

COPD questionnaire for symptoms evaluation within the new GOLD staging and mortality in COPD[J]. Chest, 2015, 148(1):159-168.

- [5] 马展成. 纤维支气管镜在 COPD 呼吸衰竭患者治疗中的应用及其临床意义分析[J]. 中国现代医生, 2019, 57(33):89-91.
- [6] 许军连. 围术期护理干预在电子支气管镜治疗 COPD 患者中的应用[J]. 中国医学创新, 2019, 16(20):91-94.
- [7] 刘文先, 薛华, 李威. 纤维支气管镜在 COPD 合并呼吸衰竭机械通气治疗中的应用[J]. 临床心身疾病杂志, 2019, 25(1):150-152.
- [8] 刘博, 张睿, 彭伟, 等. 盐酸氨溴索辅助治疗对慢性阻塞性肺疾病伴肺部感染患者肺功能和血气指标的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(10):1020-1023.
- [9] BRAIDO F, MELIOLI G, CAZZOLA M, et al. Sub-lin-

gual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation) [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2015, 33(1):75-80.

- [10] 白志峰, 郭麒, 刘沛. 布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗 COPD 并 II 型呼吸衰竭患者疗效及对血气指标、血浆 BNP 水平的影响[J]. 哈尔滨医药, 2019, 39(6):517-519.

(收稿日期:2020-07-27 修回日期:2020-12-29)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.07.038

血清 RBP4、GDF-15、LTB4 在急性心肌梗死患者中的表达及意义

幸红军, 朱明路

辽宁省沈阳市第四人民医院检验科, 辽宁沈阳 110031

摘要:目的 探讨血清视黄醇结合蛋白 4(RBP4)、生长分化因子 15(GDF-15)、白三烯 B4(LTB4)在急性心肌梗死患者中的表达及意义。方法 选择 2016 年 2 月至 2018 年 2 月该院接诊的 60 例急性心肌梗死患者作为观察组, 并选择同期于该院接受体检的健康者 50 例作为对照组。检测两组血清 RBP4、GDF-15、LTB4 水平, 并分析其与心肌梗死 3 项指标[肌钙蛋白 I(cTnI)、肌红蛋白(Myo)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)]的关系。结果 观察组血清 RBP4、GDF-15、LTB4 和心肌梗死 3 项指标均明显高于对照组($P < 0.05$); Pearson 相关性分析显示, 急性心肌梗死患者血清 RBP4、GDF-15、LTB4 与心肌梗死 3 项指标均呈正相关($P < 0.05$); 将血清 RBP4、GDF-15、LTB4 作为因变量, Logistic 回归分析结果显示, RBP4、GDF-15、LTB4 均是急性心肌梗死发病的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 急性心肌梗死患者血清 RBP4、GDF-15、LTB4 水平明显升高, 且与心肌梗死指标呈正相关。

关键词:急性心肌梗死; 视黄醇结合蛋白 4; 生长分化因子 15; 白三烯 B4

中图分类号:R542.2+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)07-0991-03

急性心肌梗死是急性冠状动脉综合征中常见的一种类型, 属临床上的危重急症, 该病主要是由于冠状动脉粥样硬化、血小板激活、斑块破裂等因素, 致使心肌出现持续性缺氧缺血, 患者可出现剧烈而持久的胸痛, 且经休息及使用硝酸酯类药物仍难以缓解, 严重者可并发心律失常、心力衰竭等, 对患者生活质量、生命安全均具有严重影响^[1-2]。近年来, 有研究显示, 视黄醇结合蛋白 4(RBP4)作为一种新发现的代谢综合征血清标志物, 其表达和活性的增加在诱发急性冠状动脉综合征中起着重要作用^[3]。而生长分化因子 15(GDF-15)在反映血管内皮损伤、凝血状态的改变中敏感度极高, 其表达与血管内皮功能存在密切关系^[4]。此外, 炎症因子也是冠状动脉综合征发生的重要因素, 其中白三烯 B4(LTB4)可通过对巨噬细胞产生刺激作用, 促使其释放大量炎症因子, 参与着动脉粥样硬化的形成^[5]。因此, 本研究通过观察急性心

肌梗死患者血清 RBP4、GDF-15、LTB4 的表达, 分析其在急性心肌梗死发病中的意义, 旨在为临床治疗提供参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 2 月至 2018 年 2 月本院接诊的 60 例急性心肌梗死患者作为观察组。纳入标准: (1)符合《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[6]中急性心肌梗死相关诊断标准, 持续性典型胸痛 30 min 以上(含服硝酸甘油不能有效缓解), 并通过头颅 CT、核磁共振检查得以确诊; (2)年龄 40~80 岁。排除标准: (1)近 3 个月使用过免疫抑制剂; (2)合并肝、肾等重要脏器功能障碍; (3)合并恶性肿瘤、严重感染性疾病、免疫系统疾病等; (4)合并活动性创伤; (5)妊娠期、哺乳期。另选择同期于本院接受体检的健康者 50 例作为对照组。本研究获得医院伦理委员会批准实施。所有受试者均对本研究知情同意并签署知情同

意书。两组性别、年龄、体质量指数(BMI)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别(男/女, n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
观察组	60	35/25	65.86 ± 6.83	22.38 ± 1.76
对照组	50	27/23	66.11 ± 6.50	22.52 ± 1.70
χ^2/t		0.208	0.195	0.422
P		0.648	0.845	0.674

1.2 方法 于纳入研究后第 2 天,采集所有受试者清晨空腹静脉血 5 mL,于室温下静置 40 min 后,3 000 r/min 离心 20 min 分离血清,置于零下 60 °C 的冷冻箱内储存以备检测;血清 RBP4、GDF-15、LTB4 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,仪器为奥地利安图 Anthos2100 酶标仪,RBP4、LTB4 ELISA 试剂盒购于美国 R&D SYSTEMS 公司,GDF-15 试剂盒购于北京四正柏生物科技有限公司;使用美国博适公司生产的 Triage 免疫荧光检测仪检测心肌梗死 3 项指标,包括肌钙蛋白 I(cTnI)、肌红蛋白(Myo)、肌酸激酶同工酶(CK-MB),试剂盒购于长沙康颐科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件包进行数据处理,计量资料均为正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 *t* 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,急性心肌梗死患者血清 RBP4、GDF-15、LTB4 与心肌梗死 3 项的相关性使用 Pearson 相关性分析,血清 RBP4、GDF-15、LTB4 与急性心肌梗死发病的关系使用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 RBP4、GDF-15、LTB4 水平比较 观察组血清 RBP4、GDF-15、LTB4 水平均明显高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组血清 RBP4、GDF-15、LTB4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RBP4(mg/L)	GDF-15(g/L)	LTB4(ng/L)
观察组	60	72.26 ± 15.53	3.19 ± 0.39	115.88 ± 15.56
对照组	50	26.06 ± 4.58	0.53 ± 0.07	33.95 ± 4.93
<i>t</i>		20.299	47.559	35.743
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组心肌梗死 3 项指标比较 观察组 cTnI、Myo、CK-MB 水平均明显高于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.3 急性心肌梗死患者血清 RBP4、GDF-15、LTB4 与心肌梗死 3 项的相关性分析 通过 Pearson 相关性分析结果显示,急性心肌梗死患者血清 RBP4、GDF-

15、LTB4 与 cTnI、Myo、CK-MB 均呈正相关($P < 0.05$),见表 4。

表 3 两组心肌梗死 3 项指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	cTnI(μ g/L)	Myo(μ g/L)	CK-MB(ng/L)
观察组	60	3.95 ± 0.38	201.78 ± 15.86	43.30 ± 6.71
对照组	50	0.18 ± 0.03	41.66 ± 5.56	16.50 ± 2.42
<i>t</i>		69.918	67.950	26.809
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 急性心肌梗死患者血清 RBP4、GDF-15、LTB4 与心肌梗死 3 项的相关性分析

指标	cTnI		Myo		CK-MB	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
RBP4	0.398	<0.001	0.472	<0.001	0.485	<0.001
GDF-15	0.465	<0.001	0.403	<0.001	0.514	<0.001
LTB4	0.510	<0.001	0.448	<0.001	0.397	<0.001

2.4 血清 RBP4、GDF-15、LTB4 与急性心肌梗死发病的 Logistic 回归分析 将是否发生急性心肌梗死作为自变量,将血清 RBP4、GDF-15、LTB4 作为因变量,通过 Logistic 回归分析结果显示,血清 RBP4、GDF-15、LTB4 均是急性心肌梗死发病的独立危险因素($P < 0.05$),见表 5。

表 5 血清 RBP4、GDF-15、LTB4 与急性心肌梗死发病的 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald	<i>P</i>	Exp(β)
RBP4	-0.157	0.039	13.923	<0.001	0.824
GDF-15	-0.093	0.013	14.530	<0.001	0.938
LTB4	-0.112	0.019	14.849	<0.001	0.895

3 讨 论

近年来,随着饮食结构、生活习惯等改变,我国急性心肌梗死的发病率呈现逐年增长趋势,每年的新发患者至少有 50 万^[7-8]。而快速准确地评估病情并给予相应治疗,在降低病死率和改善预后中极为重要。

RBP4 在体内的作用主要负责结合并转运维生素 A,是视黄醇类活性代谢物的一种蛋白质,可敏感地反映体内蛋白质营养状况的早期变化,已有大量研究显示,RBP4 在促进胰岛素抵抗、肥胖、代谢综合征,以及脂肪细胞因子、炎症因子产生中发挥着重要作用^[8-9]。由于代谢综合征与冠心病的发生存在着密切关系,因此笔者认为其可能和急性心肌梗死发病具有一定联系。本研究结果显示,在急性心肌梗死患者中,血清 RBP4 表达明显升高,且与心肌梗死 3 项指标呈正相关,提示血清 RBP4 的表达可引发血管内皮功能紊乱,促使血管平滑肌增生、肥大、凋亡、管壁增厚,以及调节炎性反应等,通过多途径影响间接或直接参与急性心肌梗死的发生。卢杰等^[10]研究显示,血清 RBP4 可反映冠心病和冠状动脉病变的严重程度。

GDF-15 属于转化生长因子-β 中的成员,在正常状态下其主要表达于胎盘和前列腺组织中,在心脏或其余组织器官中表达较少^[11-12]。但有研究发现,当心肌细胞处于缺氧、机械牵拉、动脉粥样硬化、左心室负荷压力过大等状态下,GDF-15 在心肌细胞中可出现急剧增加,并在血清中大量释放^[13-14]。本研究结果显示,在急性心肌梗死患者中,血清 GDF-15 表达明显升高,与心肌梗死 3 项指标呈正相关,并且是急性心肌梗死发病的独立危险因素,通过分析是由于急性心肌梗死的发生和炎症因子有密切关系,而炎症因子所引发的巨噬细胞可产生白细胞介素、肿瘤坏死因子-α、巨噬细胞集落因子等,而此类因子均可诱导 GDF-15 的快速表达,促使动脉粥样硬化病变的形成。SCHAUB 等^[15] 研究显示,确诊为急性心肌梗死的患者血清 GDF-15 的表达和非急性心肌梗死的患者存在着明显差异,并且 GDF-15 和肌钙蛋白 T(cTnT)、B 型脑钠肽之间具有独立相关性,因此认为 GDF-15 有助于早期诊断急性心肌梗死。

LTB4 是由花生四烯酸经过脂氧化酶代谢途径中所合成的一种活性物质。HEGDE 等^[16] 研究显示,使用基因敲除小鼠体内的 LTs 通路后,对动脉瘤的形成具有抑制作用。蔡丽娟等^[17] 报道指出,LTB4 在动脉粥样硬化斑块尤其是复杂的晚期斑块中高表达,可增加细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 等的表达,并且上调单核趋化蛋白-1 的表达,促使单核细胞在血管内皮发生黏附、迁移,启动内皮炎症。本研究结果显示,在急性心肌梗死患者中血清 LTB4 表达明显升高,与心肌梗死 3 项指标和发病均存在着密切关系,分析这与 LTB4 具有激活巨噬细胞的作用相关,该途径可增加血管壁炎症反应,促使斑块形成和破裂,进一步诱发心肌梗死。

综上所述,在急性心肌梗死患者中,血清 RBP4、GDF-15、LTB4 的表达明显升高,且与心肌梗死指标存在密切关系。

参考文献

[1] 伏蕊,杨跃进,许海燕,等. 中国不同性别急性心肌梗死患者临床症状及诱发因素的差异分析[J]. 中国循环杂志, 2014,29(12):964-967.

[2] 刘杰,陈挺,余云华,等. 上海市杨浦区 2007—2014 年急性心肌梗死空间数据探索性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016,8(4):464-467.

[3] ROSENBOHM A, NAGEL G, PETER R S, et al. Association of serum retinol-binding protein 4 concentration with risk for and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. JAMA Neurol, 2018,75(5):600-607.

[4] KIM Y I, SHIN H W, CHUN Y S, et al. CST3 and GDF15 ameliorate renal fibrosis by inhibiting fibroblast growth and activation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018,500(2):288-295.

[5] NAJAR M, FAYYAD-KAZAN M, RAICEVIC G, et al.

Advanced glycation end-products-, C-type lectin- and cysteinyl/leukotriene-receptors in distinct mesenchymal stromal cell populations: differential transcriptional profiles in response to inflammation[J]. Cell J, 2018,20(2): 250-258.

[6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会,《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001,29(12):710-725.

[7] 张福荣. 中国成人心血管疾病危险因素的流行病学研究[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016,4(22): 144-145.

[8] MATEO-GALLEGRO R, LAMIQUIZ-MONEO I, PEREZ-CALAHORRA S, et al. Different protein composition of low-calorie diet differently impacts adipokine profile irrespective of weight loss in overweight and obese women[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2018,28(2):133-142.

[9] POODPROH R, KAEWMEECHAI S, LEELAWATWATTANA L, et al. Increasing the length and hydrophobicity of the C-terminal sequence of transthyretin strengthens its binding affinity to retinol binding protein [J]. FEBS Open Bio, 2017,7(12):1891-1898.

[10] 卢杰,付鑫,张继红,等. RBP4/TNF-α 在冠心病患者血浆中的表达情况及与冠脉病变程度的相关性研究[J]. 安徽医药, 2017,21(11):1998-2001.

[11] SUNMAN H, CANPOLAT U, YORGUN H, et al. Association between reverse electrical remodeling and cardiac fibrosis markers in patients with cardiac resynchronization therapy[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2018,46(2): 84-89.

[12] ITO T, NAKANISHI Y, YAMAJI N, et al. Induction of growth differentiation factor 15 in skeletal muscle of old taurine transporter knockout mouse[J]. Biol Pharm Bull, 2018,41(3):435-439.

[13] 于海侠,周景霞,任长安,等. 心肺复苏患者血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平变化的临床意义及其与近期预后的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017,25(3):269-273.

[14] KORBECKI J, GUTOWSKA I, KOJDER I, et al. New extracellular factors in glioblastoma multiforme development: neurotensin, growth differentiation factor-15, sphingosine-1-phosphate and cytomegalovirus infection [J]. Oncotarget, 2018,9(6):7219-7270.

[15] SCHAUB N, REICHLIN T, TWERENBOLD R, et al. Growth differentiation factor-15 in the early diagnosis and risk stratification of patients with acute chest pain [J]. Clin Chem, 2012,58(2):441-449.

[16] HEGDE B, BODDULURI S R, SATPATHY S R, et al. Inflammasome-independent leukotriene B4 production drives crystalline silica-induced sterile inflammation[J]. J Immunol, 2018,200(10):3556-3567.

[17] 蔡丽娟,杨美雯,洪芬芳,等. 白三烯与动脉粥样硬化关系的研究新进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2016,56(6): 80-84.