

老年慢性心力衰竭患者血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体水平变化及临床意义

鲁志科¹ 孙榕¹ 陈硕¹

[摘要] **目的:**探讨可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)水平对老年慢性心力衰竭(CHF)患者的早期诊断及预后评估的价值。**方法:**筛选2016-01—2017-08本院收治的105例CHF患者(CHF组),心功能Ⅱ级28例,心功能Ⅲ级55例,心功能Ⅳ级22例。另设同期健康体检且结果为正常者50例为对照组。使用双抗体夹心酶联免疫吸附(Elisa)法检测2组研究对象血清suPAR水平。应用超声心动图测定心功能,并计算平均室壁应力(MWS)和左心室心肌质量指数(LVMI)。比较2组研究对象及不同心功能分级患者的血清suPAR水平及心功能LVMI、MWS水平。CHF老年患者血清suPAR水平经Pearson分析与LVMI、MWS呈明显相关性。出院后第12个月心脏彩超复查患者心功能,统计发生心脏事件的病例数,比较并发心脏事件与无心脏事件发生的患者入院时血清suPAR水平。多因素logistic回归分析血清suPAR水平与CHF患者心脏事件的相关性。**结果:**与对照组比较,CHF组患者血清suPAR水平及MWS、LVMI增高,且随心功能分级增大而显著增加,差异有统计学意义($P < 0.01$)。CHF老年患者血清suPAR水平经Pearson分析与MWS和LVMI呈正相关($r = 0.609$ 和 0.644 , $P = 0.000$ 和 0.000)。出院后第12个月发现,随访并发心脏事件的CHF老年患者入院时血清suPAR水平显著高于无心脏事件患者。CHF老年患者血清suPAR水平经多因素Logistic回归分析确定为发生12个月心脏事件的危险因素之一。**结论:**血清suPAR水平可能是CHF老年患者早期诊断及其预后判断的有效指标之一。

[关键词] 慢性心力衰竭;老年;可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.03.016

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Clinical value of change of serum level of suPAR in elderly patients with chronic heart failure

LU Zhike SUN Rong CHEN Shuo

(Department of Cardiology, Xiaogan Central Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei, 432000, China)

Corresponding author: LU Zhike, E-mail: luzhike22@163.com

Abstract Objective: To investigate the value of serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in early diagnosis and prognosis of elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Method:** One hundred and five elderly patients with CHF (CHF group) were selected in our hospital from Jan of 2016 to Aug of 2018 with cardiac function grade II 28 cases, cardiac function grade III 55 cases, and cardiac IV 22 cases. Meanwhile fifty health elderly people were enrolled as control group subjects (control group). Double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa) was used to measure serum level of suPAR for two groups.

¹ 武汉科技大学附属孝感市中心医院心内科(湖北孝感,432000)
通信作者:鲁志科, E-mail: luzhike22@163.com

- Echocardiogram cardiac infarction and multivessel disease treated with culprit-only, immediate, or staged multivessel percutaneous revascularization strategies: Insights from the REAL registry[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 84(6): 912-922.
- [13] Siebert U, Arvandi M, Gothe RM, et al. Improving the quality of percutaneous revascularisation in patients with multivessel disease in Australia: cost-effectiveness, public health implications, and budget impact of FFR-guided PCI[J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(6): 527-533.
- [14] Zhang D, Lv S, Song X, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. Heart, 2015, 101(6): 455-462.
- [15] 王明礼, 刘建平, 钟理, 等. 血流储备分数在多支血管病变患者中指导经皮冠状动脉介入治疗疗效的荟萃分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(7): 823-825.
- [16] Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 386(9994): 665-671.
- (收稿日期:2018-10-29;修回日期:2019-01-02)

was employed to detect heart function and mean wall stress (MWSs) and left ventricular mass index (LVMI) were counted. Serum level of sTREM-1 and MWSs and LVMI were compared between both groups and among patients with different cardiac functional grades. The correlation between serum level of sTREM-1 and LVMI and MWS was analyzed by pearson linear correlation analysis in elderly patients. Cardiac function was reviewed by color doppler ultrasound at 12 months after discharge, the number of cases of cardiac events were counted, and serum level of suPAR was compared in cases with cardiac events and cases without cardiac events on admission. Relationship between serum level of suPAR and cardiac events was analyzed by multivariate logistic regression analysis. **Result:** Serum level of suPAR in CHF patients was significantly higher than that in the control group and significantly with the increase of cardiac function grade. Serum level of suPAR of elderly CHF patients was positively correlated with the MWS and LVMI ($r=0.609$ and 0.644 , $P=0.000$ and 0.000). Its level was obviously higher in cases with cardiac events than those without cardiac events at followed up for 12 months ($P<0.01$). Serum level of suPAR in elderly patients with CHF was one of hazards factors of 12 months cardiac events. **Conclusion:** Serum level of suPAR can be one of effective indexes for the early diagnosis and prognosis in elderly patients with CHF.

Key words chronic heart failure; elderly patients; soluble urokinase-type plasminogen activator receptor; prognosis

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心脏病发展的最终阶段,可引起重要脏器血流灌注不足,造成患者休克、心脏骤停甚至死亡等^[1]。《2015 中国心血管病报告》^[2]指出,目前心力衰竭(心衰)是重要的心血管病,患者的平均年龄 66 岁,其中男性患者约占 54.5%。随着我国人群平均寿命的不断增高,老龄人口比例的上升使其发病率持续上升^[3]。CHF 不是单纯的血流动力学功能下降,其发病机制与循环内分泌、神经内分泌、激素代谢及炎症因子等的失衡有关^[4]。

可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)是人体蛋白酶分解尿激酶型纤溶酶原激活物受体后,释放入血中的形式,是与冠心病及其预后密切相关的炎症因子^[5]。牛镜磊等(2017 年)报道了冠心病患者血清中 suPAR 水平明显升高,其与患者冠状动脉(冠脉)狭窄程度、冠脉慢血流呈正相关,可作为冠心病发生的独立危险因素之一。目前针对血清 suPAR 水平变化与 CHF 之间关系的研究鲜见报道,本研究旨在对 CHF 患者血清 suPAR 进行检测,并探讨其与 CHF 病情程度及患者预后的关系,以寻找潜在的 CHF 患者早期诊断及预后评判的有效指标。

1 对象与方法

1.1 对象

筛选本院 2016-01—2017-08 收治的 110 例 CHF 老年患者为研究对象(CHF 组),研究过程中共 5 例患者失访,最终完成研究的患者共 105 例, NYHA 分级: II 级 28 例, III 级 55 例, IV 级 22 例;并发症:肺炎 20 例,高血压 34 例,糖尿病 17 例,血脂异常 39 例;收缩压(123.77 ± 13.75) mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$);舒张压(77.40 ± 8.56) mmHg;总胆固醇(3.98 ± 0.52) mmol/L;三酰甘油(1.39 ± 0.18) mmol/L;肌酐(79.80 ± 8.82)

$\mu\text{mol/L}$;尿酸(344.65 ± 36.92) $\mu\text{mol/L}$;B 型脑钠肽(BNP)(303.22 ± 33.12) pg/ml。CHF 诊断标准参见中华医学会心血管病学分会制定的《慢性心力衰竭诊断治疗指南 2014》^[6]规定。纳入标准:①满足 CHF 诊断标准且 NYHA 为 II ~ IV 级;②60 岁 \leq 年龄 \leq 75 岁,男女均可;③纳入本研究前 3 个月内未给予相关药物等治疗,或临床评估时为新诊断未治疗;④患者病例资料完整,不影响结果判断;⑤患者及其家属同意,且签署协议书。排除标准:①有先天性心脏病史;②合并心肌梗死、急性心肌炎等其他类型心脏疾病;③伴肝、肾功能严重障碍者;④合并恶性肿瘤、急慢性感染性疾病、血液系统等疾病者;⑤精神病者;⑥CHF 急性期后病情稳定 <1 周。另选取正常健康体检者 50 名作为对照组。本课题组将本研究方案上报本院医学伦理委员会审查批准。

1.2 检测指标

1.2.1 血清 suPAR 水平测定 CHF 组患者于入院次日清晨、对照组于体检日均在空腹下抽取外周血 3 ml 置于普通试管中,室温静置约 10 min, 4℃ 常规(转速:32 000 r/min),时间 15 min,提取血清置于 -70℃ 低温冰箱保存,待检测时于室温下解冻检测;双抗体夹心酶联免疫吸附法(Elisa)检测血清中 suPAR 水平,人 suPAR 试剂盒由上海将来实业股份有限公司提供(批号:1531821665),每份血清样本连续测 3 次。

1.2.2 心功能测定 采用彩色超声诊断仪(荷兰 Philips 公司),探头频率 1.3~4.2 MHz,于胸骨旁左室长轴水平取二维超声图像;沿左室长轴检测左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左心室后壁收缩末期厚度(PWS)、室间隔厚度(IVST)、左心室后壁舒张末期厚度(PWD),取心尖四腔切面采取 Simpson 法测定室间隔舒张末期厚度(IVSD)、左室舒张末容积(LVEDV)、左

室射血分数(LVEF)、收缩末期容积(LVESV)、室间隔收缩末期厚度(IVSS),均在在血清标准收集同日检测,检测3个不同心动周期,由经验丰富的专科医生执行;检测2组左上肢肱动脉收缩压(SBP);体表面积(BSA)=0.006×身高(cm)+0.013×体质量(kg),按Devereux校正公式计算左室心肌质量(LVM), $LVM(g)=0.8 \times 1.04[(IVST+LVEDD+PWD)3-(LVEDD)3]+0.6$,左室心肌质量指数(LVMI)=LVM/BSA,平均室壁应力(MWS)=SBP×(LVEDS+LVEDD)/4(PWD+IVSD+PWS+IVSS)/4。

1.2.3 预后评估 出院后第12个月经彩色超声复查患者心功能判定心脏事件,心脏事件判断标准^[7]:心衰病情变化、心衰加重再入院、心源性死亡、全因死亡等,判定为并发心脏事件者根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[6]给予治疗。

1.3 统计学处理

采取SPSS19.0统计软件分析;计量数据符合正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 描述,比较采用独立样本t检验,多组比较进行单因素方差分析;相关性分析用Pearson直线相关检验;多因素logistic回归对

血清suPAR水平与CHF患者心脏事件的相关性检验;以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料的比较

2组研究对象间的基本资料经统计发现差异无统计学意义(P>0.05),见表1。

表1 2组临床资料比较

项目	Table 1 General data		$\bar{x} \pm s$	
	对照组	CHF组	t/χ^2	P
例数	50	105	—	—
性别/例			0.000	1.000
男	26	55		
女	24	50		
年龄/岁	65.93±7.72	65.67±8.11	0.092	1.000
BMI	26.55±3.69	26.40±3.82	0.077	1.000

2.2 血清suPAR水平及LVMI、MWS比较

经t检验,2组血清中suPAR水平及心功能MWS和LVMI比较,CHF组显著高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.01)。见表2。

表2 2组血清suPAR水平及LVMI、MWS比较

Table 2 Comparison of serum level of suPAR and LVMI, MWS in both groups

组别	例数	suPAR/(ng·ml ⁻¹)	MWS/(dynes×10 ³ ·cm ⁻²)	LVMI/(g·m ⁻²)
对照组	50	1.22±0.15	769.92±78.43	1.67±0.20
CHF组	105	2.97±0.33 ¹⁾	909.83±93.41 ¹⁾	2.43±0.27 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ P<0.01。

2.3 不同心功能分级CHF患者血清suPAR水平及LVMI、MWS比较

经方差分析,Ⅱ~Ⅳ级CHF患者间的血清suPAR水平及心功能LVMI、MWS比较,差异均有统计学意义(P<0.01)。进一步两两比较检验发现,Ⅲ级者血清suPAR水平及LVMI、MWS高于Ⅱ级者(P<0.01);Ⅳ级者血清suPAR水平及LVMI、MWS高于Ⅲ级和Ⅱ级者,差异有统计学意义(P<0.01)。见表3。

2.4 CHF患者血清suPAR与心功能LVMI、MWS的相关性

经Pearson相关分析,CHF组患者中血清suPAR水平与MWS、LVMI呈正相关(r=0.609和0.644, P=0.000和0.000)。

2.5 血清suPAR水平与CHF老年患者预后的相关性

出院后第12个月的随访发现,老年CHF患者中发生心脏事件者34例,入院时血清suPAR水平

表3 不同心功能分级CHF患者血清suPAR水平及LVMI、MWS比较

Table 3 Comparison of serum level of suPAR and heart function LVMI and MWS in Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ grade CHF patients

分级	例数	suPAR/(ng·ml ⁻¹)	MWS/(dynes×10 ³ ·cm ⁻²)	LVMI/(g·m ⁻²)
Ⅱ级	28	1.96±0.22	817.93±83.62	2.03±0.22
Ⅲ级	55	2.62±0.29 ¹⁾	899.43±91.84 ¹⁾	2.40±0.26 ¹⁾
Ⅳ级	22	4.33±0.49 ¹⁾²⁾	1012.13±103.27 ¹⁾²⁾	2.86±0.31 ¹⁾²⁾
F		15.441	8.090	15.443
P		0.000	0.000	0.000

与Ⅱ级患者比较,¹⁾ P<0.01;与Ⅲ级患者比较,²⁾ P<0.01。

为 (4.01 ± 0.43) ng/ml;无心脏事件者76者例,入院时血清 suPAR 为 (1.93 ± 0.23) ng/ml;经 *t* 检验分析,并发心脏事件的 CHF 老年患者血清 suPAR 水平高于未并发心脏事件者,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.6 多因素 Logistic 回归分析

因变量为心脏事件,自变量包括年龄、性别、NYHA、suPAR、收缩压、舒张压、总胆固醇、三酰甘油、血肌酐、尿酸、BNP、MWS、LVMI,多元 logistic 回归分析结果为 NYHA IV 级($OR = 6.993, P = 0.000$)、suPAR($OR = 6.212, P = 0.000$)、MWS($OR = 6.440, P = 0.000$)、LVMI($OR = 6.351, P = 0.000$)是第12个月 CHF 老年患者心脏事件终点的危险因素。

3 讨论

心衰是一种进行性的病变,一旦发生即使未引起新的心肌损害且临床处于稳定阶段,心衰病情仍然会不断发展。CHF 的发展机制复杂,加之患者的个体差异,给其早期诊断以及患者的临床预后评估带来困难^[8]。冠心病已成为导致心衰的主要病因,可能涉及的因素包括冠心病心衰患者体内的血小板被持续激活,使冠脉慢血流加剧,进一步加重了冠脉病变程度和粥样斑块的不稳定性,继发性产生系列炎性因子,上述病理变化与心衰的发生、发展联系密切,并促进并发症的产生^[9-10]。suPAR 是冠心病发生的独立危险因素,与冠脉狭窄程度、冠脉慢血流呈正相关,且与冠心病患者的临床预后密切相关^[4-5]。本研究初步显示 CHF 组老年患者血清 suPAR 水平明显高于对照组,且随着心功能分级的增大呈显著升高, suPAR 水平的异常升高导致 CHF 患者冠脉狭窄及冠脉循环障碍加重,心脏进一步缺血缺氧,促进了 CHF 的发生发展。

CHF 包括3个过程,即无症状的心功能障碍、心脏重构、症状期的心衰,其中心肌重构的出现一般先于心衰症状期,且贯穿心衰发展的整个过程中^[11-12]。心室重构是指复杂细胞分子机制导致心肌结构、功能、表型的改变过程,表现为心肌异常僵硬、收缩力减低等,是 CHF 发生发展的病理基础和基本机制,它决定了该病的转归、预后,早期预测心室重构并终止或延缓其发生、发展具有重要临床价值^[13]。LVMI 和 MWS 是心室重构的临床有效衡量指标, LVMI 能够反映 CHF 心肌的肥厚程度^[14]。在本研究中, CHF 组老年患者的心功能 MWS 和 LVMI 明显高于对照组,且随 NYHA 分级增大而升高,提示了心衰过程中可并发严重的心室重构病理变化。

近年来的研究已证实心室重构与神经-内分泌因子、内源性炎性因子等的激活密切相关^[15]。张富等^[16]研究发现粥样硬化可引起冠脉管腔狭窄、心肌

缺血以及心肌舒缩异常,从而心脏左室的结构、功能出现适应性调整,即心室重构。这与 suPAR 是冠心病冠脉狭窄程度、冠脉慢血流的重要调节因子相一致,间接提示了 suPAR 的高表达可能与 CHF 的基本病理机制——心室重构联系密切。本研究中, CHF 老年患者的血清 suPAR 水平经 Pearson 相关分析与 MWS 和 LVMI 呈正相关($r = 0.609$ 和 $0.644, P = 0.000$ 和 0.000),提示血清 suPAR 不仅是冠心病发展的独立因子,其与 CHF 的心室重构发生也密切相关。

suPAR 可独立于其他心血管疾病危险因素,增加老年患者冠心病的发生率,一项对 ST 段抬高型心肌梗死患者行早期经皮冠脉介入治疗的研究证实,随着 suPAR 水平的增加患者再发心肌梗死的风险、病死率也相应增加^[17]。本研究发现,经出院后第12个月随访在入院时并发心脏事件的 CHF 患者血清 suPAR 水平高于无心脏事件者。这一结果表明血清 suPAR 更高的老年 CHF 患者可能更易并发心脏事件。此外,从多因素 Logistic 回归分析来看, NYHA IV 级对心脏事件发生的影响最大,其次是 MWS 和 LVMI(即心室重构),再次是 suPAR,故血清 suPAR 水平可能是促进 CHF 老年患者第12个月 CHF 老年患者心脏事件终点的重要因素。

综上,血清 suPAR 水平可能是 CHF 老年患者早期诊断及其预后判断的有效指标之一。但本研究观察的样本量较小且随访时间较短,可能影响到最终结果的准确性。因此,上述结果尚需大样本、前瞻性临床试验加以证实。

参考文献

- [1] 吴华芹,李莹,张并璇,等.胆红素对老年慢性心力衰竭全因死亡风险的预测价值及其影响因素[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(1):52-58.
- [2] 陈伟伟.中国心血管病报告2015[J].中华医学信息导报,2016,31(12):11.
- [3] 董晓瑞,臧兵兵.马来酸依那普利叶酸片治疗老年慢性心力衰竭临床疗效观察[J].重庆医学,2017,46(5):685-687.
- [4] Bahrmann P, Hardt R. Chronic heart failure in older patients: Updated national healthcare guidelines on chronic heart failure from a geriatric perspective[J]. Z Gerontol Geriatr, 2018, 51(2):165-168.
- [5] Vakili H, Shirazi M, Charkhkar M, et al. Correlation of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with thrombolysis in myocardial infarction frame count in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Eur J Clin Invest, 2017, 47(4):322-327.
- [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.中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [7] Kasama S, Toyama T, Iwasaki T, et al. Effects of oral

- nicorandiltherapy on sympathetic nerve activity and cardiac events in patients with chronic heart failure: subanalysis of our previous report using propensity score matching [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(1):144-154.
- [8] 黄奕君, 郑茵, 李伟, 等. 血清 TIMP-4 水平在老年慢性心力衰竭早期诊断及预后评估中的价值[J]. *山东医药*, 2017, 57(36):17-20.
- [9] 王琴, 杨毅宁. 冠心病心力衰竭患者平均血小板体积变化及意义[J]. *山东医药*, 2016, 56(44):55-57.
- [10] McMillan R, Skiadopoulou L, Hoppensteadt D, et al. Biomarkers of Endothelial, Renal, and Platelet Dysfunction in Stage 5 Chronic Kidney Disease Hemodialysis Patients With Heart Failure [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(2):235-240.
- [11] 殷华, 马少雯, 杜一平. 生长分化因子-15 对慢性心力衰竭患者左室重构的预测价值[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(9):659-662.
- [12] 杨玲玲, 李树仁, 李沙. 半乳糖凝集素-3 在慢性心力衰竭患者中的意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(4):385-388.
- [13] Bradley JM, Spaletta P, Li Z, et al. A novel fibroblast activation inhibitor attenuates left ventricular remodeling and preserves cardiac function in heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(3):H563-H570.
- [14] 邬涛, 吴清华, 吴丹, 等. 慢性心力衰竭患者外周血 NF- κ B、血清 TGF- β 1 与心室重构的相关性[J]. *重庆医学*, 2016, 45(24):3408-3411.
- [15] Santos FV, Chiappa GR, Ramalho SHR, et al. Resistance exercise enhances oxygen uptake without worsening cardiac function in patients with systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(1):73-89.
- [16] 张富, 谢许萍, 刘细斌, 等. 三维斑点追踪技术评价冠状动脉粥样硬化性心脏病患者左心室重构的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(11):75-77.
- [17] 王彦军, 朱琳, 俞天虹, 等. 血浆 suPAR 水平与冠心病患者冠状动脉斑块稳定性、病变程度及冠心病预测之间的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(12):1236-1240.

(收稿日期:2018-09-19;修回日期:2018-10-25)

科技论文中插图的规范化

科技期刊中插图可大致分为两大类,即线条图和照片图,照片图又有黑白照片图和彩色照片图之分。

1 图片要求

图序、图注、图题说明不要标注在图上,如需标注,请附 2 张图,一张为有标注的图,一张为原图,原图需按比例缩放,以免失真。

2 插图的位置

与表格一样,插图的编排应随文列出,出现在与图相呼应的词语,如:“见图×”或“(见图×)”或“如图×所示”后的自然段落之下,即要先见文字后见插图。

3 插图的精选

图的内容不可与文字、表格重复。在通读全文,掌握文章主题的基础上,帮助作者精选插图,删除一切可不要的插图。

4 图序与图题

按照国家标准,插图必须有图序和图题,缺一不可。图序即插图的序号。图序应按插图在文中出现的先后用从“1”开始的阿拉伯数字连续编号,如“图 1”、“图 2”等。如果一篇论文中只有 1 幅插图,则图序编为“图 1”。

图题指插图的名称。图题应准确得体,能准确反映主题的特定内容,具有专指性,让读者一目了然,快速了解插图信息。

图应具有“自明性”,即只看图、图题和图例,不阅读正文,就可理解图意。

图题连同图序居中排小 5 号黑体(图序与图题之间空一字距)置于图下。