

脉搏波传导速度和 ROCK 活性在冠心病诊断中的临床价值

张朝富, 曾训六, 刘学鹏

(四川省资阳市人民医院心内科 641300)

摘要:目的 探讨臂踝脉搏波传导速度(baPWV)、Rho 相关的卷曲蛋白激酶(ROCK)活性同冠心病的关系。方法 根据冠脉造影结果将 168 例入选人群分为冠心病组(123 例)和非冠心病组(45 例),测定 baPWV、ROCK 活性。其中冠心病组根据主要血管病变支数不同,分为单支、双支和多支病变组。结果 冠心病组的 baPWV、ROCK 活性高于非冠心病组($P < 0.05$),冠脉病变支数越多,baPWV 值越高($P < 0.05$)。结论 baPWV、ROCK 活性与冠心病相关。二者联合可用于预测及评估冠心病及其危险程度。

关键词:臂踝脉搏波传导速度;Rho 相关的卷曲蛋白激酶;冠状血管造影术

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)25-3287-03

Clinical value of brachial-ankle pulse wave velocity and ROCK activity in diagnosis of cardiovascular disease

Zhang Chaofu, Zeng Xunliu, Liu Xuepeng

(Department of Cardiology, Ziyang Municipal People's Hospital, Ziyang, Sichuan 641300, China)

Abstract: Objective To determine the relationship between brachial-ankle pulse wave velocity(baPWV) and Rho associated coiled coil protein kinase(ROCK) activity with the cardiovascular disease(CVD). **Methods** 168 patients with CVD were divided into the CVD group(123 cases) and the non-CVD group(45 cases) based on the results of coronary angiography. The baPWV value and the ROCK activity were detected. The CVD group were subdivided into the single vessel, double vessels and multiple vessels lesions groups. **Results** The baPWV value and ROCK activity in the CVD group were significantly higher than those in the non-CVD group($P < 0.05$). The more the lesion vessels, the higher the baPWV value($P < 0.05$). **Conclusion** The baPWV and ROCK activity are associated with CVD. Therefore, the combined measurement of baPWV and ROCK levels could be used to assess CVD and its risk degree.

Key words: brachial-ankle pulse wave velocity; Rho associated coiled coil protein kinase; coronary angiography

冠心病(cardiovascular disease)是指因冠状动脉狭窄、供血不足而引起的心肌功能障碍和器质性病变,是一种最常见的心脏病。全球每年因冠心病死亡的人数达到心血管疾病总死亡人数的 40% 左右,我国每年死于冠心病的患者超过 100 万,且具有逐年上升的趋势,冠心病已经成为人类健康的主要杀手^[1]。主动脉脉搏波传导速度(PWV)广泛应用于检测大动脉并发症^[2]。而臂踝脉搏波传导速度(brachial-ankle PWV, baPWV)测量方法简单,广泛应用于 PWV 的测量^[3-4]。Rho 相关的卷曲蛋白激酶(Rho associated coiled coil protein kinase, ROCK)通过参与细胞迁移、黏附、炎症反应、平滑肌细胞收缩、胞质分裂及下调 eNOS 合成和表达导致动脉粥样硬化^[5-6]。本文对 168 例研究对象的 baPWV 和 ROCK 进行了检测,结合冠脉造影结果,探讨二者与冠心病的关系,以期应用无创检测手段对冠心病的早期预测及其治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 6 月至 2012 年 6 月在本科行冠脉造影的 168 例老年高血压患者。所有患者被告知并同意配合本研究。纳入标准:年龄大于或等于 18 岁,疑诊为心绞痛或急性心肌梗死(AMI)行冠脉造影者;排除继发性高血压、器质性心脏瓣膜病、急性炎症性病变、心肌病、慢性感染急性期、严重肝、肾疾病、肿瘤、血液病患者及手术前 4 周全剂量抗凝剂治疗患者。将冠状动脉或其分支中至少有一处管腔狭窄大于或等于 50% 的患者列为冠心病组^[7],将无管腔狭窄或任意

管腔狭窄小于 50% 的患者列为非冠心病组。

1.2 方法

1.2.1 资料采集 临床资料包括年龄、性别、吸烟史和相关病史。高血压诊断参照收缩压大于或等于 140 mm Hg 和(或)舒张压大于或等于 90 mm Hg,或既往有高血压病史^[8]。脉压差定义为收缩压和舒张压的差值;糖尿病诊断标准为空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L,或随机血糖大于或等于 11.1 mmol/L,或口服降糖药和(或)使用胰岛素。高脂血症定义为总胆固醇(TC) ≥ 6.5 mmol/L 或三酰甘油(TG) 大于或等于 2.3 mmol/L,或服用降脂药物。测量每位患者的身高、体质量,以计算体质量指数(body mass index, BMD)。

1.2.2 生化指标检测 冠状动脉造影检查前夜起禁食 12 h 后,清晨采集静脉血测量 TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)。使用免疫印记方法(Western blot)测定 ROCK 活性,抗体购自美国 Santa Cruz 公司,ROCK 活性定义为位于肌球蛋白轻链上的磷酸化肌球蛋白结合亚单位(phospho-MBS)同总肌球蛋白结合亚单位(total MBS)比值。

1.2.3 冠状动脉造影 该检查由心内科两名经验丰富的医师操作完成。主要冠状动脉支分为左主干、左前降支、左回旋支和右冠状动脉,单支狭窄大于或等于 50% 即诊断冠心病。依据主要分支病变支数相加后分为单支、双支、多支病变,其中左主干病变相当于累及左前降支和左回旋支两支病变。

表 1 组间临床特征和血管危险因素比较

组别	n	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男性 (%)	高血压		糖尿病		吸烟 (%)	高脂血症 (%)	BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	脉压差 ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)
				发病时间 ($\bar{x}\pm s$,年)	服药比例 (%)	发病时间 ($\bar{x}\pm s$,年)	服药比例 (%)						
非冠心病组	45	55.3±6.9	80.0	6.2±6.0	97.8	7.3±7.2	95.6	13.3	26.7	25.1±5.3	141.5±18.2	83.2±13.1	57.3±14.3
冠心病组													
单支病变	46	56.7±6.8	78.2	6.5±4.8	95.7	7.5±6.9	97.8	13.0	26.1	24.6±5.2	140.8±17.9	82.5±12.7	58.3±13.9
双支病变	38	56.4±7.1	78.9	7.1±6.1	97.4	7.1±6.7	94.7	15.8	28.9	25.5±5.6	143.2±18.5	84.6±14.2	58.6±15.1
多支病变	39	55.7±6.5	76.9	6.4±5.6	94.9	7.3±7.0	97.4	15.4	25.6	24.9±4.8	145.6±20.3	84.3±14.1	61.3±17.4

表 2 组间生化指标以及 baPWV 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	HbA1c	baPWV(cm/s)	ABI
非冠心病组	45	4.51±0.93	1.52±0.65	2.69±0.92	1.18±0.18	6.3±1.1	1 613±239	1.13±0.09
冠心病组								
单支病变	46	4.45±0.91	1.61±0.85	2.56±0.86	1.21±0.19	6.4±1.2	1 790±264	1.11±0.10
双支病变	38	4.60±0.93	1.63±0.83	2.65±0.88	1.09±0.17	6.6±1.2	1 894±342	1.12±0.08
多支病变	39	4.46±0.80	1.69±0.99	2.83±1.07	1.08±0.18	6.5±1.3	1 989±375	1.11±0.08

1.2.4 分组 根据冠状动脉造影结果,将研究对象分为两组,非冠心病组 45 例,冠状动脉病变组 123 例,其中单支病变 46 例,双支病变 38 例,多支病变 39 例。组间年龄、性别、高血压(发病时间和服用降压药物比率)、糖尿病(发病时间和使用降糖药物比率)、高脂血症发生率、BMI、收缩压、舒张压、脉压差等临床基线资料差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2.5 baPWV 检测 应用欧姆龙动脉硬化检测装置(BP-203RPEⅢ,欧姆龙,日本)对患者行双侧肢体 baPWV、踝臂指数(ankle brachia l index,ABI)检测。检测前患者禁止服用乙醇、咖啡,检查前至少禁食 8 h 以上,检测在清晨进行,被测试者在 25 ℃左右的室温下平卧静息 15 min,专业人员负责操作,连续测量 3 次,两次之间间隔 5 min,取 3 次测量的平均值。ABI 取两侧低值,baPWV 取双侧中的高值进行分析。

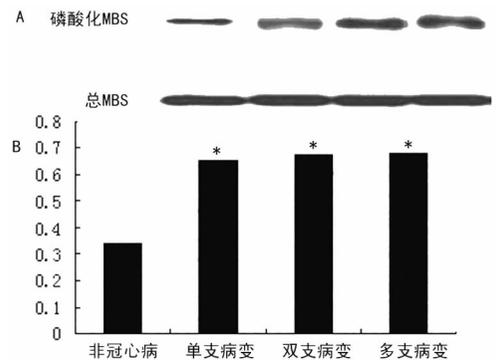
1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件处理数据,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间均数比较采用方差分析,ANOVA 用于对比组间连续变量均值,一般线性模型用于检验多种因素对于 baPWV 水平的影响,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。ROC 曲线下面积(AUC)确定相对参考值,AUC<0.5 时,说明该检查方法无诊断价值;AUC 在 0.5~0.7 时,诊断价值较低;AUC>0.7~0.9 时具有中等诊断的准确性;AUC>0.9 时,表示诊断具有较高的准确性。

2 结果

2.1 生化指标和 baPWV 比较 ABI 在非冠心病组和冠心病组差异无统计学意义($P>0.05$),TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 检测结果在组间差异无统计学意义($P>0.05$),单支、双支及多支病变的冠心病组 baPWV 明显高于非冠心病组,差异有统计学意义($P<0.05$),baPWV 多支病变组高于双支病变组,双支病变组高于单支病变组,单支病变组高于非冠心病组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。单支、双支及多支病变的冠心病组 ROCK 水平高于非冠心病组($P<0.05$),单支、双支和多支病变组间差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1。

2.2 ROC 曲线下面积 baPWV ROC 曲线下面积为 0.85±0.05,表明 baPWV 对冠心病具有准确性。对 baPWV 进行分析,得出其截断点为 1 700 cm/s,其灵敏度为 83.2%,特异度为

77.5%(图 2)。ROCK 活性在 ROC 曲线下面积为 0.67±0.40,表明 ROCK 对动脉粥样硬化具有中等预测价值。ROCK 活性小于 0.60 时可认为合并动脉粥样硬化,其灵敏度为 70.3%,特异度为 71.8%(图 3)。baPWV 和 ROCK 活性联合诊断冠心病的灵敏度为 93.0%,特异度为 90.8%,可见两者联合具有更高的诊断价值。



A:磷酸化的 MBS 和总 MBS 免疫印记检测结果;B:ROCK 活性;*: $P<0.05$ 。

图 1 组间 ROCK 活性比较

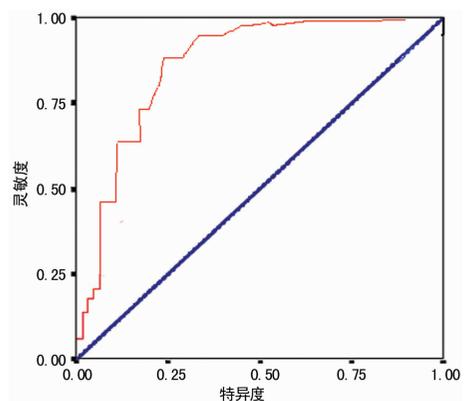


图 2 baPWV 对于冠心病预测价值的 ROC 曲线

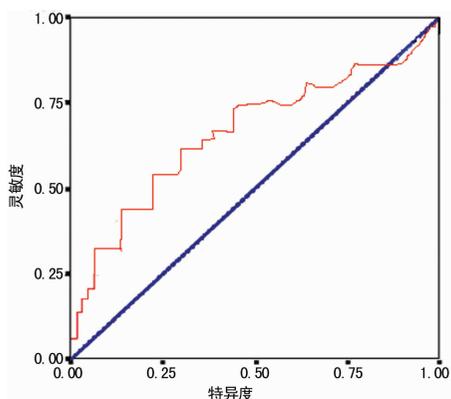


图 3 ROCK 活性对于冠心病预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

研究发现 ABI<1.0 是预测冠心病和冠状动脉病变严重程度的独立风险因子^[9]。但在本研究中,冠心病组同对照组之间 ABI 相比差异无统计学意义,不同病变支数的冠心病组间 ABI 比较差异无统计学意义。ABI 和年龄相关,本研究中研究对象平均年龄均小于 60 岁,研究发现年龄小于 65 岁冠心病患者的 ABI 和同年龄段非冠心病患者差异无统计学意义^[10]。

本研究发现冠心病组 baPWV 明显高于非冠心病组。baPWV 高于 1 700 cm/s 可以准确预测冠心病。单支、双支和三支病变组间 baPWV 存在差异性。PWV 作为反映动脉僵硬度的敏感指标,具有可重复性和无创性,可以方便地评价全身动脉硬化和扩张性^[11]。主动脉 PWV 是目前反映动脉硬化度及预测原发性高血压人群中脑卒中的发生^[12]。大样本人群研究发现,PWV 能够预测冠心病和卒中的发生。由于颈-股动脉 PWV 测量操作相对复杂,故临床应用受到一定限制。目前临床常用 baPWV 来反映动脉硬化度。但同时因 baPWV 易受其他危险因素的影响,故本研究引入了另外一个和动脉粥样硬化发生发展密切相关的影响因子 ROCK。ROCK 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在血管平滑肌和心脏中都有相当的表达^[13]。动物实验研究发现,ROCK 活性增加促进动脉粥样硬化的进展^[6],LDLr 基因突变小鼠体内巨噬细胞 ROCK1 敲除后延缓动脉粥样硬化进程^[14]。此外抑制 Rho 或其下游效应物 ROCK 增减内皮细胞一氧化氮(nitric oxide,NO)合成^[15],降低血管平滑肌细胞收缩和增殖,抑制细胞因子形成和白细胞募集,进而抑制附壁血栓的形成^[16-17]。临床试验中发现动脉粥样硬化患者服用 ROCK 抑制剂后,ROCK 活性改变同 LDL-C 和 hs-CRP 改变无相关性,同血管弹性改善具有显著相关性^[18]。本研究中,baPWV 随着冠状动脉病变的发展逐渐增快。ROCK 活性在冠心病组和非冠心病组差异有统计学意义,证明在合并动脉粥样硬化危险因素的患者中血清 ROCK 水平确有显著升高。本研究中还以冠状动脉造影检查作为金标准,对合并动脉粥样硬化危险因素的患者所做受试者 ROC 曲线下面积,提示 baPWV 对冠心病具有准确预测价值,ROCK 活性对冠心病具有中等预测价值。二者联合诊断冠心病的灵敏度和特异度进一步提高,由此可见,二者联合具有更高的诊断价值。这两个指标联合应用可以克服 baPWV 和 ROCK 易受其他因素影响的缺点,而且这两项检查都具有简便易行、创伤性低等特点,便于在临床推广。

参考文献:

[1] 刘小清. 冠心病流行病学研究进展及疾病负担[J]. 中华

心血管病杂志,2008,36(6):573-576.

- [2] Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, et al. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension; a noninvasive study[J]. J Am Coll Cardiol, 1989, 13(2):399-405.
- [3] Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk[J]. Hypertens Res, 2003, 26(8):615-622.
- [4] Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12517 subjects[J]. Atherosclerosis, 2003, 166(2):303-309.
- [5] Noma K, Rikitake Y, Oyama N, et al. ROCK1 mediates leukocyte recruitment and neointima formation following vascular injury[J]. J Clin Invest, 2008, 118(5):1632-1644.
- [6] Kleemann R, Princen HM, Emeis JJ, et al. Rosuvastatin reduces atherosclerosis development beyond and independent of its plasma cholesterol-lowering effect in APOE 3-Leiden transgenic mice; evidence for antiinflammatory effects of rosuvastatin[J]. Circulation, 2003, 108(11):1368-1374.
- [7] 刘森, 纪求尚, 张运, 等. 不同炎症标志物对冠状动脉病变的预测价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(9):725-728.
- [8] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure; the JNC 7 report[J]. Hypertension, 2003, 12(4):31-32.
- [9] Koji Y, Tomiyama H, Ichihashi H, et al. Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of the presence of coronary artery disease in subjects with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2004, 94(7):868-872.
- [10] Tonari S, Nishimura H, Fukunishi K, et al. Forearm hyperemia is a better marker than carotid intima-media thickness or ankle-brachial index for coronary artery disease in Japanese males under 65 [J]. Hypertens Res, 2003, 26(1):59-65.
- [11] Munakata M, Ito N, Nunokawa T, et al. Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients[J]. Am J Hypertens, 2003, 16(8):653-657.
- [12] Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an Independent predictor of fatal stroke in essential hypertension[J]. Stroke, 2003, 34(5):1203-1206.
- [13] Nakagawa O, Fujisawa K, Ishizaki T, et al. ROCK-I and ROCK-II, two isoforms of Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase in mice[J]. FEBS Lett, 1996, 392(2):189-193.
- [14] Wang HW, Liu PY, Oyama N, et al. Deficiency of ROCK1 in bone marrow-derived cells protects(下转第 3292 页)

GIST 常见的症状,但都缺乏特异性,只有病理检查才是确诊 GIST 的惟一方法^[6-7],但 GIST 血供丰富,质脆,盲目活检可能引起肿瘤出血、破溃以至肿瘤播散种植的严重后果。对于大多数可完整切除的原发局限性 GIST,手术前不推荐常规进行活检^[3]。本研究 48 例患者经手术与病理证实为 GIST,并符合国内外高危 GIST 的诊断标准^[5,7]。

目前手术切除依然是治疗原发、局限性 GIST 的主要治疗方式^[8-9],但是间质瘤的特点就是手术切除后比较容易复发,因此手术应尽量争取 R0 切除^[3,10]。本组单因素及多因素 Cox 回归分析显示,手术的切除程度是影响高危 GIST 预后的重要因素,对于原发可切除高危 GIST 患者,手术应力求做到 R0 切除,R0、R1 及 R2 组的 5 年生存率分别为 97.06%、66.67%、25.00%。An 等^[11]报道,高危患者完整切除者 5 年生存率为 77.1%。另外本研究发现肿瘤是否破裂是影响患者术后生存率的另一个重要因素。这可能是因为 GIST 的主要转移方式是种植转移,GIST 瘤体常有很脆的假包膜,存在一定的张力,极易破裂,造成腹腔播散,而肿瘤破裂大大提高了 GIST 的转移率。因此手术时应保持包膜的完整性、避免切缘残留;对于肿瘤破裂者,给予大量冲洗液腹腔灌注冲洗是降低手术后复发转移率的有效措施之一。

伊马替尼在治疗 GIST 上取得的显著疗效,被广泛认为是肿瘤分子靶向治疗的典范^[6,12]。对于高危 GIST 患者术后应及早开始伊马替尼辅助治疗,临床研究建议长期服用^[13-14]。本研究中术后伊马替尼辅助治疗的平均时间(26.5±13.6)个月,有 49.8% 的患者口服伊马替尼治疗的时间超过 2 年。48 例患者均出现了程度不一的药物不良反应,其中水肿发生率为 87.5%(42/48),主要表现为眼睑周围水肿,少数患者出现下肢水肿、腹水、胸水等重度水肿。血液毒副作用主要表现为白细胞减少(60.42%,29/48)。虽然伊马替尼的药物不良反应率高,但大部分患者均可耐受 400 mg/d 的剂量,这与目前的一些研究结果一致^[13,15]。

综上所述,对于高危 GIST 患者的手术目标是尽量争取 R0 切除。GIST 的术后复发率较高,尤其是高危病例,术后辅助伊马替尼分子靶向治疗效果更好。

参考文献:

- [1] Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors[J]. *Virchows Arch*, 2010, 456(2):111-127.
- [2] 黄玉宝,叶长生,刘民锋. 1 294 例中国人胃肠道间质瘤荟

萃分析[J]. *广东医学*, 2008, 29(1):95-97.

- [3] 何裕隆. 胃肠间质瘤外科诊治共识和争议[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(3):201-203.
- [4] 余佩武,钱锋. 胃肠道间质瘤外科治疗十年回顾与展望[J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(4):241-244.
- [5] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(10):1411-1419.
- [6] 徐泽宽,徐皓. 胃肠道间质瘤[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2009, 1(5):257-261.
- [7] 曹冬兴,吴国豪,王庆国,等. 原发性胃肠间质瘤诊断方法评价[J]. *中国实用外科杂志*, 2010(8):691-694.
- [8] 李斯润,陈永标,林华. 胃间质瘤 27 例的诊治分析[J]. *重庆医学*, 2008, 37(17):1974-1975.
- [9] 石兵,梅浙川,武鹏宇. 胃肠道间质瘤诊治进展[J]. *重庆医学*, 2011, 40(21):2157-2160.
- [10] 中国 CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识(2011 年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011(9):836-844.
- [11] An JY, Choi MG, Noh JH, et al. Gastric GIST: a single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(8):1030-1035.
- [12] 汪明,曹晖. 伊马替尼新辅助治疗胃肠道间质瘤进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2011, 10(1):79-80.
- [13] Kanda T, Nishida T, Wada N, et al. Adjuvant therapy with imatinib mesylate after resection of primary high-risk gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients[J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(1):38-45.
- [14] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000(Alliance) intergroup phase 2 trial[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(3):422-429.
- [15] 雷程,王琦三,王海江,等. 高危胃肠间质瘤 45 例临床特征及预后因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(3):251-255.

(收稿日期:2014-03-18 修回日期:2014-06-06)

(上接第 3289 页)

- against atherosclerosis in LDLR^{-/-} mice[J]. *FASEB J*, 2008, 22(10):3561-3570.
- [15] Takemoto M, Sun J, Hiroki J, et al. Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circulation*, 2002, 106(1):57-62.
 - [16] Sawada N, Itoh H, Ueyama K, et al. Inhibition of rho-associated kinase results in suppression of neointimal formation of balloon-injured arteries[J]. *Circulation*, 2000, 101(17):2030-2033.
 - [17] Essig M, Nguyen G, Prié D, et al. 3-Hydroxy-3-methylgl-

utaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins[J]. *Circ Res*, 1998, 83(7):683-690.

- [18] Liu PY, Liu YW, Lin LJ, et al. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation[J]. *Circulation*, 2009, 119(1):131-138.

(收稿日期:2014-03-17 修回日期:2014-06-11)