

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.08.009

急性心肌梗死患者经皮冠状动脉支架植入术术后血清 soL-CXCL16 及 NT-proBNP 水平变化分析*

曹 丽¹, 安冬梅¹, 石 磊², 宗刚军^{1△}

(1. 中国人民解放军第 101 医院心血管内科, 江苏无锡 214044; 2. 江苏省中医院心血管内科, 南京 210029)

[摘要] **目的** 研究冠心病患者实施经皮冠状动脉支架植入术(PCI)前后血清可溶性趋化因子 16(sol-CXCL16)和 N-端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平变化情况及临床价值。**方法** 选取 77 例实施 PCI 的冠心病患者。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 soL-CXCL16、NT-proBNP 和肌钙蛋白(cTnT)的水平,应用 Pearson 相关性分析方法检测 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 与 cTnT 的关系。**结果** 与 PCI 术前相比,血清中 soL-CXCL16 水平在术后 0.5 h 达到峰值,在术后 2.0 h 开始下降,在术后 24.0 h 回落至术前水平。而血清 NT-proBNP 在术后 0.5 h 开始升高,至术后 24.0 h 显著升高($P<0.05$)。soL-CXCL16 和 NT-proBNP 与心肌缺血呈正相关($P<0.01$)。**结论** 监测患者术前及术后血清 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 水平的变化,为评估 PCI 术后的预后提供依据。

[关键词] 经皮冠状动脉支架植入术;可溶性趋化因子 16;N-端脑钠肽前体
[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)08-1036-02

The study on the change of serum levels of soL-CXCL16 and NT-proBNP in patients with percutaneous coronary stenting following PCI*
Cao Li¹, An Dongmei¹, Shi Lei², Zong Gangjun^{1△}
(1. Department of Cardiology, the 101 Hospital of PLA, Wuxi, Jiangsu 214044, China; 2. Department of Cardiology, The Traditional Chinese Medical Hospital of Jiangsu Province, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of the variety of serum levels of soL-CXCL16 and NT-proBNP peripercutaneous coronary intervention(PCI) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 77 cases received PCI were selected to research group. And the contemporaneous 30 healthy persons were chosen to control group. The serum levels of soL-CXCL16, NT-proBNP and cTnT were detected by ELISA. The relationships of soL-CXCL16 and NT-proBNP to cTnT were detected by Pearson linear correlation analysis. **Results** Compared to pre-PCI, the serum levels of CXCL16 were rising to the peak point at 0.5 h post-PCI, and were decreasing from 2.0 h post-PCI, then the serum levels of CXCL16 were declining to the levels of pre-PCI at 24.0 h post-PCI ($P<0.05$). And the serum levels of NT-proBNP were rising from 0.5 h post-PCI, and the peak point was at 24.0 h post-PCI ($P<0.05$). The positive relationships of the serum levels of CXCL16 and NT-proBNP to the serum levels of cTnT were confirmed by Pearson linear correlation analysis($P<0.01$). **Conclusion** Monitoring of soL-CXCL16 and NT-proBNP for patients with percutaneous coronary stenting could provide foundation for prognosis evaluation of PCI.
[Key words] peri-percutaneous coronary intervention; soluble chemokine 16; NT-proBNP

经皮冠状动脉支架植入术(PCI)是目前治疗冠心病和心肌梗死的主要方式之一^[1-2]。与传统的冠状动脉搭桥手术相比较,冠状动脉支架植入术具有手术创伤小,临床疗效显著,以及术后并发症少的优点^[3-4]。近年来,随着冠心病发病率的上升,以及技术的不断进步,冠状动脉支架术在临床上得到了越来越广泛的应用。

可溶性趋化因子 16(soluble chemokine 16, soL-CXCL16)是一种小相对分子质量的炎症介质。其作为一种导致心脑血管疾病发生、发展的炎症因子而受到广泛的关注。研究结果显示,血清 soL-CXCL16 升高是心肌梗死的独立风险预测因子^[5]。但是,关于 soL-CXCL16 在冠状动脉支架植入术前后的动态变化仍不是十分的明确。N-端脑钠肽前体(NT-proBNP)是急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者死亡风险和心血管事件发生的独立风险预测因子,可用于 STEMI 患者的预后风险评估。但是,关于 NT-proBNP 在冠状动脉支架植入术前后的动态变化,国内外尚未见大规模的报道。本研究分析本院

在 2014 年 6 月至 2015 年 3 月实施冠状动脉支架植入术的 77 例冠心病合并心肌梗死患者的临床资料,旨在研究 PCI 术后血清 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 水平的变化情况及其临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本院自 2014 年 6 月至 2015 年 3 月经冠脉造影确诊为冠心病并植入冠状动脉支架患者 77 例(试验组),其中男 42 例,女 35 例;年龄 45~77 岁,平均(61.55±7.75)岁。对照组为同期经冠脉造影排除冠心病的患者,共 30 例,其中,男 17 例,女 13 例,年龄 44~76 岁,平均(62.25±8.15)岁。纳入标准:入选患者在 PCI 术前 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 水平正常者;排除标准:PCI 术前血清 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 的水平已经超过正常值;感染性心内膜炎;肝肾功能不全,脑梗死;恶性肿瘤,免疫系统疾病。两组患者在性别,疾病史和家族史方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 冠状动脉支架植入术后 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 的动态变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	soL-CXCL16(ng/mL)				NT-proBNP(pg/mL)			
		术前	术后 0.5 h	术后 2.0 h	术后 24.0 h	术前	术后 0.5 h	术后 2.0 h	术后 24.0 h
试验组	77	1 918.8±30.2	2 117.34±10.45*	2 100.57±30.55*	1 927.56±31.45*	114.05±17.15	200.23±11.34*	265.45±10.34*	515.55±32.45*
对照组	30	1 735.70±20.341	700.50±25.74	1 815.80±20.34	1 712.70±22.52	105.70±12.14	111.80±15.14	114.90±12.54	117.60±22.52
t		2.986	3.245	3.206	3.198	2.887	3.324	3.428	3.697
P		0.026	0.006	0.009	0.010	0.034	0.005	0.001	0.001

* : P<0.05 ,与对照组比较。

1.2 方法

1.2.1 冠状动脉支架植入术 所有患者均符合美国 ACC/AHA 2011 年冠状动脉血运重建治疗指南的 I 类适应证。采用 Fd 20 型大平板数字减影血管造影机(荷兰 Philips 公司)进行冠状动脉造影。所有患者经桡动脉或股动脉途径行冠状动脉造影及 PCI 术,由具有介入资质医师置入 EXCEL 雷帕霉素药物洗脱支架(山东吉威医疗制品有限公司)。

1.2.2 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 的检测方法 所有患者于 PCI 术前及术后 0.5、2.0 及 24.0 h 分别采静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行 soL-CXCL16、NT-proBNP 和 cTnT 的检测。ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司。酶标仪型号为 Bio-Rad 680,购自美国 Bio-Rad 公司。soL-CXCL16、NT-proBNP 和肌钙蛋白(cTnT)的检测严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同一时间点两组患者指标比较应用成组 t 检验,同组不同时间点指标水平比较应用 ANOVA 检验,其中两时间点间比较采用 SNK 检验;计数资料采用率表示,组间比较应用 χ^2 检验。应用 Pearson 直线相关性分析分别评估血清 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 水平与 cTnT 水平的相关性。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 在 PCI 手术前后的动态变化 在对照组中,患者血清 soL-CXCL16 水平在术前,术后 0.5、2.0 和 24.0 h 之间,差异无统计学意义(P>0.05)。在试验组,与术前相比,血清中 soL-CXCL16 的水平在术后 0.5 h 显著升高,达到峰值。在术后 2 h 开始下降。术后 24 h,基本恢复到术前的水平,试验组不同时间点之间比较差异有统计学意义(P<0.05)。与对照组相比,试验组血清 soL-CXCL16 水平在不同时间点(术后 0.5、2.0 和 24.0 h)均显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。在对照组中,患者血清 NT-proBNP 水平在术前,术后 0.5、2.0 和 24.0 h 之间差异无统计学意义(P>0.05)。在试验组,与术前的 NT-proBNP 的水平比较,术后 0.5 h 开始逐渐升高,至术后 24.0 h 明显升高,术后不同时间点与对照组相比较,差异有统计学意义(P<0.05);试验组不同时间点之间比较,差异亦有统计学意义(P<0.05),见表 1。

2.2 血清 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 水平与心肌坏死标记物水平的相关分析 应用 Pearson 相关性分析分别评估观察组患者在 PCI 围术期的血清 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 水平与 cTnT 相关性,结果显示,NT-proBNP 与 cTnT 水平呈正相关(r=0.354,P=0.001),而 soL-CXCL16 与 cTnT 也呈正相关(r=0.412,P=0.002)。

3 讨 论

冠状动脉粥样硬化是一种炎症性疾病。有研究表明,炎症

在冠状动脉粥样硬化的病理过程中起着重要的作用。冠状动脉粥样硬化导致的冠心病和心肌梗死是危害人类健康的严重的疾病,全球每年数以百万计的人死于这种疾病。自 20 世纪开始应用于临床的冠状动脉支架植入术已经成为目前治疗冠心病和心肌梗死的重要手段之一。近年来,随着冠状动脉介入设备和技术的不断完善,冠状动脉支架质量的提高,冠状动脉支架植入术在临床上得到了越来越广泛的应用。但是,冠状动脉支架植入术存在着术后再狭窄的问题,严重影响了患者的临床疗效和长期预后。

CXCL16 是一种小相对分子质量的炎症因子,由 254 个编码氨基酸在组成。在早期的动物实验和人体试验中显示,CXCL16 是形成动脉粥样硬化潜在的参与者[6]。CXCL16 激活 T 细胞,然后使这些细胞因子以旁分泌的方式参与动脉粥样硬化的形成和发展,并在后续的病理过程中起到决定性的作用[7]。CXCL16 可以增加动脉平滑肌细胞的增殖,从而最后在动脉粥样硬化的发生、发展起着重要的作用。CXCL16 还可以诱导 HUVEC 增殖和趋化性,在斑块趋化作用下产生大量的 NK 细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞,刺激斑块的形成,促进斑块的发生、发展,甚至引发斑块破裂出血[8]。之前的研究表明,BNP 是由心肌细胞分泌的一种神经多肽激素,心室壁张力负荷的主要是刺激 BNP 分泌的主要因素,主要发生在心室血容量扩张和压力负荷增大的情况下,心室壁张力增加时,心肌细胞受到牵拉的刺激,将以激素原的形式合成的 BNP 和 NT-ProBNP 释放进入血液循环中,促进排钠、利尿、血管,抑制交感神经系统、肾素-血管紧张素系统,以及内皮素-醛固酮系统。研究发现,在冠心病患者人群中,NT-ProBNP 与心脏的结构和功能具有良好的相关性[9-10]。

本研究结果显示,接收了 PCI 的患者的血清 soL-CXCL16 在术后 0.5 h 显著性升高,达到峰值。在术后 2.0 h 开始回落。在术后 24.0 h 的时候,基本恢复到术前的水平。而 NT-proBNP 的水平在术后 0.5 h 开始升高,在术后 24.0 h 达到最大值。这可能与介入治疗引起的急性炎症反应和机体的应激反应有关。相关性分析结果表明,NT-proBNP 和 soL-CXCL16 与 cTnT 水平存在一定的联系。

综上所述,接受支架植入术的急性梗死患者血清 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 水平能较好地反映心肌坏死程度,因此密切地监测患者 PCI 手术前后血清 soL-CXCL16 和 NT-proBNP 水平的变化,能更好地预测 PCI 术后的预后。

参考文献

[1] Munk PS, Breland UM, Aukrust P, et al. Inflammatory response to percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease [J]. J Thromb Thrombolysis, 2011, 31(1):92-98. (下转第 1041 页)

(CEA+CA199+TuM2-PK)建立 Logistic 回归和 PLS-DA 诊断模型,两类模型对结肠癌和非结肠癌的诊断准确率也均较为理想。

综上所述,血清(CEA+CA199+TuM2-PK)是鉴别诊断结肠癌较为理想的肿瘤标志物组合,有助于结肠癌的早期诊断。尽管如此,本研究尚未全面考察 TuM2-PK 各类常规肿瘤标志物联合检测对结肠的诊断价值,标本量也较为有限。因此,寻找更加理想的肿瘤标志物组合,评价其诊断结肠癌的效能、分析组合标志物与病理金标准结果的一致性还需大样本深入研究。

参考文献

[1] 吴在德.外科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2004:510-514.

[2] 王健,叶林加,李万海,等.联合检测血清 CEA、CA19-9 与 CA72-4 对老年结肠癌诊断的价值[J].中国老年学杂志,2014,10(19):5452-5453.

[3] 荆卫娟,任传路,丁磊,等.血清 TuM2-PK、TSGF 与 CEA、CA19-9、CA242 联合检测在结肠癌诊断中的临床价值[J].标记免疫分析与临床,2015,22(11):1121-1124.

[4] 顾群浩,张晓东,蔡照弟,等.肿瘤型 M2-PK、CEA 与 CA199 检测在结直肠癌诊断中应用的临床观察[J].现代生物医学进展,2012,12(31):6083-6085,6075.

[5] 李冬梅,赵秀媛,朱传金,等.M2-PK 与 CEA、CA19-9、CA72-4 对消化系统肿瘤诊断的比较分析[J].临床消化病杂志,2007,19(1):53-55.

[6] 刘靳波,余晓林,夏乾峰,等.ROC 曲线及 Logistic 回归评价肿瘤标志物在胃结肠肿瘤的诊断价值[J].第四军医大学学报,2008,29(14):1298-1300.

[7] 古丽.结肠癌患者 CK19 的表达及意义[J].重庆医学,2015,44(29):4120-4122.

[8] 周莹艳.肿瘤 M2 型丙酮酸激酶在肺癌中的研究进展[J].临床肺科杂志,2010,15(8):1139-1141.

[9] Christofk HR,Vander Heiden MG,Harris MH,et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth[J]. Nature,2008,452(7184):230-233.

[10] Fatela-Cantillo D,Fernandez-Suarez A,Marin Moreno MA,et al. Prognostic value of plasmatic tumor M2 pyruvate kinase and carcinoembryonic antigen in the survival of colorectal cancer patients[J]. Tumor Biology,2012,33(3,SI):825-832.

[11] Schneider J,Schulze G. Comparison of tumor M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4 in the diagnosis of gastrointestinal cancer [J]. Anticancer Res,2004,23(6D):5089-5093.

[12] Kim CW, Kim JI, Park SH, et al. Usefulness of plasma tumor M2-pyruvate kinase in the diagnosis of gastrointestinal cancer[J]. Korean J Gastroenterol,2003,42(5):387-393.

[13] Molodianovitch K, Faraggi D, Reiser B. Comparing the areas under two correlated ROC curves: parametric and non-parametric approaches[J]. Biom J,2006,48(5):745-757.

[14] 卢灿荣,张士武,张勇,等.联合检测癌胚抗原、糖链抗原 19-9 和 C 反应蛋白对结肠癌的诊断价值[J].标记免疫分析与临床,2012,19(1):3-6.

[15] Fung KY, Tabor B, Buckley MJ, et al. Blood-based protein biomarker panel for the detection of colorectal cancer[J]. PLoS One,2015,10(3):e0120425.

(收稿日期:2016-09-30 修回日期:2016-11-28)

(上接第 1037 页)

[2] Ibrahim N, Januzzi JL. The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther,2015,13(9):1017-1030.

[3] Wayne Causey M, Singh N. Clinical implications of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the care of the vascular surgery patient[J]. Semin Vasc Surg,2014,27(3/4):143-147.

[4] Don-Wauchope AC, McKelvie RS. Evidence based application of BNP/NT-proBNP testing in heart failure[J]. Clin Biochem,2015,48(4/5):236-246.

[5] Sun RR, Lu L, Liu M, et al. Biomarkers and heart disease [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(19):2927-2935.

[6] Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review[J]. Heart Fail Rev,2014,19(4):534-540.

[7] Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure[J]. Heart Fail Rev,2014,19(4):471-505.

[8] Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence[J]. Heart Fail Rev,2014,19(4):421-438.

[9] Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, et al. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods [J]. Heart Fail Rev,2014,19(4):413-419.

[10] Savarese G, Musella F, D'Amore C, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis [J]. JACC Heart Fail,2014,2(2):148-158.

(收稿日期:2016-08-04 修回日期:2016-10-04)