.

【Key words】 dilated cardiomyopathy; somatostatin receptor 2; heart failure; serum indicator

扩张性心肌病(DCM)以单侧或双侧心室扩大,心室收缩功能降低为主要特征,同时也是导致充血性心力衰竭的主要原因之一。在我国年发病为 37/10 万,且有逐年增高的趋势。尽管发病率不高,发病患者的 5 年病死率为 35%,10 年病死率高达 70%,患者预后非常差。由于发病缓慢,多数患者在出现临床症状时才就诊,约 33% 的患者在确诊时已经出现严重心功能不全,某些患者确诊后虽然临床症状不明显,但是可以迅速发展为心力衰竭,患者死亡的主要原因即为恶性心律失常和心力衰竭^[1]。DCM 缺乏特异性血清学诊断指标,除了排除其他

疾病外,辅助诊断手段包括心电图、超声心动图或 X 线片、磁共振等,目前认为如果能密切监测心脏情况、及时发现心力衰竭程度,同时调整治疗手段,是能够改善患者预后的。近几年研究发现,生长抑素受体 2(SSTR2)的表达增高可能与心室扩张、心肌纤维化和心力衰竭有密切关系^[2]。但是关于血清 SSTR2 与 DCM 相关性的研究尚少见报道。本研究采用酶联免疫双抗夹心法对 52 例 DCM 患者外周血的 SSTR2 水平进行检测,并将 SSTR2 水平结合患者一般临床资料、超声心动图、其他血清学指标进行综合分析,旨在了解 SSTR2 与 DCM 的

关系,探讨其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续性纳入 2010 年 6 月至 2013 年 6 月本院就诊的 DCM 52 例患者。根据 1995 年 WHO/ISFC 的诊断标准联合 2007 年中华医学会心血管病学分会提出的《心肌病诊断与治疗建议》对纳入患者进行确诊:患者心室扩张,心室收缩功能减低,可能有充血性心力衰竭或心律失常,男性左心室舒张末期内径(LVEDD)≥5.5 cm,女性 LVEDD≥5.0 cm,左心室射血分数(LVEF) < 45%。根据纽约心脏病协会分级标准对患者进行心功能分级。患者排除标准:风湿性心脏病、冠心病、瓣膜性疾病、先天性心脏病、其他类型心肌病。另纳入同期对照组 60 例。

1.2 方法 对 DCM 患者和对照组均详细询问并记录一般临床资料、进行全身一般检查、心电图、超声心动图检查。除一般常规实验室检查外,抽取所有纳入对象空腹静脉血 2 mL,离心收集上清液血清并于 -80 °C 低温保存。用化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)检测血清脑钠肽(BNP)水平,采用德国西门子 ADVIA centaur-xp 免疫分析仪及相应试剂进行检测和分析。另外采用酶联免疫双抗夹心法检测血清 SSTR2 水平,采

用上海酶联生物公司生产的酶联免疫吸附试验试剂盒,所有操作过程按照仪器或试剂盒说明书执行。酶联免疫分析仪在 450 nm 处测定光密度 A 值,并计算 SSTR2 水平。超声心动图检查内容包括:测量 LVEDD、左室舒张末容积(LVEDV)、左室收缩末容积(LVESV),计算 LVEF。

1.3 统计学处理 统计学分析采用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料比较采用 χ^2 检验或 Wilcoxon 秩和检验,计量资料比较采用 *t* 检验或单因素方差分析,相关性采用 spearman 相关性分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价相关指标的诊断价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DCM 患者与对照组一般临床资料比较 见表 1。由表 1 可见,两组年龄、体质量指数(BMI)差异无统计学意义($P > 0.05$)。DCM 组包括心功能 II 级 20 例, III 级 26 例, IV 级 6 例。DCM 组患者 LVEDD、LVEDV、LVESV 显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),DCM 组患者 LVEF 低于对照组,差异也有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	LVEDD(mm)	LVEDV(mL)	LVESV(mL)	LVEF(%)
DCM 患者	52	49.4 ± 13.3	25.65 ± 3.60	63.5 ± 14.1	261.55 ± 65.04	136.17 ± 49.63	39.03 ± 4.87
对照组	60	43.1 ± 8.5	22.33 ± 2.80	49.7 ± 8.9	94.20 ± 10.47	40.01 ± 6.41	58.8 ± 3.90
<i>P</i>		0.085	0.176	0.018	0.023	0.016	0.040

2.2 DCM 患者与对照组血清 SSTR2、BNP 水平比较 见表 2。由表 2 可见,心功能分级为 II 级、III~IV 级的 DCM 患者血清 SSTR2 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),心功能分级为 III~IV 级的患者中血清 BNP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。心功能分级为 II 级的患者中血清 BNP 水平与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。表 3 中的 Spearman 相关分析结果表明,II 级、III~IV 级 DCM 患者 SSTR2 水平与 LVEF 呈负相关关系($r^2 = -0.45, -0.53, P < 0.05$),但是仅 III~IV 级 DCM 患者血清 BNP 水平与 LVEF 呈负相关($r^2 = -0.43, P < 0.05$)。

表 2 两组血清 SSTR2、BNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	心功能	<i>n</i>	SSTR2(ng/mL)	BNP(pg/mL)
DCM 患者	II 级	52	11.4 ± 3.8	113 ± 42
	III~IV 级		16.9 ± 5.3	393 ± 72
对照组		60	5.5 ± 1.4	79 ± 17

表 3 4 项指标与 BNP、SSTR2 水平相关性分析

心功能分级	指标	SSTR2		BNP	
		r^2	<i>P</i>	r^2	<i>P</i>
LVEDD	II 级	0.17	0.676	0.14	0.368
	III~IV 级	0.21	0.553	0.29	0.287
LVEDV	II 级	0.28	0.350	0.39	0.553
	III~IV 级	0.27	0.455	0.31	0.385
LVESV	II 级	0.42	0.328	0.33	0.145
	III~IV 级	0.38	0.112	0.37	0.392
LVEF	II 级	-0.45	0.013	-0.37	0.236
	III~IV 级	-0.53	0.019	-0.43	0.012

2.3 SSTR2、BNP 对 DCM 患者心功能分级的诊断价值 根据 ROC 曲线显示(图 1),在心功能 II 级的 DCM 患者中, SSTR2 诊断曲线下面积为 0.702, (95% CI: 0.688~0.722, $P < 0.05$),而 BNP 诊断曲线下面积为 0.573, (95% CI: 0.527~0.599, $P > 0.05$)。在心功能 III~IV 级的 DCM 患者中, SSTR2 诊断曲线下面积为 0.717, (95% CI: 0.697~0.742, $P < 0.05$),BNP 诊断曲线下面积为 0.721, (95% CI: 0.693~0.748, $P < 0.05$)。

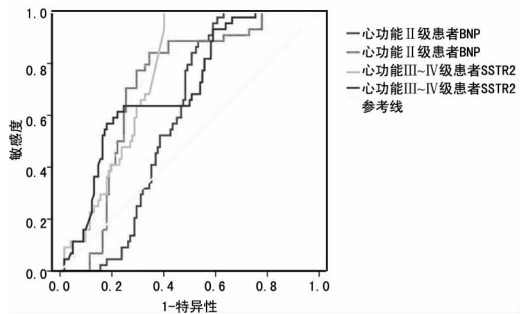


图 1 SSTR2、BNP 对 DCM 患者心功能分级的诊断价值

3 讨论

DCM 的年发病率为 37/10 万,但是诊断率仅为 8/10 万,由于疾病在未确诊前发展缓慢,临床症状出现晚,多数患者一旦由于明显的临床症状而确诊后已经处于心功能不全的阶段,短时间内出现恶性心律失常和心力衰竭,患者猝死和病死率非常高。有报道显示,DCM 患者的死亡原因中猝死患者高达 50%,猝死原因多数为心力衰竭。因此,对确诊的患者进行病情发展监测,及时提示临床医生疾病的动态变化具有重要临床意义。

DCM的发病原因尚未明确,病理学研究发现,DCM患者的心室扩张,心肌周围大量纤维瘢痕组织增生,围绕心肌细胞的血管管腔狭窄,心肌细胞非特异性肥大,排列紊乱^[3]。心肌纤维广泛增生和心肌细胞异常肥大最终导致心室收缩能力下降。研究表明,细胞生长因子中胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的信号转导通路参与了左心室肥大、心脏结构的重塑过程^[4]。左室肥厚的高血压患者血浆中 IGF-1 水平较无左室肥厚者高。一项针对大鼠心肌的试验表明,给予成年大鼠外源性 IGF-1 一定时间后,大鼠心室重量增加,心肌细胞体积增大,表明 IGF-1 确实参与了心肌细胞肥大增生的过程^[5-6]。体内生长抑素能够与 SSTR 结合,由于为 G 蛋白耦联受体,SSTR 被激活后可以调节细胞内 G 蛋白相关信号转导通路,进一步调节 IGF-1 的表达,延缓心室肥大^[7]。同时, β_1 、 β_2 肾上腺素受体的过度激活也在心室重构过程中起重要作用,通过影响细胞内 Ca^{2+} 流动,使心肌细胞电位发生紊乱,导致心肌过度肥大、收缩功能障碍。激活的 SSTR2 同样可以通过抑制 β_1 、 β_2 肾上腺素受体来下调细胞内 Ca^{2+} 相关的信号通路,改善心室重塑^[8-9]。研究认为,SSTR 相比其配体更为重要,而已经证实 5 种 SSTR 在心脏中均有表达,尤其是心脏成纤维细胞和心肌细胞均表达 SSTR2,这对于通过检测 SSTR2 水平来了解 DCM 患者心肌纤维化程度、心肌细胞肥大和心室重塑的病情发展提供了理论依据^[10]。当然,从本文数据可以发现,血清 SSTR2 水平在 II 级、III-IV 级 DCM 患者中均高于对照组,表明 SSTR2 与 DCM 患者心肌纤维化、心肌细胞肥大和心力衰竭有密切关系。

由于目前并没有关于 DCM 的血清学诊断指标,本文同时也检测了血清中 BNP 水平,尽管 BNP 是目前研究较多的血清学指标,但是 BNP 是由于心室压力升高、容积增大引起的分泌增加,对于监测 DCM 患者心肌纤维化和心肌细胞肥大的程度仍具有局限性和低灵敏度^[11-12]。因此本文认为,进一步寻找其他能够反映心室重塑的生物标记物不仅更有利于 DCM 的诊断,对于临床医生评估 DCM 患者心脏结构改变的程度也提供了一定依据。值得注意的是,当心功能分级为 II 级的 DCM 患者血清 SSTR2 水平显著高于对照组的同时,II 级患者血清 BNP 水平却与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此本文认为,随着心室重塑和心力衰竭的开始,心肌纤维和心肌细胞的 SSTR2 表达逐渐增加,心脏功能逐渐下降,患者病情已经开始恶化,血清 SSTR2 已经显著高于对照组的同时,血清 BNP 水平依然没有特别明显变化。而且通过相关分析显示,II 级 DCM 患者 SSTR2 水平与 LVEF 呈负相关,说明此时患者心脏收缩功能开始下降,但是此类患者血清 BNP 水平与 LVEF 却没有明显关系。

同时本文也分析了 SSTR2 对不同分级的 DCM 患者的诊断价值。根据 ROC 曲线显示,在心功能 II 级的 DCM 患者中,SSTR2 的诊断曲线下面积为 0.702,显著高于 BNP 的诊断曲线下面积(0.573)。表明血清 SSTR2 水平既能辅助诊断 DCM,又能反映 DCM 患者早期心脏结构的改变和心功能降低,不仅为早期诊断部分心功能降低但是没有明显临床症状的 DCM 患者提供了依据,也能提示临床医生改变治疗方案,及早改善患者心脏功能。

综上所述,本文认为,DCM 患者血清 SSTR2 水平增高,与患者心肌纤维化、心肌细胞肥大和心力衰竭有密切关系。尤其是心功能 II 级的 DCM 患者,常见的血清学标记物 BNP 水平

并不能反映此类症状不明显但已经出现心功能降低的患者。SSTR2 相比 BNP,灵敏度更高,不仅为诊断 DCM 提供了辅助的血清学指标,而且能及时反映 DCM 患者早期心功能不全,对于早期检测 DCM 患者的心功能下降,是一项具有潜力的生物学指标。

参考文献

- [1] Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure: Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators [J]. *Circulation*, 1996, 94 (12): 3198-3203.
- [2] Smith WH, Nair RU, Adamson D, et al. Somatostatin receptor subtype expression in the human heart: differential expression by myocytes and fibroblasts [J]. *J Endocrinol*, 2005, 187(3): 379-386.
- [3] 蒋超鹏, 刘强. 扩张型心肌病的病因学研究进展 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2012, 36(9): 1051-1053.
- [4] Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, et al. Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor-I levels on cardiac performance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4): 1551-1557.
- [5] 邱洪敏, 周晓辉, 穆玉明, 等. 原发性高血压及左室厚患者血清 IGF-1 和胰岛素抵抗的研究 [J]. *新疆医科大学学报*, 2006, 29(2): 122-124.
- [6] 何春枝, 李双杰. 胰岛素样生长因子-1 在心血管疾病中的研究进展 [J]. *南华大学学报: 医学版*, 2006, 34(5): 638-643.
- [7] Patel YC. Somatostatin and its receptor family [J]. *Front Neuroendocrinol*, 1999, 20(3): 157-198.
- [8] Ichiki T. Role of cAMP response element binding protein in cardiovascular remodeling: good, bad, or both [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3): 449-455.
- [9] Somvanshi RK, Zou S, Qiu X, et al. Somatostatin receptor-2 negatively regulates β -adrenergic receptor mediated Ca^{2+} dependent signaling pathways in H9c2 cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(4): 735-745.
- [10] Smith WH, Nair RU, Adamson D, et al. Somatostatin receptor subtype expression in the human heart: differential expression by myocytes and fibroblasts [J]. *J Endocrinol*, 2005, 187(3): 379-386.
- [11] Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(8): 1146-1150.
- [12] Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(12): 1188-1195.