

慢性心力衰竭患者检测血清基质金属蛋白酶组织抑制物、可溶性 E-选择素的意义^{*}

河北省第七人民医院 王刚^{*} 曹永涛¹ 傅秀慧² 王娟³ 安树章 耿清峰 刘育慧, 定州 073000

摘要 目的:探讨联合检测血清基质金属蛋白酶组织抑制物(TIMP-4)、可溶性 E-选择素(SES)、血清游离脂肪酸(FFA)水平在预测慢性心力衰竭(CHF)患者终点事件中的应用价值。方法:选取 120 例 CHF 患者作为研究组,选取同期健康体检者 120 例作为对照组,使用 DAS-ELISA 法测定 2 组血清 TIMP-4、SES 水平,使用免疫比浊法测定血清 FFA 水平。结果:研究组血清 TIMP-4、SES、FFA 水平明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。Pearson 直线相关分析显示:TIMP-4 与 SES、FFA 呈正相关($r = 0.512, 0.522$, 均 $P < 0.001$), SES 与 FFA 呈正相关($r = 0.536, P < 0.001$)。ROC 曲线分析显示:两项检测的 AUC、灵敏度与特异度均明显高于单项检测,而三项检测的 AUC、灵敏度与特异度均明显高于两项检测(均 $P < 0.05$)。结论:联合检测血清 TIMP-4、SES、FFA 水平在预测慢性心力衰竭患者终点事件中的应用价值显著。

关键词 基质金属蛋白酶组织抑制物; 可溶性 E-选择素; 游离脂肪酸; 慢性心力衰竭; 终点事件

中图分类号 R541.6 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20170614

Significance of detection of serum tissue inhibitor of metalloproteinase-4 and soluble E-selectin in patients with chronic heart failure WANG Gang^{*}, CAO Yong-tao¹, FU Xiu-hui², WANG Juan³, AN Shu-zhang, GENG Qing-feng, LIU Yu-hui. The Seventh People's Hospital of Hebei Province, Dingzhou 073000, China

Abstract Objective: To study the application in the prediction of outcome events by combined detection of serum tissue inhibitor of metalloproteinase-4 (TIMP-4), soluble E-selectin (SES) and free fatty acid (FFA) levels in patients with chronic heart failure (CHF). Methods: A total of 120 cases of CHF served as study group, and at the same time 120 cases of healthy controls as control group. Serum TIMP-4 and SES levels in two groups were detected by DAS-ELISA, and serum FFA level by immune turbidimetric determination. Results: Serum TIMP-4, SES and FFA levels in study group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$). Pearson straight correlation analysis showed TIMP-4 was positively correlated with SES and FFA ($r = 0.512, 0.522$; all $P < 0.001$), and SES was positively correlated with FFA ($r = 0.536$, all $P < 0.001$). ROC curve analysis showed AUC, sensitivity and specificity of combined detection of two indicators were significantly higher than those of single detection, but AUC, sensitivity and specificity of combined detections of three indicators were significantly higher than those of combined detection of two indicators (all $P < 0.05$). Conclusion: The applied value in the prediction of outcome events by combined detection of serum TIMP-4, SES and FFA levels in patients with CHF is significant.

Key words Tissue inhibitor of metalloproteinase-4; Soluble E-selectin; Free fatty acid; Chronic heart failure; Outcome events

基质金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase-4, TIMP-4)改变在慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)发生发展及其心室重塑中发挥重要的作用,其与 CHF 患者病情程度具有紧密关系^[1]。可溶性 E-选择素(soluble E-selectin, SES)在冠状动脉粥样硬化、微血管损伤与血栓形成等病理生理改变中发挥重要的作用,与预后状况具

有明显关系^[2]。CHF 患者心肌能量代谢异常,其中血清游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)参与心肌能量代谢过程。Milligan 等^[3]证实通过拮抗 FFA 氧化有助于有效治疗 CHF 患者。因而,血清 FFA 水平在一定程度上决定 CHF 患者的预后状况。本文探讨联合检测血清 TIMP-4、SES、FFA 水平在预测慢性心力衰竭患者终点事件中的应用价值,报道如下。

资料与方法

一般资料 选取 2015 年 1 月~2016 年 1 月河北省第七人民医院心内科住院 CHF 患者 120 例(男 87,女 33)作为研究组,平均年龄(54.0 ± 8.1)岁。另选取同期健康体检者 120 例(男 88,女 32)作为对

^{*}基金项目:2015 年度河北省医学科学研究重点课题计划 (No:20150552)

¹定州市妇幼保健院

²石家庄市第五医院

³定州市中医院

^{*}通信作者:王刚, E-mail: wanggangyxtg@163.com

照组,平均年龄(54.0 ± 8.3)岁。2组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入与排除标准 纳入标准:研究组均符合CHF的诊断标准^[4],自愿参加本研究试验并签署知情同意书。排除标准:检测前服用影响血清指标的 药物,具有饮酒嗜好与吸烟史,合并肝肾功能障 碍与严重脏器性疾病,妊娠哺乳期妇女与精神性 疾病等患者。

方法 全部患者禁食10 h后在次日清晨空腹 收集静脉血液,分离血清标本备用,采用美国GE公 司VIVID-7彩色超声诊断仪测定左室射血分数,采 用日本Olympus AU-640全自动生化分析仪,使用双 抗体夹心酶联免疫吸附试验(double antibody sand- wich enzyme-linked immunosorbent assay, DAS- ELISA)法测定血清TIMP-4、SES水平,严格按照试 剂盒(美国R&D Systems Inc公司)说明书操作,使 用免疫比浊法测定血清FFA水平,严格按照试剂盒 (英国Randox公司)说明书操作,主要仪器包括 DH3600A型恒温箱(天津通利信达仪器厂)与 DNM-9602型酶标仪(北京普朗公司)。

观察指标 终点事件^[5]:①治疗期间由于急性 心功能不全所致的再次住院治疗;②合并血液动力 学异常的心律失常所致的再次住院治疗;③再发心 肌梗死所致的再次住院治疗;④具有心电图ST-T缺 血性改变的心绞痛发作所致的再次住院治疗;⑤死 亡。

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件,计量资 料采用($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用 t 检验,计数资 料用百分数表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异 有统计学意义。

结 果

血清TIMP-4、SES、FFA水平 研究组血清TIMP-4、 SES、FFA水平明显高于对照组(均 $P < 0.05$),见表1。

表1 2组血清TIMP-4、SES、FFA水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	TIMP-4 (pg/mL)	SES (pg/mL)	FFA (mmol/L)
研究组	120	2413.3 $\pm$ 162.4 *	798.5 $\pm$ 56.1 *	0.6 $\pm$ 0.1 *
对照组	120	1161.3 $\pm$ 81.3	426.2 $\pm$ 35.2	0.4 $\pm$ 0.1

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

CHF患者TIMP-4、SES与FFA直线相关分析 Pearson直线相关分析显示:TIMP-4与SES、FFA呈 正相关($r = 0.512, 0.522$,均 $P < 0.001$),SES与 FFA呈正相关($r = 0.536, P < 0.001$)。

血清TIMP-4、SES、FFA水平对预测CHF患者 终点事件的灵敏度与特异度 采用电话、家庭与门 诊定期随访1年,计算ROC曲线下面积(areas under the ROC curve, AUC),不同检测方法对CHF患者终 点事件的预测价值,见表2。

讨 论

TIMP-4是由多基因家族编码的蛋白质,是基质 金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)内源性 特异性活性移植因子,由分泌MMP的同一细胞合 成,其中TIMP-4可与MMP活化形式或酶原按同等 比例相结合。血清TIMP-4参与CHF患者疾病发 生、发展与预后转归的过程。本研究结果显示,CHF 患者血清TIMP-4水平明显高于正常体检人群,其对 CHF患者终点事件的预测临界值约为1500 pg/mL, AUC = 0.6142,灵敏度与特异度分别为65.21%、 74.23%,揭示了血清TIMP-4水平在预测CHF患者 终点事件中具有一定的应用价值。

E-选择素(E-selection, ES)属于人类白细胞分 化抗原CD62E,相对分子量为115 000,由一系列蛋 白区域片段构成,细胞因子激活血管内皮细胞(vas- cular endothelial cell, VEC)表达的110kD跨膜糖蛋 白分子,其复杂结构决定了功能特异性与瞬间性。 ES是粘附分子成员,具有调节细胞与细胞之间,细 胞与细胞外基质相互黏着、识别与信号传递等功能,

表2 不同检测方法对CHF患者终点事件的预测价值

检查方法	AUC	95% CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
TIMP-4 单项检测	0.6142	0.5241 ~ 0.6515	<0.001	65.21	74.23
SES 单项检测	0.7142	0.6525 ~ 0.7814	<0.001	66.14	75.01
FFA 单项检测	0.7154	0.6525 ~ 0.7814	<0.001	65.18	75.17
TIMP-4、SES 两项联合检测	0.7851	0.7521 ~ 0.8569	<0.001	76.12	85.21
TIMP-4、FFA 两项联合检测	0.792	0.7454 ~ 0.8147	<0.001	74.61	86.01
SES、FFA 两项联合检测	0.801	0.7514 ~ 0.8216	<0.001	73.11	85.95
TIMP-4、SES、FFA 三项联合检测	0.913	0.8941 ~ 0.9561	<0.001	84.61	96.01

注:单项检测与两项联合检测比较, $P < 0.05$;两项联合检测与三项联合检测比较, $P < 0.05$

(下转第503页)

- 4 莫竹泉,马利.术前存在频发室性早搏的妇科患者 48 例围术期处理分析[J].中国临床新医学,2015,8(4):357-359.
- 5 刘海青,吕荣增,连永峰,等.胸外科围手术期心律失常的防治[J].中国医药科学,2012,2(10):250-251.
- 6 余小青,赵阳红.频发室性早搏的动态心电图分析[J].医学理论与实践,2015,28(7):944.
- 7 陈灏珠,主编.实用内科学[M].第 14 版.北京:人民卫生出版社.2013.1421.
- 8 姚光,甘务琼.老年非心脏手术围术期心律失常的相关因素[J].中国老年学杂志,2010,30(23):3573-3575.
- 9 卢金修,荣林,赵瑞兴.食管癌术后心律失常的高危因素及围手术期处理的研究分析[J].中国医药指南,2013,11(24):510-511.
- 10 王凤学.围手术期心律失常与现代治疗[J].临床麻醉学杂志,2005,(4):285-287.
- 11 刘春霄,邢玉华,韩敬华,等.老年非心脏手术围术期心律失常原因分析[J].中国实用医药,2008,(22):75.
- 12 曲丰.美托洛尔联合稳心颗粒治疗频发室早合并心力衰竭效果探讨[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(17):120.
- 13 吴菲.比索洛尔治疗室性心律失常的临床观察及评估[J].中国医药指南,2017,15(04):78-79.
- 14 宋稳丹.胺碘酮联合酒石酸美托洛尔治疗频发室性早搏的体会[J].黑龙江医药科学,2016,39(2):122-123.
- 15 何天民,齐玉波,肖智杰,等.频发室性早搏经射频消融治疗后心功能变化的临床研究[J].当代医学,2017,23(19):104-105.
- 16 王衡.肺癌切除术后围手术期发生急性心律失常的原因探讨[J].当代医学,2014,20(24):108-109.

(2016-11-15 收稿 2017-09-01 修回)

(上接第 491 页)

且其在肿瘤细胞转移、组织修复、炎症反应、调节免疫与生长发育中发挥重要的作用。VEC、白细胞与多种细胞均可表达粘附分子,细胞表面的 ES 脱落后进入血液则成为 SES,ES 与 SES 之间呈平行关系。相关文献显示,SES 与心脑血管事件具有紧密的关系,血清 SES 水平可作为评定心血管疾病患者病情状况的生物标记物^[6]。本研究结果显示,CHF 患者血清 SES 水平明显高于正常体检人群,其对 CHF 患者终点事件的预测临界值约为 500 pg/mL, AUC = 0.7142,灵敏度与特异度分别为 66.14%、75.01%,揭示了血清 SES 水平在预测 CHF 患者终点事件中具有一定的应用价值。

本研究显示,与正常人群比较,CHF 患者血清 FFA 水平明显增加,其对 CHF 患者终点事件的预测临界值约为 0.5 mmol/L, AUC = 0.7154,灵敏度与特异度分别为 65.18%、75.17%,显示血清 FFA 水平在预测 CHF 患者终点事件中具有一定的应用价值。究其原因:①FFA 对心肌运动具有重要的抑制作用。相关文献证实,血清 FFA 水平升高可能引起心肌运动障碍,降低左室舒张功能^[7];②FFA 参与心室重塑的过程。FFA 水平升高造成心肌异位脂质沉积,后者可能通过兴奋心肌肾素-血管紧张素系统(resin-angiotensin system, RAS),增加 NF-κB、诱导型 iNOS 表达,最终造成心脏舒缩功能低下、心肌细胞凋亡、心肌肥大等现象;③FFA 对 TNF-α 的生成具有重要的促进作用。研究发现,FFA 具有促进心肌

细胞内 TNF-α mRNA 表达增加,从而促进 TNF-α 分泌。联合检测血清 TIMP-4、SES、FFA 水平对预测 CHF 终点事件的 AUC 值明显高于两项检测或单项检测,且灵敏度与特异度亦明显高于两项检测或单项检测,且线性 Pearson 分析显示两两血清指标之间均呈正性相关。

参考文献

- 1 Wetzl V, Tiede SL, Faerber L, et al. Plasma MMP2/TIMP4 ratio at follow-up assessment predicts disease progression of idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Lung, 2017, 195(4):489-496.
- 2 Raffray L, Giry C, Thirapathi Y, et al. Increased levels of soluble forms of E-selectin and ICAM-1 adhesion molecules during human leptospirosis[J]. PLoS One, 2017, 12(7):e0180474.
- 3 Running CA, Hayes JE, Ziegler GR. Degree of free fatty acid saturation influences chocolate rejection in human assessors[J]. Chem Senses, 2017, 42(2):161-166.
- 4 Polsinelli VB, Shah SJ. Advances in the pharmacotherapy of chronic heart failure with preserved ejection fraction: an ideal opportunity for precision medicine[J]. Expert Opin Pharmacother, 2017, 18(4):399-409.
- 5 Ontario HQ. Effect of early follow-up after hospital discharge on outcomes in patients with heart failure or chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review[J]. Ont Health Technol Assess Ser, 2017, 17(8):1-37.
- 6 张馨心,房辉,甄艳凤,等.血清可溶性 E-选择素水平与 2 型糖尿病患者认知功能障碍的相关性研究[J].河北医科大学学报,2017,38(3):274-277.
- 7 宋杰,胡阳黔,刘坚,等.黄芪多糖对慢性心衰大鼠心肌 AMPK 活性和 FFA 代谢的影响[J].中国病理生理杂志,2015,31(1):28-32.

(2016-11-13 收稿 2017-08-01 修回)