

## 个案与短篇

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2013.02.031

## 肥厚性心肌病患者血清细胞黏合素 C 水平检测的临床意义

张 娟

(郑州大学第二附属医院心血管内科, 郑州 450000)

【中国图书分类法分类号】R542.2

【文献标志码】B

【收稿日期】2012-03-08

肥厚性心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)的临床表现主要包括了左心室或右心室心肌肥厚,一般是非对称性肥厚,累及室间隔,导致左心室血液充盈受阻,舒张期顺应性下降,属于一种常染色体显性遗传性心脏病。该病的主要原因是肌小节发生基因突变<sup>[1]</sup>。尽管 HCM 的自然病程可以从无症状到出现临床表现,甚至发生心脏性猝死,但是患者因左室收缩或舒张功能障碍发生的心力衰竭是这个病程中的一个非常重要的阶段<sup>[2]</sup>。但是临床和传统的超声心动图检查并不能预测 HCM 患者是否会发生心衰。B 型脑钠肽(B type natriuretic peptide, BNP)已经被证实可以预测心肌梗死和扩张性心肌病患者的心力衰竭<sup>[3-4]</sup>。但是 BNP 在 HCM 的临床价值受到争议<sup>[5-7]</sup>。因此有必要寻找可以预测 HCM 患者心衰发生的新的标记物。细胞黏合素 C 是细胞外基质糖蛋白。文献报道血清细胞黏合素 C 水平与急性心梗患者左室重塑有关<sup>[8]</sup>。因此本研究尝试探讨血清细胞黏合素 C 水平检测在 HCM 患者中的临床意义。

## 1 对象和方法

## 1.1 研究对象

收集 2005 年 6 月-2007 年 6 月在我院诊断为 HCM 的患者 30 例。HCM 主要依据病史和超声心动图进行明确的诊断,同时除外其他疾患引起的心肌肥厚。入选患者符合:室壁异常增厚多 $\geq 15$  mm,通常为不对称性,并且多数可以累及室间隔,舒张期室间隔的厚度与左心室后壁的厚度之比(IVSTd/LVPWtd) $\geq 1.5$  以上<sup>[9]</sup>。所有患者排除高血压导致的心室肥厚、动脉硬化导致的心室肥厚、肝脏疾病、恶性肿瘤、肾功能障碍

作者介绍:张 娟, Email: zhangjuan1237891@163.com,

研究方向:高血压、冠心病、心力衰竭。

和冠心病等。入选的患者男 18 例,女 12 例,年龄为 31~58 岁。其中有家族病史 5 例。所有患者均接受随访约 5 年。

## 1.2 一般检查和随访

纳入研究前,所有患者接受生化检测、超声心动图检查,随访内容主要为患者是否出现心衰症状,如果患者出现进行性呼吸困难(经过 BNP 确诊的)并且胸片证实存在肺淤血则定义为发生左心衰竭。

## 1.3 黏合素-C 水平检测

所有入选者在疾病稳定期收集晨起外周静脉血,静置 15 min 后,3 500 g/min 离心 15 min,收集血清,存放于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱。免疫酶联(ELISA)法检测血清黏合素 C 水平,采用美国 R&D 公司 ELISA 试剂盒。

## 1.4 统计学分析

计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,是否发生心衰事件患者的细胞黏合素 C 水平的比较采用  $t$  检验。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析细胞黏合素 C 水平预测心衰事件发生的价值。

## 2 结 果

## 2.1 发生心衰事件和未发生心衰事件 HCM 患者血清黏合素 C 水平比较

在本组资料,入选的 30 例 HCM 患者随访 5 年有 6 例患者发生心力衰竭,发生率为 20%。随访过程中发生心衰事件的 HCM 患者血清黏合素 C 水平高于未发生心衰患者 $[(56\pm 17)\text{ ng/ml vs. } (30\pm 11)\text{ ng/ml}, t=3.54, P=0.012]$ 。

## 2.2 ROC 曲线分析黏合素 C 的界值

ROC 曲线分析结果显示,曲线下面积为 0.861,  $P$  值为 0.03,说明黏合素 C 预测 HCM 患者心衰事件有显著意义。黏合素 C 预测 HCM 患者发生心衰事件的敏感性为 87.5%和特

7(6):37-38.

[4] 许华强.泌尿系真菌感染的治疗与进展[J].医学综述,2006,12(20):69-71.

Xu H Q. Advancement and treatment of fungal infection in urinary tract [J]. Medicine Recapitulate, 2006, 12(20): 69-71.

[5] 应全胜,陶汉寿,王 伟.留置尿管患者尿路真菌感染临床分析[J].实用全科医学,2006,4(2):19-21.

Ying Q S, Tao H S, Wang W. Clinical analysis of urinary tract fungal infection in patients with catheterization in department of urology [J]. Applied Journal of General Practice, 2006, 4(2): 19-21.

[6] 张丽丽.继发真菌感染与应用抗生素的关系[J].中国民康医学,2009,21(7):47-51.

Zhang L L. A connection on fungus infection due to application antibiotic [J]. Medical Journal of Chinese Peoples's Health, 2009, 21(7): 47-51.

[7] 张 文.应用抗生素继发真菌感染的临床调查及分析[J].医学检

验与临床,2007,18(5):44-45.

Zhang W. A survey and clinical analysis based on fungus infection due to application antibiotic [J]. Medical Laboratory Science and Clinics, 2007, 18(5): 44-45.

[8] 刘 辉.氟康唑治疗泌尿系真菌感染 17 例报告[J].现代保健·医学创新研究,2007,4(20):28-30.

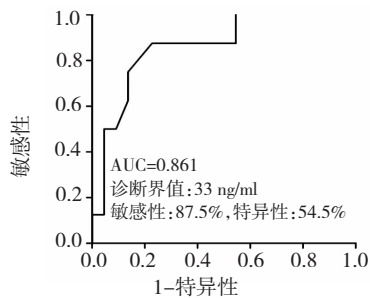
Liu H. Fluconazole in the treatment of fungal infection of the urinary tract report of 17 cases [J]. Modern Health·Medicine Innovation Research, 2007, 4(20): 28-30.

[9] 黄 闻,李伟人,刘 宁.车祸致皮肤撕脱伤 20 例治疗[J].中国全科医学,2010,13(33):60-62.

Huang W, Li W R, Liu N. Treatment of 20 cases with skin avulsion injuries caused by traffic accident [J]. Chinese General Practice, 2010, 13(33): 60-62.

(责任编辑:唐秋姗)

异性为 54.5% 时,临界预测值为 33 ng/ml。见图 1。



AUC:曲线下面积;当黏合素 C 预测 HCM 患者发生心衰事件的敏感性为 87.5%和特异性为 54.5%时,临界预测值为 33 ng/ml。

图 1 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve

### 3 讨论

对 HCM 患者来说,监测和预防心脏性猝死非常重要。很大一部分 HCM 患者会发生心衰的相关症状或发生心衰所致的死亡<sup>[9]</sup>。文献报道 HCM 患者发生心衰与左室收缩功能受损,左室流出道梗阻等有关,部分患者左室流出道无梗阻的情况下可能保留正常的收缩功能<sup>[10-11]</sup>。文献报道随访 6 年有 27% 的 HCM 患者发生心衰,分别有 30% 的患者左室收缩功能受损,22% 的患者左室流出道梗阻,48% 的患者可保留正常的收缩功能<sup>[12]</sup>。在本组资料,入选的 30 例 HCM 患者随访 5 年有 6 例患者发生心力衰竭,发生率为 20%,与既往的研究结果类似。

心衰的发病机制非常复杂,因此要预测 HCM 患者的心衰发生时非常困难的。相关的神经激素、炎症和代谢的标记物检测有助于了解心血管疾病的病生机制。文献报道外周循环的 BNP 水平对心肌梗死或扩张性心肌病引起的心衰的预后具有重要的价值<sup>[3-4]</sup>。但是 BNP 在 HCM 的临床价值受到争议<sup>[5-7]</sup>。引起争议的主要原因与 HCM 患者 BNP 的调节机制的复杂性。BNP 的水平受到众多因素的影响,例如左室流出道的压力阶差、室壁的厚度、舒张功能和收缩功能受损<sup>[13]</sup>。

本研究尝试寻找可以预测 HCM 患者心衰发生的新的标记物。细胞黏合素 C 是一种细胞外基质蛋白,主要在胚胎期表达,对心肌、瓣膜和冠脉血管的发育具有重要的作用。细胞黏合素 C 在胚胎时期的多种组织中都有表达,在正常成人成熟的组织中较局限且表达较少,参与了细胞活动的一系列调节机制,包括黏附、增殖、迁移、分化、细胞间相互作用以及细胞凋亡。研究发现成年后细胞黏合素 C 表达水平较低,在病理状态下细胞黏合素 C 又恢复表达。这些病理状态包括了心肌梗死、心肌炎和扩张性心肌病。细胞黏合素 C 的表达与左室重塑有关<sup>[14]</sup>。也有文献报道扩张性心肌病和心肌梗死患者血清细胞黏合素 C 的水平与左室重塑和预后有关<sup>[15]</sup>。左室肥厚患者血清细胞黏合素 C 水平也是升高的<sup>[16]</sup>。因此认为 HCM 患者血清细胞黏合素 C 水平可能可以预测 HCM 患者心衰的发生,正是本研究要寻找的新的标记物。在本研究发现随访 5 年的过程中,30 例患者有 6 例患者发生心衰,发生心衰的 HCM 患者血清细胞黏合素 C 水平较未发生心衰患者明显升高。ROC 曲线分析结果显示黏合素 C 预测 HCM 患者心衰事件有显著意义。因此黏合素 C 的水平可能可以调节 HCM 患者的收缩和舒张功能。但是本研究存在一定的局限性,首先

本研究的样本量较小,无同期正常对照的健康受试者,血清黏合素 C 水平只检测 1 次。黏合素 C 水平与 HCM 患者发生心衰的关系的具体机制仍需要今后的进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on myocardial and pericardial diseases[J]. Eur Heart J, 2008, 29(2): 270-276.
- [2] Spirito P, Seidman C E, McKenna W J, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy[J]. N Engl J Med, 1997, 336(11): 775-785.
- [3] Tang W H, Francis G S, Morrow D A, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure[J]. Circulation, 2007, 116(5): e99-109.
- [4] Takahashi R, Negishi K, Watanabe A, et al. Serum syndecan-4 is a novel biomarker for patients with chronic heart failure[J]. J Cardiol, 2011, 57(3): 325-332.
- [5] Maron B J, Tholakanahalli V N, Zenovich A G, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circulation, 2004, 109(8): 984-989.
- [6] Mutlu B, Bayrak F, Kahveci G, et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict clinical course in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(11): 1504-1506.
- [7] Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, et al. Tissue Doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Soc Echo, 2011, 24(9): 1020-1025.
- [8] Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling[J]. Histol Histopathol, 2004, 19(2): 517-525.
- [9] Maron B J, Olivetto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population[J]. Circulation, 2000, 102(8): 858-864.
- [10] Thaman R, Gimeno J R, Murphy R T, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Heart, 2005, 91(7): 920-925.
- [11] Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, et al. Left ventricular remodeling of hypertrophic cardiomyopathy: longitudinal observation in a rural community[J]. Circ J, 2006, 70(12): 1543-1549.
- [12] Maron M S, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction in clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy[J]. N Engl J Med, 2003, 348(4): 295-303.
- [13] Briguori C, Betocchi S, Manganelli F. Determinants and clinical significance of natriuretic peptides and hypertrophic cardiomyopathy[J]. Eur Heart J, 2001, 22(15): 1328-1336.
- [14] Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling[J]. Histol Histopathol, 2004, 19(2): 517-525.
- [15] Fujimoto N, Onishi K, Sato A, et al. Incremental prognostic values of serum tenascin-C levels with blood B-type natriuretic peptide testing at discharge in patients with dilated cardiomyopathy and decompensated heart failure[J]. J Card Fail, 2009, 15(10): 898-905.
- [16] Franz M, Berndt A, Altendorf-Hofmann A, et al. Serum levels of large tenascin-C variants, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in concentric versus eccentric left ventricular hypertrophy[J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(11): 1057-1062.

(责任编辑:冉明会)