DOI:10.16016/j.2097-0927.202411058

血浆胰岛素样因子6水平与急性主动脉综合征发生风险及不良预后的相关性

董 旺[1,2],王 颖[1],张铭乐[1],高智春[1],尹 纯[1],晋 军[1] [1]陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院心血管内科,重庆;[2]中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院肾脏病科,云南昆明

[**摘要**] **目的** 分析血浆胰岛素样因子6(insulin-like factor 6,INSL6)水平对急性主动脉综合征(acute aortic syndromes,AAS)发生风险及不良预后预测的临床价值。**方法** 纳入2021年4月至2023年6月在陆军军医大学第二附属医院心血管内科收治的194例AAS患者,以及按性别、年龄及体质指数匹配的2021年12月至2024年1月从健康体检中心招募的194例非主动脉疾病对照受试者,收集人口统计学特征以及部分检验结果等临床资料进行病例对照研究。采用酶联免疫吸附测定法检测血浆INSL6水平;通过比较2组间的临床基线资料,采用Spearman相关分析评估血浆INSL6与其他变量间的相关关系、受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)评估血浆INSL6水平对AAS发生的诊断效能、多因素条件Logistic回归模型评估血浆INSL6与AAS发病之间的关联;采用Kaplan-Meier生存曲线和多因素Cox比例风险回归模型分析急性期血浆INSL6水平与AAS不良预后的关联。**结果** 纳入的AAS患者急性期血浆INSL6水平显著高于对照受试者[704.40(481.32~1 152.62) *vs* 141.24(107.60~163.72) pg/mL,$P<0.001$],但血浆INSL6水平在AAS各疾病亚型(主动脉夹层、主动脉壁间血肿、穿透性主动脉溃疡)之间差异无统计学意义。对AAS组患者进行Spearman相关性分析,发现其血浆INSL6水平与血小板数量($r=0.325$,$P<0.001$)、血红蛋白浓度($r=0.186$,$P=0.009$)呈正相关,与IL-6($r=-0.182$,$P=0.011$)、INF-γ($r=-0.283$,$P<0.001$)、D-二聚体($r=-0.195$,$P=0.006$)的水平呈负相关。多因素条件Logistic回归分析结果显示,血浆INSL6水平与AAS发生独立相关(*OR*=28.634,95%*CI*:7.267~112.820,$P<0.001$);ROC曲线进一步证实,血浆INSL6水平预测AAS的最佳截断值为259.425 pg/mL,在此阈值下其预测的灵敏度为95.9%,特异度为98.5%。Kaplan-Meier曲线显示,低血浆INSL6水平的AAS患者其累计生存率($P=0.020$)和无事件生存率($P=0.004$)均显著低于高血浆INSL6水平的AAS患者。在多因素Cox回归分析中,校正性别、年龄、收缩压、ST分型和手术治疗后,急性期血浆INSL6水平与AAS患者在随访期间的全因死亡(*HR*:0.999,95%*CI*:0.999~1.000,$P=0.023$)、AAS相关死亡(*HR*:0.999,95%*CI*:0.998~1.000,$P=0.012$)和复合终点事件(*HR*:0.999,95%*CI*:0.999~1.000,$P=0.026$)的发生风险均独立相关。**结论** 血浆INSL6水平与AAS的发生及不良预后密切相关,有望成为诊断AAS并判断其预后的有效生物标志物。

[**关键词**] 急性主动脉综合征;血浆胰岛素样因子6;炎症;生物标志物
[**中图法分类号**] R181.32;R446.112;R543.1 [**文献标志码**] A

Correlation of plasma insulin-like factor 6 level with risk of acute aortic syndrome and adverse prognosis

DONG Wang[1,2], WANG Ying[1], ZHANG Mingle[1], GAO Zhichun[1], YIN Chun[1], JIN Jun[1] [1]Department of Cardiovascular Diseases, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing; [2]Department of Nephrology, No. 920 Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Kunming, Yunnan, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the clinical value of plasma insulin-like factor 6 (INSL6) in

[**基金项目**] 重庆市医学青年拔尖人才项目;重庆市临床重点专科建设精品项目
[**通信作者**] 晋 军,Email:jjxqyy@163.com

2097-0927/Copyright © 2025, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)
引用格式:董旺,王颖,张铭乐,等. 血浆胰岛素样因子6水平与急性主动脉综合征发生风险及不良预后的相关性[J]. 陆军军医大学学报,2025,47(05):462-471. DOI:10.16016/j.2097-0927.202411058.

Citation:DONG W,WANG Y,ZHANG M L,*et al*. Correlation of plasma insulin-like factor 6 level with risk of acute aortic syndrome and adverse prognosis [J]. J Army Med Univ,2025,47(05):462-471. DOI:10.16016/j.2097-0927.202411058.

predicting the risk of acute aortic syndromes (AAS) and adverse outcomes. **Methods** A retrospective case-control trial was conducted on 194 AAS patients admitted to Department of Cardiovascular Diseases of Second Affiliated Hospital of Army Medical University between April 2021 and June 2023. Another 194 sex-, age- and BMI-matched individuals without aortic diseases were recruited from the health examination center between December 2021 and January 2024. Their plasma INSL6 level was measured with ELISA, and the general clinical data and results of some laboratory tests were collected and compared between the 2 groups. Spearman correlation analysis was used to assess the relationship between plasma INSL6 and other variables, receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the diagnostic efficacy of INSL6 for AAS occurrence, multivariate conditional logistic regression model was utilized to analyze the association between plasma INSL6 and AAS onset, and Kaplan-Meier survival curve and multivariate Cox proportional hazards regression model was applied to analyze the relationship between acute-phase plasma INSL6 level and adverse prognosis in AAS patients. **Results** The plasma INSL6 level was significantly higher in AAS patients at acute phase than the control individuals [704.40 (481.32~1 152.62) *vs* 141.24 (107.60~163.72) pg/mL, $P<0.001$], but no statistical difference was observed in the level among the patients with different AAS subtypes (aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating aortic ulcer). Spearman correlation analysis showed that the plasma INSL6 level was positively correlated with platelet count ($r=0.325$, $P<0.001$) and hemoglobin concentration ($r=0.186$, $P=0.009$), and negatively with IL-6 ($r=-0.182$, $P=0.011$), INF-γ ($r=-0.283$, $P<0.001$), and D-dimer levels ($r=-0.195$, $P=0.006$). Multivariate conditional logistic regression analysis revealed that plasma INSL6 level was independently associated with the occurrence of AAS (*OR*=28.634, 95%*CI*: 7.267~112.820, $P<0.001$). ROC curve analysis further confirmed that the optimal cutoff value of plasma INSL6 in predicting AAS was 259.425 pg/mL, with a sensitivity of 95.9% and a specificity of 98.5% at this threshold. Kaplan-Meier curve analysis demonstrated that AAS patients with low INSL6 level had significantly lower cumulative survival rates ($P=0.020$) and event-free survival rates ($P=0.004$) than those with high INSL6 level ($P<0.05$). Multivariate COX regression analysis revealed that, after adjusting for sex, age, systolic blood pressure, ST classification, and surgical treatment, acute-phase INSL6 level was independently associated with all-cause mortality (*HR*: 0.999, 95%*CI*: 0.999~1.000, $P=0.023$), AAS-related mortality (*HR*: 0.999, 95%*CI*: 0.998~1.000, $P=0.012$), and composite endpoint events (*HR*: 0.999, 95%*CI*: 0.999~1.000, $P=0.026$) in AAS patients during follow-up. **Conclusion** Plasma INSL6 level is closely associated with the occurrence and adverse prognosis of AAS, and the indicator is expected to be an effective biomarker for diagnosing AAS and predicting its prognosis.

[**Key words**] acute aortic syndrome; insulin-like factor 6; inflammation; biomarker

Supported by the Top Young Medical Talent Project of Chongqing and the Construction Boutique Project for Clinical Key Specialties of Chongqing.
Corresponding author: JIN Jun, E-mail: jjxqyy@163.com

急性主动脉综合征(acute aortic syndromes,AAS)是一种发病急、病死率高、预后差的心血管疾病,包括主动脉夹层(aortic dissection,AD)、主动脉壁间血肿(intramural hematoma,IMH)和穿透性主动脉溃疡(penetrating aortic ulcer,PAU)等亚型[1]。如果患者早期未得到及时救治,其病死率每小时增加1%~2%[2]。血液标志物是快速诊断心血管疾病的有效指标,但目前AAS的诊断面临临床表现非特异和仍缺乏高特异性血液标志物等挑战[3],且现有的标志物除了指南明确推荐的D-二聚体外,其余标志物由于其灵敏度及特异度低、检测时间窗窄等原因,都未被指南推荐[4]。D-二聚体在预测AAS时存在时间依赖性,且容易与其他D-二聚体升高的疾病如急性心肌梗死等相混淆。因此,探索能在早期有效诊断AAS和预测其预后的新型血液标志物,对改善AAS患者预后具有重要意义。

慢性全身性炎症正在成为心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)的危险因素[5]。近年来,越来越多的人开始意识到运动对心血管系统的积极影响。最近的研究表明,肌肉组织在运动刺激下会产生肌因子,这使得肌肉与其他器官能够产生更加密切的相互联系[6]。越来越多的研究表明,肌因子在抵抗全身低度炎症反应、改善胰岛素抵抗、减轻高脂血症,减缓心

血管疾病、2型糖尿病和癌症相关的疾病进程方面发挥了重要作用[7]。正是基于肌因子在心血管疾病中潜在的保护作用,本研究将诊断AAS和预测其预后的新型血液标志物的探索瞄准肌因子成员。

有研究发现,血浆胰岛素样因子6(insulin-like factor 6,INSL6)是一种新型的由损伤诱导的肌因子,可作为肌原性再生因子发挥作用[8]。INSL6属于人类松弛素肽家族,近年来研究发现其可能参与调控炎症、心肌纤维化等病理生理过程[9-10]。此外,大量研究表明,主动脉损伤导致的炎症反应参与了AAS主动脉损伤及重塑过程[11-16],而INSL6抗炎及修复的作用可能在这一过程中发挥重要作用。但截至目前,INSL6是否与AAS的发生发展及其预后相关尚缺乏研究报道。

本研究旨在对真实世界的AAS患者及非主动脉疾病对照受试者进行分析,探讨血浆INSL6水平与AAS发病的关联,进而在AAS人群中进一步探讨血浆INSL6水平与AAS预后的关联,明确血浆INSL6是否可能成为AAS预后预测的新型标志物,为AAS的防治提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为病例对照研究,收集2021年4月至2023年6月在陆军军医大学第二附属医院心血管内科收治的194例AAS患者及2021年12月至2024年1月从健康体检中心招募的194例非主动脉疾病对照受试者。AAS组纳入标准:①年龄≥18岁;②既往无主动脉疾病相关病史;③均经过计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography,CTA)明确诊断,且符合2022年美国心脏病学学院(American College of Cardiology,ACC)/美国心脏协会(American Heart Association,AHA)主动脉疾病诊断标准,其中AD被定义为由于各种原因导致主动脉内膜和中膜撕裂,血液通过破口进入中膜,使主动脉被分隔成真假腔的疾病;IMH被定义为主动脉壁中层出血,可能伴有或不伴有内膜破裂的疾病;PAU被定义为由于主动脉粥样硬化斑块溃疡,导致主动脉壁中层形成血肿的疾病[17]。AAS组排除标准:①合并感染性主动脉疾病;②恶性肿瘤患者;③妊娠期患者。对照组纳入标准:①年龄≥18岁;②既往无主动脉疾病相关病史。对照组排除标准:①恶性肿瘤患者;②妊娠期及感染人群。

样本量估算:目前尚缺乏人群中血浆INSL6水平的研究报道。INSL6隶属松弛素家族,在结构上具有松弛素家族共同结构特征性A链、B链与C肽,并在抗炎、保护心功能等方面与松弛素-2具有43%的同源性[18]。因此,本研究参考GUMUS等[19]报道的无精子症人群血清松弛素水平及DSCHIETZIG等[20]报道的静息状态下缺血性心肌病患者血浆松弛素水平,估计进行性别、年龄、体质指数(body mass index,BMI)配对后的AAS患者与对照组血浆INSL6水平的差值为(20.6±50.0)pg/mL,要求达到90%的检验效能,取双侧$\alpha=0.05$,按AAS组与对照组1∶1的比例纳入研究对象,使用PASS 21.0软件配对样本t检验模块进行计算,计算出AAS组与健康对照组各约需64例患者。

本研究初步纳入210例AAS患者、291例无主动脉疾病对照受试者。考虑到组间混杂因素,如性别、年龄、BMI的影响,采用R语言MatchIt包进行1∶1倾向性评分匹配来控制混杂因素后进行分析,并通过二元Logistic模型计算倾向性评分,卡钳值设置为0.3,最终匹配到194例AAS患者和194例非主动脉疾病对照受试者,记录相关临床资料,包括基本信息、吸烟史、既往病史、部分生化及影像学结果等数据。本研究已获得陆军军医大学第二附属医院伦理委员会审查批准(2023-研第172-01)。

1.2 研究方法

1.2.1 临床数据采集 通过电子病历系统收集入组人员的一般资料(性别、年龄、BMI、吸烟史、病史等)以及部分检验、检查结果。

1.2.2 血浆INSL6检测方法 所有入组对象于入院2 h内采集血样并分离血浆,经液氮速冻后储存在-80 ℃冰箱中直至测量,所有受试者血浆样本于冻存后3年内使用商品化的INSL6 ELISA试剂盒(中国伊艾博科技股份有限公司,E10577h)检测血浆INSL6水平。

1.2.3 随访及终点事件 出院的患者采用门诊、查阅病例系统或电话进行随访,确定患者是否发生终点事件,主要终点事件为全因死亡;次要终点包括:主动脉相关死亡、中风、心肌梗死、二次手术、任何原因再入院。复合终点事件定义为主要终点和次要终点的合集。

1.3 统计学分析

采用Rstudio-2024.04.2-764及SPSS 26.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,非正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示,计数资料以例(%)表示。连续变量的组间比较使用两样本t检验(正态分布)或非参数Mann-Whitney U检验(非正态分布)。使用χ^2检验或Fisher精确概率检验进行分类变量的组间比较。采用Spearman相关性分析评估AAS患者传统危险因素与血浆INSL6水平间的相关关系,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)评估血浆INSL6水平对AAS发生的诊断效能。在校正高血压、糖尿病病史因素

后,采用多因素条件Logistic回归模型评估血浆INSL6水平与AAS发病之间的关联。在对血浆INSL6水平与AAS不良预后部分进行研究时,将AAS患者按血浆INSL6水平的四分位数分为高血浆INSL6组(>75%)和低血浆INSL6组(≤75%);采用Kaplan-Meier生存分析比较不同血浆INSL6水平的AAS患者在随访周期中终点事件的发生情况,通过Log-rank检验比较组间累计生存率和无事件生存率是否有统计学差异。在校正性别、年龄、收缩压、ST分型、手术干预[21-25]之后,使用多因素Cox比例风险回归模型分析急性期血浆INSL6水平与AAS不良预后的关联。风险比(hazard ratio,*HR*)及95%可信区间(confidence interval,*CI*)用以评估关联的强度。当双侧$P<0.05$时,组间差异被视为有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基线临床资料

本研究共纳入388例研究对象,AAS组及对照组各194例(表1),平均年龄(56.85±12.07)岁,BMI为(24.81±3.45)kg/m^2,其中男性322例(82.99%)。AAS组吸烟指数、既往诊断高血压、收缩压、空腹血糖、肌酐、尿素氮、胱抑素C、白细胞、单核细胞、中性粒细胞、红细胞、血红蛋白、红细胞压积、血小板、血浆INSL6水平均显著高于对照组($P<0.05$),且AAS组与各亚型之间血浆INSL6水平差异无统计学意义(图1)。AAS组患者总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白-C(low density lipoprotein-C,LDL-C)、高密度脂蛋白-C(high density lipoprotein-C,HDL-C)、白蛋白水平和淋巴细胞计数均显著低于对照组($P<0.05$)。

表1 AAS组与对照组基线临床资料比较[例(%),$M(P_{25},P_{75})$,$\bar{x}\pm s$,n=194]

指标	对照组	AAS组	*P*
年龄/岁	57.50(49.00,65.00)	57.57±12.67	0.346
男性	164(84.5)	158(81.4)	0.418
BMI/(kg/m^2)	24.85±3.01	24.75±3.85	0.782
吸烟状况			0.099
不吸烟	95(49.0)	79(40.7)	
已戒烟	24(12.4)	19(9.8)	
现仍吸烟	75(38.7)	96(49.5)	
吸烟指数	55.00(0,400.00)	250.00(0,600.00)	0.039
高血压	2(1.0)	145(74.7)	<0.001
糖尿病	7(3.6)	13(6.7)	0.168
高脂血症	2(1.0)	6(3.1)	0.284
收缩压/mmHg	124.79±17.83	137.02±23.05	<0.001
舒张压/mmHg	75.44±11.92	78.00(67.00,86.00)	0.117
空腹血糖/(mmol/L)	5.46(5.10,5.93)	6.22(5.26,7.32)	<0.001
总胆固醇/(mmol/L)	5.17(4.61,5.81)	4.15(3.61,4.82)	<0.001
甘油三酯/(mmol/L)	1.44(1.03,2.17)	1.24(0.90,1.79)	0.003
LDL-C/(mmol/L)	2.61±0.72	2.15±0.67	<0.001
HDL-C/(mmol/L)	1.35(1.17,1.62)	1.06(0.90,1.27)	<0.001
白蛋白/(g/L)	44.25(42.50,46.40)	40.50(37.20,42.50)	<0.001
LDH/(IU/L)	218.90(178.90,294.30)	217.00(177.10,298.20)	0.728
尿酸/(μmol/L)	341.00(295.10,420.60)	367.45(277.70,430.70)	0.624
肌酐/(μmol/L)	74.85(65.40,83.50)	81.95(65.70,104.20)	<0.001
尿素氮/(mmol/L)	5.70(4.80,6.64)	6.49(5.05,8.06)	<0.001
胱抑素C/(mg/L)	0.91(0.80,1.01)	1.17(0.95,1.56)	<0.001
白细胞/(×10^9/L)	5.84(4.95,7.04)	10.63(8.10,13.16)	<0.001
中性粒细胞/(×10^9/L)	3.41(2.83,4.43)	8.67(6.13,11.28)	<0.001
单核细胞/(×10^9/L)	0.32(0.26,0.39)	0.63(0.43,0.87)	<0.001
淋巴细胞/(×10^9/L)	1.70(1.44,2.17)	1.06(0.73,1.50)	<0.001
血红蛋白/(g/L)	127.00(118.00,136.00)	131.00(117.00,145.00)	0.020
红细胞压积/%	0.39(0.36,0.41)	0.39(0.35,0.43)	0.028
红细胞/(×10^9/L)	4.11(3.89,4.37)	4.22±0.68	0.019
血小板/(×10^9/L)	44.77±3.41	175.00(134.00,232.00)	<0.001
INSL6/(pg/mL)	141.24(107.60,163.72)	704.40(481.32,1 152.62)	<0.001

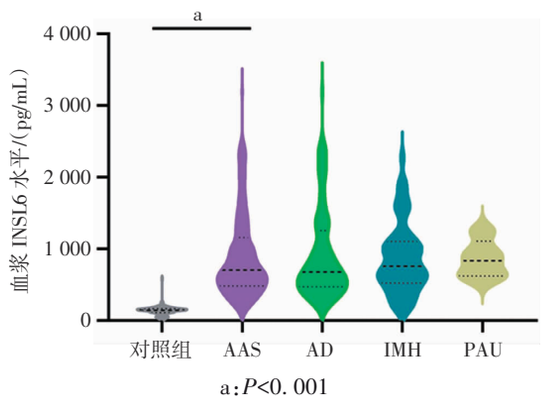


图1 AAS组及其各亚型与对照组血浆INSL6水平比较

2.2 AAS患者急性期血浆INSL6水平与传统危险因素的相关性分析

Spearman相关性分析结果发现,血浆INSL6水平与血小板、血红蛋白浓度呈正相关,与白介素6(interleukin-6,IL-6)、γ-干扰素(interferon-γ,INF-γ)、D-二聚体水平呈负相关(P<0.05,表2),与丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)及脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)的相关性差异无统计学意义。

表2 AAS患者传统危险因素与血浆INSL6水平的相关性

指标	INSL6	
	Spearman r	P
性别	0.096	0.184
年龄	−0.109	0.130
BMI	0.045	0.535
吸烟状况	0.082	0.255
高血脂	−0.021	0.774
糖尿病	0.002	0.980
高血压	−0.037	0.610
白细胞	−0.023	0.751
单核细胞	−0.040	0.581
淋巴细胞	0.063	0.381
血小板	0.325	<0.001
血红蛋白	0.186	0.009
ST分型(A型)	0.032	0.661
ALT	0.060	0.409
AST	0.034	0.640
eGFR	0.134	0.063
IL-6	−0.182	0.011
TNF-α	−0.102	0.158
INF-γ	−0.283	<0.001
BNP	−0.090	0.213
肌钙蛋白I	−0.078	0.281
D-二聚体	−0.195	0.006

2.3 血浆INSL6水平对AAS发生的诊断效能

为评估急性期血浆INSL6水平对AAS患者的诊断价值,绘制ROC曲线。结果显示,血浆INSL6水平预测AAS的AUC为0.990(95%CI:0.981~0.999)。根据ROC曲线计算了约登指数,并取最大值(0.943),得到了区分AAS患者与非AAS人群血浆INSL6水平的最佳截断值为259.425 pg/mL。在此阈值下血浆INSL6水平预测AAS的灵敏度为95.9%,特异度为98.5%。

2.4 AAS发生风险的多因素条件Logistic回归分析

使用多因素条件Logistic回归模型评估血浆INSL6水平与AAS发病之间的关联,将血浆INSL6水平以ROC曲线的最佳截断值259.425 pg/mL为界限转换为二分类变量进行分析。在校正高血压、糖尿病病史因素后,多因素条件Logistic回归分析显示,血浆INSL6水平与AAS的发生呈独立相关(OR=28.634,95%CI:7.267~112.820,P<0.001),见表3。

表3 AAS发生风险的多因素条件Logistic回归分析

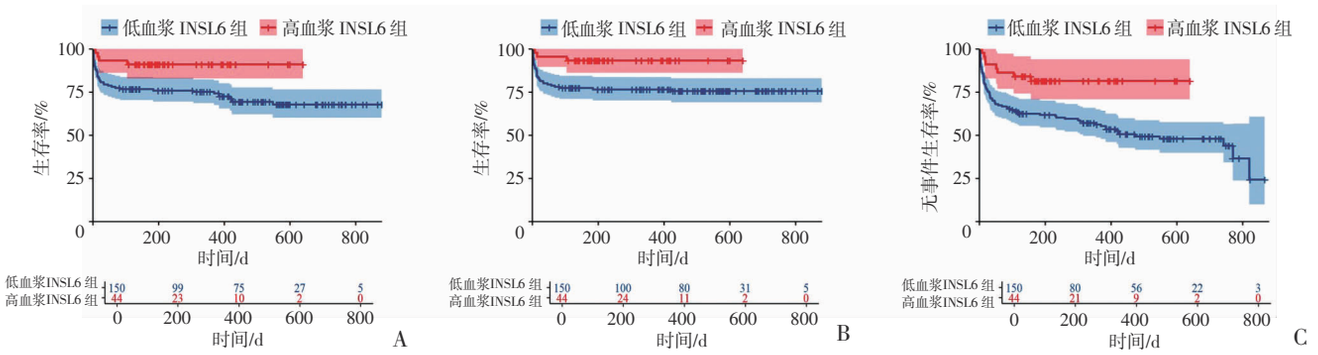
指标	OR	95%CI	P
高血压	3.489	0.759~16.042	0.108
糖尿病	2.176	0.183~25.836	0.538
血浆INSL6水平	28.634	7.267~112.820	<0.001

2.5 低血浆INSL6水平是AAS患者不良结局的重要预测因子

Kaplan-Meier生存曲线显示,高血浆INSL6组的累计生存率(P=0.020,图2A)、发生AAS相关死亡事件的生存率(P=0.016,图2B)及复合终点事件生存率(P=0.004,图2C)均显著高于低血浆INSL6组,在校正性别、年龄、收缩压、ST分型、手术干预之后,多因素Cox回归分析发现,低血浆INSL6水平与随访期间AAS患者发生全因死亡(HR:0.999,95%CI:0.999~1.000,P=0.023)、AAS相关死亡(HR:0.999,95%CI:0.998~1.000,P=0.012)及复合终点事件的风险(HR:0.999,95%CI:0.999~1.000,P=0.026)均独立相关(表4)。

3 讨论

急性主动脉综合征是心血管疾病的危急重症之一,其病死率及致残率极高,尽管外科手术干预和介入腔内治疗取得了长足进展,但AAS患者的死亡率仍居高不下[26]。现有指南在预防AAS发生方面提供的



A:血浆INSL6水平患者发生全因死亡的生存曲线;B:血浆INSL6水平与患者发生AAS相关死亡的生存曲线;C:血浆INSL6水平与患者发生复合终点事件的生存曲线

图2 不同血浆INSL6水平AAS患者发生随访终点事件的Kaplan-Meier曲线

表4 AAS患者的急性期血浆INSL6水平与预后的多因素Cox回归分析

指标	全因死亡			AAS相关死亡			复合终点		
	*Wald*值	*HR*(95%*CI*)	*P*	*Wald*值	*HR*(95%*CI*)	*P*	*Wald*值	*HR*(95%*CI*)	*P*
性别	3.040	0.426(0.164~1.112)	0.081	2.075	0.458(0.158~1.325)	0.150	0.177	0.875(0.471~1.628)	0.674
年龄	0.350	0.993(0.970~1.016)	0.554	0.962	0.987(0.962~1.013)	0.327	3.285	0.983(0.966~1.001)	0.070
收缩压	0.326	1.004(0.990~1.018)	0.568	2.230	1.012(0.996~1.027)	0.135	0.014	1.001(0.990~1.011)	0.905
ST分型(A型)	8.432	0.398(0.214~0.741)	0.004	10.523	0.317(0.158~0.634)	0.001	2.569	0.676(0.419~1.091)	0.109
手术干预	28.879	0.188(0.102~0.346)	<0.001	17.881	0.242(0.125~0.467)	<0.001	25.031	0.325(0.209~0.505)	<0.001
血浆INSL6水平	5.181	0.999(0.999~1.000)	0.023	6.306	0.999(0.998~1.000)	0.012	4.930	0.999(0.999~1.000)	0.026

信息有限,尽管层出不穷的影像学检查和血液标志物的发现为AAS提供了新的诊疗思路,但AAS的误诊仍然普遍。其中D-二聚体是目前AAS诊断指南中唯一推荐的血液标志物,但其特异性较低(46.6%),容易与其他疾病如急性冠脉综合征和肺动脉栓塞混淆[27]。虽然一些研究提出了AAS的潜在血液标志物,如基质金属蛋白酶8、基质金属蛋白酶9、乳酸脱氢酶、白细胞、血小板、纤维蛋白原、可溶性生长刺激表达基因2蛋白和α平滑肌肌动蛋白等[4],但目前的研究尚不足以推荐它们作为D-二聚体的替代品或补充。因此,迫切需要找到能够准确预测AAS并指导预后的血液标志物。

3.1 INSL6作为一种新型的肌因子,对AAS的发生及预后具有潜在作用

研究人员对肌因子的研究兴趣是从2000年发现由运动和肌肉衍生IL-6开始的[28],目前已经确定了650多种肌因子[29]。研究表明,肌因子的生物学作用可能使其成为预测心血管疾病、糖尿病和神经退行性疾病等健康问题的有效生物标志物[6]。另外有研究表明,运动训练可以通过释放肌因子产生有益的抗炎作用[30-32],这种抗炎作用可以保护动脉免受动脉粥样硬化的影响,并有助于稳定先前存在的动脉粥样硬化斑块[33]。

INSL6是一种新型的肌因子,作为胰岛素/松弛素超家族成员之一,具有促进血管生成、抗凋亡、抗纤维化和抗炎等作用[34-35]。既往研究表明,INSL6是一种肌源性的再生因子,在心脏毒素致骨骼肌损伤模型中,静脉注射重组INSL6能有效缓解小鼠心肌受损后的炎症反应、心肌纤维化和病理性重构,从而发挥对心血管的保护作用[8]。因此,本研究探索血浆INSL6水平与AAS的发生和预后是否相关,以及其在AAS的防治中是否具有潜在应用价值。

3.2 炎症反应促进AAS发生和进展,血浆INSL6水平是AAS发生的独立危险因素

AAS发生和进展最重要的环节之一是动脉壁结构的完整性受损。当内膜破裂或主动脉溃疡导致血液从主动脉真腔流入中膜,或主动脉壁内血管破裂导致中膜出血时,就会导致AAS的相关病理改变[36-38]。在AAS进展过程中,外周血中的炎性免疫细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞)浸润到主动脉壁中,释放炎症介质,促进主动脉壁的炎症反应,加重局部组织损伤[39],这与本研究发现的AAS患者急性期外周

血中白细胞、单核细胞和中性粒细胞的数量较对照人群显著升高一致。同时炎性免疫细胞还可通过分泌基质金属蛋白酶等使弹性纤维降解最终诱导主动脉的扩张和破裂[16]。综上，炎症反应在AAS的病理进程中起关键促进作用。

在本研究中，检测了急性期AAS患者与对照受试者的血浆INSL6水平，发现急性期AAS患者血浆INSL6水平较对照受试者明显升高，且各亚型之间无明显差异。先前一项关于自身免疫性肌炎的研究发现，在C蛋白诱导的肌炎小鼠模型中，*INSL6*基因敲除小鼠表现出更活跃的TNF-α及IFN-γ的转录，通过静脉注射INSL6重组蛋白抑制了上述促炎因子的转录并改善了肌炎症状，提示INSL6具有抗炎作用[40]。一致的是，本研究通过对传统危险因素与AAS患者急性期血浆INSL6水平进行相关性分析，发现AAS患者急性期的血浆INSL6水平与其血浆IL-6、INF-γ水平呈负相关，差异具有统计学意义。

此外，既往研究表明血压波动使主动脉壁承受过高的机械应力，血管内膜易受损，进而导致主动脉中层变性[41-42]；糖尿病增加患者体内炎症因子水平，而炎症参与主动脉疾病的发生，从而增加AAS的发生概率[43-46]。另一项关于AAS患者发病风险的相关性研究结果与之相似，指出既往高血压、糖尿病是AAS患者发病的独立危险因素[47]。综上，本研究将高血压病史、糖尿病病史纳入AAS发生风险的多因素条件Logistic回归分析。在校正上述因素后，多因素条件Logistic回归分析显示血浆INSL6水平与AAS的发生独立相关，且ROC曲线进一步验证了急性期血浆INSL6水平对AAS的发病有较好的诊断效能。综上，本研究推测AAS患者急性期因血管损伤诱发炎症反应时，机体血浆INSL6水平的升高可能是一种代偿机制，进而可有效发挥其抗炎效应。AAS患者急性期的高血浆INSL6水平与较低的炎症水平有关，可能提示相对较好的预后。

3.3 血浆INSL6水平与AAS预后相关，低血浆INSL6水平是AAS患者不良结局的重要预测因子

本团队在前期研究中报道贫血与急性B型主动脉夹层患者行胸主动脉腔内修复术(thoracic endovascular aortic repair，TEVAR)术后的远期不良预后密切相关[48-49]，术前低血红蛋白水平与较差的预后显著相关，低血红蛋白水平可能是急性B型主动脉夹层患者不良预后的有效预测指标[50]。病理研究结果表明主动脉壁炎症反应产生的大量炎性因子可以抑制红细胞生成以及肠道对铁的吸收，从而增加贫血发生风险[51]，共同提示以血红蛋白等指标为代表的贫血状态与B型主动脉夹层的发生发展关系密切。本研究意外发现AAS患者急性期血浆INSL6水平与血红蛋白浓度呈显著正相关，即低血浆INSL6水平的AAS患者具有较低的血红蛋白浓度，可能有较高的发生不良预后的风险。一致的是，本研究发现低血浆INSL6水平的AAS患者具有更高的全因死亡率、AAS相关死亡率和复合终点发生率。但血浆INSL6水平与血红蛋白之间的关联及其对AAS预后的影响机制，尚需在基础研究中进一步探索。

此外，已知血小板数量和D-二聚体水平是影响AAS预后的重要危险因素[52-53]，既往研究报道D-二聚体水平升高与AAS院内死亡率增加相关[54-56]。本研究结果显示，AAS患者的急性期血浆INSL6水平与血小板数量呈正相关，与D-二聚体水平呈负相关，进一步证实了急性期血浆INSL6水平作为新型标志物预测AAS预后的可靠性。重要的是，本研究对AAS患者的预后进行多因素Cox回归分析，发现校正影响AAS预后的主要危险因素之后，低血浆INSL6水平与AAS患者在随访期间发生全因死亡、AAS相关死亡及复合终点事件的风险均独立相关。但血浆INSL6改善AAS预后的具体作用机制有待进一步研究。

本研究尚存在一定局限性：首先，本研究为单中心研究，纳入样本量相对较小，部分患者随访时间较短，且AAS各疾病亚型病例数相差较大；其次，纳入的观察因素不够全面，未将AAS患者具体主动脉病变情况(如主动脉宽度等)纳入分析，导致结论可能具有片面性。后续将扩大样本量及临床中心进一步深入研究，并纳入更多的风险因素建立风险模型。

综上所述，血浆INSL6水平对AAS的发生具有较好的诊断效能，对AAS的预后具有较高的预测价值，这可能为AAS的预防及治疗提供新的思路。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献：

[1] HAGAN P G, NIENABER C A, ISSELBACHER E M, *et al*. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease[J]. JAMA, 2000, 283(7): 897-903. DOI:10.1001/jama.283.7.897.

[2] MÉSZÁROS I, MÓROCZ J, SZLÁVI J, *et al*. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection[J]. Chest, 2000, 117(5): 1271-1278. DOI:10.1378/chest.117.5.1271.

[3] SALMASI M Y, AL-SAADI N, HARTLEY P, *et al*. The risk

of misdiagnosis in acute thoracic aortic dissection: a review of current guidelines[J]. Heart, 2020, 106(12): 885-891. DOI:10.1136/heartjnl-2019-316322

[4] WREN J, GOODACRE S, PANDOR A, *et al*. Diagnostic accuracy of alternative biomarkers for acute aortic syndrome: a systematic review[J]. Emerg Med J, 2024, 41(11): 678-685. DOI:10.1136/emermed-2023-213772.

[5] DREGAN A, CHARLTON J, CHOWIENCZYK P, *et al*. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study[J]. Circulation, 2014, 130(10): 837-844. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009990.

[6] SEVERINSEN M C K, PEDERSEN B K. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines[J]. Endocr Rev, 2020, 41(4): 594-609. DOI:10.1210/endrev/bnaa016.

[7] PEDERSEN B K, FEBBRAIO M A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived inter leukin-6[J]. Physiol Rev, 2008, 88(4): 1379-1406. DOI: 10.1152/physrev.90100.2007.

[8] ZENG L, AKASAKI Y, SATO K, *et al*. Insulin-like 6 is induced by muscle injury and functions as a regenerative factor[J]. J Biol Chem, 2010, 285(46): 36060-36069. DOI: 10.1074/jbc.M110.160879.

[9] IVELL R, AGOULNIK A I, ANAND-IVELL R. Relaxin-like peptides in male reproduction—a human perspective[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(10): 990-1001. DOI: 10.1111/bph.13689.

[10] LU C X, WALKER W H, SUN J H, *et al*. Insulin-like peptide 6: characterization of secretory status and posttranslational modifications[J]. Endocrinology, 2006, 147(12): 5611-5623. DOI:10.1210/en.2006-0503.

[11] XU L, BURKE A. Acute medial dissection of the ascending aorta: evolution of reactive histologic changes[J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(8): 1275-1282. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318294adc3.

[12] GUO X, FANG Z M, WEI X, *et al*. HDAC6 is associated with the formation of aortic dissection in human[J]. Mol Med, 2019, 25(1): 10. DOI:10.1186/s10020-019-0080-7.

[13] LUO F, ZHOU X L, LI J J, *et al*. Inflammatory response is associated with aortic dissection[J]. Ageing Res Rev, 2009, 8(1): 31-35. DOI:10.1016/j.arr.2008.08.001.

[14] QIN C Y, ZHANG H W, GU J, *et al*. Dynamic monitoring of platelet activation and its role in post-dissection inflammation in a canine model of acute type A aortic dissection[J]. J Cardiothorac Surg, 2016, 11(1): 86. DOI: 10.1186/s13019-016-0472-5.

[15] YE J, WANG M L, JIANG H M, *et al*. Increased levels of interleukin-22 in thoracic aorta and plasma from patients with acute thoracic aortic dissection[J]. Clin Chim Acta, 2018, 486: 395-401. DOI:10.1016/j.cca.2017.10.033.

[16] DEL PORTO F, PROIETTA M, TRITAPEPE L, *et al*. Inflammation and immune response in acute aortic dissection[J]. Ann Med, 2010, 42(8): 622-629. DOI: 10.3109/07853890.2010.518156.

[17] ISSELBACHER E M, PREVENTZA O, BLACK J H 3rd, *et al*. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2022, 146(24): e334-e482. DOI: 10.1161/CIR. 0000000000001106.

[18] LOK S, JOHNSTON D S, CONKLIN D, *et al*. Identification of INSL6, a new member of the insulin family that is expressed in the testis of the human and rat[J]. Biol Reprod, 2000, 62(6): 1593-1599. DOI: 10.1095/biolreprod62.6.1593.

[19] GUMUS K, DEMIR M, DAG I. Insulin-like peptide-6 levels in non-obstructive azoospermia[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2022, 32(10): 1238-1241. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.10.1238.

[20] DSCHIETZIG T, RICHTER C, BARTSCH C, *et al*. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure[J]. FASEB J, 2001, 15(12): 2187-2195. DOI: 10.1096/fj.01-0070com.

[21] CARREL T, SUNDT T M, VON KODOLITSCH Y, *et al*. Acute aortic dissection[J]. Lancet, 2023, 401(10378): 773-788. DOI:10.1016/s0140-6736(22)01970-5.

[22] MATEI D C, ANTOHI E L, RADU R I, *et al*. Predictors of in-hospital mortality in type A acute aortic syndrome: data from the RENADA-RO registry[J]. Heart Lung Circ, 2024, 33(9): 1348-1356. DOI:10.1016/j.hlc.2024.02.016.

[23] BOSSONE E, GORLA R, LABOUNTY T M, *et al*. Presenting systolic blood pressure and outcomes in patients with acute aortic dissection[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(13): 1432-1440. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.064.

[24] EVANGELISTA A, ISSELBACHER E M, BOSSONE E, *et al*. Insights from the international registry of acute aortic dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research[J]. Circulation, 2018, 137(17): 1846-1860. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264.

[25] AHN J M, KIM H, KWON O, *et al*. Differential clinical features and long-term prognosis of acute aortic syndrome according to disease entity[J]. Eur Heart J, 2019, 40(32): 2727-2736. DOI:10.1093/eurheartj/ehz153.

[26] VILACOSTA I, SAN ROMÁN J A, DI BARTOLOMEO R, *et al*. Acute aortic syndrome revisited: JACC state-of-the-art

review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(21): 2106-2125. DOI:10.1016/j.jacc.2021.09.022.

[27] MENOWN I B A, MATHEW T P, GRACEY H M, *et al*. Prediction of recurrent events by D-dimer and inflammatory markers in patients with normal cardiac troponin I (PREDICT) study[J]. Am Heart J, 2003, 145(6): 986-992. DOI:10.1016/S0002-8703(03)00169-8.

[28] FEBBRAIO M A, PEDERSEN B K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles[J]. FASEB J, 2002, 16(11): 1335-1347. DOI:10.1096/fj.01-0876rev.

[29] KHAN S U, GHAFOOR S. Myokines: discovery challenges and therapeutic impediments[J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69(7): 1014-1017.

[30] FIUZA-LUCES C, GARATACHEA N, BERGER N A, *et al*. Exercise is the real polypill[J]. Physiology (Bethesda), 2013, 28(5): 330-358. DOI:10.1152/physiol.00019.2013.

[31] FEDEWA M V, HATHAWAY E D, WARD-RITACCO C L. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials[J]. Br J Sports Med, 2017, 51(8): 670-676. DOI:10.1136/bjsports-2016-095999.

[32] HAYASHINO Y, JACKSON J L, HIRATA T, *et al*. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Metabolism, 2014, 63(3): 431-440. DOI:10.1016/j.metabol.2013.08.018.

[33] NIESSNER A, RICHTER B, PENKA M, *et al*. Endurance training reduces circulating inflammatory markers in persons at risk of coronary events: impact on plaque stabilization?[J]. Atherosclerosis, 2006, 186(1): 160-165. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.047.

[34] AGGARWAL R, ODDIS C V. Therapeutic advances in myositis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2012, 24(6): 635-641. DOI:10.1097/BOR.0b013e328358ac72.

[35] ZENG L, MARUYAMA S, NAKAMURA K, *et al*. The injury-induced myokine insulin-like 6 is protective in experimental autoimmune myositis[J]. Skelet Muscle, 2014, 4:16. DOI:10.1186/2044-5040-4-16.

[36] 中国医师协会心血管外科分会大血管外科专业委员会. 急性主动脉综合征诊断与治疗规范中国专家共识(2021版)[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2021, 37(5): 257-269. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20210319-00103.
Great Vessel Surgery Professional Committee, Cardiovascular Surgery Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese experts' consensus of standardized diagnosis and treatment for acute aortic syndrome (2021)[J]. Chin J Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 37(5): 257-269. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20210319-00103.

[37] ZHANG J S, LIU J F, ZHAO M M, *et al*. The expression of interleukin 20 increases in plasma and aortic tissues from patients with acute aortic dissection[J]. Clin Chim Acta, 2020, 510: 373-380. DOI:10.1016/j.cca.2020.07.049.

[38] KUEHL H, EGGEBRECHT H, BOES T, *et al*. Detection of inflammation in patients with acute aortic syndrome: comparison of FDG-PET/CT imaging and serological markers of inflammation[J]. Heart, 2008, 94(11): 1472-1477. DOI:10.1136/hrt.2007.127282.

[39] STONE J R, BRUNEVAL P, ANGELINI A, *et al*. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases[J]. Cardiovasc Pathol, 2015, 24(5): 267-278. DOI:10.1016/j.carpath.2015.05.001.

[40] MARUYAMA S, WU C L, YOSHIDA S, *et al*. Relaxin family member insulin-like peptide 6 ameliorates cardiac fibrosis and prevents cardiac remodeling in murine heart failure models[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(12): e008441. DOI:10.1161/JAHA.117.008441.

[41] WEI Y H, LI D, WENG C X, *et al*. Hypertension-induced biomechanical modifications in the aortic wall and their role in stanford type B aortic dissection[J]. Biomedicines, 2024, 12(10): 2246. DOI:10.3390/biomedicines12102246.

[42] WANG X C, CARPENTER H J, GHAYESH M H, *et al*. A review on the biomechanical behaviour of the aorta[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2023, 144: 105922. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2023.105922.

[43] TSALAMANDRIS S,ANTONOPOULOS A S,OIKONOMOU E, *et al*. The Role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives[J]. Eur Cardiol, 2019, 14(1): 50-59. DOI:10.15420/ecr. 2018.33.1.

[44] ZHAO L, HU H R, ZHANG L, *et al*. Inflammation in diabetes complications: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. MedComm, 2024, 5(4): e516. DOI:10.1002/mco2.516.

[45] KING G L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications[J]. J Periodontol, 2008, 79(8 Suppl): 1527-1534. DOI:10.1902/jop.2008.080246.

[46] GARCIA C, FEVE B, FERRÉ P, *et al*. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications[J]. Diabetes Metab, 2010, 36(5): 327-338. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.07.001.

[47] LI M H, XU W M, CHEN H C, *et al*. Correlation analysis of gamma-glutamyl transferase to lymphocyte ratio and patients with acute aortic syndrome in China: a propensity score-matched analysis[J]. Front Cardiovasc Med, 2024,

11: 1333153. DOI:10.3389/fcvm.2024.1333153.

[48] 李娜, 张志强, 周铁楠, 等. 贫血对急性B型主动脉夹层腔内修复术预后影响[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(11): 1105-1110. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.11.02.
LI N, ZHANG Z Q, ZHOU T N, *et al*. Effect of *Anemia* on prognosis of acute type B aortic dissection undergoing thoracic endovascular aortic repair[J]. Clin J Med Off, 2022, 50(11): 1105-1110. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.11.02.

[49] 孙鸣宇, 王效增, 荆全民, 等. 女性Stanford B型主动脉夹层患者的临床特征分析[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(10): 770-772. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1439.2011.10.016.
SUN M Y, WANG X Z, JING Q M, *et al*. Clinical features of female patients with Stanford B aortic dissection[J]. J Clin Cardiol, 2011, 27(10): 770-772. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1439.2011.10.016.

[50] GAO Z C, QIN Z X, AN Z X, *et al*. Prognostic value of preoperative hemoglobin levels for long-term outcomes of acute type B aortic dissection post-thoracic endovascular aortic repair[J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7: 588761. DOI:10.3389/fcvm.2020.588761.

[51] ARONSON D, SULEIMAN M, AGMON Y, *et al*. Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2007, 28(11): 1289-1296. DOI:10.1093/eurheartj/ehm013.

[52] SAKAKURA K, KUBO N, AKO J, *et al*. Peak C-reactive protein level predicts long-term outcomes in type B acute aortic dissection[J]. Hypertension, 2010, 55(2): 422-429. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143131.

[53] OHLMANN P, FAURE A, MOREL O, *et al*. Diagnostic and prognostic value of circulating D-Dimers in patients with acute aortic dissection[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5): 1358-1364. DOI:10.1097/01.CCM.0000216686.72457.EC.

[54] HUANG B, YANG Y M, LU H S, *et al*. Impact of d-dimer levels on admission on inhospital and long-term outcome in patients with type A acute aortic dissection[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(11): 1595-1600. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.067.

[55] KITADA S, AKUTSU K, TAMORI Y, *et al*. Usefulness of fibrinogen/fibrin degradation product to predict poor one-year outcome of medically treated patients with acute type B aortic dissection[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(9): 1341-1344. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.12.036.

[56] TIAN L, FAN X H, ZHU J, *et al*. Plasma D-dimer and in-hospital mortality in patients with Stanford type A acute aortic dissection[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(2): 161-166. DOI:10.1097/MBC.0000000000000013.

(**收稿**:2024-11-15;**修回**:2025-01-14)

(编辑 李 玥)