

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.36.010

血清组蛋白去乙酰化酶 3、胱抑素 C 和清蛋白 对大面积心肌梗死的预测价值*

李 凯, 赵俊莺

(西安医学院附属医院心血管内科, 西安 710077)

摘要:目的 探讨血清组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3)、胱抑素 C(CysC)和清蛋白水平对大面积心肌梗死的预测价值。方法 急性心肌梗死(AMI)患者 102 例,按住院期间是否发生心功能不全和/或心源性休克分为两组:不伴心功能不全和/或心源性休克组 63 例,伴心功能不全和/或心源性休克组 39 例。再按肌酸激酶同工酶(CK-MB)峰值是否大于 200 IU/L 分为两组:CK-MB 峰值大于或等于 200 IU/L 病例组($n=58$)和 CK-MB 峰值小于 200 IU/L 病例组($n=44$)。所有患者入院第 2 天清晨检测血清 HDAC3、CysC 和清蛋白水平。结果 与未发生心功能不全和/或心源性休克组比较,发生心功能不全和/或心源性休克的患者的血清 HDAC3 和 CysC 水平显著升高($P<0.01$),血清清蛋白水平显著降低($P<0.01$)。与 CK-MB 峰值小于 200 IU/L 病例组患者对比,CK-MB 峰值大于 200 IU/L 病例组患者的血清 HDAC3 和 CysC 水平显著升高($P<0.01$),血清清蛋白水平显著降低($P<0.01$)。结论 血清 HDAC3、CysC 和清蛋白水平对大面积心肌梗死有一定预测价值,有利于判断患者的预后。

关键词:组蛋白去乙酰化酶 3;胱抑素 C;清蛋白;急性心肌梗死

中图分类号:R542.2+2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)36-4878-03

Predictive value of serum HDAC3, CysC and albumin levels on a large area of myocardial infarction*

Li Kai, Zhao Junying

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shanxi 710077, China)

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum histone deacetylase 3(HDAC3), cystatin C(CysC) and albumin levels on a large area of myocardial infarction. **Methods** According to whether heart failure and (or) cardiogenic shock occurring during hospitalization, 102 patients with acute myocardial infarction(AMI) were divided into the two groups: the non-complicating heart failure and (or) cardiogenic shock group($n=63$) and the complicating heart failure and (or) cardiogenic shock group($n=39$). Then according to whether the creatine kinase(CK-MB) peak value was greater than 200 IU/L, 102 AMI patients were divided into two groups: CK-MB peak values ≥ 200 IU/L group($n=58$) and the CK-MB peak values < 200 IU/L group($n=44$). The serum HDAC3, CysC and albumin levels were detected at early morning on 2 d of admission in all patients. **Results** Compared with the non-complicating heart failure and (or) cardiogenic shock group, serum HDAC3 and CysC levels in the complicating heart failure and (or) cardiogenic shock group were significantly increased($P<0.01$), while serum albumin protein level was significantly in the occurrence of heart failure and(or)cardiogenic shock group. Compared with the CK-MB peak value < 200 IU/L group, serum HDAC3 and CysC levels in the CK-MB peak value > 200 IU/L group were significantly increased ($P<0.01$), while serum albumin level was significantly decreased($P<0.01$). **Conclusion** Serum HDAC3, CysC and albumin levels have certain predictive value on a large area of myocardial infarction and conduce to judge the prognosis of patients.

Key words: histone deacetylase 3; cystatin C; albumin; acute myocardial infarction

急性心肌梗死(AMI)是危害人类健康最重要的疾病,具有较高的发病率及病死率。据 WHO 报道,全世界每年发生 AMI 的患者超过 150 万人(大约每 20 秒发生 1 例),急性期病死率可达 30%^[1]。心肌梗死面积对患者预后具有重要影响,梗死面积小预后较好,而梗死面积大的患者往往合并严重并发症,预后较差,易发生猝死及心力衰竭,严重影响生活质量。孙志军等^[2]通过对心肌梗死面积和患者预后的研究发现:大面积心肌梗死患者 2~3 年的病死率明显高于小面积心肌梗死患者,且心功能较差,易多次反复住院。因此,评估 AMI 患者的梗死面积对判断患者的预后具有重要临床意义。近年来的临床观察发现血清组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3)、胱抑素 C(CysC)和清蛋白水平与 AMI 患者梗死面积相关,对其预后具有一定的预测价值,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选的 102 例病例为 2011 年 7 月至 2013 年 7 月在本院心内科住院的 AMI 患者,均符合以下标准:(1)心电图、心肌酶谱及肌钙蛋白检查确诊为急性心肌梗死(包括 ST 段抬高型 AMI 和非 ST 段抬高型 AMI);(2)既往无心肌梗死及心功能不全病史,心电图亦不提示有陈旧性心肌梗死;(3)所有入选病例均排除糖尿病、各种肝病、肾病及肾功能不全(血尿素氮及血肌酐均在正常范围);(4)住院期间死亡病例。根据住院期间患者是否发生心功能不全(患者出现气短、肺部湿啰音、下肢水肿等症状)和/或心源性休克分为两组:未发生心功能不全和/或心源性休克组 63 例:男 51 例,女 12 例,平均(54.4±9.8)岁;发生心功能不全和/或心源性休克组 39 例:男 31 例,女 8 例,平均(56.4±10.5)岁。再按肌酸激酶同工酶(CK-

* 基金项目:陕西省教育厅科研基金资助项目(11JK0719)。 作者简介:李凯(1978—),硕士,副主任医师/讲师,主要从事心血管介入方面的研究。

表 1 两组血清 HDAC3 和 CysC 和清蛋白水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HDAC3(ng/mL)	CysC(mg/L)	清蛋白(g/L)
不伴心功能不全和/或心源性休克组	63	3.77±0.64	0.88±0.17	39.58±6.55
伴心功能不全和/或心源性休克组	39	4.52±0.72	1.32±0.25*	33.54±5.52*

*: $P < 0.01$, 与不伴心功能不全和/或心源性休克组比较。

表 2 两组血清 HDAC3 和 CysC 和清蛋白水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HDAC3(ng/mL)	CysC(mg/L)	清蛋白(g/L)
CK-MB 峰值小于 200 IU/L	44	3.62±0.58	0.82±0.15	40.52±6.42
CK-MB 峰值大于或等于 200 IU/L	58	4.38±0.74	1.21±0.26*	34.81±5.88*

*: $P < 0.01$, 与 CK-MB 峰值小于 200 IU/L 比较。

MB)峰值是否大于 200 IU/L 分为两组;CK-MB 峰值大于或等于 200 IU/L 病例组 58 例;男 48 例,女 14 例,平均(56.2±10.7)岁;和 CK-MB 峰值小于 200 IU/L 病例组 44 例;男 38 例,女 6 例,平均(54.5±9.6)岁。上述各组患者平均年龄及性别构成无差异。

1.2 方法 应用人 HDAC3 酶联免疫分析试剂盒和 CysC 免疫分析试剂盒测定入选患者入院第 2 天清晨空腹的血清 HDAC3 水平和 CysC 水平,同时应用 Olympus AU640 全自动生化分析仪检测血清清蛋白水平和 CK-MB 峰值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验, $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 HDAC3、CysC 和清蛋白水平的比较 与不伴心功能不全和/或心源性休克组比较,伴心功能不全和/或心源性休克组的患者血清 HDAC3 和 CysC 水平显著升高($P < 0.01$),血清清蛋白水平显著降低($P < 0.01$),见表 1。

2.2 两组血清 HDAC3 和 CysC 和清蛋白水平的比较 与 CK-MB 峰值小于 200 IU/L 病例组患者相比,CK-MB 峰值大于 200 IU/L 病例组患者的血清 HDAC3 和 CysC 水平显著升高($P < 0.01$),血清清蛋白水平显著降低($P < 0.01$),见表 2。

3 讨 论

AMI 的梗死面积与病情程度及预后直接相关。当梗死面积较大时,会导致心排血量的下降,易出现心力衰竭和心源性休克。因此,AMI 患者发生心力衰竭和心源性休克往往提示心肌梗死面积较大。AMI 时血清中的肌酸激酶明显升高是明确诊断的重要指标,同时肌酸激酶的峰值高低对心肌梗死面积具有重要的预测价值。动物实验和临床研究均已证明血清肌酸激酶水平对评估心肌梗死面积与病情结果具有良好的相关性,而且应用心肌特异性 CK-MB 预测梗死面积较肌酸激酶总酶更精确^[3]。

组蛋白去乙酰化酶(HDAC)共分为 4 大类,HDAC3 属于第 1 类,由 428 个氨基酸组成^[4]。HDAC3 主要定位于细胞核内,但在人体其他组织均广泛表达,其血清水平可以应用酶联免疫试剂盒稳定地测出。近年来,文献报道 HDAC3 是促进细胞向内皮细胞分化的关键因子,具有维护内皮细胞完整性的重要作用^[5-6]。Zampetaki 等^[7]研究表明 HDAC3 基因的表达缺失可以使内皮细胞的凋亡增加,并且会导致载脂蛋白 E 基因缺失的小鼠主动脉发生明显的动脉粥样硬化病变。Adcock 等^[8]的研究表明 HDAC 是参与炎症反应的关键因子,蛋白去乙酰化程度的增强可抑制炎症反应。吸烟是引起动脉粥样硬

化的独立危险因素,Winkler 等^[9]发现大量吸烟可以导致 HDAC3 的活性明显降低,并且促进了炎症细胞的产生。基于以上研究可以发现,HDAC3 具有保护内皮细胞和抑制炎症反应的作用。

本研究结果显示大面积 AMI 患者的血清 HDAC3 水平显著升高。当发生 AMI 时,冠状动脉血管内皮细胞严重受损,并促发了炎症反应,机体会通过反馈调节增加 HDAC3 以抑制炎症反应,修复损伤的内皮细胞。心肌梗死面积越大,炎症反应越重,释放的炎症介质越多,会引起血清 HDAC3 水平显著升高。

半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(CysC)能促进细胞增生,并对中性粒细胞具有趋化作用,起炎症介质的作用^[10]。近年来不仅发现 CysC 在反映肾小球滤过率(GFR)方面比血清肌酐更为灵敏、准确,而且与心血管疾病相关^[11]。据文献报道,急性心肌梗死患者的血清 CysC 浓度是降低的^[12];当发生 AMI 时,冠状动脉斑块不稳定,一方面抗蛋白溶解因子 CysC 会随着炎症斑块蛋白的溶解而被消耗,另一方面斑块周围诱导 CysC 表达的细胞因子表达亦低下,从而导致血清 CysC 水平降低。但是当患者梗死面积较大时,左心室射血能力显著下降,导致肾脏血供不足,会引起 GFR 下降。但肾脏具有强大的贮备能力,血尿素氮及肌酐水平并不能够反映早期肾功能损害,只有当 GFR 降至正常的 50% 以下时,二者才会出现增高。而 CysC 可以被肾小球自由滤过,又被肾小管吸收、降解而不再重返血流中。因此,GFR 直接决定血清 CysC 水平,当肾功能早期受损,血清 CysC 水平即可有明显升高。本研究中伴心功能不全和/或心源性休克组及 CK-MB 峰值大于 200 IU/L 病例组的血清 CysC 水平明显升高的可能原因即是因心肌梗死面积大引起心排血量下降造成了早期肾功能受损所致。

血清清蛋白具有结合和运输内源性与外源性物质、维持血液胶体渗透压、抗休克、抗氧化、减轻水肿、抑制血小板聚集等生理功能。本研究结果显示大面积 AMI 患者的血清清蛋白水平显著降低。分析其原因考虑与以下因素有关^[13]:(1)AMI 患者处于应激状态,随着心肌梗死面积增大,基础代谢率明显增加,为了满足机体对能量的需求,需要大量分解蛋白质来获取,因此血清清蛋白水平的降低可能与清蛋白合成减少、分解增加有关。(2)AMI 时存在着炎症反应,会产生肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 等多种炎症因子。这些炎症因子作用于肝细胞,抑制清蛋白 mRNA 的表达。心肌梗死面积越大,产生的炎症因子越多,对清蛋白 mRNA 的表达抑制越明显,最终导致低清蛋白血症。

综上所述,急性大面积心肌梗死患者预后较差,急性期病

死率较高。血清 HDAC3、CysC 和清蛋白水平与急性心肌梗死患者梗死面积相关,常规检测这些指标可能对其预后具有一定的预测价值。

参考文献:

- [1] 张勇,王燕妮.急性 ST 段抬高型心肌梗死患者治疗延误的影响因素分析[J].西安交通大学学报,2013,34(3):413-415.
- [2] 孙志军,盖鲁粤,杨庭树,等.不同面积心肌梗死患者心功能减低及预后分析[J].中国循证心血管医学杂志,2011,3(2):94-96.
- [3] 朱世洲.急性心肌梗死患者 C 反应蛋白含量与梗死面积和部位的关系[J].临床心血管病杂志,2003,19(11):685-686.
- [4] Bradbury CA, Khanimf L, Hayden R, et al. Histone deacetylases in acute myeloid leukemia show a distinctive pattern of expression that changes selectively in response to deacetylase inhibitors[J]. Leukemia, 2005, 19(10):1751-1759.
- [5] Elizalde C, Fernández-Rueda J, Salcedo JM, et al. Histone deacetylase 3 modulates the expansion of human hematopoietic stem cells[J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(14):2581-2591.
- [6] Zeng L, Xiao Q, Margariti A, et al. HDAC3 is crucial in shear and VEGF-induced stem cell differentiation toward endothelial cells[J]. Cell Biol, 2006, 174(7):1059-1069.
- [7] Zampetaki A, Zeng L, Margariti A, et al. Histone deacetylase 3 is critical in endothelial survival and atherosclerosis development in response to disturbed flow[J]. Circulation, 2010, 121(1):132-142.
- [8] Adcock IM, Ford P, Ito K, et al. Epigenetics and airways disease[J]. Respir Res, 2006(7):21.
- [9] Winkler AR, Nocka KN, Williams CM. Smoke exposure of human macrophages reduces HDAC3 activity, resulting in enhanced inflammatory cytokine production[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2012, 25(4):286-292.
- [10] Dickmson DP, Zhao Y, Thiesse M, et al. Direct mapping of seven genes encoding human type 2 cystatins to a single site located 20pl 1. 2[J]. Genomics, 1994(24):172-175.
- [11] Singh D, Whooley MA, Ix JH, et al. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the heart and soul study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(4):1087-1092.
- [12] Noto D, Cefalu' AB, Barbagallo CM, et al. Cystatin C levels are decreased in acute myocardial infarction: effect of cystatin C G73A gene polymorphism on plasma levels [J]. Int J Cardiol, 2005, 101(2):213-217.
- [13] 邓次妮,沈璐华.急性心肌梗死患者白蛋白水平的变化及其意义的临床研究[J].北京医学,2006,28(6):331-333.
- (收稿日期:2014-02-08 修回日期:2014-07-25)
- (上接第 4877 页)
- Ther, 2012, 10(2):191-203.
- [5] Fatkin D, Yeoh T, Hayward CS, et al. Evaluation of left ventricular enlargement as a marker of early disease in familial dilated cardiomyopathy[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2011, 4(4):342-348.
- [6] Nishiyama K, Tsutamoto T, Kawahara C, et al. Relationship between biological variation in B-type natriuretic peptide and plasma renin concentration in stable outpatients with dilated cardiomyopathy [J]. Circ J, 2011, 75(8):1897-1904.
- [7] 帅虎,梅敏,陈雄毅,等. B 型利钠肽检测在慢性心力衰竭不同分级中的应用[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(11):1315-1316.
- [8] Shaikh K, Hanif B, Siddique AA, et al. Pro-brain natriuretic peptide plasma levels, left ventricular dimensions and ejection fraction in acute dyspnoea[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2012, 22(12):751-755.
- [9] Du JB, Da CH, Zhao Y, et al. The role of brain natriuretic peptide and serum triiodothyronine in the diagnosis and prognosis of chronic heart failure[J]. Acta Cardiol, 2012, 67(3):291-296.
- [10] Chen C Y, Yoshida A, Asakura M, et al. Serum blood urea nitrogen and plasma brain natriuretic Peptide and low diastolic blood pressure predict cardiovascular morbidity and mortality following discharge in acute decompensated heart failure patients[J]. Circ J, 2012, 76(10):2372-2379.
- [11] Ordu S, Ozhan H, Alemdar R, et al. Carbohydrate antigen-125 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels: compared in heart-failure prognostication [J]. Tex Heart Inst J, 2012, 39(1):30-35.
- [12] Di Somma S, Magrini L, Ferri E. In-hospital brain natriuretic peptide and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide variations are predictors of short-term and long-term outcome in acute decompensated heart failure [J]. Crit Care, 2011, 15(1):116.
- [13] 谢洪智,宋文玲.重组人脑利钠肽和硝酸甘油治疗急性代偿性心力衰竭疗效和安全性的随机、开放、平行对照的多中心临床研究[J].中华心血管病杂志,2006,34(3):222-226.
- [14] 李世强,傅向华,刘昌,等.静脉注射重组人脑利钠肽对急性心肌梗死伴心力衰竭患者的急性血流动力学效应的研究[J].中华心血管病杂志,2006,34(1):23-27.
- [15] Zhang J, Zhang L, Wu Q, et al. Recombinant human brain natriuretic peptide therapy combined with bone mesenchymal stem cell transplantation for treating heart failure in rats[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(2):628-632.
- (收稿日期:2014-04-11 修回日期:2014-08-24)