

- trial cancer after endometrial ablation in a low risk population[J]. J Am Assoc GynecolLaparosc, 2014, 11(4):92
- [12] 杨江华, 张丹丹, 高琴, 等. 宫腔镜子宫内射频消融术治疗围绝经期功血疗效观察[J]. 中国性科学, 2016, 25(11):36
- [13] 吴会玲, 王力, 巩李娜. 宫腔镜下子宫内膜电切术对围绝经期功血患者内分泌激素的影响[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(5):661

- [14] 余丹. 宫腔镜电切术联合米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血 92 例[J]. 中国药业, 2014, 23(5):73
- [15] Cooper J, Gimpelson R J. Summary of safety and effectiveness data from FDA: a valuable source of information on the performance of global endometrial ablation devices[J]. Reprod Med, 2014, 49(4):267

(2018-04-03 收稿)

文章编号 1006-8147(2019)01-0077-03

论 著

冠心病患者 GDF-15、Jagged1 蛋白表达及意义

蒋翠霞, 郭亚娜, 杜金红, 王静珠, 齐 林

(郑州市第七人民医院检验科, 郑州 450006)

摘要 目的:探讨 GDF-15、Jagged1 蛋白表达与冠心病病情的相关性。方法:选取 2017 年 1 月-2018 年 1 月在我院治疗的冠心病患者 87 例(观察组),同时选取冠脉造影无异常者 80 例作为对照组,检测两组 GDF-15、Jagged1 蛋白表达水平。结果:观察组 GDF-15 和 Jagged1 蛋白分别为 879.02(510.22, 1 201.47)ng/L 和 (37.89±4.23)ng/L,明显高于对照组($P<0.05$);GDF-15 与改良 Gensini 评分呈正相关($r=0.561, P<0.05$),而 Jagged1 蛋白表达与改良 Gensini 评分无相关性($r=0.082, P>0.05$);观察组 Rentrop 分级 2~3 级患者 Jagged1 蛋白为 (44.22±7.11)ng/L,明显高于 0~1 级患者($P<0.05$);观察组 Rentrop 分级 2~3 级和 0~1 级患者 GDF-15 表达差异比较无统计学意义($P>0.05$)。结论:冠心病患者 GDF-15、Jagged1 蛋白表达明显升高,其中 GDF-15 与疾病严重程度有关,而 Jagged1 蛋白可能与侧支循环情况有关。

关键词 GDF-15; Jagged1 蛋白; 冠心病; 严重程度; 侧支循环

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的发生率显著的上升,流行病学研究证实,2010-2017 年大陆地区冠心病的发病率接近 262~373/1 万人左右^[1]。临床上冠心病的发生能够导致患者终末期不良心血管临床结局事件的发生,导致冠心病患者病死率的提高^[2]。在探讨冠状动脉血管病变的机制过程中发现,不同的血管内皮损伤相关因子的表达,能够通过促进血管内皮细胞的凋亡或氧化应激性损伤等,进而参与冠心病的病情进展过程中。生长分化因子 15(GDF-15)的表达能够通过诱导血管内皮细胞的凋亡,促进炎症细胞的浸润等,进而促进粥样斑块的形成,加剧冠状动脉血管的狭窄^[3];Jagged1 蛋白是 NOTCH 信号通路的重要受体,Jagged1 蛋白的表达上升诱导下游信号通路的激活,加剧氧化应激性损伤的发生,并诱导单核细胞或巨噬细胞的浸润^[4]。部分研究者报道了 Jagged1 蛋白在冠心病患者血清中的表达情况,认为 Jagged1 蛋白的表达浓度的上升是促进冠状动脉粥样硬化发生的重要因素^[5],但对于 GDF-15、Jagged1 蛋白与冠心病患者冠状动脉狭窄程度或侧支循环的关系研究不足。本次研究

揭示了 GDF-15、Jagged1 蛋白的表达与冠心病患者冠状动脉狭窄的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月-2018 年 1 月在我院治疗的冠心病患者 87 例(观察组),纳入标准:(1)均经冠脉造影确诊;(2)左前降支、左回旋支或右冠状动脉中至少有一支血管狭窄 $\geq 95\%$;(3)患者及家属知情同意。排除标准:(1)既往有冠状动脉旁路手术史;(2)合并有先天性冠状动脉畸形,瓣膜性心脏病,心肌梗死等心脏疾病;(3)合并有恶性肿瘤、脑梗死、肝肾功能不全、肾动脉狭窄等疾病。同时选取冠脉造影无异常者 80 例作为对照组,观察组和对照组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	男/女	年龄/岁	体质量指数/(kg/m ²)
观察组	87	50/37	63.19±9.81	23.10±3.46
对照组	80	50/30	61.29±10.04	22.87±4.02
χ^2		0.439	1.236	0.397
P		>0.05	>0.05	>0.05

1.2 检测方法 采集受检者的入院后静脉血,离心后收集上清液,采用免疫发光法检测 GDF-15、Jagged1

作者简介 蒋翠霞(1968-),女,副主任技师,学士,研究方向:临床医学检验;E-mail: ynhvi2585846@126.com。

蛋白水平,检测仪器为美国 Bio-Bad 全自动酶标仪,配套试剂盒购自罗氏检测公司。

1.3 评价标准 主要用于反映冠状血管狭窄程度及斑块负荷程度,狭窄程度 $\leq 25\%$ 为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 4 分,76%~90%为 8 分,91%~99%为 16 分,100%为 32 分,不同节段乘以相应系数,最终 Gensini 评分=各节段冠状动脉病变狭窄程度得分 \times 病变位置系数之和,分数越高,病变越严重。冠脉侧支循环评价采用 Rentrop 分级方法^[5],无侧支循环为 0 级,分支动脉充盈,而主要心外膜动脉无充盈为 1 级,心外膜动脉部分充盈为 2 级,心外膜动脉完全充盈为 3 级。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行统计分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验,非正态分布计量资料采用 $M(Q25, Q75)$ 表示,组间比较使用 χ^2 检验;计数资料比较使用 χ^2 检验;相关性采用 Spearman 秩相关或 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组 GDF-15、Jagged1 蛋白表达 观察组 GDF-15 和 Jagged1 蛋白明显高于对照组,差异比较有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 观察组和对照组 GDF-15、Jagged1 蛋白表达

组别	<i>n</i>	GDF-15/(ng/L)	Jagged1 蛋白/(ng/L)
观察组	87	879.02(510.22, 1201.47)	37.89 \pm 4.23
对照组	80	367.11(289.04, 450.03)	21.02 \pm 5.10
<i>t/Z</i>		-8.392	23.337
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 GDF-15、Jagged1 蛋白表达与冠状动脉病变严重程度关系 观察组 Gensini 评分为(43.29 \pm 8.39)分;相关分析显示 GDF-15 与改良 Gensini 评分呈正相关($r=0.561, P < 0.05$),而 Jagged1 蛋白表达与改良 Gensini 评分无相关性($r=0.082, P > 0.05$)。

2.3 观察组不同 Rentrop 分级患者 GDF-15、Jagged1 蛋白表达比较 观察组 Rentrop 分级 2~3 级患者 Jagged1 蛋白明显高于 0~1 级患者($P < 0.05$);观察组 Rentrop 分级 2~3 级和 0~1 级患者 GDF-15 表达差异比较无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 观察组不同 Rentrop 分级患者 GDF-15、Jagged1 蛋白表达比较

Rentrop 分级	<i>n</i>	GDF-15/(ng/L)	Jagged1 蛋白/(ng/L)
0~1 级	39	850.03(504.02, 1 189.20)	30.10 \pm 6.92
2~3 级	48	890.04(520.01, 1 278.04)	44.22 \pm 7.11
<i>t/Z</i>		-1.281	-9.323
<i>P</i>		>0.05	<0.05

3 讨论

冠心病的整体不良临床预后的发生风险较高,发病人群较广,临床上包括介入治疗、抗凝、溶栓等综合性治疗措施对于疾病的病情缓解较为局限^[6-7]。一项包括 421 例不同病情严重程度冠心病的临床随访研究认为,冠心病治疗后的心脏破裂、心力衰竭等的发生率仍然较高^[8]。本次研究通过对于冠心病发病过程中相关心血管病相关因子的表达分析研究,具有下列几个方面的现实价值:(1)GDF-15、Jagged1 的研究能够为临床上冠心病患者的血清学早期诊断提供参考,为提高冠状动脉病变的早期识辨提供依据;(2)GDF-15、Jagged1 的研究能够为冠心病的生物学治疗提供新的理论基础,为抑制冠状动脉粥样硬化的发生或者冠状动脉的狭窄等提供参考。

GDF-15 是重要的生长因子家族成员,GDF-15 的表达能够通过诱导趋化因子的富集,加剧泡沫细胞在冠状动脉血管内皮下组织区域的沉积,从而增加了斑块的形成速度。GDF-15 的表达还能够通过对于血管内皮细胞的促凋亡作用,促进内皮下胶原成分的暴露,进而诱导继发性的血栓形成和斑块脱落的风险^[9-10]。Jagged1 是 NOTCH 信号通路下游的重要因素,Jagged1 的表达能够通过激活下游中性粒细胞的浸润作用,增加炎症细胞对于冠状动脉血管痉挛作用,促进血管的持续性痉挛。基础方面的研究证实,Jagged1 还能够增加心肌细胞的缺血程度,影响心肌细胞膜的完整性^[11]。部分研究报道了 GDF-15 或者 Jagged1 在冠心病患者血清中的高表达趋势,认为 GDF-15 或者 Jagged1 的高表达是促进急性冠脉综合征的发生或者急性心肌梗塞发生的重要高危因素,但对于 GDF-15、Jagged1 的表达与冠状动脉的血管狭窄程度或者侧支循环的关系研究不足。

在冠心病患者的血清中,相关指标的检测分析可见,GDF-15、Jagged1 蛋白在冠心病患者中的表达均明显的上升,高于对照组人群,差异较为明显,提示了 GDF-15、Jagged1 蛋白均可能影响到了冠心病的发生过程。通过荟萃国内外的相关文献,笔者认为 GDF-15、Jagged1 蛋白的表达与冠心病发生的关系主要考虑与下列几个方面的因素有关^[12-14]:(1)GDF-15 的上升能够诱导生长因子的激活,诱导补体成分 C3、C4 的激活,增加其对于冠状动脉的浸润程度;(2)Jagged1 的表达浓度的上升,能够促进下游因子如肿瘤坏死因子的激活,增加其对于血管内皮细胞的促凋亡作用。唐凯玲等^[15]探讨了 Jagged 家

族相关蛋白的表达情况,发现在急性冠脉综合征患者的血清中,Jagged1 蛋白的表达浓度可平均上升26%以上,同时随着冠状动脉病变程度的上升,Jagged1 蛋白的表达浓度具有进一步的上升趋势。而对于 GDF-15、Jagged1 蛋白的表达与冠状动脉血管狭窄程度(改良 Gensini 评分)的关系研究显示,虽然 Jagged1 蛋白表达与改良 Gensini 评分无相关性,但可以发现 GDF-15 与改良 Gensini 评分呈正相关,提示了 GDF-15 的表达与冠状动脉血管狭窄的关系,这主要考虑与 GDF-15 的表达能够影响到泡沫细胞的沉积、血脂在内皮组织区域的富集有关,特别是 GDF-15 能够通过对于单核细胞吞噬低密度脂蛋白能力的改变,提高了泡沫细胞的形成风险。Rentrop 分级是评估冠状动脉侧支循环的重要指标,Rentrop 分级越高,冠状动脉的侧支循环越好,本次研究中 Rentrop 分级 2~3 级患者 Jagged1 蛋白明显高于 0~1 级患者,提示随着冠状动脉侧支循环情况的改善,Jagged1 蛋白的表达浓度显著的上升,提示了 Jagged1 蛋白可能在影响到侧支循环的建立或者侧支血管的形成过程中发挥了重要的作用。

本次研究的创新性在于探讨了 GDF-15、Jagged1 的表达与冠状动脉的血管狭窄程度或者侧支循环的关系。综上所述,冠心病患者 GDF-15、Jagged1 蛋白表达明显升高,其中 GDF-15 与疾病严重程度有关,而 Jagged1 蛋白可能与侧支循环情况有关。

参考文献:

- [1] Sörberg Wallin A, Falkstedt D, Allebeck P, et al. Does high intelligence improve prognosis? The association of intelligence with recurrence and mortality among Swedish men with coronary heart disease[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2015, 69(4):347
- [2] Espinola-Klein C, Savvidis S, Kopp H. Periphere arterielle Verschlusskrankheit als Zusatzdiagnose bei koronarer Herzerkrankung-Einfluss auf Diagnostik, Therapie und Prognose[J]. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2014, 139(1):40
- [3] 钱海燕,俞梦越. 生长分化因子 15 在心血管疾病的研究进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(7):489
- [4] 张岩,谢新明,韩冬,等. Notch 信号通路和心血管疾病的研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(14):2748
- [5] 王勇,徐锐,赖红梅,等. 血浆生长分化因子-15 与急性冠状动脉综合征患者预后的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(1):42
- [6] De Schutter A, Lavie C J, Milani R V. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart Disease-The obesity paradox[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014, 56(4):401
- [7] Huang Z W, Liu Z H, Luo Q, et al. Long-Term effects of continuous positive airway pressure on blood pressure and prognosis in hypertensive patients with coronary heart disease and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(3):300
- [8] Ding C, Zhang J, Li R, et al. Investigation of standardized administration of anti-platelet drugs and its effect on the prognosis of patients with coronary heart disease[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4):3207
- [9] 罗东雷,郭靖涛,丁彦,等. 生长分化因子-15 及其基因多态性研究[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2015, 13(7):581
- [10] 刘欢,李艳. 生长分化因子-15 在常见心血管疾病中的研究进展[J]. *微循环学杂志*, 2017, 27(4):68
- [11] 陶敏,康品方,张恒. Notch 信号通路和心血管疾病研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(24):6251
- [12] 刘冬冬,梅岩艾. 生长分化因子-15 在神经系统、心血管疾病以及癌症进程中的作用[J]. *生理学报*, 2017, 69(1):109
- [13] 贾晓,杨明. 生长分化因子-15 与心血管疾病[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(3):313
- [14] 崔梅花,关立克. Notch 信号通路和动脉粥样硬化的研究进展[J]. *吉林医学*, 2015, 36(1):107
- [15] 唐凯玲,龙鼎新. Notch 信号通路在相关疾病中的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2016, 36(2):219

(2018-05-04 收稿)