

文章编号 1006-8147(2021)04-0325-04

论 著

ACS患者血清FSTL-1、外周血淋巴细胞中PPAR- γ 、MMP-9与冠状动脉狭窄程度的关系

王娜¹, 刘蕾¹, 杜林翔¹, 王书飞¹, 左艳芳¹, 李婷婷¹, 李宗赢¹, 陈玉善²

(1.河南省周口市中心医院心内科, 周口 466000; 2.河南省中医学院第一附属医院心内科, 郑州 450000)

摘要 目的:探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清卵泡抑素样蛋白-1(FSTL-1)、外周血淋巴细胞中过氧化物酶体增殖物活化受体- γ (PPAR- γ)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白的变化与冠状动脉狭窄程度的关系。方法:选取2017年1月—2018年12月确诊的ACS患者108例(ACS组),稳定性心绞痛患者90例(对照组);检测两组血清FSTL-1、外周血淋巴细胞中PPAR- γ 、MMP-9水平;采用冠状动脉CT血管成像(CTA)检测两组冠状动脉狭窄程度定量指标;分析FSTL-1、PPAR- γ 、MMP-9与冠状动脉狭窄程度的相关性。结果:ACS组血清FSTL-1、外周血淋巴细胞中MMP-9水平均高于对照组($t=18.336$ 、 18.316 , 均 $P<0.05$);ACS组外周血淋巴细胞中PPAR- γ 水平低于对照组($t=-11.028$, $P<0.05$);ACS组和对照组斑块数目、钙化斑块体积、非钙化斑块体积、总斑块体积、钙化斑块负荷测定结果差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);ACS组非钙化斑块负荷、冠状动脉的狭窄程度、RI测定值均高于对照组($t=14.298$ 、 32.807 、 18.674 , 均 $P<0.05$);ACS组患者FSTL-1、MMP-9与非钙化斑块负荷、冠状动脉的狭窄程度、RI测定值均呈正相关($r=0.520$ 、 0.577 、 0.594 、 0.483 、 0.601 、 0.633 , 均 $P<0.05$);PPAR- γ 与非钙化斑块负荷、冠状动脉的狭窄程度、RI测定值均呈负相关($r=-0.614$ 、 -0.668 、 -0.489 , 均 $P<0.05$)。结论:ACS患者血清FSTL-1、外周血淋巴细胞中PPAR- γ 、MMP-9与冠状动脉狭窄程度具有一定的相关性。

关键词 急性冠状动脉综合征;卵泡抑素样蛋白-1;过氧化物酶体增殖物活化受体- γ ;基质金属蛋白酶-9

中图分类号 R781.4

文献标志码 A

Relationship between serum FSTL-1, PPAR- γ , MMP-9 in peripheral blood lymphocytes and coronary stenosis in patients with ACS

WANG Na¹, LIU Lei¹, DU Lin-xiang¹, WANG Shu-fei¹, ZUO Yan-fang¹, LI Ting-ting¹, LI Zong-ying¹, CHEN Yu-shan²

(1.Department of Cardiology, Zhoukou Central Hospital, Zhoukou 466000, China; 2.Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective: To observe the relationship between the changes of serum follistatin-like protein-1 (FSTL-1), peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR- γ), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) protein in peripheral blood lymphocytes and the degree of coronary artery stenosis in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** 108 patients with ACS were selected as ACS group and 90 patients with stable angina were selected as the control group who were diagnosed from January 2017 to December 2018. The levels of serum FSTL-1, PPAR- γ and MMP-9 in peripheral blood lymphocytes of the two groups were detected. Coronary CT angiography (CTA) was used to detect the quantitative indicators of coronary artery stenosis in the two groups. The correlation between FSTL-1, PPAR- γ , MMP-9 and the degree of coronary artery stenosis was analyzed. **Results:** Serum FSTL-1 and MMP-9 levels in peripheral blood lymphocytes of the ACS group were higher than those of the control group ($t=18.336$, 18.316 , both $P<0.05$). The level of PPAR- γ in peripheral blood lymphocytes of the ACS group was lower than that of the control group ($t=-11.028$, $P<0.05$). There was no significant difference in the number of plaques, calcified plaque volume, non-calcified plaque volume, total plaque volume, and calcified plaque load between ACS group and control group (all $P>0.05$). The non-calcified plaque load, coronary artery stenosis and RI measurement values in the ACS group were higher than those in the control group ($t=14.298$, 32.807 , 18.674 , all $P<0.05$). In ACS group, FSTL-1 and MMP-9 were positively correlated with non-calcified plaque load, coronary artery stenosis, and RI measurements ($r=0.520$, 0.577 , 0.594 , 0.483 , 0.601 , 0.633 , all $P<0.05$), and PPAR- γ was negatively correlated with non-calcified plaque load, coronary artery stenosis, and RI measurement values ($r=-0.614$, -0.668 , -0.489 , all $P<0.05$). **Conclusion:** Serum FSTL-1, PPAR- γ , MMP-9 in peripheral blood lymphocytes of ACS patients have a certain correlation with the degree of coronary artery stenosis.

Key words acute coronary syndrome; follistatin-like protein-1; peroxisome proliferator activated receptor- γ ; matrix metalloproteinase-9

冠状动脉粥样斑块形成是急性冠状动脉综合

征(acute coronary syndrome, ACS)主要的病理机制,由于与稳定型冠心病的病理生理机制相同,临床上多无法准确分型^[1-2]。现阶段冠状动脉血管造影是诊断冠心病的金标准,但操作有创且花费较高,临床

基金项目 河南省科技攻关项目(182102310093)

作者简介 王娜(1981-),女,副主任医师,博士,研究方向:心血管内科;
E-mail:wang_na8111@163.com。

应用受限。血清学指标对 ACS 具有较高特异性和敏感性,多指标联合检测有利于准确判断冠心病的冠状动脉狭窄程度。研究发现,血清卵泡抑素样蛋白-1 (follistatin-like protein-1, FSTL-1) 在冠心病患者中高表达^[3],提示可能参与冠心病等心血管疾病发生、发展过程。过氧化物酶体增殖物活化受体- γ (per oxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ) 主要在脂肪细胞中表达,其可涉及糖脂代谢过程,在动脉粥样硬化中的炎性作用也逐渐受到临床关注。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 属于细胞外基质的重要水解酶,具有特异性降解锌依赖性蛋白并可影响冠心病的发生、发展^[4]。冠状动脉 CT 检查是一项用于检查动脉血管是否正常的一项辅助检查,可以用于诊断大动脉炎、动脉硬化闭塞症、主动脉瘤及夹层等疾病,可用于帮助临床诊断^[5]。本研究深入探讨了 ACS 患者上述指标变化与冠状动脉狭窄程度的关系,以期为 ACS 的诊断提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象与分组 选取 2017 年 1 月—2018 年 12 月周口市中心医院确诊的 ACS 患者 108 例 (ACS 组)、稳定性心绞痛患者 90 例 (对照组)。ACS 组平均年龄 (65.0 ± 7.1) 岁; 体重指数 (BMI) (23.4 ± 1.9) kg/m^2 ; 男 67 例、女 41 例; 对照组平均年龄 (64.0 ± 6.4) 岁; BMI (23.2 ± 2.2) kg/m^2 ; 男 55 例、女 35 例。

诊断标准: 参考中华医学会心血管病学分会制定的《冠心病诊断与治疗指南》^[6] 中 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征、ST 段抬高型急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛的诊断标准。(1) 患者经冠状动脉造影、心电图检查确诊。(2) 结合血清心肌酶学指标检查进行辅助诊断。(3) 急性心肌梗死患者起病后,以入院时未介入治疗措施前肘静脉血作为样本进行研究。排除标准:(1) 恶性肿瘤。(2) 严重的肝肾功能疾病。(3) 类风湿、免疫系统疾病。(4) 全身感染性疾病。本研究符合相关医学伦理规定,获得患者本人的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 FSTL-1 的检测 取所有患者隔夜空腹静脉血 3 mL,离心后分离血清,-80℃保存待检;酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 FSTL-1 水平,实验操作严格按照试剂盒和仪器说明书进行,试剂盒购于南京建成生物研究所。

1.2.2 Western 印迹法检测外周血淋巴细胞中 PPAR- γ 、MMP-9 水平表达 (1) 电泳分离蛋白质,由裂解细胞或组织制备目的蛋白质样品,5% SDS-

PAGE 电泳处理。(2) 转膜。将电泳分离的条带从凝胶转移至 NC/PVDF 膜上,在施加电场后蛋白质从聚丙烯酰胺凝胶中移出并吸附在膜表面。(3) 抗体孵育,用 PPAR- γ 、MMP-9 蛋白的山羊抗鼠一抗 (一抗 1:100) 处理膜,漂洗除去未结合的抗体,膜上仅含有目标蛋白结合的一抗。再用辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗 (1:100) 进行酶免疫定位。(4) 显影分析,用 X-ray 底片曝光,根据信号的强弱调整曝光时间或不同时间多次压片以达到最佳效果。

1.2.3 CTA 检测 CTA 检测使用双源 CT 扫描仪,稳定型冠状动脉病心率超过 60 次/min 患者需要扫描前 30 min 口服 50~100 mg 阿替洛尔;非 ST 段抬高型 ACS 患者心率超过 60 次/min,需要 5~20 mg 静脉注射美多心安。对比剂碘美普尔 60~90 mL 注入,6 mL/s 后进行冠状动脉 CTA;扫描参数管电流 400 mA,管电压 120 kV,层厚 0.5 mm,准直器宽度 33 mm,每旋转一圈进床 0.66 mm,旋转时间 0.33 ms,螺距 0.3;屏气时间 7~10 s,扫描延迟时间 5 s;主要检测指标为冠状动脉的斑块数目、总斑块体积、钙化斑块负荷、钙化斑块体积、非钙化斑块体积、非钙化斑块负荷、冠状动脉的狭窄程度、冠状动脉重建指数 (RI)。

1.3 统计学处理 本研究所有数据分析均采用 SPSS21.0 统计软件,正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;ACS 患者 FSTL-1、PPAR- γ 、MMP-9 与冠状动脉狭窄程度指标相关性采用 *Pearson* 线性分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况 ACS 组不稳定型心绞痛 80 例、急性心肌梗死 28 例;合并高血压 72 例、糖尿病 31 例、血脂异常 60 例;吸烟 39 例。对照组合并高血压 55 例、糖尿病 18 例、血脂异常 43 例;吸烟 27 例。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),见表 1。

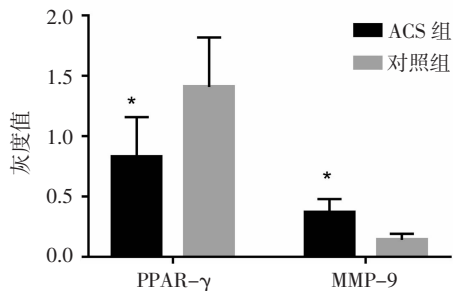
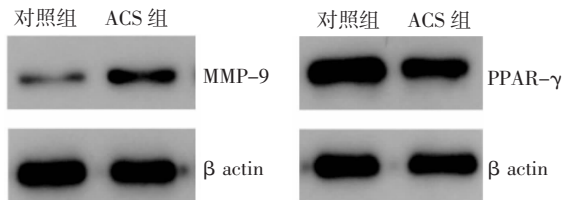
2.2 ACS 组和对照组 FSTL-1、PPAR- γ 、MMP-9 水平比较 ACS 组血清 FSTL-1 水平高于对照组 [$(9.40 \pm 2.14) \text{ ng/mL}$ vs. $(4.83 \pm 1.10) \text{ ng/mL}$, $t = 18.336$, $P < 0.05$]。Western 印迹结果显示,ACS 组外周血淋巴细胞中 MMP-9 表达高于对照组,而 PPAR- γ 表达低于对照组 (均 $P < 0.05$),见图 1、表 2。

2.3 ACS 组和对照组 CTA 检测结果比较 经 CTA 检测,ACS 组和对照组斑块数目、钙化斑块体积、非钙化斑块体积、总斑块体积、钙化斑块负荷测定结果差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$);ACS 组非钙化斑块负荷、冠状动脉的狭窄程度、RI 测定值均

表1 两组患者一般资料情况[n(%), $\bar{x}\pm s$]Tab 1 General information of the two groups of patients[n(%), $\bar{x}\pm s$]

组别	例数	年龄(岁)	男/女	BMI(kg/m ²)	高血压	糖尿病	血脂异常	吸烟
ACS组	108	65.0 \pm 7.1	67/41	23.4 \pm 1.9	72(66.67)	31(28.70)	60(55.56)	39(36.11)
对照组	90	64.0 \pm 6.4	55/35	23.2 \pm 2.2	55(61.11)	18(20.00)	43(47.78)	27(30.00)
t/χ^2		1.032	0.018	0.686	0.659	1.997	1.19	0.825
P		0.303	0.894	0.493	0.417	0.158	0.275	0.364

注:ACS:急性冠状动脉综合征;BMI:体重指数

注:ACS:急性冠状动脉综合征;MMP:基质金属蛋白酶;PPAR- γ :过氧化物酶体增殖物活化受体- γ ;与对照组相比,* $P<0.05$ 图1 ACS组、对照组PPAR- γ 、MMP-9的表达Fig 1 Expression of PPAR- γ and MMP-9 in ACS group and control group表3 ACS组和对照组CTA检测结果比较($\bar{x}\pm s$)Tab 3 Comparison of CTA test results between ACS group and control group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	斑块数目(个)	钙化斑块体积(mm ³)	非钙化斑块体积(mm ³)	总斑块体积(mm ³)	钙化斑块负荷(%)	非钙化斑块负荷(%)	冠状动脉的狭窄程度(%)	RI
ACS组	108	2.18 \pm 0.62	28.8 \pm 5.7	325.1 \pm 33.6	353.9 \pm 38.0	3.42 \pm 0.39	58.15 \pm 7.66	84.9 \pm 7.6	1.84 \pm 0.57
对照组	90	2.07 \pm 0.58	29.4 \pm 4.4	29.4 \pm 4.4	348.1 \pm 36.7	3.34 \pm 0.44	43.29 \pm 6.80	52.5 \pm 6.0	0.65 \pm 0.22
t		1.280	-0.816	1.412	1.086	1.356	14.298	32.807	18.674
P		0.202	0.415	0.160	0.279	0.177	0.000	0.000	0.000

注:ACS:急性冠状动脉综合征;RI:冠状动脉重建指数

表4 ACS患者FSTL-1、PPAR- γ 、MMP-9与冠状动脉狭窄程度指标的相关性Tab 4 Correlation between FSTL-1, PPAR- γ , MMP-9 and the degree of coronary artery stenosis in ACS patients

指标	相关性	非钙化斑块负荷	冠状动脉的狭窄程度	RI
FSTL-1	r	0.520	0.577	0.594
	P	0.000	0.000	0.000
PPAR- γ	r	-0.614	-0.668	-0.489
	P	0.000	0.000	0.000
MMP-9	r	0.483	0.601	0.633
	P	0.000	0.000	0.000

注:RI:冠状动脉重建指数;FSTL-1:卵泡抑素样蛋白-1;PPAR- γ :过氧化物酶体增殖物活化受体- γ ;MMP-9:基质金属蛋白酶-9;ACS:急性冠状动脉综合征表2 ACS组和对照组FSTL-1、PPAR- γ 、MMP-9水平比较($\bar{x}\pm s$)Tab 2 Comparison of FSTL-1, PPAR- γ , MMP-9 levels in ACS group and control group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FSTL-1(ng/mL)	PPAR- γ (灰度值)	MMP-9(灰度值)
ACS组	108	9.40 \pm 2.14	0.83 \pm 0.33	0.37 \pm 0.11
对照组	90	4.83 \pm 1.10	1.41 \pm 0.41	0.14 \pm 0.05
t		18.336	-11.028	18.316
P		0.000	0.000	0.000

注:ACS:急性冠状动脉综合征;FSTL-1:卵泡抑素样蛋白-1;PPAR- γ :过氧化物酶体增殖物活化受体- γ ;MMP-9:基质金属蛋白酶-9高于对照组(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 ACS患者FSTL-1、PPAR- γ 、MMP-9与冠状动脉狭窄程度指标的相关性 经Pearson线性相关分析,ACS组FSTL-1、MMP-9与非钙化斑块负荷、冠状动脉的狭窄程度、RI测定值均呈正相关(均 $P<0.05$);PPAR- γ 与非钙化斑块负荷、冠状动脉的狭窄程度、RI测定值均呈负相关(均 $P<0.05$),见表4。

3 讨论

冠状动脉粥样硬化斑块形成是冠心病主要病理机制,可诱发血管狭窄或斑块破裂而形成血栓,造成心肌供血不足^[5-6]。冠状动脉血管造影是冠心病的诊断金标准,但价格昂贵且需要注射造影剂,患者接受程度较低。研究显示除了器械检查和冠状动脉造影外,ACS急性期的发生、发展过程还存在着多种生物标志物的异常表达,因此检测血清标志物水平可能为ACS早期诊断和危险分层提供重要数据参考^[7-9]。

PPAR- γ 是重要的核转录因子,研究发现PPAR- γ 可通过多途径改善糖脂代谢并在动脉粥样硬化患者

中高表达^[10]。MMP-9 为出血性转化的重要因子,可参与破坏血-脑屏障,在氧化应激时表达及活性增加,在预测溶栓后出血性风险方面具有重要价值^[11]。FSTL-1 具有促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞迁徙和增殖的作用。研究发现 FSTL-1 能够改善血管内皮细胞功能,促进缺血肌组织血管形成,具有一定的心肌保护作用^[12]。本研究结果显示 ACS 组血清 FSTL-1、外周血淋巴细胞中 MMP-9 水平高于对照组;ACS 组外周血淋巴细胞中 PPAR- γ 水平低于对照组。提示 ACS 患者血清 FSTL-1、外周血淋巴细胞中 PPAR- γ 、MMP-9 具有成为鉴别 ACS 与稳定性心绞痛重要指标的潜力。PPAR- γ 能够激活一氧化氮合成酶,抑制血管炎症和黏附级联反应,抑制 ACS 的发生、发展,因此 ACS 患者较稳定性冠心病患者 PPAR- γ 较低。

CTA 可以用于判断大动脉炎、动脉硬化闭塞症、主动脉瘤及夹层等。CTA 检测结果显示 ACS 组和对照组斑块数目、钙化斑块体积、非钙化斑块体积、总斑块体积、钙化斑块负荷测定结果差异无统计学意义,但 ACS 组非钙化斑块负荷、冠状动脉的狭窄程度、RI 测定值均高于对照组。说明 ACS 患者钙化斑块负荷、冠状动脉的狭窄程度、RI 测定值具有特异性。钙化斑块是稳定型冠心病的主要斑块类型,而 ACS 斑块主要是非钙化斑块。非钙化斑块内部细胞含较多胆固醇,核心的脂质大,外部呈现多灶性并覆盖较薄纤维帽,故而血管阻塞更显著^[13]。另外,非钙化斑块由于具有更高的破裂率,血栓形成后可加剧血管狭窄病情,诱发心肌急性缺血等不良事件,因而 ACS 较稳定型冠心病具有更好的钙化斑块负荷、冠状动脉的狭窄程度、RI 测定值。

PPAR- γ 能够抑制 MMP-9 的表达和降低明胶酶的分解能力,进而抑制血管平滑肌细胞的迁移和增殖,抑制单核细胞游走现象从而降低斑块稳定性^[14]。本研究相关性分析发现,ACS 组 FSTL-1、MMP-9 与非钙化斑块负荷、冠状动脉的狭窄程度、RI 测定值均呈负相关;PPAR- γ 与非钙化斑块负荷、冠状动脉的狭窄程度、RI 测定值均呈正相关。及时检测上述指标有助于及早对冠心病进行准确分型。相关研究证实 PPAR- γ 与冠状动脉病变程度具有相关性,调节 PPAR- γ 水平有助于降低 ACS 不良事件发生率和心血管疾病病死率^[15]。

由于 ACS 斑块稳定性较差,破裂后得不到及时治疗常易诱发严重后果。因而,本研究通过分析 ACS 患者血清 FSTL-1、外周血淋巴细胞中 PPAR- γ 、MMP-9 水平变化,证实其与冠状动脉狭窄程度具有

一定的相关性,对评估冠心病的危险分层具有一定参考价值,可为疾病后期的治疗提供数据参考,但需要注意的是生化检测时可受采样、温度及仪器的影响,需要检测人员特别注意以保证检测的准确性。

参考文献:

- [1] 段淑香,徐庆国,周国,等. ACS 合并 T2DM 患者外周血淋巴细胞中 PPAR- γ 、MMP-9、eNOS 的表达变化及其与冠脉病变程度的相关性[J]. 山东医药,2018,58(17):61
- [2] 陈媛媛,王燕萍,吴丽苹,等. 卵泡抑素样蛋白 1 及其在心血管疾病中的作用研究进展[J]. 诊断学理论与实践,2017,16(6):659
- [3] 李琳,李芳,肖婷,等. 脂蛋白磷脂酶 A2 和髓过氧化物酶与超敏 C 反应蛋白及全球急性冠状动脉事件注册评分的相关性[J]. 广东医学,2017,38(3):374
- [4] 刘长召,王玲,陈文江. FSTL-1 相关 ncRNAs 的生物信息学预测及与 AMI 发病机制的研究[J]. 检验医学与临床,2017,14(9):1289
- [5] Tsygankova V O, Lozhkina G N, Khasanova H M, et al. Multifactorial prognostication of remote outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. Kardiologiya, 2017, 57(8):28
- [6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9):680
- [7] Li S Y, Susztak K. The role of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) in kidney disease[J]. Semin Nephrol, 2018, 38(2):121
- [8] 刘英. 血清标记物联合双源螺旋 CT 评价冠脉动脉斑块性质的研究[D]. 北京协和医学院;中国医学科学院;清华大学医学部;北京协和医学院中国医学科学院, 2017
- [9] Tsai H C, Li T H, Huang C C, et al. Beneficial effects of the peroxisome proliferator-activated receptor α/γ agonist aleglitazar on progressive hepatic and splanchnic abnormalities in cirrhotic rats with portal hypertension[J]. Am J Pathol, 2018, 188(7):1608
- [10] 代佩, 高奋, 高宏伟, 等. 同型半胱氨酸通过氧化物酶增殖物激活受体 α -肝脏 X 核受体 α 通路导致动脉粥样硬化的机制研究[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(6):695
- [11] Zhang X, Dong P L, Shi H B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates C/EBP homologous protein to protect mice from acute liver failure[J]. Inflamm Res, 2017, 66(9):813
- [12] 万红, 张帮勤, 杨平. 缺血修饰清蛋白、N 末端脑钠肽前体及超敏肌钙蛋白 I 在急性冠状动脉综合征中的诊断价值 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(23):3414
- [13] 刘寅, 崔壮, 王玥莹, 等. 隐静脉桥斑块的虚拟组织学成像血管内超声特征分析[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(1):26
- [14] 张源, 黎玲伊, 陈洁, 等. 急性冠状动脉综合征患者外周血单个核细胞 TLR4 和 TNF- α 的变化及其临床意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(5):480
- [15] Jiang Z, Liu X, Yuan Z L, et al. Discovery of a novel selective dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist for the treatment of primary biliary cirrhosis [J]. ACS Med Chem Lett, 2019, 10(7):1068

(2020-09-07 收稿)