文章编号:1000-5404(2008)11-1075-03

论著

PAPP-A、IGF-Ⅰ在非 ST 段抬高的急性冠脉综合征患者中的临床意义

刘红升[1,3],张清华[1],蒋知新[2],彭 凌[2],李安全[2] (解放军 305 医院:[1]心内科;[2]检验科,北京 100017;[3]南方医科大学 2005 级博士队,广州 510515)

摘 要:**目的** 探讨非 ST 段抬高的急性冠脉综合征(Non-ST elevation acute coronary syndromes, NSTEACS)患者血清妊娠相关血浆蛋白 A(pregnancy associated plasma-A, PAPP-A)及胰岛素样生长因子Ⅰ(insulin-like growth factor-1, IGF-Ⅰ)浓度变化的临床意义。**方法** 选择最终以出院诊断为标准 NSTEACS 患者 65 例,冠脉造影证实的稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)患者 28 例,正常对照 30 例。入院后 12 h 内均抽取静脉血 5 ml,测定 IGF-Ⅰ、PAPP-A 及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP),常规测定肌钙蛋白 T(cTnT)、血脂、血糖等,各组间进行比较并进行相关性分析。**结果** NSTEACS 患者的 PAPP-A、IGF-Ⅰ、CRP 明显高于 SAP 组和对照组($P<0.01$),IGF-Ⅰ在 SAP 组明显低于对照组($P<0.01$),而 PAPP-A、CRP 在 SAP 与对照组中无显著差异($P>0.05$)。在 NSTEMI 组中 PAPP-A 与 IGF-Ⅰ呈正相关,PAPP-A、IGF-Ⅰ与 CRP 均呈正相关,而与 cTnT 无明显相关性。**结论** PAPP-A、IGF-Ⅰ对 NSTEACS 具有一定的诊断、预测价值。

关键词:妊娠相关血浆蛋白 A 胰岛素样生长因子Ⅰ 非 ST 段抬高的 ACS
中图法分类号:R442.8;R446.11;R541.4 **文献标识码**:A

Serum levels of PAPP-A, IGF-1 in non-ST elevation acute coronary syndrome: report of 65 cases

LIU Hong-sheng[1,3], ZHANG Qing-hua[1], JIANG Zhi-xin[2], PENG Ling[2], LI An-quan[2] ([1]Department of Cardiology, [2]Department of Laboratory Medicine, No. 305 Hospital of PLA, Beijing 100017; [3]2005 Doctorial Branch, Graduate School, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: **Objective** To explore the concentration of pregnancy associated plasma-A (PAPP-A), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in indicating the instability of atherosclerotic plaques in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes (NSTEACS). **Methods** Totally 65 patients with confirmed NSTEACS were subjected, including 30 non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) and 35 unstable angina (UA) patients. Another 28 stable angina pectoris verified with vascular stenosis by coronary angiography (CAG) and 30 healthy matched individuals served as control. Serum levels of PAPP-A, C-reactive protein (CRP) and cTnT were measured respectively by enzyme linked immunosorbent assays (ELISA), rate nephelometry (RN), and microparticle enzyme immunoassay (MEIA). Correlation analysis was made among different groups. **Results** Serum PAPP-A, IGF-1 and CRP levels in NSTEACS group were significantly increased in comparison to SAP group and control group ($P<0.01$), with IGF-1 level lower in the SAP group than in the control group, but no difference in the other indexes. In NSTEMI patients, PAPP-A and IGF-1 levels had positive correlation, and these 2 indexes were positive correlated with CRP level, but had no relation with cTnT level. **Conclusion** The concentration of PAPP-A and IGF-1 may reveal the instability of coronary atherosclerotic plaque, and they may be used for diagnosing and predicting NSTEACS risks.

Key words: pregnancy associated plasma-A; insulin- like growth factor-1; non-ST elevation acute coronary syndromes

基金项目:全军医药科研"十一五"计划科技攻关项目(06G144)
Supported by the Tackling Program of the "Eleventh Five-year Plan" for Medical Science Development of PLA (06G144)
作者简介:刘红升,女,河北省沧州市人,博士研究生,主治医师,主要从事急性冠脉综合征方面的研究。电话:15801485347;E-mail:liuhs325@163.com
通信作者 张清华,电话:(010)63096032
收稿日期:2007-11-23;**修回日期**:2007-12-28

不稳定心绞痛(unstable angina，UA)、非ST段抬高的心肌梗死(non-ST elevation myocardial infarction，NSTEMI)病理学已证实冠状动脉中存在非闭塞性的白色血栓，在心电图表现为无ST段抬高，因此被称为非ST段抬高急性冠状动脉综合征(non-ST elevation acute coronary syndromes，NSTEACS)[1]。

在临床实际工作中，有心肌缺血症状但ECG正常的患者，约有4%存在UA、1%～6%存在NSTEMI[2]。有证据提示妊娠相关血浆蛋白A(pregnancy associated plasma protein-A，PAPP-A)产生于动脉粥样硬化不稳定斑块里激活的细胞，如血管平滑肌细胞、内皮细胞、炎症细胞等，可能在斑块的不稳定性及其破裂过程中起到了一定的作用，但具体的机制尚不清楚，并提示其外周血中水平升高是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes，ACS)独立的危险因素，据此可以诊断与预测ACS[6]。目前已明确PAPP-A是$IGFBP_4$唯一的蛋白水解酶，可释放出活性胰岛素样生长因子-1(insulin- like growth factor，IGF- 1)，因此进一步研究二者在NSTEACS患者中的浓度变化，对诊断与预测这部分患者具有一定的临床意义。

1 资料与方法

1.1 对象

全部研究对象为2005年10月至2006年10月在我院住院的NSTEACS者65例(均符合1979年WHO NSTEMI和UA诊断标准)，男性42例，女性23例，年龄(64.3±8.1)岁；SAP患者28例，男性18例，女性10例，年龄(63.4±8.6)岁，经冠状动脉造影(CAG)显示左冠脉主干、左前降支(含主要对角支)、回旋支(含主要边缘支)或右冠脉(含后降支或左室后侧支)中至少1支血管狭窄程度≥50%者，同时近1个月内无心绞痛发作；选择正常对照30例，男性20例，女性10例，年龄(61.2±9.3)岁，均为CAG未发现任何可辨认的斑块或狭窄，临床症状不典型，心电图(包括Holter检查等)未见异常者，并排除有肾功能不全、肝功能不全及近3个月内患有炎症的患者。

1.2 方法

NSTEACS组采血时间于发病后12 h内，SAP组及对照组患者均于清晨空腹状态下抽取静脉血5 ml，立即分离血清，-80 ℃保存待测PAPP-A、IGF-Ⅰ和CRP。入院24 h内常规测定cTnT、血脂、血糖。PAPP-A测定采用购自德国DRG公司超敏妊娠相关血浆蛋白A(US -PAPP-A) ELISA试剂盒测定PAPP-A浓度。IGF-Ⅰ测定采用美国DSL Inc提供的试剂盒运用放射免疫分析法测定。CRP浓度用速率散射比浊(Beckman公司)法定量测定，cTnT全部试剂购自美国Roche公司。

判断标准：高脂血症：TC > 5.72 mmol，LDL-C > 3.64 mmol/L，TG > 1.69 mmol/L，只要有一个指标达到上述标准即为高脂血症。高血压病：根据WHO/ISH，1999年标准判定。糖尿病：根据WHO，1999年标准判定。

1.3 统计学处理

计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，计数资料采用百分率表示，应用SPSS 12.0统计软件包在计算机上进行统计分析，组间比较采用单因素方差分析，计数资料的比较采用χ^2检验，各组数据间的相关性采用Pearson相关分析、多元逐步回归法分析。

2 结果

2.1 各组临床基本特征

NSTEMI组高血压患者13例，UA组高血压患者17例，SAP组高血压患者9例，对照组高血压患者7例，各组间SBP和DBP无显著差异($P > 0.05$)。各组间血脂(TG、THDL、LDL)、糖尿病及吸烟无显著差异($P > 0.05$)。见表1。

表1 各组人群基本临床特征

组别	n	糖尿病	高血压	高脂血症	吸烟
NSTEMI组	30	11(0.37)	13(0.43)	22(0.74)	14(0.47)
UA组	35	10(0.29)	17(0.48)	24(0.69)	17(0.48)
SAP组	28	10(0.35)	9(0.30)	19(0.68)	9(0.30)
对照组	30	8(0.27)	7(0.23)	17(0.56)	7(0.23)

2.2 各组PAPP-A、IGF-Ⅰ、CRP、cTnT浓度的变化

NSTEMI组PAPP-A、IGF-Ⅰ、CRP明显高于SAP组和对照组($P < 0.01$)；UA组PAPP-A、IGF-Ⅰ、CRP明显高于SAP组和对照组($P < 0.01$)；SAP组PAPP-A、CRP较对照组无显著性差异($P > 0.05$)，而SAP组IGF-Ⅰ明显低于对照组($P < 0.01$；$P < 0.01$)。NSTEMI组cTnT均显著高于UA组、SAP组和对照组($P < 0.01$；$P < 0.01$；$P < 0.01$)。UA组、SAP组和对照组间cTnT无显著性差异。见表2。

2.3 NSTEMI组中PAPP-A、IGF-Ⅰ、IGF-Ⅱ及CRP之间的关系

PAPP-A与CRP呈正相关($r = 0.485$，$P < 0.01$)，IGF-Ⅰ与CRP呈正相关($r = 0.508$，$P < 0.01$) PAPP-A与IGF-Ⅰ呈正相关($r = 0.503$，$P < 0.01$)；PAPP-A、IGF-Ⅰ及CRP与cTnT之间均无相关性。

表2 各组间PAPP-A、IGF-Ⅰ、CRP、cTnT浓度($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PAPP-A(mIU/L)	IGF-Ⅰ(μg/L)	CRP(mg/L)	cTnT(μg/L)
NSTEMI组	30	33.61±5.93[a]	57.36±5.40[a]	24.92±6.10[a]	20.34±9.28[ab]
UA组	35	18.45±8.71[a]	47.76±1.72[a]	23.59±6.19[a]	0.34±0.52
SAP组	28	8.16±1.72	23.77±6.72	6.62±3.29	0.06±0.05
对照组	30	7.58±1.34	31.37±7.85	6.84±4.04	0.03±0.082

a：$P < 0.01$，与SAP组及对照组比较；b：$P < 0.01$，与UA组比较

3 讨论

ACS的提出是由于UA、NSTEMI和STEMI有着共同的病理生理学基础[1]。冠脉病变的严重程度，主要取决于斑块的易损性，而与斑块的大小无直接的关系[3]。发生NSTEACS时，2/3的NSTEACS患者肌钙

蛋白正常，并且这部分患者中大约有一半左右在心电图上无确定异常表现[4]，但 CAPTURE 临床试验发现肌钙蛋白阴性的 ACS 患者 6 个月内死亡或非致死性 MI 发生达到 8.4%[5]，因此对这部分患者如何进行危险评估和确定临床治疗策略仍是临床工作者的巨大挑战。基此我们特选取了以出院诊断 NSTEACS 为标准的患者，作回顾性研究。

本实验证实 NSTEMI 时 PAPP-A 浓度呈显著性增高，而在 SAP 组与对照组中无明显变化，增高的 PAPP-A 浓度与 cTnT 浓度增加无相关性。考虑 NSTEMI 患者血管动脉粥样斑块局部存在较重炎症反应，虽然未能引发红色血栓，但动脉粥样硬化斑块呈现易损斑块特征，激活的斑块细胞可分泌较多 PAPP-A[6]，降解细胞外基质促进富含脂质的粥样斑块变得更加脆弱，甚至破裂，可导致白色血栓，但由于此时未能完全阻塞血管，故无心肌坏死或仅存在少量心肌细胞坏死，所以与 cTnT 浓度增加无明显相关性。我们的另一组资料显示，UA 患者血中 PAPP-A 明显也高于 SAP 患者及正常对照者，因为 UA 患者与 NSTEMI 患者具有相同的病理学基础，因此在 UA 患者外周血中 PAPP-A 含量增多。同时实验结果显示 UA 患者血中 cTnT 水平与 SAP 患者及正常对照者无明显差异，表明 PAPP-A 不是因为心肌坏死刺激炎症细胞因子而产生的急性期反应物，而是在心肌尚未坏死前冠状动脉病变斑块不稳定性增加时升高，同样说明 PAPP-A 可以反映冠状动脉粥样硬化斑块的不稳定性[7]。以上实验结果对无 ST 段抬高并且肌钙蛋白正常 UA 患者的识别及临危险分层具有重要临床意义，因为目前临床常用于 UA 危险分层的生化标记物主要是肌钙蛋白，Hamm 等[8]研究发现，UA 患者中 cTnI 阳性率仅为 22%，cTnT 阳性率仅为 36%，这严重影响了肌钙蛋白对 UA 整个患患者群预后的预测价值。PAPP-A 是 IGF-Ⅰ的特异性激活剂，IGF-1 在 AS 过种中涉及到平滑肌细胞增殖迁移、脂质沉积、炎症反应、血管再生及细胞外基质重组等过程，从而影响斑块的不稳定性。本实验结果显示在 SAP 组中 IGF-Ⅰ浓度较对照组明显降低，提示体内有 AS 的发生，有助粥样斑块的形成，这与国外文献[9]报道相一致。在 NSTEACS 时血中 IGF-Ⅰ较 SAP 组及对照组明显增加，可能由于局部动脉壁发生炎症关系，斑块中 PAPP-A 裂解 IGFBP-4 增强，从而使活性 IGF-I 增多 ;同时机体代偿机制促使血管粥样不稳定斑块细胞自分泌及内分泌系统增强，最终导致血中 IGF-Ⅰ明显增加[10]。在 NSTEMI 患者中，我们发现 PAPP-A 的升高与 IGF-I 明显正相关，证实 PAPP-A 的作用，可能有部分是依赖于 IGF-Ⅰ的作用，从而导致 ACS 的发生，本结果与国外的研究结果一致[11]。但是目前关于 PAPP-A 在 ACS 发病中的具体机制尚不清楚，需要做更进一步的研究。

参考文献：

[1] 邵　耕. 现代冠心病[M]. 第 2 版. 北京：北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，2006：331.

[2] 柯云南. ACS 诊断和治疗进展[J]. 中华老年心血管临床杂志，2006，8(1)：2－4.

[3] Bayes-Genis A，Conover C A，Overgaard M T，*et al*. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med，2001，345(14)：1022－1029.

[4] Cannon C P，McCabe C H，Stone P H，*et al*. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction：results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia[J]. J Am Coll Cardiol，1997，30(1)：133－140.

[5] Trifonov I R，Katrukha A G，Iavelov I S，*et al*. Diagnostic value of heart fatty-acid binding protein in early hospitalized patients with non ST elevation acute coronary syndrome[J]. Kardiologiia，2003，43(5)：4－8.

[6] Buffon A，Biasucci L M，Liuzzo G，*et al*. Widespread coronary inflammation in unstable angina[J]. N Engl J Med，2002，347(1)：5－12.

[7] Beaudeux J L，Burc L，Imbert-Bismut F，*et al*. Serum plasma pregnancy- associated protein A：a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2003，23(1)：e7－e10.

[8] Hamm C W，Goldmann B U，Heeschen C，*et al*. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I[J]. N Engl J Med，1997，337(23)：1648－1653.

[9] Duan C，Bauchat J R，Hsieh T. Phosphatidylinositol 3-kinase is required for insulin-like growth factor-I-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration[J]. Circ Res，2000，86(1)：15－23.

[10] Che W，Lerner-Marmarosh N，Huang Q，*et al*. Insulin-like growth factor-1 enhances inflammatory responses in endothelial cells：role of Gab1 and MEKK3 in TNF-alpha-induced c-Jun and NF-kappaB activation and adhesion molecule expression[J]. Circ Res，2002，90(11)：1222－1230.

[11] Chae H J，Kin H R，Bae J，*et al*. Signal transduction of the protective effect of insulin like growth factor-1 on adriamycin-induced apoptosis in cardiac muscle cells[J]. Arch Pharm Res，2004，27(3)：324－333.

（编辑　汪勤俭）