

急性冠状动脉综合征患者血清卵泡抑素样蛋白 1 水平与冠状动脉病变的相关性研究

孙黎明^{1*}, 陈斌², 朱映红¹, 周哲¹, 徐海涛¹, 汪明琅¹

(¹连云港市第二人民医院心血管内科, 江苏 连云港 222006; ²淮南市第一人民医院心内科, 安徽 淮南 232000)

[摘要] **目的:**通过急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)水平与冠状动脉病变相关性研究,探讨 ACS 患者血清 FSTL1 水平检测的临床意义。**方法:**选择 ACS 患者 123 例、稳定型心绞痛 25 例及对照组 30 例,采用酶联免疫吸附法测定血清 FSTL1 水平,采用目测法及定量冠状动脉造影分析法确定冠状动脉病变,应用 SPSS17.0 统计分析软件对结果进行分析处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果:**① ACS 各组中血清 FSTL1 水平明显均高于 NC 组和 SAP 组($P < 0.01$);② ACS 患者血清 FSTL1 水平与冠脉病变范围呈相关趋势($P < 0.01$),血清 FSTL1 水平(经自然对数转化, LnFSTL1)在单支病变组(2.38 ± 0.28)、双支病变组(2.43 ± 0.26)、多支病变组(2.57 ± 0.29)依次明显升高,各组间有统计学差异($F = 5.25, P = 0.007$)。**结论:**① ACS 患者血清 FSTL1 水平明显升高;②冠脉病变范围越大,血清 FSTL1 水平升高越明显,测定血清 FSTL1 水平对于 ACS 患者病情评估、预后评判可能有一定临床价值。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;卵泡抑素样蛋白 1;冠状动脉病变

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)10-1346-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20141012

Correlation of serum follistatin-like 1 (FSTL1) protein level and coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome (ACS)

Sun Liming^{1*}, Chen Bin², Zhu Yinghong¹, Zhou zhe¹, Xu Haitao¹, Wang Minglang¹

(¹Department of Cardiology, Second People's Hospital of Lianyungang City, Lianyungang 222006; ²Department of Cardiology, First People's Hospital of Huainan City, Huainan 232000, China)

[Abstract] **Objective:**To observe the correlation of serum follistatin-like 1(FSTL1) protein level and coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome (ACS), and explore the clinical significance of serum FSTL1 level detection in patients with ACS. **Methods:**Among the total of 123 patients with ACS, 25 patients with stable angina and the normal control group of 30 people were recruited. Serum FSTL1 level was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the severity of coronary artery stenosis was measured by visual method and quantitative coronary angiography. The SPSS 17.0 software was used for statistical analysis. P value < 0.05 was considered statistically significant. **Results:**Serum FSTL1 level in all groups with ACS were significantly higher than that in the NC group and the SAP group ($P < 0.01$). Serum FSTL1 levels in patients with ACS were correlated the scope of coronary artery stenosis ($P < 0.01$). Serum FSTL1 levels (calculation the natural logarithm of serum FSTL1 levels, LnFSTL1) in the single-vessel disease group (2.38 ± 0.28), the double vessel disease group (2.43 ± 0.26), the multivessel disease group (2.57 ± 0.29) were significantly increased in turn. Moreover, there was statistical difference in each group ($F = 5.25, P = 0.007$). **Conclusion:**Serum FSTL1 levels in patients with ACS were significantly increased. The more serious the scope of coronary artery stenosis were, the higher serum FSTL1 levels elevated. Serum FSTL1 levels may have clinical value for the risk stratification and prognosis evaluation of ACS.

[Key words] acute coronary syndrome; follistatin-like 1; coronary artery stenosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(10):1346-1349, 1366]

[基金项目] 连云港市卫生局课题(1220)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: slmingzz@163.com

冠状动脉硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)是严重危害人类健康的常见病,而急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一类因冠

状动脉内不稳定粥样斑块破裂、血栓形成,引起冠状动脉内不同程度狭窄或完全闭塞,导致冠状动脉内血供急剧减少或中断,进而产生一系列临床症状和体征的综合征;包括不稳定性心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)、非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)、ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)等临床类型,具有发病迅速、致残率高、病死率高的特点。因此早期诊断ACS、准确判断ACS患者的病情严重程度并积极治疗对挽救生命和改善预后至关重要。最近研究显示,ACS患者血清卵泡抑素样蛋白1(folliatin like protein 1/folliatin-like 1, FSTL1)水平的高低与ACS患者全因死亡相关^[1]。但ACS患者血清FSTL1水平与冠状动脉病变的关系研究较少,本实验旨在探讨ACS患者血清FSTL1水平变化与冠状动脉病变范围的相关性,为ACS患者病情评估、预后判断提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

选择于2011年1月~2012年12月本院心血管内科行冠状动脉造影(coronary arteriography, CAG)的住院患者178例,其中148例确诊为冠心病,男77例,女71例,平均年龄(61.19 ± 7.66)岁,并按不同类型分为稳定型心绞痛组(SAP组, $n = 25$)、不稳定型心绞痛组(UAP组, $n = 43$)、急性非ST段抬高型心肌梗死组(NSTEMI组, $n = 34$)、急性ST段抬高型心肌梗死组(STEMI组, $n = 46$);同期行CAG阴性的对照组(NC组, $n = 30$),男16例,女14例,平均年龄(60.63 ± 8.19)岁。

入选标准:根据2007年版中国慢性稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死及急性心肌梗死诊断与治疗指南。排除标准:排除使用对心脏有毒性的药物史、嗜酒、瓣膜性心脏病、心肌病、急慢性心力衰竭、肝肾功能不全、急慢性炎症疾病和自身免疫性疾病、活动性感染以及恶性肿瘤患者等。

1.2 方法

1.2.1 详细记录入选对象的临床资料

性别、年龄、身高、体重、血压、冠心病家族史、吸烟、既往史、用药史等临床资料;入院次日空腹抽血查白细胞计数、血红蛋白浓度、血小板计数、丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆

固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、尿酸(uric acid, UA)、肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮、高敏C反应蛋白(hs-CRP)及肌钙蛋白I(cardiac troponin-I, cTnI)。相关生化指标由自动化分析仪检测。

1.2.2 血清FSTL1的测定

患者入院后安静仰卧5 min,从肘正中静脉采集4 ml静脉血注入非抗凝试管中,室温静置30 min后,4℃下3 000 r/min离心10 min,分离的血清于-80℃冰箱中冷冻保存直至检测,采用酶联免疫吸附法测定(Cusabio Biotech公司,美国)。

1.2.3 冠状动脉造影与结果分析

CAG术均在导管室,由心血管内科专业医师操作,在放射科医师配合下,采用Seldinger技术经常规股动脉或桡动脉途径完成。冠脉造影结果评估由2名独立的经验丰富的冠心病介入专家完成,采用目测法及定量冠状动脉造影分析法共同确定;如果2位专家对造影结果的解释出现分歧,将提交由第3位经验更丰富的专家裁定。按左前降支、左回旋支、右冠状动脉3个系统计算冠脉病变支数,左主干病变单独计算为3支血管病变。单支病变组:冠状动脉左前降支、左回旋支、右冠状动脉任意一支病变。双支病变组:冠状动脉左前降支、左回旋支、右冠状动脉任意两支病变。多支血管病变组:冠状动脉左主干或左前降支、左回旋支、右冠状动脉三支及以上病变。

1.3 统计学方法

应用SPSS17.0统计分析软件对结果进行分析处理。正态分布的连续变量采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析比较。非正态分布的连续变量采用中位数(四分位区间)表示,采用Mann-Whitney U检验比较。计数资料采用百分率表示,以 χ^2 检验进行比较。对多分类等级变量的相关性分析采用Jonckheere-Terpstra检验。全部检验采用双尾法, $P \leq 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征

研究对象中各组的临床基本特征和血清学指标如表1、2所示。正常对照组与冠心病各组之间的性别、高血压(收缩压、舒张压水平)、糖尿病、高脂血症构成比、年龄、BMI、FPG、TC、TG、HDL-C、Cr、UA水平均无统计学差异($P > 0.05$);而NSTEMI组和

STEMI 组中吸烟者比例较 NC 组高 ($P < 0.05$); CHD LDL-C 水平均较 NC 组血清 LDL-C 水平高 ($P < 0.01$)。各组 (SAP 组、UAP 组、NSTEMI 组、STEMI 组) 血清

表 1 一般临床特征

Table 1 Baseline clinical characteristics of subjects

	NC 组(n=30)	SAP 组(n=25)	UAP 组(n=43)	NSTEMI 组(n=34)	STEMI 组(n=46)
年龄(岁)	60.63 ± 8.19	61.48 ± 6.58	60.65 ± 8.05	61.13 ± 7.48	61.55 ± 7.62
男性[n(%)]	16(53.33)	13(52.00)	22(51.16)	18(52.94)	24(52.17)
高血压[n(%)]	12(40.00)	13(52.00)	20(46.51)	16(47.05)	23(50.00)
收缩压(mmHg)	132.93 ± 10.98	131.08 ± 10.67	133.16 ± 12.25	129.94 ± 12.55	129.98 ± 14.14
舒张压(mmHg)	83.43 ± 10.94	80.36 ± 9.38	82.19 ± 11.13	80.91 ± 6.92	80.09 ± 10.15
糖尿病[n(%)]	8(26.67)	7(25.00)	11(25.58)	9(26.47)	12(26.09)
高脂血症[n(%)]	8(26.67)	9(36.00)	16(37.21)	13(38.24)	18(39.13)
吸烟[n(%)]	4(13.33)	7(25.00)	11(25.58)	12(35.29)*	17(36.96)*
BMI	24.42 ± 2.61	24.52 ± 2.71	24.47 ± 2.48	24.35 ± 2.32	24.66 ± 2.36

NC: 正常对照; SAP: 稳定性心绞痛; UAP: 不稳定性心绞痛; NSTEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死; STEMI: ST 段抬高型心肌梗死。与 NC 组相比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 血清 FSTL1 水平

CHD 各组与 NC 组血清 FSTL1 水平如表 2 所示。SAP 组血清 FSTL1 水平 [4.22(3.04~5.07) ng/ml] 虽较正常对照组 [4.08(2.47~4.78) ng/ml] 有升高趋势, 但两组之间无统计学差异 ($P > 0.05$); ACS 各组血

清 FSTL1 水平 [UAP 组: 10.45 (8.89~14.30) ng/ml; NSTEMI 组: 9.08 (7.42~12.66) ng/ml; STEMI 组: 10.30(8.65~13.60)ng/ml] 较 NC 组、SAP 组血清 FSTL1 水平高 ($P < 0.01$); 而 ACS 各组之间血清 FSTL1 水平无统计学差异 ($P > 0.05$)。

表 2 血清生化指标及 FSTL1 水平

Table 2 The serum biochemical parameters and FSTL1 levels of subjects

	NC 组(n=30)	SAP 组(n=25)	UAP 组(n=43)	NSTEMI 组(n=34)	STEMI 组(n=46)
FPG (mmol/L)	5.92 ± 1.56	5.83 ± 1.39	5.78 ± 1.50	5.74 ± 1.40	5.86 ± 1.32
TC (mmol/L)	4.34 ± 0.90	4.68 ± 0.86	4.37 ± 0.93	4.69 ± 0.83	4.81 ± 0.85
TG (mmol/L)	1.73 ± 0.70	1.80 ± 0.78	1.68 ± 0.77	1.73 ± 0.81	1.66 ± 0.72
HDL-C (mmol/L)	1.11 ± 0.24	1.06 ± 0.21	1.13 ± 0.24	1.09 ± 0.24	1.07 ± 0.18
LDL-C (mmol/L)	2.36 ± 0.53	2.96 ± 0.53*	2.69 ± 0.44*	2.73 ± 0.43*	2.77 ± 0.44*
肌酐 (μmol/L)	66.33 ± 9.66	70.92 ± 10.10	66.74 ± 10.00	68.94 ± 10.75	69.50 ± 10.25
尿酸 (μmol/L)	303.80 ± 50.77	325.48 ± 64.97	331.23 ± 68.50	330.50 ± 66.52	322.54 ± 65.10
FSTL1 (ng/ml)	4.08(2.47~4.78)	4.22(3.04~5.07)	10.45(8.89~14.30)*#	9.08(7.42~12.66)*#	10.30(8.65~13.60)*#

NC: 正常对照; SAP 稳定性心绞痛; UAP: 不稳定性心绞痛; NSTEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死; STEMI: ST 段抬高型心肌梗死。与 NC 组相比较, * $P < 0.01$; 与 SAP 组相比较, # $P < 0.01$ 。

2.3 急性冠脉综合征患者血清 FSTL1 水平与冠脉病变范围的相关性

全部 123 例 ACS 患者血清 FSTL1 水平是 9.87 (8.52~13.43) ng/ml, ACS 各组 (UAP 组、NSTEMI 组、STEMI 组) 之间无统计学差异 ($P > 0.05$); 所以根据血清 FSTL1 水平的三分位数, 将 123 例 ACS 患者分为 3 组: 第一组 $n = 41$, 血清 FSTL1 水平 5.48~8.95 ng/ml; 第二组 $n = 41$, 血清 FSTL1 水平 9.01~12.02 ng/ml; 第三组 $n = 41$, 血清 FSTL1 水平 12.04~20.30 ng/ml。

根据 CAG 结果, ACS 患者单支病变 46 例, 双支病变 42 例, 多支病变 35 例; 3 组多支病变数分别为 5(12.20%)、13(31.71%)、17(41.46%), 采用 Jonck-

heere-Terpstra 检验, 结果显示 ACS 患者血清 FSTL1 水平与冠状动脉病变支数存在显著的相关趋势 ($P = 0.008$, 图 1); 进一步分析 ACS 患者冠脉病变支数与血清 FSTL1 水平之间的相关性, 将 ACS 患者分为 3 组: 单支病变组、双支病变组、多支病变组; 并将血清 FSTL1 经自然对数转化符合正态分布, 采用单因素方差分析分析 3 组之间血清 FSTL1 水平情况, 结果显示: 3 组之间血清 FSTL1 水平有统计学差异 ($F = 5.25, P = 0.007$), 血清 FSTL1 水平在单支病变组、双支病变组、多支病变组依次增高 (表 3)。

3 讨论

FSTL1 是在鼠科成骨细胞系 MC3T3-E1 中作为

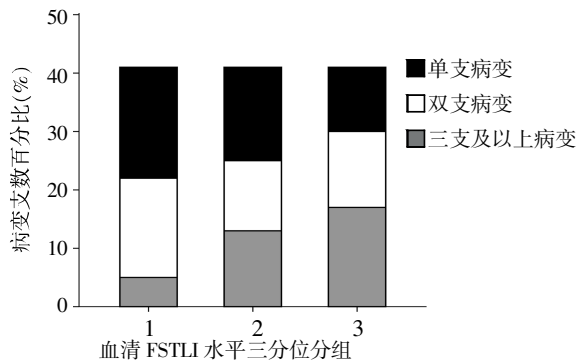


图 1 血清 FSTL1 水平与冠状动脉病变支数呈相关趋势

Figure 1 The linear correlation between the FSTL1 levels and coronary vessel disease number

表 3 急性冠脉综合征患者按病变支数分组的血清 FSTL1 水平

Table 3 The FSTL1 levels according to the branches of vessel disease in patients with ACS

	单支病变组(n=46)	双支病变组(n=42)	多支病变组(n=35)	F 值	P 值
FSTL1(ng/ml)	10.54(8.67~13.00)	10.68(9.55~13.56)	12.56(10.48~16.40)	-	-
LnFSTL1	2.38 ± 0.28	2.43 ± 0.26	2.57 ± 0.29	5.25	0.007

而发挥抗心肌因缺氧-再氧化发生的凋亡^[3-4]。最近研究显示 FSTL1 在 ACS 患者病情预后的评估,心力衰竭患者心室重构及其预后等方面发挥重要作用^[5-6]。然而尽管 FSTL1 在心血管领域研究日益受到关注,但是 FSTL1 与心血管疾病临床联系尚待深入研究,为此本实验通过观察 CHD 患者和正常对照者血清 FSTL1 水平情况,探讨 ACS 患者血清 FSTL1 水平变化与冠状动脉病变程度的相关性。

本研究发现,SAP 组血清 FSTL1 水平虽较 NC 组有升高趋势,但两组之间无统计学差异 ($P > 0.05$);ACS 患者各组血清 FSTL1 水平明显高于 NC 组、SAP 组 ($P < 0.01$)。而 ACS 患者各组之间血清 FSTL1 水平无统计学差异 ($P > 0.05$)。这与 Widera 等^[1]报道一致。这一结果可能与 SAP 和 ACS 急性发作时心脏病理生理变化不同有关,相比 SAP 患者而言,ACS 患者发生急性缺血性胸痛时,心肌缺血较重、心脏血流动力学改变较明显,而作为心肌细胞分泌的分泌性蛋白血清 FSTL1 水平升高。Oshima 等^[3]在动物实验中已证实:在心肌缺血、压力负荷增加的的心脏中 FSTL1 表达水平上调,而且随着心肌缺血程度和范围的加重,FSTL1 表达水平将升高。本研究显示:ACS 患者血清 FSTL1 水平与冠状动脉多支病变具有相关性 ($P < 0.01$),冠状动脉多支病变患者血清 FSTL1 水平升高,提示 ACS 患者血清 FSTL1 水平可能与冠状动脉病变的范围相关。ACS 患者中冠状动脉多支病变者血清 FSTL1 水平升高的原因可能为心肌缺血后心脏病理生理改变所致;在冠脉多

转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 诱导的基因产物转化生长因子 β 诱导蛋白 36 (TSC-36)而被发现^[2]。FSTL1 是一种有 308 个氨基酸的细胞外基质糖蛋白,其分子量约 35 000,糖基化后分子量在 45 000~55 000 范围内。FSTL1 具有多重病理生理作用:不仅在关节炎中具有一定作用,还能抑制多种肿瘤细胞增殖与迁移。近来研究证实,FSTL1 作为心脏自身分泌的一种分泌性蛋白,在转基因 Akt 激活、压力负荷过重、心肌缺血、心肌梗死和缺血再灌注损伤的心脏表达水平上调;FSTL1 不仅能通过磷酸化激活 Akt 的 Ser⁴⁷³ 位点而活化 PI3K-Akt 信号通路,而且也能磷酸化激活 Erk 通路

支病变的 ACS 患者缺血心肌的面积较大、同时心肌缺血发作伴随复杂的神经内分泌系统的激活,包括肾素-血管紧张素系统和交感神经系统的激活,以及血管加压素和内皮素的释放,这些因素造成心肌室壁张力、心脏负荷增加而使 FSTL1 分泌和释放增加,血清 FSTL1 水平较高;尽管 Liu 等^[7]研究显示 FSTL1 能通过转录水平上调 B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma 2, Bcl₂)的蛋白表达从而抑制 ox-LDL 诱导内皮细胞凋亡,发挥其抗内皮细胞凋亡的功能,延缓动脉粥样硬化斑块的形成和发展,这似乎具有保护作用;但 ACS 患者血清 FSTL1 水平升高在很大程度上是其急性发作时因冠状动脉病变而致心肌缺血、缺血再灌注损伤、心脏负荷改变的反映,FSTL1 升高的“保护作用”已无法逆转已经发生的心脏损伤。文献报道^[8],ACS 患者血清 FSTL1 高于中位数比低于中位数者死亡风险升高,现有数据提示 ACS 患者血清 FSTL1 水平越高其生存率越低。所以,对于 ACS 患者冠状动脉病变越重,范围越广,血清 FSTL1 水平升高越明显,也提示预后越差。

综上所述,ACS 患者血清 FSTL1 水平较稳定型心绞痛、正常对照组明显升高;冠脉病变范围越大,血清 FSTL1 水平升高越明显,因此,测定血清 FSTL1 水平对于 ACS 患者病情评估、预后判断可能有一定临床价值。当然冠状动脉多支病变的 ACS 患者血清 FSTL1 水平升高的临床意义及血清 FSTL1 水平是否可以作为 ACS 高危患者预测的生化指标之一等尚需进一步研究。(下转第 1366 页)