

血清血管形成抑制素-2 水平与心肌梗死后慢性心力衰竭预后的关系

丁风华 陆 林 潘文麒 何玉虎 方跃华 闫小响 王晓群 杨 克 张瑞岩 沈卫峰

【摘要】 目的:评价心肌梗死后慢性心力衰竭患者的血清血管形成抑制素-2 (vasostatin-2)水平与主要不良心血管事件(MACE)的关系。 方法:430 例心肌梗死后慢性心力衰竭患者随访 3 年,记录 MACE 情况,包括心源性死亡、再次心肌梗死、计划外再次血运重建和因顽固性心力衰竭加重再住院的复合终点。患者分为无 MACE 组($n=171$)和 MACE 组($n=259$)。分别检测超敏 C 反应蛋白、左室射血分数和血清 vasostatin-2 水平。 结果:与无 MACE 组相比,MACE 组 vasostatin-2 显著降低 $[(12.1 \pm 6.9) \text{ ng/mL}$ 对 $(23.7 \pm 8.0) \text{ ng/mL}$, $P < 0.001$]。随着心功能分期的恶化,vasostatin-2 逐步下降 ($P < 0.001$)。血清 vasostatin-2 水平与左室射血分数呈正相关($r = 0.314$, $P < 0.001$),而与 N-末端 B 型利钠肽原($r = -0.387$, $P = 0.003$)和超敏 C 反应蛋白($r = -0.119$, $P = 0.006$)水平呈负相关。多元回归分析显示,血清 vasostatin-2 是心血管的独立保护因素 ($P < 0.001$)。 结论:血清 vasostatin-2 水平降低与心肌梗死后慢性心力衰竭患者 MACE 的发生显著相关。

【关键词】 血管形成抑制素-2;慢性心力衰竭;主要心血管事件

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.06.015

Association between serum vasostatin-2 and prognosis of chronic heart failure after myocardial infarction

DING Fenghua, LU Lin, PAN Wenqi, HE Yuhu, FANG Yuehua, YAN Xiaoxiang, WANG Xiaoqun, YANG Ke, ZHANG Ruiyan, SHEN Weifeng. Department of Cardiology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

【Abstract】 Objective: To assess the association between serum vasostatin-2 and major adverse cardiac event (MACE) in patients with previous myocardial infarction (MI) and chronic heart failure (CHF). **Method:** A total of 430 patients with previous MI and CHF were followed up for 3 years. MACE was recorded and defined as cardiac death, reinfarction, unplanned revascularization and refractory heart failure requiring hospitalization. Patients were divided into no MACE group ($n = 171$) and MACE group ($n = 259$). Serum levels of vasostatin-2, high-sensitivity C reactive protein and left ventricular ejection fraction were analyzed. **Results:** Serum vasostatin-2 was significantly decreased in patients with MACE compared with those without $[(12.1 \pm 6.9) \text{ ng/mL}$ vs. $(23.7 \pm 8.0) \text{ ng/mL}$, $P < 0.001$] and stepwise decreased across the heart failure stage (P for trend < 0.001). Serum vasostatin-2 was significantly correlated with left ventricular ejection fraction ($r = 0.314$, $P < 0.001$), N-terminal pro-brain natriuretic peptide ($r = -0.387$, $P < 0.001$) and high-sensitivity C reactive protein ($r = -0.119$, $P < 0.001$). Multivariable stepwise regression showed that serum vasostatin-2 was an independent protective factor of cardiac events. **Conclusion:** Decreased serum vasostatin-2 is significantly associated with the presence of MACE in patients with previous MI and CHF during long term follow up.

基金项目:上海市卫生局课题(20134134)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科

通信作者:陆 林,Email:rjlulin1965@163.com

【Key words】 Vasostatin-2; Chronic heart failure; Major adverse cardiac events

随着经皮冠状动脉介入治疗的广泛开展,急性心肌梗死患者的死亡率明显下降,但心肌梗死后慢性心力衰竭的发生率增加。这些患者的炎症活化状态持续存在,且与预后显著相关^[1]。血管形成抑制素-2 (vasostatin-2) 是嗜铬粒蛋白 A (chromogranin A, CgA) N 端裂解的抗炎肽段^[2]。研究表明,血清 vasostatin-2 水平与动脉粥样硬化严重程度呈负相关,这可能与 vasostatin-2 抑制肿瘤坏死因子、血管紧张素 II 和氧化低密度脂蛋白诱导的黏附分子表达有关^[3]。然而,vasostatin-2 是否对心肌梗死后慢性心力衰竭患者有益,目前尚不清楚,本研究旨在探讨这类患者血清 vasostatin-2 水平与主要不良心血管事件(MACE)的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2009 年 10 月至 2011 年 4 月在上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科住院的 489 例有心肌梗死病史的慢性心力衰竭患者。心肌梗死和心力衰竭定义参照最新心肌梗死全球定义和心力衰竭诊断和治疗指南^[4-5]。排除标准包括先天性心脏病、瓣膜病、免疫系统疾病、严重肾功能不全[估测肾小球滤过率 $<45 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]和恶性肿瘤。记录所有患者临床基本特征、心血管病危险因素(吸烟、高血压、糖尿病、血脂异常)、基本生化指标(血脂、血糖、肾功能等)和临床用药情况。所有患者均签署知情同意书。

1.2 血清 vasostatin-2 和其他炎症因子测定

所有患者空腹 12 h 后采血,除了常规生化检测外,采用 ELISA 试剂盒测定血清 vasostatin-2 (Avisera Bioscience 公司)、超敏 C 反应蛋白(R&D 公司)和 N-末端 B 型利钠肽原(Roche Diagnostics 公司)水平。

1.3 心脏超声检查

所有患者接受经胸心脏超声检查。静息状态下,患者取左侧卧位,用 Simpson 双平面法测量左室舒张、收缩末期容积并计算左室射血分数。所有测量值均取 3 个连续心动周期的平均值。

1.4 临床随访

所有患者均接受有关指南推荐的最佳药物治疗。在大约 3 年的随访期中,患者每 3 个月接受 1 次门诊或电话随访,每 6 个月复查 1 次心脏超声。

主要研究终点为 MACE,包括心血管死亡、再次心肌梗死和计划外再次血运重建和因顽固性心力衰竭加重再次住院的临床复合终点。随访结束时,共有 430 患者完成随访,分为无 MACE 组($n=171$)和 MACE 组($n=259$)。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。连续变量以均数 \pm 标准差表示,分类变量以频率(百分比)表示。用 Kolmogorov-Smirnov 方法检验连续变量是否为正态分布。连续性变量比较用 t 检验(正态分布)或 Mann-Whitney U 检验(非正态分布),分类变量用卡方检验。血清 vasostatin-2 与其他生化和超声指标的关系用 Pearson 相关性分析,与心力衰竭分期的关系用 Spearman 相关性分析。用 logistic 多元逐步回归分析评价与 MACE 相关的独立危险因素。所有统计分析均用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

430 例患者完成 3 年的随访,其中 259 例患者发生 MACE(60.2%)。包括心血管死亡 48 例,再次心肌梗死 50 例次,计划外再次血运重建 25 例次,心力衰竭加重再次住院 238 例次,缺血性卒中 25 例次。

所有患者的临床基本情况、心血管危险因素、生化指标和用药情况见表 1。与无 MACE 组相比,MACE 组男性、高血压、糖尿病、前壁心肌梗死比例更高($P<0.05$);患者肾功能更差($P<0.001$),超敏 C 反应蛋白更高($P<0.001$);心功能更差,表现为射血分数更低($P<0.001$)、N-末端 B 型利钠肽原更高($P<0.001$)、心功能分期更差($P<0.001$)。

MACE 组血清 vasostatin-2 显著低于无 MACE 组,为(12.1 ± 6.9) ng/mL 对 (23.7 ± 8.0) ng/mL ($P<0.001$);随着心功能分期的恶化,vasostatin-2 逐步下降[B 期(26.4 ± 8.0) ng/mL、C 期(18.3 ± 7.9) ng/mL、D 期(11.4 ± 7.6) ng/mL, Spearman $r = -0.237, P<0.001$]。血清 vasostatin-2 水平与左室射血分数呈正相关($r = 0.314, P<0.001$),而与 N-末端 B 型利钠肽原($r = -0.387, P = 0.003$)和超敏 C 反应蛋白($r = -0.119, P = 0.006$)水平呈负相关。

Logistic 多元逐步回归分析显示,年龄、高血压、糖尿病、肾小球滤过率、心力衰竭分期、超敏 C

反应蛋白、左室射血分数与 MACE 的发生有关,血 0.806,95%CI:0.771~0.843, $P<0.001$),见表 2。
清 vasostatin-2 是 MACE 的独立保护因素(OR =

表 1 两组患者的临床基本情况、生化指标和用药情况比较

	总体 (<i>n</i> = 430)	无 MACE (<i>n</i> = 171)	有 MACE (<i>n</i> = 259)	<i>P</i> 值*
男性/例(%)	284(66.0)	103(60.2)	181(69.9)	0.039
年龄/岁	65.7 ± 11.6	62.9 ± 11.1	67.5 ± 11.5	<0.001
体质量指数/kg · m ⁻²	25.1 ± 3.1	24.8 ± 2.8	25.3 ± 3.2	0.111
高血压/例(%)	237(55.1)	71(41.5)	166(64.1)	<0.001
糖尿病/例(%)	128(29.8)	37(21.6)	91(35.1)	0.003
血脂异常/例(%)	131(30.5)	51(29.8)	80(30.9)	0.815
吸烟/例(%)	152(35.3)	65(38.0)	87(33.6)	0.348
前壁心肌梗死史/例(%)	219(50.9)	55(32.2)	164(63.3)	<0.001
三酰甘油/mmol · L ⁻¹	1.7 ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.7 ± 0.7	0.542
总胆固醇/mmol · L ⁻¹	4.3 ± 1.2	4.3 ± 1.2	4.4 ± 1.2	0.334
高密度脂蛋白胆固醇/mmol · L ⁻¹	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.095
低密度脂蛋白胆固醇/mmol · L ⁻¹	2.6 ± 1.0	2.6 ± 1.0	2.6 ± 1.0	0.379
尿素氮/mmol · L ⁻¹	6.3 ± 2.0	6.0 ± 1.7	6.4 ± 2.1	0.037
血清肌酐/mmol · L ⁻¹	97.0 ± 24.7	87.2 ± 18.3	103.5 ± 26.3	<0.001
尿酸/mmol · L ⁻¹	343.6 ± 84.9	333.5 ± 81.1	356.9 ± 84.9	<0.001
肾小球滤过率/mmol · L ⁻¹	67.9 ± 19.1	75.0 ± 18.4	63.3 ± 18.1	<0.001
空腹血糖/mmol · L ⁻¹	5.8 ± 1.9	5.6 ± 1.5	6.0 ± 2.2	0.032
糖化血红蛋白/%	6.6 ± 1.5	6.4 ± 1.4	6.8 ± 1.5	0.004
左室射血分数/%	43.1 ± 6.6	46.9 ± 6.6	40.5 ± 5.3	<0.001
超敏 C 反应蛋白/mg · L ⁻¹	6.8 ± 7.0	5.8 ± 6.4	7.4 ± 7.3	<0.001
N 末端 B 型利钠肽原/pg · mL ⁻¹	3629.4 ± 4028.4	2830.3 ± 2028.6	4307.5 ± 3768.5	<0.001
vasostatin-2/ng · mL ⁻¹	16.7 ± 9.3	23.7 ± 8.0	12.1 ± 6.9	<0.001
心力衰竭分期				<0.001
B 期	172(40.0)	118(69.0)	54(20.8)	
C 期	204(47.4)	40(23.4)	164(63.3)	
D 期	54(12.6)	13(7.6)	41(15.8)	
用药情况/例(%)				
抗血小板药物	315(73.3)	123(71.9)	192(74.1)	0.614
血管紧张素转化酶抑制剂	265(61.6)	110(64.3)	155(59.8)	0.350
血管紧张素受体拮抗剂	135(31.4)	47(27.5)	88(34.0)	0.156
β 受体阻断剂	379(88.1)	152(88.9)	227(87.6)	0.696
钙通道阻断剂	110(25.6)	38(22.2)	72(27.8)	0.195
螺内酯	201(46.7)	74(43.3)	127(49.0)	0.241
硝酸酯类药物	234(54.4)	95(55.6)	139(53.7)	0.701
地高辛	100(23.3)	40(23.4)	60(23.2)	0.957
他汀类药物	285(66.3)	115(67.3)	170(65.6)	0.729

注: * 无 MACE 组与 MACE 组相比

表 2 MACE 的多因素回归分析

因素	OR(95%可信区间)	P 值
年龄	1.285(1.057~1.563)	<0.012
高血压	2.597(1.499~4.502)	0.001
糖尿病	3.101(1.802~5.887)	<0.001
肾小球滤过率	0.959(0.943~0.976)	<0.001
心力衰竭分期	2.370(1.259~4.460)	0.007
超敏 C 反应蛋白	1.190(1.054~1.578)	0.008
左室射血分数	0.848(0.657~0.992)	0.012
vasostatin-2	0.806(0.771~0.843)	<0.001

3 讨论

我们以往的研究证实,冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清和冠状动脉粥样斑块中的 vasostatin-2 水平降低,而且内皮细胞中的 vasostatin-2 具有抗炎作用,提示 vasostatin-2 具有抗动脉粥样硬化作用^[3]。本研究进一步表明,心肌梗死后慢性心力衰竭患者的血清 vasostatin-2 水平与心力衰竭的严重程度呈显著负相关;MACE 组较无 MACE 组,血清 vasostatin-2 水平显著降低;经多种因素校正后,血清 vasostatin-2 仍然是心血管保护因素。

大量研究已经证明,心力衰竭的发生发展与肾素血管紧张素系统过度激活有关。通过抑制血管紧张素Ⅱ的生成或抑制其与血管紧张素受体的结合,可以有效延长患者生命,提高生活质量^[5-6]。另外,心肌梗死后心力衰竭患者处于高炎症状态。有研究发现,vasostatin-2 抑制血管紧张素转换酶活性,可通过多种细胞通路抑制炎症反应,从而改善患者的心功能^[7]。

CgA 在体内通过组织特异性蛋白水解酶剪切后,可以产生多种生物调节肽,其中包括 vasostatin-1 和 vasostatin-2。有研究证实,vasostatin-1 是动脉粥样硬化或糖尿病患者的血管保护因素^[2, 8]。vasostatin-2 具有与 vasotatin-1 相似的结构,因此两者具有类似的生物学效应。本研究依据临床复合终点将患者分为无 MACE 组和有 MACE 组,证实 vasostatin-2 的心血管保护作用。然而,在血管炎症和糖尿病等情况下,组织特异性蛋白水解酶水平或活性下降^[9],导致 vasostatin-2 生成减少,保护作用变弱。

本研究是回顾性研究,仅能表明 vasostatin-2 与 MACE 的相关性,而非因果关系。血清 vasostatin-2 水平降低导致 MACE 增加的结论有待更大规模前瞻性研究和机制研究来阐明。另外,vasostatin-2 是 CgA 家族中的某一水解多肽,其血清水平受多种因素影响,本研究未考虑这些因素,因此研究结果有待进一步证实。

总之,vasostatin-2 具有心血管保护作用,心肌梗死后慢性心力衰竭患者的血清 vasostatin-2 水平降低可能与心力衰竭的加重有关,其水平下降可能与不良心血管事件增加相关。

参 考 文 献

[1] Bouras G, Giannopoulos G, Hatzis G, et al. Inflammation and chronic heart failure: from biomarkers to novel anti-inflammatory therapeutic strategies [J]. Med Chem, 2014, 10(7): 682-699.

[2] Loh YP, Cheng Y, Mahata SK, et al. Chromogranin A and derived peptides in health and disease[J]. J Mol Neurosci, 2012, 48(2): 347-356.

[3] Lu L, Wang YN, Li MC, et al. Reduced serum levels of vasostatin-2, an anti-inflammatory peptide derived from chromogranin A, are associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. Eur Heart J, 2012, 33(18): 2297-2306.

[4] 张 奇,沈卫峰. 第三版心肌梗死全球定义解读[J]. 国际心血管病杂志, 2012, 39(6): 321-323.

[5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.

[6] Mentz RJ, Bakris GL, Waeber B, et al. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition [J]. Int J Cardiol, 2013, 167(5): 1677-1687.

[7] Laeremans H, Hackeng TM, van Zandvoort MA, et al. Blocking of frizzled signaling with a homologous peptide fragment of wnt3a/wnt5a reduces infarct expansion and prevents the development of heart failure after myocardial infarction[J]. Circulation, 2011, 124(15): 1626-1635.

[8] Tota B, Quintieri AM, Di Felice V, et al. New biological aspects of chromogranin A-derived peptides: focus on vasostatins[J]. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2007, 147(1): 11-18.

[9] Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(10): 2216-2221.

(收稿:2016-10-06 修回:2016-10-17)
(本文编辑:丁媛媛)