

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.10.021

血清 S100A4、S100A9、P-selectin 在心力衰竭患者中的表达及与预后的相关性

王娟¹, 张瑜^{2△}

1. 陕西省西安市儿童医院检验科, 陕西西安 710003; 2. 陕西省西安市第四医院生殖医学科, 陕西西安 710004

摘要:目的 探讨血清钙结合蛋白 A4(S100A4)、血清钙结合蛋白 A9(S100A9)、P-选择素(P-selectin)在心力衰竭(简称心衰)患者中的表达情况及其与预后的相关性。方法 选择 2017 年 9 月至 2021 年 2 月西安市儿童医院心内科收治的心衰患者 92 例作为心衰组, 同期选择在该院体检中心经询问病史及检查证实的除外心衰的体检者 92 例作为对照组。检测两组血清 S100A4、S100A9、P-selectin 表达水平, 随访心衰患者预后情况, 并分析 S100A4、S100A9、P-selectin 水平与预后的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线及各指标对预后不良的预测价值, 采用 Cox 比例风险回归模型分析心衰患者预后的影响因素。结果 心衰组血清 S100A4、S100A9 水平低于对照组, 血清 P-selectin 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访 6 个月, 心衰组患者预后不良 10 例, 发生率为 10.9%。Spearman 分析显示, 预后不良与 S100A4、S100A9、P-selectin 水平存在相关性($P < 0.001$)。S100A4、S100A9、P-selectin 及三者联合预测心衰预后不良的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.686、0.697、0.672 和 0.718。Cox 比例风险回归模型分析显示, S100A4、S100A9、P-selectin 均为心衰患者预后的影响因素($P < 0.05$)。结论 心衰患者多伴随有血清 S100A4、S100A9 的高表达与 P-selectin 的低表达, 与心衰患者的预后存在相关性, 可有效预测患者预后情况。

关键词:心力衰竭; 血清钙结合蛋白 A4; 血清钙结合蛋白 A9; P-选择素; 预后

中图法分类号: R541.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)10-1379-04

Expression of serum S100A4, S100A9 and P-selectin in patients with heart failure and their correlations with prognosis

WANG Juan¹, ZHANG Yu^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China;

2. Department of Reproductive Medicine, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710004, China

Abstract: Objective To investigate the expression of serum calcium-binding protein A4 (S100A4), serum calcium-binding protein A9 (S100A9) and P-selectin in patients with heart failure and their correlations with prognosis. **Methods** From September 2017 to February 2021, 92 patients with heart failure admitted to the Department of Cardiology of Xi'an Children's Hospital were selected as the heart failure group. At the same time, 92 subjects except for heart failure confirmed by medical history and examination in the Physical Examination Center of the hospital were selected as the control group. Serum S100A4, S100A9 and P-selectin levels were detected in the two groups, the prognosis of patients with heart failure was followed up, and the correlations between S100A4, S100A9 and P-Selectin levels and prognosis were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of each index for poor prognosis. Moreover, Cox proportional risk regression model was used to analyze the influencing factors for prognosis of heart failure patients. **Results** The serum S100A4 and S100A9 levels in heart failure group were lower than those in control group, and the serum P-selectin level was higher than that in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After 6 months of follow-up, 10 patients in heart failure group had poor prognosis, and the incidence was 10.9%. Spearman analysis showed that poor prognosis correlated with S100A4, S100A9 and P-selectin levels ($P < 0.001$). The area under ROC curve (AUC) of S100A4, S100A9, P-selectin and their combination in predicting poor prognosis of heart failure were 0.686, 0.697, 0.672 and 0.718 respectively. Cox proportional risk regression model analysis showed that S100A4, S100A9 and P-selectin were main factors affecting the

prognosis of patients with heart failure ($P<0.05$). **Conclusion** The high expression of S100A4 and S100A9 and the low expression of P-selectin associated with the prognosis of patients with heart failure, which could effectively predict the prognosis of patients.

Key words: heart failure; serum calcium-binding protein A4; serum calcium-binding protein A9; P-selectin; prognosis

心力衰竭简称心衰,是一类复杂的临床综合征,当前在临床上的发病人数逐年增加。心衰由原发性心肌病变及心室压力致使心肌收缩力下降,无法维持正常排血量所致,具有发病率高、病死率高等特征,5 年病死率与恶性肿瘤相当^[1-2]。随着人口老龄化的加剧,心衰发病率预计将进一步上升。目前,心衰的具体发病机制尚不明确,但病因较多,涉及神经内分泌因子系统激活、心室重塑等,可表现为心室容量增加、心肌肥厚等^[3]。有研究表明,心血管疾病进展到心衰的这一过程不可逆,为此亟须找出检测快速准确、灵敏度、特异度高的临床指标对心衰患者进行早期检测,以改善患者预后^[4]。血清钙结合蛋白(S100)是一种钙离子结合蛋白,S100A4、S100A9 主要分布于神经系统的神经胶质系统和施万细胞,属于多基因左手型钙结合蛋白家族,基因定位于 1q21,长度约为 1.6 Mbp。S100A4、S100A9 可通过增加或降低舒张期钙超载与减少舒张期肌浆网钙渗漏,从而改善心肌细胞功能。S100A4、S100A9 二者都可以与糖基化终末产物受体结合促进细胞凋亡,可以缓解心衰^[5]。P-选择素(P-selectin)为一种相对分子质量为 140 000 的颗粒膜蛋白,包括胞浆短尾、蛋白调节重复单位、钙离子依赖性凝集素样区、表皮生长因子样区、可溶性

区。P-selectin 在健康机体内皮细胞中表达水平较高,在各种有害因子侵害内皮细胞或血小板时,可释放大量 P-selectin 进入血液,造成相关机制障碍^[6]。本文探讨了血清 S100A4、S100A9、P-selectin 在心衰患者中的表达与预后的相关性,旨在为早期预测患者预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 9 月至 2021 年 2 月西安市儿童医院心内科收治的 92 例心衰患者作为心衰组。纳入标准:(1)心衰诊断符合世界卫生组织(WHO)的临床诊断标准^[7]及中华医学会心血管病分会制定的心衰临床评定标准^[8];(2)知情同意并自愿参与本研究;(3)临床资料完整;(4)心脏彩超提示射血分数小于 45%。排除标准:(1)合并传染性疾病患者;(2)严重的肝、肾功能不全者;(3)恶性肿瘤患者和风湿性疾病患者;(4)精神疾病患者。此次研究通过本院医学伦理委员会批准。同期选择在西安市儿童医院体检中心经询问病史与各种检查证实的除外心衰的 92 例体检健康者作为对照组。心衰组与对照组彼此无亲缘关系,两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	性别 (男/女)	体质量指数 (kg/m ²)
心衰组	92	57.33±6.21	4.21±0.69	1.99±0.19	1.31±0.23	2.66±0.32	4.76±0.28	50/42	22.85±1.48
对照组	92	57.55±3.89	4.26±0.32	1.96±0.26	1.23±0.31	2.67±0.25	4.73±0.34	51/41	22.88±2.16
<i>t</i> / χ^2		0.284	0.122	0.078	0.199	0.023	0.087	0.022	0.087
<i>P</i>		0.811	0.892	0.943	0.842	0.989	0.943	0.882	0.943

1.2 方法

1.2.1 检测方法 采集心衰组及对照组空腹静脉血 2~3 mL 注入无抗凝剂干燥管中,4 ℃放置 30 min,1 000 r/min 离心 10 min,取上层血清。采用酶联免疫吸附试验检测血清 S100A4、S100A9、P-selectin 水平。试剂盒由美国 Abcam 生命科学公司提供,依据试剂盒说明书进行检测。

1.2.2 随访 心衰组所有患者均严格按照心衰指南给予针对性治疗,随后由主治医师进行预后随访,随

访时间 6 个月,终点事件为因心衰加重再入院或出现心血管事件死亡(预后不良)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.00 软件进行数据分析,计量资料、计数资料分别以 $\bar{x}\pm s$ 、例数表示,两两比较分别采用 *t* 检验和 χ^2 检验,采用 Spearman 分析进行相关性分析,采用 Cox 比例风险回归模型分析心衰患者预后的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,以曲线下面积(AUC)及 95%CI 判定预测价值。检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 S100A4、S100A9、P-selectin 水平比较 心衰组血清 S100A4、S100A9 水平低于对照组 ($P<0.05$), 血清 P-selectin 水平高于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 心衰组患者预后情况 心衰组所有患者均随访 6 个月, 其中预后不良 10 例(心血管事件死亡 3 例, 心衰加重再入院 7 例), 发生率为 10.9%。

2.3 相关性分析 Spearman 分析显示, 心衰组患者预后不良与 S100A4、S100A9、P-selectin 均存在相关性($r=0.624, 0.563, 0.661$, 均 $P<0.001$)。

2.4 预测价值分析 在心衰组中, S100A4、S100A9、P-selectin 及三者联合预测心衰预后不良的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.686、0.697、0.672 和 0.718。见表 3。

表 2 两组血清 S100A4、S100A9、P-selectin 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	S100A4 (pg/mL)	S100A9 (pg/mL)	P-selectin (ng/L)
心衰组	92	78.84±9.18	59.37±10.44	189.25±18.92
对照组	92	102.25±11.48	96.92±9.28	24.87±2.22
<i>t</i>		18.323	22.422	45.025
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 血清 S100A4、S100A9、P-selectin 预测心衰预后的价值

指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值
S100A4	0.686	0.585~0.787	<0.001	88.3	68.9	90.23 pg/mL
S100A9	0.697	0.604~0.791	<0.001	86.5	70.1	75.64 pg/mL
P-selectin	0.672	0.452~0.814	<0.001	86.2	69.2	89.44 ng/L
三者联合	0.718	0.555~0.892	<0.001	92.8	77.3	—

注:—表示此项无数据。

2.5 影响因素分析 在心衰组中, 以预后不良作为因变量, 以 S100A4、S100A9、P-selectin 作为自变量, Cox 比例风险回归模型分析显示, S100A4、S100A9、P-selectin 为影响心衰患者预后的主要因素 ($P<0.001$)。见表 4。

表 4 影响心衰患者预后的影响因素分析($n=92$)

指标	OR	95%CI	<i>P</i>
S100A4	1.164	1.088~1.234	<0.001
S100A9	0.006	0.001~0.134	<0.001
P-selectin	1.177	1.094~1.742	<0.001

3 讨 论

心衰是心脏疾病发展的终末阶段, 具有高死亡率, 5 年病死率持续处于高位^[2]。心衰患者在临床上主要表现为呼吸困难、肺水肿、左心室功能下降, 可能导致心脏附壁血栓、肺循环淤血。早期检出心衰并判断病情能有效指导临床治疗, 从而改善患者预后。然而, 传统的影像学检查存在一定的滞后性, 时效性较差, 因此需要选择更好的预测心衰的血液学检测指标^[9]。本研究结果显示, 心衰组血清 S100A4、S100A9 水平低于对照组, 血清 P-selectin 水平高于对照组, 表明心衰患者多伴有血清 S100A4、S100A9 的高表达与 P-selectin 的低表达。从机制上分析, S100A4、S100A9 在心肌组织中表达水平较高, 可促进钙离子从心肌细胞排出, 有调节钙稳态、收缩力和

能量产生等作用, 从而有利于机体处于正常稳定状态^[5]。S100A4 经不同靶点控制心肌的收缩和舒张, 其高表达对患者心率影响不大, 通常不会引发心肌纤维化、心肌肥厚等不良反应。P-selectin 为表达于内皮细胞表面的单链糖蛋白, 当内皮细胞受到各种促炎因子等物质刺激后, P-selectin 转录水平被激活, 从而在血清中的表达水平明显升高。有研究显示, P-selectin 可参与调节炎性反应、黏附等多个过程, 与心脑血管疾病、自身免疫性疾病的发生、发展存在相关性^[10]。

心衰指继发于心脏功能异常而迅速发生的临床疾病, 其预后一直较差, 5 年病死率在 30.0% 以上。本研究结果显示, 心衰组患者随访 6 个月预后不良 10 例(10.9%)。Spearman 分析显示, 预后不良与 S100A4、S100A9、P-selectin 均存在相关性。从机制上分析, 健康心肌细胞中将会大量表达 S100A4、S100A9, 也可在心肌细胞内共存, 参与调控心肌细胞内钙离子的转运。P-selectin 为一种配体蛋白, 可促使血小板黏附在亚内皮细胞受损部位。当机体发生心脑血管疾病时, 可造成内皮细胞表面分泌大量 P-selectin 进入外周血, 导致患者血清内 P-selectin 表达上升, 且表达水平与心脑血管疾病的病情呈现正相关^[6]。

本研究结果显示, S100A4、S100A9、P-selectin 及三者联合预测心衰预后不良的 AUC 为 0.686、0.697、0.672 和 0.718;Cox 比例风(下转第 1385 页)

明显差异,但双胎妊娠者流产率更高,娩出新生儿体质量与新生儿评分更低,考虑与双胎妊娠有关。因此,双胎妊娠宫颈机能不全的孕产妇,需正确评估双胎孕产妇的身体情况,谨慎实施阴道宫颈环扎治疗。

参考文献

[1] 张洋,亢庆玲,唐晓凤,等. 紧急宫颈环扎术 49 例临床治疗及预后分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(8): 1535-1538.

[2] 梁云泰,剧亚茹,倪安妮. 宫颈环扎术对晚期流产和早产的效果[J]. 河北医药, 2020, 42(3): 382-385.

[3] SOMA M, KONDA A, FUJIEDA S, et al. Concentration of sulfate and glucuronide conjugates of ritodrine in twin pregnancy[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(6): 922-925.

[4] 裴伶俐,秦成路,杨海燕. 紧急宫颈环扎术在宫颈机能不全中的应用[J]. 中国现代医生, 2020, 58(2): 72-76.

[5] 陈慧,苗静. 产妇宫颈机能不全危险因素分析及其对妊娠结局的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(2): 203-206.

[6] 万赫,蔡雁. 不同类型宫颈环扎术后拆除宫颈环扎线的时机及其影响因素的临床研究[J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(1): 64-67.

[7] 高璐璐. 不同手术时机下行 U 型缝扎式宫颈环扎术治疗宫颈机能不全的临床效果分析[J]. 中国实用医药, 2019,

14(35): 64-65.

[8] 赵新梅. 经阴道宫颈环扎术在治疗妊娠中、晚期宫颈机能不全的疗效[J]. 中国农村卫生, 2019, 11(23): 62-63.

[9] 郝尚辉,张彦,华彩红. 紧急宫颈环扎术联合阿托西班治疗宫颈机能不全的临床效果[J]. 临床医学, 2019, 39(11): 21-23.

[10] 陈雅妮. 双胎妊娠宫颈机能不全患者行宫颈环扎术安全护理管理效果观察[J]. 现代实用医学, 2019, 31(10): 1389-1390.

[11] 赵志亮,郭慧涛,张林爱. 宫颈机能不全行宫颈环扎术的手术时机探讨[J]. 临床医药实践, 2019, 28(8): 581-582.

[12] 孙文妹,张林凤,李燕. 妊娠期宫颈机能不全患者行宫颈环扎术的手术时机及对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(12): 2707-2709.

[13] PIZZELLA S, EL HELOU N, CHUBIZ J, et al. Evolving cervical imaging technologies to predict preterm birth[J]. Semin Immunopathol, 2020, 42(4): 385-396.

[14] HERNANDEZ-ANDRADE E, MAYMON E, LUEWAN S, et al. A soft cervix, categorized by shear-wave elastography, in women with short or with normal cervical length at 18—24 weeks is associated with a higher prevalence of spontaneous preterm delivery[J]. J Perinat Med, 2018, 46(5): 489-501.

(收稿日期: 2021-09-10 修回日期: 2022-02-21)

(上接第 1381 页)

险回归模型分析显示, S100A4、S100A9、P-selectin 均为心衰患者预后的主要影响因素。从机制上分析, S100A4、S100A9 诱导单核细胞趋化蛋白的转录, 提高血管内皮的黏附性, 促进活性氧簇的生成, 促进血管黏附细胞的表达。当 S100A4、S100A9 表达水平下降时, 可导致血管平滑肌细胞大量增生及微循环障碍, 诱发血管内腔狭窄, 从而恶化患者的病情。

总之, 心衰患者多伴随血清 S100A4、S100A9 的高表达及 P-selectin 的低表达, 三者与心衰患者的预后存在相关性, 也可有效预测患者预后情况。

参考文献

[1] 赵婕,陶蜀杭,王路长,等. 急性心肌梗死后心力衰竭患者血清循环微小 RNA-150 的改变[J]. 岭南心血管病杂志, 2021, 27(2): 171-174.

[2] 吴伏鹏,朱晓光,李梅芳,等. 应激性血糖升高比值对急性心力衰竭患者预后的评估价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(3): 318-322.

[3] 李爱华,唐良秋,张社兵,等. 红细胞分布宽度对心力衰竭合并贫血患者远期预后的预测价值[J]. 心肺血管病杂

志, 2021, 40(1): 24-28.

[4] OIKONOMOU E, ZOGRAFOS T, PAPAMIKROULIS G A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(5): 873-887.

[5] 郭涛强,范红松,罗勤. 非小细胞肺癌患者血清 S100A8、S100A9、MMP-9 的表达及意义[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(22): 1729-1734.

[6] 汪雅婷,姚杰,管世鹤,等. 糖原蛋白 125 联合脑源性神经营养因子对老年急性心肌梗死患者急性心力衰竭的预测价值[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2962-2966.

[7] 沈玉祥. 心力衰竭治疗观念的转变[J]. 河南诊断与治疗杂志, 2003, 17(1): 20-22.

[8] 朱文玲. 心力衰竭患者的临床评定[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(2): 125-126.

[9] 吴如,林苗,杨梦若. 延续性护理对慢性心力衰竭合并高脂血症患者心功能血脂血压指标的影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(4): 685-688.

[10] 岳孟孟,李雪莹,赵迎春,等. P-选择素及 P-选择素糖蛋白配体-1 基因多态性与缺血性脑血管病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(24): 4919-4923.

(收稿日期: 2021-08-12 修回日期: 2022-02-16)