doi:10.11659/jjssx.12E022124

·临床研究·

血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1与PCI后心肌损伤的关系分析

徐 艺,王均生,考国营,李 均 (重庆市急救医疗中心/重庆市第四人民医院心血管内科,重庆 400014)

[摘 要] **目的** 分析冠心病相关血清指标心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、生长分化因子15(GDF-15)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)与经皮冠状动脉介入术(PCI)后心肌损伤的关系。**方法** 回顾性选取2020年3月至2022年3月在本院接受PCI治疗的200例冠心病患者为研究对象,根据术后3个月是否出现心肌损伤,将其分为心肌损伤组(n=42)和心肌未损伤组(n=158)。比较2组各项临床资料及血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1等实验室指标水平,并采用受试者工作特征(*ROC*)曲线分析以上指标与冠心病患者PCI后心肌损伤的关系。**结果** 心肌损伤组患者从发病到治疗时间明显长于心肌未损伤组,血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1水平均高于心肌未损伤组(P<0.05)。建立相关性模型,结果显示,PCI后心肌受损与从发病到治疗时间相关性较弱(r=0.168,P<0.05),与血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1均存在中等程度相关(r=0.424、0.403、0.442,P<0.05)。*ROC*曲线模型显示,血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1均对PCI后心肌损伤具有一般诊断效能,三项联合检测具有较高准确性,其诊断*AUC*、约登指数、灵敏度、特异性分别为0.912、0.585、95.24%、63.29%。**结论** 血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1与冠心病患者PCI后心肌损伤的发生密切相关,三项血液指标联合检测对心肌损伤具有较高诊断和预测价值。

[关键词] 心型脂肪酸结合蛋白;生长分化因子15;可溶性细胞间黏附分子-1;心肌损伤
[中图分类号] R446.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-12-23

Relationship between serum H-FABP, GDF-15, sICAM-1 and myocardial injury after percutaneous coronary intervention

XU Yi, WANG Jun-sheng, KAO Guo-ying, LI Jun (Department of Cardiovascular Medicine, Chongqing Emergency Medical Center /Chongqing Fourth People's Hospital, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between the serum indexes related to coronary heart disease of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP), growth differentiation factor 15 (GDF-15), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and myocardial injury after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 200 patients with coronary heart disease who received PCI in our hospital from March 2020 to March 2022 were retrospectively selected as the study subjects. According to whether myocardial injury occurred 3 months after operation, they were divided into the myocardial injury group (n=42) and the myocardial uninjuried group (n=158). The clinical data and the serum levels of H-FABP, GDF-15 and sICAM-1 were compared between the two groups, and the relationship between the above indexes and myocardial injury after PCI was analyzed by *receiver operating characteristic* (*ROC*) curve. **Results** The time from onset to treatment in the myocardial injury group was significantly longer than that in the myocardial uninjuried group, and the serum levels of H-FABP, GDF-15 and sICAM-1 were higher than those in the myocardial uninjuried group (P<0.05). The correlation model was established and the results showed that the myocardial injury after PCI was weakly correlated with the time from onset to treatment (r=0.168, P<0.05), and moderately correlated with serum H-FABP, GDF-15 and sICAM-1 (r=0.424, 0.403, 0.442, P<0.05). *ROC* curve model showed that the serum H-FABP, GDF-15 and sICAM-1 all had general diagnostic efficacy for myocardial injury after PCI, and the three combined tests had higher accuracy, with diagnostic *AUC*, Youden index, sensitivity and specificity of 0.912, 0.585, 95.24% and 63.29%, respectively. **Conclusion** Serum H-FABP, GDF-15 and sICAM-1 are closely related to the myocardial injury of patients with coronary heart disease after PCI. The combined detection of these three blood indexes has high diagnostic and predictive value for myocardial injury.

Keywords: heart-type fatty acid-binding protein; growth differentiation factor 15; soluble intercellular adhesion molecule-1; myocardial injury

冠心病患者的冠脉因狭窄甚至闭塞而导致心肌细胞大量缺血、缺氧,临床上可采取经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)治疗[1]。但冠心病危险因素较多,且PCI术中反复球囊扩张可对动脉和内皮功能造成损伤,术后易发生心肌损伤等并发症。从冠心病发病和手术创伤来看,涉及心肌细胞受损和炎症状态[2-3]。从心肌受损角度看,在冠脉和心

[基金项目] 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX1061);重庆市体育局科研项目(C202201)

[通信作者] 李 均,E-mail:45123726@qq.com

肌局部炎症因子大量生成后,白细胞、血管内皮细胞或其他细胞表面的黏附分子脱落进入血液,导致血液中可溶性黏附因子水平升高。此外,心型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid-binding protein,H-FABP)是心脏组织中的新型小胞质蛋白,在心肌损伤后大量进入血液并在6~8 h达到峰值。与此同时,细胞受损后会刺激补偿机制,生长分化因子15(growth differentiation factor 15,GDF-15)在心脏组织中大量表达。因此,检测以上指标可以初步分析患者的心肌细胞损伤程度。为了进一步分析冠心病患者PCI后的心肌损伤机制,本研究纳入经PCI治疗的冠心病患者,分析血清H-FABP、GDF-15、可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1,sICAM-1)与心肌损伤的关系,为临床预防和尽早干预冠心病术后心肌损伤提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性选取2020年3月至2022年3月在本院接受PCI治疗的冠心病患者为研究对象,本研究采用nQuery Advisor+nTerim样本量估算软件计算,取α=0.05,β=0.1,采用双侧检验。最终纳入研究的样本量为200例。根据术后3个月是否出现心肌损伤将患者分为心肌损伤组(n=42)和心肌未损伤组(n=158)。本研究符合《赫尔辛基宣言》,获得医院医学伦理会批准[2023年伦审第(12)号]。

纳入标准:①符合美国心脏病学会及美国心脏病协会对冠心病的相关标准[4];②PCI符合《2016中国经皮冠状动脉介入治疗指南解读》[5]相关标准;③术前心肌功能各项实验室指标正常;④临床资料完整。

排除标准:①有PCI治疗史;②急性心肌梗死;③患有较严重的心、脑、肝、肾等脏器功能障碍或影响预后的慢性疾病;④合并其他恶性肿瘤或重大疾病,影响本研究所检测指标水平;⑤PCI术中或术后发生严重并发症,导致患者在术后3个月内死亡。

1.2 方法

收集并比较2组患者各项临床资料,包括性别、年龄、BMI、基础合并症、吸烟、饮酒、从发病到治疗时间及PCI手术相关指标等。采集患者清晨空腹肘静脉血5 mL,检测心肌损伤血清肌钙蛋白I(cardiac troponin I,cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzymes,CKMB)水平。当cTnI>3 mg/L,CKMB>25 U/L,则定义为心肌受损。采用ELISA法检测血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1水平[6-8]。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS 16.0统计学软件分析,计数数据采用率(%)表示,行χ^2检验;计量数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行t检验。采用*Pearson*分析血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1水平与心肌损伤的相关性,相关系数r<0.4为弱相关,0.4≤r<0.6为中等程度相关,r≥0.6为强相关;采用受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)曲线评估血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1单独及联合检测对冠心病患者PCI后心肌损伤的诊断价值,曲线下面积(*area under the curve*,*AUC*)为0.5~<0.7为较低准确性,*AUC*为0.7~0.9为一般准确性,*AUC*>0.9为具有较高准确性;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料及实验室指标

2组患者的性别、年龄、BMI、冠心病病程、吸烟、饮酒、冠脉病变类型、合并症(高血压、糖尿病、高血脂)、PCI支架植入数等比较,差异无统计学意义(P>0.05);心肌损伤组患者从发病到治疗时间明显长于心肌未损伤组(P<0.05),血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1水平均高于心肌未损伤组(P<0.05),见表1。

表1 2组患者临床资料及实验室指标比较

项目		心肌损伤组(n=42)	心肌未损伤组(n=158)	$Z/t/\chi^2$	P
性别[例(%)]	男	26(61.90)	90(56.96)	0.333	0.564
	女	16(38.10)	68(43.04)		
年龄(岁)		58.14±3.51	57.73±3.66	0.659	0.511
BMI(kg/m^2)		21.65±2.20	21.87±2.30	0.556	0.580
冠心病病程(年)		6.88±1.50	7.11±1.40	0.944	0.346
从发病到治疗时间(h)		9.41±2.97	8.40±2.14	2.397	0.017
饮酒[例(%)]		18(42.86)	46(29.11)	2.88	0.090
吸烟[例(%)]		14(33.33)	38(24.05)	1.486	0.223
冠脉病变类型[例(%)]	B2型	22(52.38)	72(45.57)	0.618	0.432
	C型	20(47.62)	86(54.43)		
高血压[例(%)]		19(45.24)	63(39.87)	0.395	0.530
糖尿病[例(%)]		21(50.00)	72(45.57)	0.262	0.609
高血脂[例(%)]		10(23.81)	27(17.09)	0.994	0.319
PCI支架植入数[例(%)]	0个	22(52.38)	90(56.96)	−0.586	0.558
	1~2个	18(42.86)	63(39.87)		
	≥3个	2(4.76)	5(3.16)		
H-FABP(μg/L)		7.29±2.04	4.24±1.72	26.662	<0.001
GDF-15(g/L)		2.11±0.56	1.55±0.51	9.622	<0.001
sICAM-1(ng/mL)		202.14±55.28	150.61±50.05	8.832	<0.001

2.2 血清指标与PCI后心肌损伤相关性分析

建立相关性模型,纳入组间比较差异具有统计学意义的指标,结果显示,PCI后心肌受损与从发病到治疗时间相关性较弱,与血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1均存在中等程度相关,见表2。

2.3 诊断分析

将血清指标H-FABP、GDF-15、sICAM-1纳入*ROC*模型,结果显示,血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1均对PCI后心肌损伤具有一般诊断效能,三项联合检测具有较高准确性(P<0.05),见表3、图1。

表2 从发病到治疗时间及血清指标与PCI后心肌损伤的相关性分析

参数	从发病到治疗时间	H-FABP	GDF-15	sICAM-1
r	0.168	0.424	0.403	0.442
P	0.017	<0.001	<0.001	<0.001

表3 血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1对PCI后心肌损伤的诊断效能分析

变量	*AUC*	*S. E.*	*P*	约登指数	临界值	灵敏度(%)	特异性(%)	95% *CI*	
								下限	上限
H-FABP	0.781	0.041	<0.001	0.468	4.955	80.95	62.82	0.701	0.861
GDF-15	0.764	0.039	<0.001	0.422	1.505	92.86	49.37	0.688	0.840
sICAM-1	0.794	0.039	<0.001	0.440	161.905	83.33	60.76	0.717	0.871
三项联合检测	0.912	0.024	<0.001	0.585		95.24	63.29	0.866	0.958

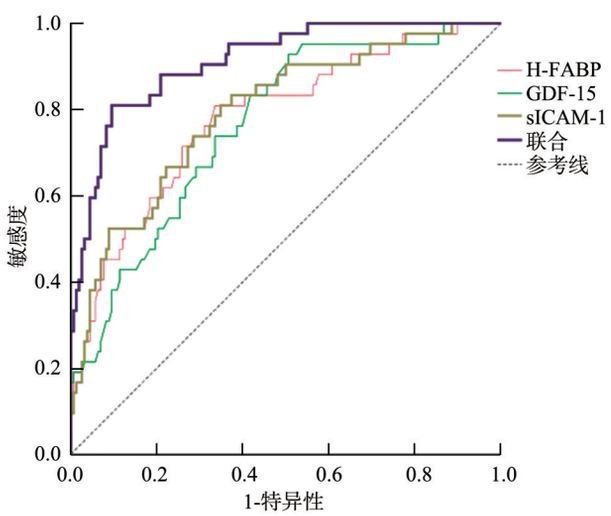


图1 血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1对PCI后心肌损伤的诊断*ROC*曲线

3 讨论

冠状动脉主要负责向心脏提供血液,当动脉因粥样硬化或其他因素导致管腔狭窄甚至闭塞,则会导致心肌缺血、缺氧或坏死,进而引起冠心病[9]。冠心病多发生于40岁以上人群,目前可采取PCI置入支架扩张血管恢复血供进行治疗[10-11]。但PCI具有一定创伤性,穿刺相关并发症如出血、血肿、动脉瘤和心肌内皮功能损伤等发生率较高。因此,冠心病患者PCI后需要定期复查,观测患者各项生命体征和血液指标变化,及早发现心肌损伤并加以干预。

在本研究中,术后3个月的心肌受损发生率达21%(42/200),其中心肌损伤组和心肌未损伤组患者的性别、年龄、BMI、冠心病病程、吸烟、饮酒、冠脉病变类型、合并症(高血压、糖尿病、高血脂)、PCI支架植入数等资料无明显差异,但2组患者从发病到治疗时间存在明显差异。究其原因,冠心病发作后,动脉痉挛加剧,血管内缺血、缺氧状态加重,在未及时治疗的情况下会进一步加重心肌功能受损状态。而采取PCI治疗不仅会损伤冠脉血管内皮功能,还会进一步破坏粥样动脉斑块,使之脱落阻塞血管,形成微血栓。因此,临床上需要提醒冠心病患者时刻监测自身病情变化,在初期出现胸闷、胸痛等症状时及早到院检查治疗。

本研究从冠心病发生机制的角度进一步分析术后心肌损伤事件。董静[12]在研究中发现,血清H-FABP与心力衰竭患者的左心功能密切相关;H-FABP是在心脏组织中高表达的新型小胞质蛋白,在心脏外组织表达水平较低[13]。但在本研究中,心肌损伤组患者血清H-FABP水平明显升高。这表明,心肌细胞因缺血导致大量损伤,H-FABP从心肌细胞中流出并进入血液循环,进一步反映了心肌细胞受损的状态。从心脏功能来看,心肌细胞受损和心脏形态变化有关。GDF-15是一种内分泌素,属TGF-β超家族成员,可通过与GFRAL受体结合诱导血管内皮细胞凋亡和新生,参与动脉粥样硬化、炎症、癌细胞增殖等多种疾病的发病机制[14]。代江娜等[15]的研究发现,冠心病患者的心脏外膜脂肪厚度、心脏外膜脂肪CT值较健康对照组明显升高,而血清GDF-15又与心脏外膜脂肪厚度、心脏外膜脂肪CT值呈正相关。本研究中,心肌损伤组患者的血清GDF-15水平明显高于心肌未损伤组,表明GDF-15通过特异性结合机制诱导心肌细胞的异常凋亡,从而进一步损伤心肌功能。从冠心病发病和手术创伤导致局部炎症来看,心肌局部炎症因子大量生成,免疫球蛋白水平升高,导致白细胞、血管内皮细胞或其他细胞表面的黏附分子脱落进入血液,从而使血液中可溶性黏附因子水平升高[16]。本研究中,心肌损

伤患者的血清sICAM-1水平明显升高,表明血管内皮细胞大量受损,心肌处于缺血、血氧状态[17]。

为了进一步明确以上各角度对心肌功能的影响,本研究综合分析血清指标与PCI后心肌损伤的关系,结果发现,PCI后心肌受损与血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1均存在中等程度相关,*ROC*模型中血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1的诊断效能一般,三者联合检测的诊断效能显著高于单独检测。这表明,早期检测血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1指标并分析其临界值,可以在一定程度上预测并及时治疗冠心病患者PCI后心肌损伤。但本研究未对冠脉病变支数进行分析,下一步研究将重新整理数据,对冠脉单支病变和多支病变患者的心肌损伤影响因素进行分析,以便于临床制定更加科学、有效的干预方案,提高患者预后质量。

综上所述,血清H-FABP、GDF-15、sICAM-1与冠心病患者PCI后心肌损伤的发生密切相关,三项血液指标联合检测对心肌损伤具有较高的诊断和预测价值。

[参考文献]

[1] Wang H, Gong H, Liu Y, et al. Relationship between lncRNA-Ang362 and prognosis of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention[J]. Biosci Rep, 2020, 40(7): BSR20201524. doi:10.1042/BSR20201524.

[2] Shi Y, Zhang S, Xue Y, et al. IL-35 polymorphisms and cognitive decline did not show any association in patients with coronary heart disease over a 2-year period: a retrospective observational study (STROBE compliant)[J]. Medicine, 2020, 99(31): e21390. doi: 10.1097/MD.0000000000021390.

[3] 刘玉文,钱 进,王 能,等. 经远端桡动脉行冠状动脉介入治疗的可行性及安全性研究[J]. 微循环学杂志, 2020, 30(2):39-43. doi:10.3969/j.issn.1005-1740.2020.02.009.

[4] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult—Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Updat[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(6): 1116-1143. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.023.

[5] 韩雅玲. 2016中国经皮冠状动脉介入治疗指南解读[J]. 临床军医杂志, 2016, 44(5):441-443. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2009.01.003.

[6] Tsai HY, Wu YW, Tseng WK, et al. Circulating fatty-acid binding-protein 4 levels predict CV events in patients after coronary interventions[J]. J Formos Med Assoc, 2020, 120(1 Pt 3): 728-736. doi: 10.1016/j.jfma.2020.08.007.

[7] Andersson J, Fall T, Delicano R, et al. GDF-15 is associated with sudden cardiac death due to incident myocardial infarction[J]. Resuscitation, 2020, 152: 165-169. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.05.001.

[8] 辛艳峰, 吴振华, 郭莉清,等. 稳定型冠心病患者vWF,ET-1,sICAM-1水平对急性心肌梗死发病风险的联合预测价值[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(2): 74-78. doi: 10.3969/j.issn.2095-140X.2022.02.017.

[9] 李安琪,刘江华. 糖尿病大血管病变的诊断及早期治疗进展[J]. 江苏大学学报(医学版),2021,31(4): 363-368. doi:10.13312/j.issn.1671-7783.y210024.

[10] Xie Q, Huang J, Zhu K, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus: cumulative meta-analysis[J]. Clin Cardiol, 2021, 44(7):899-906. doi:10.1002/clc.23613.

[11] Safyanova OE, Repin AN. Aggressive therapy to prevent contrast-induced kidney damage during percutaneous coronary interventions[J]. Eur Heart J, 2020, 41(2). doi:10.1093/ehjci/ehaa946.1479.

[12] 董 静. 三维超声心动图评价冠心病心力衰竭病人左心功能及其与血清NT-proBNP,H-FABP水平的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(22):3837-3840. doi:10.12102/j.issn.1672-1349.2020.22.028.

[13] 高 洁, 易 蔚, 吕珊珊,等. 血清心型脂肪酸结合蛋白,游离脂肪酸对老年冠心病患者经皮冠状动脉介入术后心肌损伤的诊断价值[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(21):28-32. doi:10.7619/jcmp.20212194.

[14] Paepe BD, Verhamme F, Bleecker J. The myokine GDF-15 is a potential biomarker for myositis and associates with the protein aggregates of sporadic inclusion body myositis[J]. Cytokine, 2020, 127: 154966. doi:10.1016/j.cyto.2019.154966.

[15] 代江娜, 赵晓静, 刘霄岩,等. 老年冠心病患者GDF-15,hs-CRP的表达及与心脏外膜脂肪厚度的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(1): 67-70. doi: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2022.01.015.

[16] Shrestha P, Davis DA, Jaeger HK, et al. Pomalidomide restores immune recognition of primary effusion lymphoma through upregulation of ICAM-1 and B7-2[J]. PLoS Pathog, 2021, 17(1): e1009091. doi:10.1371/journal.ppat.1009091.

[17] Mason RP, Dawoud H, Sherratt S, et al. 959: eicosapentaenoic acid inhibits ICAM-1 expression in pulmonary endothelial cells with inflammation[J]. Crit Care Med, 2021, 49(1):477. doi:10.1097/01.ccm.0000729724.73455.27.

(编辑:杨 颖)