

• 论 著 •

血清 Periostin、VEGF、ET-1 水平检测在急性冠状动脉综合征患者病情评估的临床价值研究

丁 强¹,刁奇志^{2△},杨怀宇¹

(1. 重庆煤炭职业病医院检验科 402160; 2. 重庆医科大学附属永川医院检验科 400016)

摘要:目的 探讨血清骨膜蛋白(Periostin)、血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)水平与急性冠状动脉综合征患者预后的关系。方法 选取 2013 年 12 月至 2015 年 6 月在重庆煤炭职业病医院心血管科住院治疗的急性冠状动脉综合征患者 140 例。根据患者冠状动脉病变支数、冠状动脉狭窄程度、Periostin、VEGF、ET-1,探讨 Periostin、VEGF、ET-1 与急性冠状动脉综合征患者预后的关系。结果 随着冠状动脉病变支数及狭窄程度的增加,Periostin、VEGF、ET-1 水平不断上升。140 例患者中死亡 17 例,Periostin($P=0.024$)、VEGF($P=0.030$)、ET-1($P=0.024$)、原发性高血压史($P=0.030$)、糖尿病病史($P=0.015$)是急性冠状动脉综合征患者预后的独立危险因素。结论 Periostin、VEGF、ET-1 是急性冠状动脉综合征患者死亡的独立预测风险因素。

关键词:骨膜蛋白; 血管内皮生长因子; 内皮素-1; 急性冠状动脉综合征; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.033 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)09-1297-03

Clinical value of serum periostin, VEGF and ET-1 level detection in disease condition evaluation of patients with acute coronary syndrome

DING Qiang¹, DIAO Qizhi^{2△}, YANG Huaiyu¹

(1. Chongqing Coal Occupational Disease Hospital, Chongqing 402160, China; 2. Department of

Clinical Laboratory, Yongchuan Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum Periostin, VEGF and ET-1 levels with the prognosis in the patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** One hundred and forty cases of ACS treated in the cardiology department of the Chongqing Coal Occupational Disease Hospital from December 2013 to June 2015 were selected. The relationship between Periostin, VEGF and ET-1 with the prognosis in ACS patients was analyzed according to the coronary artery lesion vessels number, coronary artery stenosis degree, periostin, VEGF and ET-1. **Results** With the increase of coronary artery lesion vessels number and stenosis degree, the values of periostin, VEGF and ET-1 were constantly increased, among 140 cases, 17 cases died. Periostin($P=0.024$), VEGF($P=0.030$) and ET-1($P=0.024$), history of essential hypertension($P=0.030$) and history of diabetes($P=0.015$) were the independent risk factors of prognosis in the patients with ACS. **Conclusion** Periostin, VEGF and ET-1 are the factors for independently predicting the death in the patients with ACS.

Key words: periosteum; vascular endothelial growth factor; endothelin-1; acute coronary syndrome; prognosis

急性冠状动脉综合征是临床上由冠状动脉粥样硬化而引起硬化斑块破裂或侵蚀导致的阻塞性血栓性疾病,是常见的一类心血管急症,常造成心源性猝死^[1-4]。急性冠状动脉综合征的诊断主要依据病史、心电图及冠状动脉造影,但临床仍有 2%~5% 的急性冠状动脉综合征患者不能得到及时的诊断,甚至误诊^[5-6],严重影响人类健康及生命质量,因此,尽早预防急性冠状动脉综合征的发生对患者病情评估及预后具有重要意义。本研究旨在探讨血清骨膜蛋白(Periostin)、血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)水平检测在急性冠状动脉综合征患者病情评估的临床运用价值。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 12 月至 2015 年 6 月在重庆煤炭职业病医院心血管科住院治疗的急性冠状动脉综合征患者 140 例,均行冠状动脉造影检查,急性冠状动脉综合征诊断标准参照 2007 年美国美国心脏学会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)指南^[7]。入选标准:(1)不伴有精神方面疾病;(2)无造

影剂过敏性疾病;(3)近 6 个月无手术史。排除标准:(1)机械性创伤所致胸痛者;(2)合并其他内脏器官功能严重衰竭;(3)伴有肿瘤疾病;(4)脑卒中;(5)肾功能不全;(6)孕妇或哺乳期妇女。其中,男 72 例,女 68 例;年龄 40~75 岁,平均(53.12±6.24)岁。根据血管病变支数分为单支、双支、多支病变。单支血管病变患者 39 例,男 20 例,女 19 例,平均(55.8±5.1)岁;双支血管病变患者 60 例,男 29 例,女 31 例,平均(52.1±5.4)岁;3 支及以上的多支血管病变患者 41 例,男 21 例,女 20 例,平均(54.5±4.7)岁。依据计算机密度测定法评估冠状动脉狭窄程度,其中 50%~75% 为轻度,76%~90% 为中度,91%~99% 为重度,100% 为完全闭塞^[8]。记录入选患者的年龄、性别、Periostin、VEGF、ET-1 数值、高血压史、糖尿病史、吸烟史等情况,140 例患者均随访到 2016 年 6 月 30 日,并记录患者死亡时间和死亡原因。本研究已通过医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 Periostin、VEGF、ET-1 检测方法 采集空腹不抗凝静脉

血 15 mL,送实验室进行 1 500 r/min 离心,15 min 后沉淀,去除溶血标本,取其上层血清液,放置 -70 °C 状态下保存。采用酶联免疫吸附分析(ELISA)方法检查 Periostin、VEGF、ET-1 水平。试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供。

1.3 统计学处理 应用 SPSS21.0 统计软件进行资料的统计分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或配对样本 *t* 检验,采用 Cox 回归模型进行生存分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同冠状动脉病变支数患者 Periostin、VEGF、ET-1 比较 随着冠状动脉病变支数的增加,Periostin、VEGF、ET-1 逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同冠状动脉病变支数患者 Periostin、VEGF、ET-1 比较结果($\bar{x} \pm s$)

病变支数	<i>n</i>	Periostin(mg/L)	VEGF(mg/L)	ET-1(ng/L)
单支病变	39	134.42 ± 5.97	144.13 ± 6.23	1.92 ± 0.43
双支病变	60	149.20 ± 10.79 [#]	169.25 ± 10.86 [#]	2.79 ± 0.63 [#]
多支病变	41	172.32 ± 69.93 ^{#*}	195.29 ± 54.27 ^{#*}	3.69 ± 0.82 ^{#*}

注:与单支病变比较,[#] $P < 0.05$ 。与双支病变比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.2 不同冠状动脉狭窄程度患者 Periostin、VEGF、ET-1 水平比较 随着冠状动脉狭窄程度的增加,Periostin、VEGF、ET-1 水平逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同冠状动脉狭窄程度患者 Periostin、VEGF、ET-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Periostin(mg/L)	VEGF(mg/L)	ET-1(ng/L)
轻度狭窄	34	136.53 ± 5.29	141.42 ± 6.15	1.89 ± 0.32
中度狭窄	66	147.30 ± 9.64 [*]	154.27 ± 11.32 [*]	2.68 ± 0.57 [*]
重度狭窄	26	164.57 ± 58.34 ^{#*}	170.29 ± 43.17 ^{#*}	3.69 ± 0.74 ^{#*}
完全闭塞	14	178.69 ± 32.41 ^{#Δ}	201.45 ± 61.23 ^{#Δ}	4.19 ± 0.57 ^{#Δ}

注:与轻度狭窄比较,[#] $P < 0.05$;与中度狭窄比较,^{*} $P < 0.05$;与重度狭窄比较,^Δ $P < 0.05$ 。

表 3 影响急性冠状动脉综合征患者死亡的单因素分析

变量	HR	95%CI	<i>P</i>
性别	0.79	0.40~1.21	0.480
年龄	1.84	0.73~1.89	0.020
高血压	1.03	1.38~2.89	0.021
糖尿病	1.13	1.86~2.92	0.060
吸烟	0.81	1.64~3.87	0.140
Periostin	1.67	1.39~2.13	0.021
VEGF	2.13	1.94~2.46	0.032
ET-1	1.86	1.42~2.71	0.020

2.3 生存分析 140 例患者中住院期间死亡 17 例,死亡患者较未死亡患者的 Periostin、VEGF、ET-1 值显著升高。将年龄、性别、Periostin、VEGF、ET-1、是否有高血压史、是否有糖尿病史、是否有吸烟等作为变量引入 Cox 回归模型,单因素分析提示:年龄($P = 0.020$)、Periostin($P = 0.021$)、VEGF($P =$

0.032)、ET-1($P = 0.020$)、高血压史($P = 0.021$)与急性冠状动脉综合征生存时间密切相关,见表 3;多因素分析提示:Periostin($P = 0.024$)、VEGF($P = 0.030$)、ET-1($P = 0.024$)、原发性高血压史($P = 0.030$)、糖尿病病史($P = 0.015$)是急性冠状动脉综合征患者预后的独立危险因素,见表 4。

表 4 影响急性冠状动脉综合征患者死亡的多因素分析

变量	HR	95%CI	<i>P</i>
性别	0.64	0.56~1.23	0.310
年龄	0.72	0.66~1.65	0.090
高血压	1.45	1.07~2.14	0.040
糖尿病	1.85	1.53~2.21	0.015
吸烟	1.47	1.01~3.64	0.070
Periostin	1.73	1.45~2.06	0.024
VEGF	2.04	1.94~2.34	0.030
ET-1	1.67	1.42~2.34	0.024

3 讨 论

冠心病是目前危害最大的心血管系统疾病,以急性冠状动脉综合征发病率最高,且对患者影响最大。急性冠状动脉综合征是由于短期内斑块破裂或动脉血栓形成导致冠状动脉狭窄或闭塞而引起急性心肌缺血缺氧的临床综合征,急性冠状动脉综合征包括不稳定型心绞痛、ST 段抬高及非 ST 段抬高性心肌梗死和心源性猝死。临床上常通过血清肌红蛋白、肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶水平进行急性冠状动脉综合征诊断。

Periostin 是一种存在于细胞间基质内可促进血管平滑肌细胞增殖、血管基质蛋白分泌的可溶性分泌型黏附蛋白,对血管新生具有诱导作用^[9]。Periostin 诱导血管新生时,血管内壁形成不完整内皮,继而使脂质细胞和炎性细胞非常容易通过内皮,改变斑块性质,增加其破裂可能性,最终增加急性冠状动脉综合征病情恶化的可能性^[10-11]。研究发现,Periostin 参与动脉斑块的形成;动物研究提示 Periostin 在动脉粥样斑块中水平显著增加^[12];相关临床研究提示,心肌梗死组患者 Periostin 的水平显著高于不稳定性心绞痛及稳定性心绞痛患者,且与患者病情呈正比,这与本研究结果类似^[13]。

VEGF 是机体血管新生的调控细胞因子,Periostin 刺激血管新生需通过 VEGF 实现^[14],冠心病患者心肌缺血可诱发 VEGF 的表达,VEGF 进一步诱发血管增生和新生。因此,VEGF 可能提示心肌细胞缺血的程度与冠心病病变程度相关。已有研究发现,VEGF 在急性冠状动脉综合征患者体内异常表达,并且与 Periostin 表达呈正相关,提示 Periostin 及 VEGF 参与冠心病发生、发展过程^[15]。

ET-1 是强效的血管内收缩因子,对血管内皮功能受损具有重要作用^[16]。血管内皮细胞、心肌细胞均可分泌 ET-1。ET-1 不仅参与血管和心肌细胞的收缩,还可以通过内皮素受体 A 导致心肌细胞肥大,进而加重冠心病的发展。鉴于 ET-1 与冠心病的病理生理密切相关,ET-1 的水平可能与冠心病的临床症状密切相关。目前,已有研究证实急性冠状动脉综合征患者 ET-1 水平随病情加重而升高,并使病情更加严重。

本研究结果首次提示,随着冠状动脉病变狭窄程度增高、病变支数增多,血清 Periostin、VEGF、ET-1 水平增高。单因素

分析提示:年龄、Periostin、VEGF、ET-1、高血压史与急性冠状动脉综合征生存时间密切相关;多因素分析提示:Periostin、VEGF、ET-1、原发性高血压史、糖尿病病史是急性冠状动脉综合征患者预后的独立危险因素。

综上所述,随着冠状动脉病变严重程度的增加,Periostin、VEGF、ET-1 数值升高,Periostin、VEGF、ET-1 是急性冠状动脉综合征患者死亡的独立预测风险因素。但本研究因样本量小,回顾性研究本身的局限性等,结论结果仍需要辩证对待,关于 Periostin、VEGF、ET-1 与急性冠状动脉综合征患者预后关系的确定,仍需要更多大样本的临床研究证实。

参考文献

[1] Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology[J]. Eur Heart J, 2004, 25(14): 1187-1196.

[2] 张锁龙. 高敏感性肌钙蛋白 T 对急性非 ST 段抬高型心肌梗死早期诊断的临床意义[J]. 中国现代医生, 2014, 52(3): 11-12.

[3] 叶永刚, 蒋利, 徐颖杰, 等. 糖代谢异常对急性冠脉综合征患者远期预后的影响[J]. 中国临床医学, 2013, 20(3): 289-291.

[4] Tamita K, Katayama M, Takagi T, et al. Newly diagnosed glucose intolerance and prognosis after acute myocardial infarction: comparison of post-challenge versus fasting glucose concentrations[J]. Heart, 2012, 98(11): 848-854.

[5] 黄国强, 杜国有, 顾向明. 超敏肌钙蛋白 I 及缺血修饰蛋白和心型脂肪酸蛋白水平在急性冠脉综合征中的意义[J]. 广东医学, 2014, 35(1): 88-90.

[6] 夏鹤, 张军, 刘利峰, 等. 急性冠脉综合征早期差异蛋白及其特异性和敏感性的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(1): 57-61.

[7] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation cardiac infarction: a report of the American College of cardiology/American

heart Association Task force on Practice Guidelines[J]. Amcoll Cardiol, 2008, 51(2): 210-247.

[8] 陶袁, 高丹忱. 红细胞体积分布宽度与冠脉病变关系的临床分析[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(3): 421-422.

[9] 吴岚, 孙景辉, 张春艳, 等. 扩张型心肌病患儿血清 periostin 蛋白的检测及意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(22): 1734-1736.

[10] 凌琳, 承艳, 康丽娜, 等. 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(5): 440-444.

[11] 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): 135-138.

[11] O'Brien KD, Olin KL, Alpers CE, et al. Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: colocalization of biglycan VC with apolipoproteins[J]. Circulation, 1998, 98(6): 519-527.

[12] 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.

[13] 李登云, 杨利萍. 冠心病患者血清 BNP、VEGF、hs-CRP 检测的临床意义[J]. 检验医学, 2016, 31(3): 205-208.

[14] 杨敏, 刘奇峰, 蓝新平, 等. 急性冠脉综合征患者血清 Periostin、VEGF、CRP 检测及与心肌损伤的关系[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(7): 898-900.

[15] 苏布道. 冠心病患者 PCI 治疗前后内皮素、血管性假血友病因子改变与早期并发症的关系[J]. 医学临床研究, 2015(10): 1934-1936.

[16] 潘昌, 陈亮, 林松. 冠心病患者内皮素水平的变化及其与冠脉病变的关系[J]. 心血管康复医学杂志, 2014, 23(6): 612-615.

(收稿日期: 2016-12-16 修回日期: 2017-01-07)

(上接第 1296 页)

的影响研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(14): 1613-1616.

[6] 何丹鸞, 刘洁泉, 吴春蕾, 等. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征在急诊 ICU 的急救和护理[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2015, 8(3): 59-61.

[7] 周萍, 葛文贤, 刘芬莲. 两种吸痰方法在机械通气患者中的应用比较[J]. 中华现代护理杂志, 2012, 18(25): 3096-3098.

[8] 邓宁, 赵睿, 俞丽, 等. 机械通气治疗急性呼吸窘迫综合征的肺复张策略研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(10): 1949-1952.

[9] 陈海为, 梁朋, 苏宁, 等. 改良吸痰方法在防治机械通气患者呼吸机相关性肺炎的作用观察及影响因素[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(14): 27-29.

[10] 张爱娥, 温晓红. 高呼气末正压肺复张在机械通气脓毒症

休克患者吸痰后的应用及护理[J]. 中国现代医生, 2015, 53(6): 138-141.

[11] Sakuramoto H, Shimojo N, Jesmin S, et al. Repeated open endotracheal suctioning causes gradual desaturation but does not exacerbate lung injury compared to closed endotracheal suctioning in a rabbit model of ARDS[J]. BMC Anesthesiol, 2013, 13(1): 47.

[12] 高敏, 王宇迪, 田李星, 等. 成人脓毒症护理的最新进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(5): 557-560.

[13] 徐绍莲, 夏莹, 潘燕, 等. 密闭式吸痰在 ARDS 机械通气患者气道管理中的临床应用研究[J]. 护士进修杂志, 2015, 30(16): 1512-1514.

(收稿日期: 2016-11-22 修回日期: 2017-01-18)