

急性冠状动脉综合征患者血清中介素水平及其临床意义

朱丽丽¹ 梁婷² 赵婷¹ 薛莉²

[摘要] 目的:探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清中介素(IMD)水平及临床意义。方法:选取 ACS 患者 55 例(ACS 组),健康对照组 30 例,采用酶联免疫吸附试验检测血清 IMD、超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)水平。依据冠脉造影结果评估冠脉狭窄程度,以 Gensini 积分总和表示。采用 Pearson 相关分析方法分析血清 IMD 水平与冠脉狭窄程度的相关性。**结果:**ACS 组血清 IMD、hs-CRP 水平显著高于对照组(均 $P<0.01$),血清 IMD 与 Gensini 积分正相关($r=0.872, P<0.01$),ACS 组血清 IMD 与 hs-CRP 呈正相关($r=0.650, P<0.01$)。**结论:**ACS 患者血清 IMD 水平升高,其水平与冠脉病变严重程度有关,IMD 可能通过抗炎症发挥心肌保护作用,或可成为 ACS 诊断与危险评估有价值的生物标志物。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;中介素;超敏-C 反应蛋白

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.03.013

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Clinical significances of serum intermedin in patient with acute coronary syndrome

ZHU Lili¹ LIANG Ting² ZHAO Ting¹ XUE Li²

(¹Graduate School of Ningxia Medical University, Yinchuan, 750004, China; ²Department of Cardiology, Heart Center, General Hospital of Ningxia Medical University)

Corresponding author: XUE Li, E-mail: XueLi 8203@126.com

Abstract Objective: To examine the serum content of intermedin (IMD) and its clinical significance in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Method:** The 55 acute coronary syndrome patients (ACS group, $n=55$) were enrolled in this study. Healthy individuals were employed as the control group ($n=30$). The serum levels of IMD and hs-CRP were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The severity of coronary artery stenosis in patients with ACS was measured by coronary angiography and expressed by the sum of Gensini scores. The correlation of IMD with the severity of coronary artery stenosis were analyzed with Pearson correlation analysis. **Result:** Serum IMD and hs-CRP levels were markedly higher in ACS patients than that in controls (both $P<0.01$). The increased serum IMD were positively correlated with Gensini scores ($r=0.872, P<0.01$). Serum IMD levels was positively correlated with hs-CRP ($r=0.650, P<0.01$). **Conclusion:** Plasma IMD levels are increased in patients with ACS, and associate with the severity of coronary artery stenosis. Cardio-protective effects of IMD is due to the inhibition of inflammatory, which can be a valuable biomarker in the diagnosis and assessment of ACS.

Key words acute coronary syndrome; intermedin; high sensitive C-reactive protein

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一组冠状动脉(冠脉)粥样硬化斑块破裂、血栓形成或血管痉挛而致急性或亚急性心肌缺血的临床综合征。ACS 患者发病后伴随严重的心血管事件,广泛影响着患者的临床预后,对其早期诊断及预后评估十分重要。目前应用于 ACS 诊断与危险评估的指标较多,其中血清生物标志物是重要组成部分。中介素(intermedin, IMD)是近年来发现的一种小分子生物活性肽,在心血管疾病的病理生理过程中具有重要的调节作用,发挥着调节

血压、保护心脏功能、稳定内皮功能、抗氧化应激、抗凋亡、抗纤维化等生理功能,同时也参与抗动脉粥样硬化、抑制血管钙化等病理过程^[1-2]。但其在 ACS 疾病过程中的临床意义研究报道较少。本研究拟观察 ACS 患者血清 IMD 水平,并与冠脉狭窄程度进行相关性分析,以探讨血清 IMD 水平与 ACS 患者和冠脉狭窄程度的关系及其临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2014-10—2015-06 在宁夏医科大学总医院心内科住院接受冠脉造影和介入治疗的 ACS 患者 55 例(ACS 组, 55 例),符合 ACS 的诊断标准^[3]。另选取健康对照组 30 例。排除标准:严重

¹宁夏医科大学研究生院(银川, 750004)

²宁夏医科大学总医院心脏中心心内科

通信作者:薛莉, E-mail: XueLi 8203@126.com

瓣膜性心脏病,各类急、慢性感染或炎症,颅脑疾病,结缔组织病,恶性肿瘤,风湿免疫系统疾病及血液系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 记录所有入选对象基本临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、既往病史、BMI、入院时心率,检测并记录血糖、血脂等生化指标。

1.2.2 样本采集 所有研究对象入院 24 h 内晨起空腹采集肘静脉血 5 ml,室温下静置 30 min,3 000×g 离心 15 min 后抽取血清,置于收集管中,−80℃冰箱中保存待测。

1.2.3 试验方法 所有样本同批酶联免疫吸附试验法检测血清 IMD、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)浓度。所用 IMD 试剂盒、CRP 试剂盒由武汉基因美生物有限公司提供。采用宁夏医科大学附属总医院检验科全自动生化分析仪测定空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、总三酰甘油(triglyceride,TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol,LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol,HDL)。

1.2.4 冠脉狭窄程度判断标准 根据冠脉造影结果,以 ACS 患者冠脉直径狭窄≥50%的主要冠脉支数为病变支数,主要冠脉的分支血管如对角支、钝缘支和右室支分别计入左前降支、左回旋支、右

冠脉,累计左主干时以同时累及左前降支和左回旋支计算。根据美国心脏协会制定的标准,结合 Gensini 积分标准对 ACS 患者左主干、前降支、回旋支和右冠脉管腔内径狭窄程度进行评定。无腔径狭窄计 0 分,狭窄<25%计 1 分,25%~50%计 2 分,51%~75%计 4 分,76%~90%计 8 分,91%~99%计 16 分,100%计 32 分。左主干病变为上述标准积分×5,前降支近段×2.5,中段×1.5,远段×1,第 1 对角支×1,第 2 对角支×0.5;回旋支近段 2.5,远端和后降支×1,后侧支×0.5,右冠近、中、远段及后降支×1。各分支积分之和为每例患者的冠脉病变积分。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计数资料采用四格表 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布变量采用两组间计量资料比较 *t* 检验,非正态分布变量采用非参数 Mann-Whitney 检验,采用 Pearson 相关分析方法,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料比较

对照组和 ACS 组年龄、BMI、高血压病、糖尿病、FPG、TG、HDL、LDL 均差异有统计学意义(均 *P*<0.05),性别、吸烟、心率、TC 等均差异无统计学意义。详见表 1。

表 1 各组一般临床资料比较
Table 1 General clinical data

项目	对照组(30 例)	ACS 组(55 例)	$\bar{x}\pm s$ P 值
年龄/岁	39.39(32,44)	60.0(52,67)	0.000
男:女/例	19:11	32:23	0.643
BMI	22.5±2.7	25.9±3.0	0.000
吸烟/例	13	28	0.504
高血压/例	0	36	0.000
糖尿病/例	0	16	0.000
心率/(次·min ⁻¹)	76.5(69,82)	73.1(64,80)	0.062
FBP/(mmol·L ⁻¹)	4.9(4.77,5.12)	6.2(5.02,7.02)	0.000
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.5(0.80,1.70)	2.5(1.22,2.47))	0.000
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.3±0.6	4.0±1.0	0.182
HDL/(mmol·L ⁻¹)	1.9(1.23,2.55)	1.2(0.87,1.29)	0.000
LDL/(mmol·L ⁻¹)	2.0±0.56	2.5±0.85	0.001

2.2 血清 IMD、hs-CRP 水平比较

ACS 组血清 IMD、hs-CRP 水平均显著高于对照组(*P*<0.01)。见表 2。

2.3 血清 IMD 与 Gensini 积分、hs-CRP 的相关性
血清 IMD 水平与 Gensini 积分正相关(*r*=0.872,*P*<0.01),与 hs-CRP 水平正相关(*r*=0.650,*P*<0.01)。

表 2 血清 IMD、hs-CRP 水平比较

Table 2 Lenels of IMD and hs-CRP

组别	IMD/(ng·ml ⁻¹)	hs-CRP(mg·L ⁻¹)
对照组(30 例)	2.9±1.2	0.6±0.5
ACS 组(55 例)	6.1±2.2 ¹⁾	4.3±1.8 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾*P*<0.01。

3 讨论

IMD 是一种具有广泛生物学作用的肽类激素。既往动物研究表明,IMD 在许多心血管疾病病理生理过程中明显升高,发挥着重要的心肌保护作用。在动物实验中,IMD 能明显改善缺血再灌注所致的心功能抑制和组织损伤,减轻缺血再灌注所致的氧化应激^[4]。外源性给予 IMD 能抑制心肌成纤维细胞的增殖,减缓心肌纤维化,在心肌梗死后心室重构中发挥保护作用^[5]。此外 IMD 能明显改善异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌损伤,减轻心内膜下局灶性坏死、炎性细胞浸润程度、改善心功能,并使心肌、血浆的丙二醛水平、血浆乳酸脱氢酶活性明显降低,提示其机制与抑制氧化应激有关^[6]。Song 等^[7]研究发现,IMD 可经细胞外信号调节激酶/苏氨酸激酶受体途径,抑制线粒体介导的心肌细胞凋亡,发挥保护心肌缺血再灌注损伤的作用。同时,IMD 1~53 灌注心脏明显增加缺血再灌注损伤心肌组织中环磷酸腺苷(cAMP)含量,提示环磷酸腺苷途径可能也是 IMD 实现心肌保护的细胞信号转导通路^[8]。Morrice 等^[9]研究发现,ACS 组血浆 IMD 水平在发病 6~24 h 均显著高于对照组,提示 IMD 可能在 ACS 中发挥重要的心肌缺血保护作用,减轻心肌损伤。本研究结果显示,ACS 组血清 IMD 水平显著高于对照组,升高的 IMD 可能在心肌缺血损伤中发挥着重要的保护作用。有研究发现,外源性 IMD 能显著改善高脂膳食 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化,减轻动脉粥样硬化的发生发展,其机制可能是通过改善循环血中血脂含量而获益^[10]。Dai 等^[11]的研究表明,IMD 可通过增加磷酸酶与张力蛋白同系物的稳定性,进而抑制巨噬细胞的清道夫受体 A,减轻动脉粥样硬化。另有研究发现,IMD 通过加速 CD36 蛋白和 mRNA 的衰退,减轻巨噬细胞源性的泡沫细胞的形成,发挥抗动脉粥样硬化的作用^[12]。还有研究利用 IMD 抗体及其受体阻断剂阻断内源性 IMD 的生物学效应,发现血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大反应较前增强,提示内源性 IMD 及其受体系统参与了心肌肥大的发生、发展^[13]。上述研究结果表明,或可通过外源性补充 IMD 发挥心肌保护作用,减轻心肌损伤。

Tang 等^[14]研究表明,急性心肌梗死患者血浆 IMD 水平明显升高,随访 6 个月后,发现血浆 IMD 水平是急性心肌梗死患者主要心血管事件的独立预测因子,对急性心肌梗死患者不良心血管事件具有较高的预测价值,IMD 升高的患者预后较差,其价值与 GRACE 评分系统相似,并且可提高 GRACE 评分风险预测能力。另有研究结果显示,急性心肌梗死患者血浆 IMD 水平明显升高,并且可作为反映冠脉狭窄程度的生物标志物^[15]。本研究对冠脉狭窄的严重程度进行了 Gensini 评分,结

果显示 ACS 组血清 IMD 水平与 Gensini 积分正相关,IMD 较高的 ACS 患者冠脉狭窄程度较重,提示 IMD 在 ACS 疾病过程中具有重要的保护作用,可应用于 ACS 的诊断与危险评估,成为有价值的预测指标。C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)是炎症或组织损伤后机体产生的一种急性期反应蛋白。ACS 患者血清 CRP 水平升高与处于活动期的动脉粥样硬化斑块炎症刺激和组织损伤有关,目前已证实其可作为预测心血管高危事件的重要生物标志物。正常情况下 CRP 以微量形式存在,为提高检测敏感性,目前可测定 hs-CRP。本课题组前期研究发现,外源性给予 IMD 治疗急性心肌梗死大鼠,可抑制以核因子- κ B 为核心的信号转导通路,改善由此产生的急性心肌梗死后心室重构及心力衰竭的预后,介导心脏保护效应^[16]。此研究结果表明,核因子- κ B 信号转导通路介导的免疫炎症反应在心肌梗死的病理生理过程中起着非常重要的作用,对核因子- κ B 信号转导通路阻滞策略可抑制核因子- κ B 活性,减轻心肌促炎症反应。本研究同时检测了作为炎症反应标志物的 CRP 水平,结果显示 ACS 组血清 hs-CRP 水平显著高于对照组,提示 ACS 发病过程中存在炎症反应的激活。结果同时显示,血清 IMD 水平与 hs-CRP 水平呈正相关,提示 IMD 水平升高可能为机体的一种代偿反应,在 ACS 发病过程中通过抗炎,发挥心肌保护作用。

综上所述,ACS 患者体内 IMD 水平明显升高,提示 ACS 患者可能存在系统性内分泌激活,导致 IMD 水平升高,通过抗炎症作用,进而发挥心肌保护作用,同时也发现 IMD 水平可预测冠脉病变的严重程度,或可成为 ACS 诊断与危险评估新方法,也为 ACS 药物治疗策略提供了新的科学依据。

参考文献

- [1] GILARDI E, IACOMINI P, MARSILIANI D, et al. Biomarkers in the prediction and management of acute coronary syndromes: current perspectives[J]. Res Reports Clin Cardiol, 2014. doi: 10.2147/RRCC.S36294
- [2] NI X, ZHANG J, TANG C, et al. Intermedin/adrenomedullin2: an autocrine/paracrine factor in vascular homeostasis and disease[J]. Sci China Life Scie, 2014, 57: 781-789.
- [3] 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. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(5): 353-367.
- [4] YANG J H, QI Y F, JIA Y X, et al. Protective effects of intermedin / adrenomedullin 2 on ischemia / reperfusion injury in isolated rat hearts[J]. Peptides, 2005, 26: 501-507.