

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0218(2018)03-0223-04

老年冠心病并心力衰竭患者血清 Periostin 蛋白与心脏重构的相关性

邢文张莹, 丁丁, 王德国

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 老年医学科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨老年冠心病并心力衰竭患者血清 Periostin 蛋白的浓度, 研究其与心脏重构参数的相关性。方法: 选取入住我科老年冠心病并心力衰竭患者 90 例, 其中 NYHA II 级(A)组 44 例, NYHA III 级(B)组 46 例。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 Periostin 蛋白浓度, 通过超声心动图测定心脏相关参数, 分析老年冠心病并心力衰竭患者血清 Periostin 蛋白浓度与心脏重构参数的相关性。结果: 老年冠心病并心力衰竭患者 NYHA III 级组中心心脏重构相关指标左室舒张末期径(LVEDd)、左室射血分数(LVEF)、左心质量指数(LVMI)、血清 NT-ProBNP 浓度等与 NYHA II 级组差别有统计学意义($P < 0.05$); 老年冠心病并心力衰竭患者 NYHA III 级组血清 Periostin 蛋白浓度(49.13 ± 8.54) ng/L 高于 II 级组(45.02 ± 9.30) ng/L, $P < 0.05$; 血清 Periostin 蛋白浓度与心脏重构相关参数呈正相关 [$r(\text{PWT}) = 0.403$, $r(\text{IVSd}) = 0.428$, $r(\text{LVDd}) = 0.384$, $r(\text{LVMI}) = 0.419$, $P < 0.05$] 与左室射血分数呈负相关 [$r(\text{LVEF}) = -0.383$, $P < 0.05$]。结论: 老年冠心病并心力衰竭患者血清 Periostin 蛋白浓度越高, 提示心脏重构越明显, 心力衰竭程度越重。

【关键词】冠心病; 心脏重构; Periostin 蛋白; 心力衰竭

【中图分类号】R 541. R; R 392.7 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.03.005

Correlation study on the serum periostin and cardiac remodeling in elderly patients of coronary heart disease with heart failure

XING Wen, ZHANG Ying, DING Ding, WANG Deguo

Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the correlation of periostin concentration and the parameters of cardiac remodeling in elderly patients of coronary heart disease concomitant with heart failure. **Methods:** Ninety elderly patients of coronary heart disease concomitant with heart failure admitted to our department were enrolled (NYHA II $n = 44$; NYHA III $n = 46$). Serum periostin concentration was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and cardiac parameters were measured by echocardiography. Then the correlation between serum periostin concentration and the parameters of cardiac remodeling were analyzed. **Results:** The indicators for cardiac remodeling, including left ventricular end diastolic diameter (LVEDd), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular mass index (LVMI) and NT-ProBNP, were significantly correlated with NYHA III in early patients of coronary heart disease concomitant with heart failure ($P < 0.05$). NYHA III patients had significantly higher serum level of periostin than those of NYHA II [(49.13 ± 8.54) ng/L vs. (45.02 ± 9.30) ng/L, $P < 0.05$], and the serum periostin concentration was positively correlated with the parameters of cardiac remodeling [$r(\text{PWT}) = 0.403$, $r(\text{IVSd}) = 0.428$, $r(\text{LVDd}) = 0.384$, $r(\text{LVMI}) = 0.419$, respectively, $P < 0.05$], yet negatively with LVEF [$r(\text{LVEF}) = -0.383$, $P < 0.05$]. **Conclusion:** Higher serum periostin level indicates abnormal cardiac remodeling and severer condition in elderly patients with coronary heart disease concomitant with heart failure.

【Key words】coronary heart disease; cardiac remodeling; periostin protein; heart failure

随着社会的发展, 冠心病在老年病中的比重尤为突出, 心肌长期的缺血、缺氧会致结构的改变, 继而功能的变化, 慢性心力衰竭的进程中伴随着多因素的参与, 对心力衰竭中相关环节的干预是研究的

重点。有研究^[1]表明, 患者血清中的 Periostin 蛋白水平与缺血性心肌病患者心脏重构有关, 其参与缺血性心肌病患者的心力衰竭的形成过程。最初对于 Periostin 蛋白的研究^[2], 主要在呼吸系统疾病上, 同

基金项目: 国家自然科学基金项目(81670301)

收稿日期: 2018-01-04

作者简介: 邢文(1976-), 男, 主治医师, (电话)0553-5739308, (电子信箱)xingwen2004@sina.com;

王德国, 男, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱)yjswangdeguo@126.com, 通信作者。

时在肿瘤相关性疾病上也作了探索^[3],但其与冠心病心力衰竭之间的研究较少,少数学者^[4]也是以冠心病急性心肌梗死患者作为研究对象,分析该蛋白与冠状血管狭窄程度的相关性。本研究从患者血清 Periostin 蛋白浓度是否参与老年冠心病并心力衰竭患者的进程入手,了解其与不同心脏重构水平的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院老年医学科 2015 年 1 月~2016 年 6 月间住院的老年冠心病并心力衰竭患者共 90 例,其中男性 46 例,平均年龄(71.30 ± 5.86)岁;女性 44 例,平均年龄(72.43 ± 6.04)岁。心力衰竭级别的评估严格按照 NYHA 分级标准,鉴于老年心力衰竭的病情轻重,选取心功能 II 级和 III 级为研究对象,心功能 II 级(A)组 44 例,心功能 III 级(B)组 46 例。排除标准:重症感染;免疫系统疾病;血液系统疾病;恶性肿瘤;急性心肌梗死;先天性心脏病;心脏瓣膜病;扩张型心肌病;甲状腺功能亢进或减退症;近 3 个月内接受外科手术;肝肾功能严重不全。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集与相关指标测定 所有入组的老年冠心病并心力衰竭患者入院后均由专人记录其病史,测量其身高、体质量等相关数据,计算出心力衰竭患者体表面积:体表面积(BSA) = 身高^{0.725} × 体质量^{0.425} × 0.007 184。入选老年冠心病并心力衰竭患者于入院当晚 10 时开始禁食禁饮,并于次日晨在空腹状态下采静脉血 4 mL,分别按照血常规及血生化要求送本院检验科,测定心力衰竭不同组患者血常规、肝肾功能、血糖、血脂、电解质等相关指标。

1.2.2 血清 Periostin 蛋白和 NT-proBNP 水平浓度测定 所有入选患者在入院后次日晨,空腹状态下采静脉血 4 mL,3000 r/min,4℃ 状态下离心 15 min,留取血清,放置于我院中心实验室 -80℃ 超低温冰箱中保存;待所有待测患者血清样本收集完成后,严格按照 ELISA 试剂步骤检测样本 Periostin 蛋白和 NT-proBNP 浓度,所有样本均测定 3 次,取其 3 次平均值进行最后统计分析。

1.2.3 心脏彩超检查 所有患者的心脏彩超检查,均由本院超声医学科经验丰富的医师完成,超声医

师及患者对心力衰竭分组采用双盲法,采用 Philips IE33 型彩色多普勒测得患者的相关数值并输入 Simpson 软件系统,生成心脏参数,心律规整时所有数据测量 3 个心动周期取平均值,心律不规整时测量 5 个心动周期取平均值,计算左心室质量(LVM) = 0.8 × 1.04 [(IVSd + LVEDd + PWT)³ - LVEDd³] + 0.6;左心室质量指数(LVMI)由左心室质量与体表面积的比值来计算, LVMI = LVM / BSA。

1.3 统计学处理 数据分析采用 SPSS 18.0 软件进行,两组间计数资料采用百分比表示,比较使用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用 *t* 检验;组间变量资料比较采用方差分析,并使用 Pearson 相关分析变量间的相关性, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年冠心病并心力衰竭患者不同组别基础资料的对比 老年冠心病并心力衰竭患者组间性别、年龄、血压、身高、体质量等相关指标差异无统计学意义。见表 1。

表 1 老年冠心病不同组别基本临床资料比较

项目	A 组(44 例)	B 组(46 例)	χ^2/t	<i>P</i>
男/n(%)	19(43.2)	27(58.7)	2.166	0.141
年龄/岁	71.02 ± 5.99	72.65 ± 5.85	1.306	0.195
身高/cm	161.4 ± 8.4	164.5 ± 7.3	1.871	0.065
体质量/kg	61.7 ± 10.5	62.2 ± 10.8	0.221	0.824
心率/(次/分钟)	81.4 ± 20.1	81.7 ± 22.1	0.067	0.947
收缩压/mmHg	130.5 ± 22.9	133.8 ± 14.5	0.821	0.414
舒张压/mmHg	78.7 ± 14.1	80.5 ± 13.8	0.612	0.542

2.2 老年冠心病并心力衰竭患者不同组别相关指标的比较 根据实验室指标显示心力衰竭不同组别患者血尿酸、NT-proBNP 以及 Periostin 蛋白浓度的 *P* < 0.05,提示心力衰竭不同组间相关数据有统计学意义。见表 2。

2.3 老年冠心病并心力衰竭患者不同组别心脏重构参数的比较 不同心力衰竭组间心脏参数 LVEDd、LVEF、LVMI 的差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表2 老年冠心病不同组别血常规、血生化及相关指标的比较

项目	A组(44例)	B组(46例)	t	P
白细胞/($\times 10^9/L$)	6.00 \pm 1.77	6.14 \pm 2.08	0.343	0.732
红细胞/($\times 10^{12}/L$)	3.91 \pm 0.56	3.94 \pm 0.78	0.209	0.835
血小板/($\times 10^9/L$)	153.09 \pm 61.54	136.22 \pm 62.54	1.289	0.201
血红蛋白/(g/L)	117.39 \pm 19.11	115.46 \pm 24.64	0.414	0.680
谷丙转氨酶/(U/L)	22.34 \pm 17.57	20.54 \pm 10.76	0.589	0.557
谷草转氨酶/(U/L)	24.16 \pm 17.17	22.11 \pm 8.61	0.721	0.473
尿素/(mmol/L)	8.42 \pm 4.38	7.97 \pm 5.51	0.428	0.670
肌酐/(μ mol/L)	107.42 \pm 55.33	93.04 \pm 55.26	1.233	0.221
尿酸/(μ mol/L)	350.67 \pm 97.92	401.88 \pm 127.52	2.130	0.036
胱抑素/(mg/L)	1.788 \pm 1.32	1.486 \pm 0.56	1.424	0.158
葡萄糖/(mmol/L)	5.99 \pm 2.57	5.67 \pm 2.07	0.652	0.516
TC/(mmol/L)	3.41 \pm 1.00	3.59 \pm 1.07	0.824	0.412
TG/(mmol/L)	1.00 \pm 0.59	1.24 \pm 0.73	1.711	0.091
HDL-C/(mmol/L)	1.20 \pm 0.30	1.27 \pm 0.35	1.017	0.312
LDL-C/(mmol/L)	1.84 \pm 0.68	1.95 \pm 0.80	0.701	0.485
K ⁺ /(mmol/L)	3.96 \pm 0.62	3.95 \pm 0.56	0.080	0.936
Na ⁺ /(mmol/L)	142.83 \pm 4.41	144.30 \pm 3.71	1.714	0.090
NT-proBNP/(pg/L)	627.37 \pm 415.38	1001.24 \pm 547.85	3.636	0.000
Periostin/(ng/L)	45.02 \pm 9.30	49.13 \pm 8.54	2.185	0.032

表3 老年冠心病不同组别心脏重构参数的比较

项目	A组(44例)	B组(46例)	t	P
IVSd/mm	8.66 \pm 1.95	8.76 \pm 1.68	0.261	0.795
PWT	8.57 \pm 1.61	8.87 \pm 1.53	0.906	0.367
LVEDd/mm	50.27 \pm 6.35	47.54 \pm 6.63	1.99	0.049
LVEF/%	62.82 \pm 7.18	58.87 \pm 8.83	2.32	0.023
LVMI/(g/m ²)	88.38 \pm 33.40	104.41 \pm 38.13	2.12	0.037

2.4 老年冠心病并心力衰竭患者血清 Periostin 蛋白浓度与心脏重构参数的相关性分析 将测定的心脏重构参数值与血清 Periostin 蛋白水平行直线相关分析,可见老年冠心病并心力衰竭患者中 Periostin 蛋白水平与反映心脏重构的参数呈正相关($P < 0.05$),与左室射血分数(LVEF)呈负相关($P < 0.05$)。见表4。

表4 老年冠心病并心力衰竭患者心脏重构参数与血清 Periostin 蛋白的相关性

项目	Periostin	
	r	P
PWT	0.403	0.000
IVSd	0.428	0.000
LVEDd	0.384	0.000
LVMI	0.419	0.000
LVEF	-0.383	0.000

3 讨论

冠心病合并心力衰竭是老年患者的常见病,也是60岁以上成年人致死和致残的主要原因,新近的

研究^[5]表明,可反映个体衰老状态的功能评估能预测老年心力衰竭患者的病死率,发生在整个身体和几乎所有的器官系统的变化均与年龄有一定的相关性;对于心力衰竭的诊断,临床上以患者症状结合心脏超声及 NT-proBNP 浓度的检测为主,尤其是 NT-proBNP 浓度的检测已经得到公认;Sarzani 等^[6]在超声心动图评估不可行的情况下,对老年科的400余名老年心力衰竭患者进行的前瞻性研究,发现患者 NT-proBNP 浓度的升高与其院内病死率有明显的相关性,同时发现 NT-proBNP 的检测值与反映心力衰竭严重程度的主要指标有密切的相关性,在本研究中也得到了相关的证实,在老年冠心病并心力衰竭的对比中,血清 NT-proBNP 浓度与不同心力衰竭组别差异有统计学意义。

Periostin 是日本学者 Kruzynska 等^[7]发现的,最初被分离为成骨细胞特异性因子,作为前成骨细胞的细胞黏附分子并被认为参与成骨细胞扩散和黏附,由于 Periostin 在骨膜中的表达较多,也有学者将其称为“骨膜素”,表明其具有维持骨骼结构的作用。Yamada 等^[8]也发现,Periostin 主要在富含胶原的结缔组织中表达较多,发现敲除骨膜素蛋白的小鼠会致牙周炎早发和急性心肌梗死后心脏愈合的延迟,表明 Periostin 对于机体结缔组织再生和稳定是必需的。相关研究^[9]显示 Periostin 在肿瘤发展中也起重要作用,并且参与癌细胞上皮-间质之间的转化,该研究通过体内小鼠模型阐明 Periostin 在肺癌进展中的作用,表明肺癌中 Periostin 表达的改变可

以作为治疗肺癌转移的靶点。

Periostin 也在心力衰竭的心肌中高度表达,为了鉴定 Periostin 在心力衰竭发生中的功能,Katsuragi 等^[10]通过直接转染入大鼠心脏来检查 Periostin 基因的过表达或功能丧失,结合细胞因子和超声心动图等相关指标,表明 Periostin 基因的过度表达导致心脏功能障碍,抑制 Periostin 基因表达可使动物存活率显著增加,伴随着左心室功能的改善。Stansfield 等^[11]在实验中则发现,Periostin 与压力超负荷引起的左心室肥厚密切相关,Periostin 可能是心力衰竭过程中心脏重构及心肌纤维化的重要介质;Zhao 等^[12]通过从心脏移植受者收集组织研究,结果发现 Periostin mRNA 在心力衰竭患者心肌中的表达明显高于对照组,同时广泛分布在心力衰竭患者心脏的左心室和室间隔,相关性分析显示 Periostin 蛋白表达与心肌纤维化的程度呈正相关,Periostin 的分布与心肌纤维化的分布有不同程度的一致性。由此推断 Periostin 蛋白可能是心力衰竭患者心脏重构的潜在标志物。

在本研究中,血清 Periostin 蛋白水平在老年冠心病并心力衰竭患者中有不同程度的增高,同时 Periostin 蛋白水平与老年冠心病患者心脏重构的相关指标(LVMI、PWT、LVDd)呈正相关,而与心力衰竭程度的相关指标(LVEF)呈负相关。随着冠心病患者心力衰竭程度的加重,患者 Periostin 蛋白水平有所增高,提示该蛋白可以作为评价患者心力衰竭的可能指标。

Periostin 蛋白在心脏生长发育和结构重塑中发挥了重要的作用,但其表达谱与心脏重构及心肌纤维化的关系尚未明了。本研究旨在通过观察 Periostin 蛋白在老年冠心病并心力衰竭中的表达,探讨通过对冠心病患者 Periostin 蛋白的研究,来寻求干预心力衰竭过程中心室重构及心肌纤维化进程的有效措施,为老年冠心病并心力衰竭患者的治疗开辟新的道路。

【参考文献】

[1] 张建明,朱锋,牟华明,等.缺血性心力衰竭患者血浆 periostin 检测的临床意义[J].中国老年学杂志,2013,33(20):5114-5115.

[2] WARDZYNSKA A,MAKOWSKA JS,PAWELCZYK M,et al. Periostin in exhaled breath condensate and in serum of asthmatic patients:relationship to upper and lower airway disease[J].Allergy Asthma Immunol Res,2017,9(2):126-132.

[3] MURAKAMI D,TAKAMORI S,KAWAHARA A,et al. Periostin expression in non-small cell lung cancer:clinical significance[J].Kurume Med J,2017,33(4):27-32.

[4] 凌琳,承艳,康丽娜,等.冠心病患者血清高敏 C 反应蛋白和 periostin 蛋白与冠状动脉病变严重程度的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2013,21(5):440-444.

[5] COLLAMATI A, MARZETTI E, CALYANI R, et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies [J]. J Geriatr Cardiol, 2016, 13(7):615-624.

[6] SARZANI R, SPANNELLA F, GIULIETTI F, et al. NT-proBNP and Its correlation with in-hospital mortality in the very elderly without an admission diagnosis of heart failure [J]. PLoS One, 2016, 11(4):e0153759.

[7] KRZYNSKA-FREJTAG A, WANG J, MAEDA M, et al. Periostin is expressed within the developing teeth at the sites of epithelial-mesenchymal interaction [J]. Dev Dyn, 2004, 229(4):857-868.

[8] YAMADA S, TAUCHI T, AWATA T, et al. Characterization of a novel periodontal ligament-specific periostin isoform [J]. J Dent Res, 2014, 93(9):891-897.

[9] HU WW, CHEN PC, CHEN JM, et al. Periostin promotes epithelial-mesenchymal transition via the MAPK/miR-381 axis in lung cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(37):62248-62260.

[10] KATSURAGI N, MORISHITA R, Nakamura N, et al. Periostin as a novel factor responsible for ventricular dilation [J]. Circulation, 2004, 110(13):1806-1813.

[11] STANSFIELD WE, ANDERSEN NM, TANG RH, et al. Periostin is a novel factor in cardiac remodeling after experimental and clinical unloading of the failing heart [J]. Ann Thorac Surg, 2009, 88(6):1916-1921.

[12] ZHAO S, WU H, XIA W, et al. Periostin expression is upregulated and associated with myocardial fibrosis in human failing hearts [J]. J Cardiol, 2014, 63(5):373-378.