

• 论 著 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 16. 007

急性心肌梗死患者血清 IGFBP-6、TGF- β_1 水平变化 及与冠状动脉病变程度和预后的关系*

彭 伟¹, 刘 畅², 李 勇¹, 史玉芳³, 江 蓉¹, 黄薇隼¹, 向常清¹, 郑永强⁴

1. 湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院急诊内科, 湖北宜昌 443000; 2. 三峡大学仁和医院
功能科, 湖北宜昌 443000; 3. 湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院心血管内科,
湖北宜昌 443000; 4. 湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院神经内科, 湖北宜昌 443000

摘 要:目的 探讨急性心肌梗死(AMI)患者血清胰岛素样生长因子结合蛋白-6(IGFBP-6)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 的水平变化及其与冠状动脉病变程度和预后的关系。方法 选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月于湖北省宜昌市第二人民医院心内科就诊的 180 例 AMI 患者为 AMI 组, 根据 Gensini 评分将 AMI 组患者分为低 Gensini 评分(LGS)组(<27 分)59 例, 中 Gensini 评分(MGS)组($27\sim38$ 分)52 例和高 Gensini 评分(HGS)组(>38 分)69 例。选取同期体检健康者 50 例为对照组。比较对照组与 AMI 组, 以及不同冠状动脉病变程度组血清 IGFBP-6、TGF- β_1 水平。分析 AMI 患者血清 IGFBP-6、TGF- β_1 水平间的相关性。比较 AMI 患者 IGFBP-6 高表达组和低表达组、TGF- β_1 高表达组和低表达组 30 d 内不良预后情况。结果 与对照组比较, AMI 组患者血清 IGFBP-6 水平明显升高, TGF- β_1 水平明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与 LGS 组比较, MGs 组、HGS 组患者血清 IGFBP-6 水平升高, TGF- β_1 水平降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与 MGs 组比较, HGS 组患者血清 IGFBP-6 水平升高, TGF- β_1 水平降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。AMI 患者血清 IGFBP-6 水平与 TGF- β_1 水平呈负相关($r=-0.642, P<0.05$)。IGFBP-6 高表达组患者死亡、再次心肌梗死、心源性休克、致死性心律失常发生率高于 IGFBP-6 低表达组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。TGF- β_1 高表达组患者死亡、再次心肌梗死、心源性休克、致死性心律失常发生率低于 TGF- β_1 低表达组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 AMI 患者血清 IGFBP-6、TGF- β_1 水平与冠状动脉病变程度有关, 且二者还可作为评估 AMI 患者预后的参考指标。

关键词:急性心肌梗死; 胰岛素样生长因子结合蛋白-6; 转化生长因子 β_1 ; 冠状动脉粥样硬化

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)16-2185-04

Changes of serum IGFBP-6 and TGF- β_1 levels in patients with acute myocardial infarction and their relationship with the degree of coronary artery lesion and prognosis*

PENG Wei¹, LIU Chang², LI Yong¹, SHI Yufang³, JIANG Rong¹, HUANG Weiwei¹,
XIANG Changqing¹, ZHENG Yongqiang⁴

1. Department of Emergency, Yichang Second People's Hospital/the Second People's
Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China; 2. Department of
Functional Medicine, Renhe Hospital, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000,
China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, Yichang Second People's Hospital/the
Second People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000,
China; 4. Department of Neurology, Yichang Second People's Hospital/the Second People's
Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum insulin-like growth factor-binding protein-6 (IGFBP-6) and transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) levels in patients with acute myocardial infarction (AMI) and their relationship with the degree of coronary artery lesion and prognosis. **Methods** A total of 180 AMI patients who were treated in the Department of Cardiovascular Medicine of Yichang Second People's Hospital from February 2018 to February 2019 were selected as the AMI group. According to the Gensini score, the patients in the AMI group were divided into the low Gensini score (LGS) group (<27 points) with 59 cases, the middle Gensini score (MGs) group ($27\sim38$ points) with 52 cases and the high Gensini score

* 基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019M065)。

作者简介: 彭伟, 男, 主治医师, 主要从事内科急危重症的诊断和治疗研究。

(HGS) group (>38 points) with 69 cases. A total of 50 healthy subjects who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The serum levels of IGFBP-6 and TGF- β_1 were compared between the control group and the AMI group, as well as the groups with different degrees of coronary artery lesion. The correlation between serum IGFBP-6 and TGF- β_1 levels in AMI patients was analyzed. The poor prognosis within 30 d of IGFBP-6 high expression group and low expression group, and TGF- β_1 high expression group and low expression group in AMI patients were compared. **Results** Compared with the control group, the serum IGFBP-6 level in the AMI group was significantly increased, and the serum TGF- β_1 level was significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the LGS group, the serum IGFBP-6 level in the MGS group and the HGS group was increased, and the serum TGF- β_1 level was decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the MGS group, the serum IGFBP-6 level in the HGS group was increased, and the serum TGF- β_1 level was decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of serum IGFBP-6 in AMI patients was negatively correlated with the level of serum TGF- β_1 ($r = -0.642, P < 0.05$). The incidences of death, re-myocardial infarction, cardiogenic shock and fatal arrhythmia in the IGFBP-6 high expression group were higher than those in the IGFBP-6 low expression group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of death, re-myocardial infarction, cardiogenic shock and fatal arrhythmia in the TGF- β_1 high expression group was lower than those in the TGF- β_1 low expression group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum IGFBP-6 and TGF- β_1 in patients with AMI are related to the degree of coronary artery lesion, and they could also be used as reference indicators for evaluating the prognosis of patients with AMI.

Key words: acute myocardial infarction; insulin-like growth factor-binding protein-6; transforming growth factor β_1 ; coronary atherosclerosis

急性心肌梗死(AMI)是指冠状动脉的供血减少或中断导致的心肌坏死,是急性冠脉综合征(ACS)的严重类型^[1]。AMI具有较高的致死率,其中约 33% 的心脏病死亡患者为 AMI 患者,其严重威胁患者的生命安全^[2]。AMI 患者的冠状动脉病变严重程度与其近、远期预后相关。早期准确评估冠状动脉病变的严重程度并采取积极措施对减少不良心血管事件的发生十分重要。胰岛素样生长因子结合蛋白-6(IGFBP-6)分布于人体的皮肤、心脏、肺、肝脏等,属于胰岛素样生长因子结合蛋白家族成员之一,具有调节血管生成的作用^[3]。转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)是一种具有抗炎效应的细胞因子,可保护缺血心肌细胞,促进心肌细胞分化和血管内皮细胞增生,进而改善心脏功能。在冠状动脉粥样硬化发生过程中,TGF- β_1 可以调节细胞分化,对受损细胞进行修复^[4]。褚福永等^[5]研究发现,冠心病心力衰竭患者血清 TGF- β_1 水平呈低表达,TGF- β_1 对患者起到保护作用。本研究通过检测 AMI 患者血清 IGFBP-6、TGF- β_1 的水平,探讨二者与冠状动脉病变程度及预后的关系,以期为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月于湖北省宜昌市第二人民医院心内科就诊的 180 例 AMI 患者为 AMI 组,其中男 95 例,女 85 例;年龄 21~78 岁,平均 (58.90 ± 11.30) 岁;体质量指数

(BMI)为 $(25.41 \pm 11.96) \text{ kg/m}^2$;有吸烟史 86 例;有高血压史 95 例,冠心病史 69 例,高脂血症史 79 例。选取同期体检健康者 50 例为对照组,其中男 29 例,女 21 例;年龄 20~79 岁,平均 (57.64 ± 12.31) 岁;BMI 为 $(26.52 \pm 10.97) \text{ kg/m}^2$;有吸烟史 22 例。两组研究对象性别、年龄、BMI、吸烟史等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合《急性心肌梗死诊断和治疗指南》中 AMI 相关诊断标准^[6];(2)心电图至少 2 个肢体导联或相邻胸前导联 ST 段抬高 $>1 \text{ mm}$;(3)肌酸激酶峰值水平超过正常上限 2 倍;(4)经冠状动脉造影检查证实。排除标准:(1)合并血液疾病、外伤感染、甲状腺疾病者;(2)合并陈旧性心肌梗死病史者;(3)合并其他心脏严重疾病者;(4)合并肿瘤或脑、肾等重要器官严重疾病者;(5)妊娠期或哺乳期女性。本研究经医院医学伦理委员会批准,纳入研究对象均知情同意。

1.2 仪器与试剂 IGFBP-6 试剂盒购自普洛迈德生物工程有限公司,TGF- β_1 试剂盒购自碧云天生物技术有限公司,Q3000 酶标仪购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

1.3 方法

1.3.1 分组方法 采用 Gensini 评分法对冠状动脉病变程度进行评分,并根据评分将 AMI 患者分为 3 组:低 Gensini 评分(LGS)组(<27 分),中 Gensini 评分(MGS)组($27 \sim 38$ 分)和高 Gensini 评分(HGS)组

(>38 分)。以 AMI 患者血清 IGFBP-6、TGF- β_1 平均水平为界,将其分为 IGFBP-6 高表达组、IGFBP-6 低表达组,TGF- β_1 高表达组、TGF- β_1 低表达组。

1.3.2 标本采集 AMI 组于入院次日清晨 8:30,对照组于体检当日抽取空腹静脉血 5 mL,4℃,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,并置于-80℃冰箱保存待测。

1.3.3 血清 IGFBP-6、TGF- β_1 水平检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IGFBP-6、TGF- β_1 水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 AMI 患者不良预后情况 在患者发生 AMI 后 30 d 观察期内,记录患者死亡、心源性休克、再次心肌梗死、致死性心律失常等不良预后情况的发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 IGFBP-6、TGF- β_1 水平比较 与对照组比较,AMI 组患者血清 IGFBP-6 水平明显升高,TGF- β_1 水平明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 IGFBP-6、TGF- β_1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IGFBP-6(ng/mL)	TGF- β_1 (pg/mL)
对照组	50	291.97±89.92	391.34±40.26
AMI 组	180	483.24±156.52	109.10±20.99
<i>t</i>		8.262	67.007
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同 Gensini 评分患者血清 IGFBP-6、TGF- β_1 水平比较 根据 Gensini 评分,LGS 组 59 例,MGS 组 52 例,HGS 组 69 例。与 LGS 组比较,MGS 组、HGS 组患者血清 IGFBP-6 水平升高,TGF- β_1 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 MGS 组比较,HGS 组患者血清 IGFBP-6 水平升高,TGF- β_1 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同 Gensini 评分患者血清 IGFBP-6、TGF- β_1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IGFBP-6(ng/mL)	TGF- β_1 (pg/mL)
LGS 组	59	417.43±110.58	147.05±37.25
MGS 组	52	479.92±130.69 ^a	104.41±28.01 ^a
HGS 组	69	542.01±141.95 ^{ab}	80.19±20.83 ^{ab}
<i>F</i>		14.830	84.836
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 LGS 组比较,^a $P < 0.05$;与 MGS 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 AMI 患者血清 IGFBP-6 水平与 TGF- β_1 水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,AMI 患者血清 IGFBP-6 水平与 TGF- β_1 水平呈负相关($r = -0.642$, $P < 0.05$)。

2.4 AMI 患者血清 IGFBP-6、TGF- β_1 水平与预后的关系 以 AMI 患者血清 IGFBP-6、TGF- β_1 的平均水平(分别为 483.24 ng/mL、109.10 pg/mL)为界,将 AMI 患者分为 IGFBP-6 高表达组 101 例和低表达组 79 例,TGF- β_1 高表达组 98 例和低表达组 82 例。结果显示,IGFBP-6 高表达组患者死亡、再次心肌梗死、心源性休克、致死性心律失常发生率高于 IGFBP-6 低表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TGF- β_1 高表达组患者死亡、再次心肌梗死、心源性休克、致死性心律失常发生率低于 TGF- β_1 低表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3、4。

表 3 IGFBP-6 高表达组和低表达组不良预后情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	死亡	再次 心肌梗死	心源性 休克	致死性 心律失常
IGFBP-6 低表达组	79	3(3.80)	1(1.27)	1(1.27)	1(1.27)
IGFBP-6 高表达组	101	12(11.88)	8(7.92)	8(7.92)	8(7.92)
χ^2		4.309	4.532	4.532	4.532
<i>P</i>		0.038	0.033	0.033	0.033

表 4 TGF- β_1 高表达组和低表达组不良预后情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	死亡	再次 心肌梗死	心源性 休克	致死性 心律失常
TGF- β_1 低表达组	82	11(13.41)	7(8.54)	7(8.54)	9(10.98)
TGF- β_1 高表达组	98	4(4.08)	2(2.04)	2(2.04)	3(3.06)
χ^2		5.091	3.966	3.966	4.494
<i>P</i>		0.024	0.046	0.046	0.034

3 讨 论

AMI 的发生与各种原因导致的冠状动脉粥样硬化引起血管堵塞,进而导致心肌缺血、缺氧、坏死有关。AMI 临床主要表现为急性胸痛、胸闷,严重者可导致心律失常及心力衰竭,甚至引起猝死,其发病急、病死率较高^[7]。随着经皮冠状动脉介入治疗的全面开展,以及新型抗血小板药物、抗凝药物、溶栓药物的广泛使用,AMI 患者的病死率降至 5%~10%^[8],然而 AMI 患者恢复期不良心血管事件发生率大大增加,包括致死性心律失常、充血性心力衰竭、再次心肌梗死或难治性心肌缺血等。目前,对于 AMI 患者的预后缺乏有效的评估手段,因此寻找新的生物标志物用于预后早期评估有着重要的临床价值^[9]。

IGFBP-6 广泛存在于人体组织细胞及体液中,能

够特异性地与胰岛素样生长因子 II (IGF-II) 结合, 抑制 IGF-II 介导的促细胞分化、增殖、生长的生理功能^[10]。研究发现, IGFBP-6 可通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)的功能而抑制血管新生^[11-12]。胰岛素样生长因子与心血管疾病存在密切关联, 而 IGFBP-6 有望成为诊断 AMI 的血清标志物^[13]。吴琴琴等^[14]研究表明, IGFBP-6 表达上调可抑制心肌成纤维细胞的增殖与分化, 推测 IGFBP-6 在心肌纤维化调控中具有重要作用。本研究结果显示, AMI 组患者血清 IGFBP-6 水平高于对照组, 同时 HGS 组患者血清 IGFBP-6 水平高于 MGS 组及 LGS 组, MGS 组患者血清 IGFBP-6 水平高于 LGS 组, 提示 IGFBP-6 水平可能与 AMI 的发生及 AMI 患者冠状动脉病变程度有关。此外, IGFBP-6 高表达组患者死亡、再次心肌梗死、心源性休克、致死性心律失常发生率高于 IGFBP-6 低表达组, 提示血清 IGFBP-6 水平升高还可能与 AMI 患者短期预后不良有关。

TGF- β_1 广泛参与人体内各种病理生理过程, 与炎症、器官纤维化等的发生、发展有关。适量的 TGF- β_1 可修复损伤, 过量的 TGF- β_1 则可能导致纤维化^[15]。TGF- β_1 可能作为保护因子参与了动脉粥样硬化的病理过程^[16]。本研究结果显示, AMI 组患者血清 TGF- β_1 水平低于对照组, 且 HGS 组患者血清 TGF- β_1 水平低于 MGS 组及 LGS 组, MGS 组患者血清 TGF- β_1 水平低于 LGS 组, 提示血清 TGF- β_1 可能是 AMI 发生的保护因素, 同时其也与 AMI 患者冠状动脉病变程度有关。TGF- β_1 高表达组患者死亡、再次心肌梗死、心源性休克、致死性心律失常发生率低于 TGF- β_1 低表达组, 提示血清 TGF- β_1 水平下降可能与患者短期预后不良有关。相关性分析显示, AMI 患者血清 IGFBP-6 水平和 TGF- β_1 水平呈负相关 ($P < 0.05$), 提示 IGFBP-6、TGF- β_1 水平可能共同参与疾病发展, 但二者之间相关作用的机制有待进一步研究。

综上所述, AMI 患者血清 IGFBP-6 水平呈高表达, TGF- β_1 水平呈低表达, 二者表达水平与患者冠状动脉病变程度有关, 同时其还能作为患者预后评估的参考指标。

参考文献

[1] ZHANG Q, ZHENG Y, NING M, et al. FOSL2 and LILRB3 as potential biomarkers for plaques progression in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1):344.

[2] 贾万明, 邢玉微, 蔡文娟. 急性心肌梗死患者醛固酮水平与冠状动脉病变程度和早期预后的关系研究[J]. 中国循

证心血管医学杂志, 2019, 11(1):79-81.

- [3] CONESE M, D'ORIA S, CASTELLANI S, et al. Insulin-like growth factor-6 (IGFBP-6) stimulates neutrophil oxidative burst, degranulation and chemotaxis[J]. Inflamm Res, 2018, 67(2):107-109.
- [4] 杨明国, 林贵阳, 战云. 瑞舒伐他汀治疗冠心病的疗效及对患者血清 IL-17、TGF- β_1 、sCD40L 水平的影响[J]. 海南医学, 2021, 32(8):973-976.
- [5] 褚福永, 刘巍, 尚菊菊, 等. 参元益气活血汤治疗冠心病心力衰竭患者临床疗效及对凝血酶、TGF- β_1 、Col-I、Col-III 水平的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(3):18-22.
- [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] 何亚磊, 魏引, 蔡叶锐, 等. 急性冠状动脉综合征患者血浆 miR-133a、miR-208b 表达水平及其与心肌损伤和冠状动脉病变程度的相关性[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(4):329-333.
- [8] LIU C F, SONG K Y, ZHOU W N, et al. Association between uric acid and in-hospital heart failure in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Disease Markers, 2021, 2021:7883723.
- [9] 殷涵, 张荣欣. 急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗术后患者心理弹性水平及影响因素分析[J]. 吉林医学, 2021, 42(12):3051-3054.
- [10] FEI Q, WEI G, BIN W. Correlation of IGFBP-6 expression with apoptosis and migration of colorectal carcinoma cells [J]. Cancer Biomarkers, 2018, 21(4):893-898.
- [11] 孙莉, 王晓非. IGFBP-6 与类风湿关节炎关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(11):2109-2114.
- [12] MASSIMO C, LORENZO P, NICOLETTA P, et al. Insulin-like growth factor binding protein 6 is secreted in extracellular vesicles upon hyperthermia and oxidative stress in dendritic cells but not in monocytes [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12):4428.
- [13] 田甜, 梁霞, 韩翠欣, 等. 妊娠期高血压病患者胎盘组织中 IGF-II、IGFBP-1 和抵抗素的表达及相关性分析[J]. 中国临床医学, 2019, 26(3):477-481.
- [14] 吴琴琴, 雒智军, 聂虎. 胰岛素样生长因子结合蛋白 6 对小鼠心肌成纤维细胞增殖分化的影响[J]. 成都医学院学报, 2020, 15(5):552-556.
- [15] 甄海旭. 老年高血压合并慢性心力衰竭患者血清 TGF- β_1 、CTGF 水平变化及其与心功能的相关性分析[J]. 医学临床研究, 2019, 36(1):74-76.
- [16] 胡龙江, 周音频, 曹运兰, 等. NLRP3 炎性小体对冠心病患者血浆 IL-1 β 、IL-18、TGF- β 水平的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(26):3394-3397.