

冠状动脉扩张程度与循环炎性因子和血胰岛素水平的关系

唐振旺¹,陈 仲¹,彭喜意²,葛晨亮¹,谭小进¹

摘要 目的 探讨循环炎性因子可溶性 E 选择素(sES)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制物-1(TIMP-1)以及血胰岛素水平与冠状动脉扩张(CAE)程度的相关性及其临床价值。方法 选择 106 例接受冠脉造影患者,依据造影结果差异分为:对照组($n=38$,冠脉正常),扩张组($n=32$,冠脉扩张),狭窄组($n=36$,冠脉狭窄)。检测并比较住院期间 3 组患者血清的 sES、MMP-9、TIMP-1 及血胰岛素水平的差异。应用 Pearson 直线分析上述指标与 CAE 程度的相关性,多元 Logistic 回归分析与 CAE 发生的危险因素。结果 扩张组的 sES 及 MMP-9 水平最高($P<0.05$),狭窄组次之,对照组最低($P<0.05$);扩张组的血胰岛素水平最低,对照组次之,狭窄组最高($P<0.05$);三组 TIMP-1 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。Pearson 直线分析显示 sES 及 MMP-9 水平与 CAE 程度呈正相关性($r=0.613, P=0.032; r=0.671, P=0.027$),与血胰岛素水平呈负相关性($r=-0.754, P=0.023$),与 TIMP-1 水平则无相关性($r=0.128, P=0.105$)。多元 Logistic 回归分析显示, sES 及 MMP-9 为 CAE 的危险因素,而高胰岛素血症为保护性因素。结论 循环炎性因子 sES、MMP-9 以及血胰岛素水平能较好地评估患者发生冠脉扩张的危险性。

关键词 冠状动脉扩张;可溶性 E 选择素;基质金属蛋白酶-9;基质金属蛋白酶抑制物-1;高胰岛素血症

中图分类号 R 541.4

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)04-0566-04

冠状动脉扩张(coronary artery ectasia, CAE)是指心外膜冠状动脉的局限性或弥漫性扩张超过临近正常冠脉节段的 1.5 倍,临床实践认为,CAE 是危险程度低于动脉粥样硬化的冠状动脉疾病,且与冠状动脉粥样硬化有相似的临床转归^[1]。近年来病理生理研究^[2]证实,扩张的冠脉可导致血流缓慢,影响心肌血液供应,易诱发血栓形成,进而导致心肌梗死等严重的并发症。临床统计显示 CAE 的发病率较少,并且对 CAE 的发病机制也尚未明确。目前

多数研究者认为冠脉扩张和机体炎症水平相关,认为细胞外基质代谢相关的炎症因子,如基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制物-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)等,是可能与 CAE 发病最相关的炎症因子,但是目前缺乏深入研究,同时近年来国外报道^[3]显示 CAE 与机体循环的胰岛素水平也存在一定的相关性。因此该研究探讨 CAE 发病与循环炎性因子和血胰岛素水平的相关程度,为临床进一步有效地治疗 CAE 提供相关依据。

1 材料与方 法

1.1 病例资料 选取 2013 年 1 月~2014 年 12 月于南华大学附属第一医院住院就诊接受冠状动脉造影(CAG)检查的患者 106 例,其中男 69 例,女 37 例;年龄 55~64(59.6 ± 4.1)岁。入选标准:① CAE 诊断标准为患者存在典型的心绞痛和(或)经 CAG 证实为冠状动脉局限性或弥漫性扩张,其 $\phi \geq 7$ mm 或者超过相邻正常冠状动脉的 1.5 倍,扩张血管段弥漫,长度 > 7 mm,同时排除心肌炎、心包炎、主动脉瘤、肥厚性心肌病等;② 能坚持随访,临床资料完善;③ 书面签署知情同意书。排除标准:① 罹患急性肺栓塞、心脏填塞、急性心源性休克等严重疾病;② 有脑、肺、肝、肾等严重脏器功能不全;③ 有严重糖尿病并发症。

1.2 分组 所有患者依据造影结果差异分为 3 组:对照组共 38 例,CAG 结果显示冠脉正常;扩张组共 32 例,CAG 结果显示冠脉管腔扩张;狭窄组共 36 例,CAG 结果显示冠脉管腔狭窄。3 组患者在年龄、性别比、体质量指数以及既往内科疾病史等临床因素差异无统计学意义。

1.3 实验室指标检测 3 组患者住院期间症状稳定 36~48 h 后,冠脉造影前于清晨空腹抽取 4 ml 肘静脉血,肝素抗凝,1 500 r/min 离心 10 min 分离血浆,样本置于 -80 °C 冰箱备检。采用夹心酶免疫定量分析技术检测血清样本中可溶性 E 选择素(soluble E selectin, sES)、MMP-9、TIMP-1 以及血胰岛素的浓度。sES ELISA 试剂盒购自奥地利 Bender-

2016-01-18 接收

基金项目:湖南省卫生厅科研基金资助项目(编号:B2012-049)

作者单位:¹ 南华大学附属第一医院心血管内科,衡阳 421001

² 湖南省祁东县人民医院心血管内科,衡阳 421600

作者简介:唐振旺,男,主任医师,副教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: tangzhenwang69@163.com

Medsystems 公司;MMP-9、TIMP-1 ELISA 试剂盒及胰岛素试剂盒购自美国 R&D 公司。

1.4 冠状动脉扩张程度的评估 本研究中所有患者冠状动脉造影采用 Judkins 方法股动脉穿刺,行选择性 CAG 检查,设备为数字减影血管造影机,造影剂为非离子型碘海醇,所有入选对象在造影前及过程中未应用硝酸酯类及其他扩张血管药物。CAG 结果的评判由至少两名高年资的心脏介入医师在单盲的情况下,通过定量冠脉分析(QCA)系统对患者的扩张程度做出一致性评估。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 17.0 软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采取 One-way ANOVA 检验方式进行检验,两组间比较用 LSD-*t* 检验。采用 Pearson 直线分析方法评估 3 组患者血清的 sES、MMP-9、TIMP-1 及胰岛素水平与 CAE 程度的相关性,再应用多元 Logistic 回归分析影响 CAE 发生的危险因素。

2 结果

2.1 3 组临床研究指标比较 扩张组的 sES 及 MMP-9 水平最高($P < 0.05$),狭窄组次之,对照组最低($P < 0.05$);扩张组的胰岛素水平最低,对照组次之,狭窄组最高($P < 0.05$);3 组 TIMP-1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组临床研究指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=38$)	扩张组($n=32$)	狭窄组($n=36$)	F 值	P 值
sES(ng/L)	66.4±12.7	192.8±24.8	113.6±20.5	3.128	0.021
MMP-9(ng/L)	645.2±85.6	2 410.4±187.6	1 429.5±124.7	3.874	0.001
TIMP-1(ng/L)	7 419.2±322.1	7 534.7±384.3	7 622.6±412.9	1.031	0.116
MMP-9/TIMP-1	0.10±0.05	0.33±0.06	0.19±0.04	2.784	0.037
胰岛素(mU/L)	12.9±2.7	5.3±1.2	22.4±4.3	3.896	0.001

2.2 CAE 程度与相关因素的直线分析 应用 Pearson 直线分析显示,sES 及 MMP-9 水平与 CAE 程度呈正相关性($r = 0.613, P = 0.032; r = 0.671, P = 0.027$),与胰岛素水平呈负相关性($r = -0.754, P = 0.023$),与 TIMP-1 则无相关性($r = 0.128, P = 0.105$)。

2.3 与 CAE 发生相关因素的多元 Logistic 回归分析 以 CAE 发生为应变变量,sES、MMP-9、TIMP-1、胰岛素水平为自变量,应用全模型多元 Logistic 回归分析方法进行回归分析,结果显示仅 sES 及 MMP-9 为 CAE 的危险因素,而高胰岛素血症为保护性因素,见表 2。

表 2 多元 Logistic 回归分析比较

参数	回归系数	Wald 统计量	标准误	OR 值	P 值	95% CI
截距项	-0.984	21.094	0.568	0.001	0.000	-
sES	0.404	6.376	0.049	1.498	0.038	1.019~1.898
MMP-9	0.595	8.897	0.096	1.813	0.026	1.330~2.427
TIMP-1	0.004	9.652	0.057	1.004	0.075	0.562~1.684
MMP-9/TIMP-1	0.018	5.872	0.068	1.018	0.056	0.691~1.438
胰岛素	-0.271	4.387	0.089	0.763	0.024	0.398~0.912

OR:风险比;95% CI:95%可信区间

3 讨论

临床流行病学统计显示,CAE 是临床上比较少见的一种冠状动脉病变类型,临床病理学研究^[4-5]显示 CAE 患者的扩张动脉段存在血管中膜破坏、厚度降低、血管细胞外基质减少及广泛的血管粥样硬化的表现。既往认为 CAE 的危害性小于冠脉粥样硬化狭窄,但一项国外研究^[6]显示 CAE 患者和冠脉粥样硬化狭窄患者的主要心血管事件的发生率相同,因此近年来临床开始逐渐认识到 CAE 的危害性,并重视 CAE 的临床特点与发病机制的深入研究。但是直到目前为止,CAE 的病因及发病机制尚不完全清楚,多数研究者认为动脉粥样硬化可能是 CAE 的重要发病机制之一,而动脉粥样硬化斑块的发生发展过程中炎症反应和细胞外基质降解过度激活又是重要因素^[7]。CAE 可能是一种变异型动脉粥样硬化病变^[8-9],冠状动脉粥样硬化炎症反应程度较为严重时候可合并细胞外基质降解进程增加,累及血管中层和外膜,因此当冠脉适应不良时可造成血管重构和扩张。

sES 是由内皮细胞分泌至膜表面并释放进入循环的,其生理学功能为介导中性粒细胞、单核细胞以及血小板等与内皮细胞的黏附过程,目前认为其循环浓度增加能有效反映血管内皮细胞受损程度^[3]。MMP-9 可以降解细胞外基质成分,包括 III 型及 IV 型胶原酶、纤维连接蛋白和层黏连蛋白等,导致肌层的弹性纤维被破坏降解,引起冠脉的顺应性显著增强,进而冠脉血管发生扩张,其循环水平增加能反映出炎症进一步侵袭到冠脉中膜^[8]。TIMP-1 是 MMP-9 主要的特异抑制剂,能够有效抑制 MMP-9 的作用,其 MMP-9/TIMP-1 比值也能有效反映细胞外基质降解程度。sES 能反映内皮受损及炎症向中膜的侵犯,而 MMP-9 与 TIMP-1 能够反映平滑肌细胞的受损情况,这两者结合可以反映炎症对血管壁的损伤^[10]。本研究结果显示冠脉扩张患者的 sES 及 MMP-9 水平显著高于冠脉粥样硬化狭窄及冠脉正

常患者,表明 CAE 患者体内的炎症反应及细胞外基质降解呈现高水平状态,这一点也和既往研究^[6]结果相一致。

但是冠脉粥样硬化狭窄患者体内炎症反应及细胞外基质降解也呈现较高状态,因此目前认为 CAE 与动脉粥样硬化之间仍然存在差异。近年来临床发现胰岛素也参与动脉粥样硬化的形成过程,因此有研究者认为胰岛素可能也是导致 CAE 发生的重要原因之一。研究^[10]表明 CAE 患者糖尿病患病率较冠脉粥样硬化患者低,且 CAE 程度与血糖控制水平呈负相关性。国外临床相关研究^[11]显示,糖尿病是单纯性 CAE 发生的唯一负相关变量,糖尿病患者体内的高胰岛素血症能促进血管负性重构并且降低动脉的代偿性扩张,同时出现胰岛素抵抗使得冠脉病变向负性重构发展,因此扩张的发生率低。而既往临床研究^[5]也显示 CAE 患者体内呈现低胰岛素血症,本研究中冠脉扩张患者的血胰岛素水平显著低于其他两组,均证实循环胰岛素水平和 CAE 程度呈负相关性。

本研究应用 Pearson 直线分析显示, sES 及 MMP-9 水平与 CAE 程度呈正相关性,与血胰岛素水平呈负相关性,但与 TIMP-1 则无相关性,说明 CAE 病变程度不仅是与体内的炎症反应及细胞外基质降解密切相关,而且与血胰岛素水平及胰岛素抵抗有关,因此 CAE 病变是一个复杂的病理生理过程。进一步应用全模型多元 Logistic 回归分析方法显示仅 sES 及 MMP-9 为 CAE 的危险因素,而高胰岛素血症为 CAE 保护性因素,因此显示糖尿病患者低胰岛素血症及高血糖通过影响循环炎症因子表达,从而介导血管内皮的变化及相关病理生理过程,故这也成为进一步探讨冠脉扩张病变的一个新的基础研究方向。

参考文献

- [1] Huang Q J, Zhang Y, Li X L, et al. Clinical features of coronary artery ectasia in the elderly[J]. J Geriatr Cardiol, 2014, 11(3): 185-91.
- [2] Valente S, Lazzeri C, Giglioli C, et al. Clinical expression of coronary artery ectasia[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2011, 8(10): 815-20.
- [3] Balin M, Celik A, Kobat M A. The association between soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels and patients with isolated coronary artery ectasia[J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 33(3): 239-45.
- [4] Dahhan A. Coronary artery ectasia in atherosclerotic coronary artery disease, inflammatory disorders, and sickle cell disease[J]. Cardiovasc Ther, 2015, 33(2): 79-88.
- [5] Amirzadegan A R, Davoodi G, Soleimani A, et al. Association between traditional risk factors and coronary artery ectasia: a study on 10 057 angiographic procedures among Iranian population[J]. J Tehran Heart Cent, 2014, 9(1): 27-32.
- [6] Dogan A, Tuzun N, Turker Y, et al. Matrix metalloproteinases and inflammatory markers in coronary artery ectasia: their relationship to severity of coronary artery ectasia[J]. Coron Artery Dis, 2008, 19(8): 559-63.
- [7] de Deus A P, de Oliveira C R, Simoes R P, et al. Metabolic and cardiac autonomic effects of high-intensity resistance training protocol in Wistar rats[J]. J Strength Cond Res, 2012, 26(3): 618-24.
- [8] Brunetti N D, Salvemini G, Cuculo A, et al. Coronary artery ectasia is related to coronary slow flow and inflammatory activation[J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2): 636-40.
- [9] 章惺惺, 蔡雪黎, 汪大望. 冠心病合并 2 型糖尿病患者血清 MMP-9, TIMP-1 及 hs-CRP 水平的检测及其临床意义[J]. 温州医学院学报, 2009, 39(5): 439-42.
- [10] Soto M E, Reyes-Villatoro M A, Márquez R, et al. Evaluation and analysis of plasma soluble adhesion molecules in patients with coronary ectasia and atherosclerotic coronary artery disease[J]. Arch Med Res, 2014, 45(6): 478-83.
- [11] Murase Y, Yagi K, Kobayashi J, et al. Association of coronary artery ectasia with plasma insulin levels in Japanese men of heterozygous familial hypercholesterolemia with the low-density lipoprotein receptor gene mutation K790X[J]. Clin Chim Acta, 2005, 355(1-2): 33-9.

[1] Huang Q J, Zhang Y, Li X L, et al. Clinical features of coronary

The correlation analysis of serum levels inflammatory factors and insulin to the degree of coronary artery ectasia

Tang Zhenwang¹, Chen Zhong¹, Peng Xiyi² et al

⁽¹⁾ Dept of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001;

² Dept of Cardiovascular Medicine, The Qidong County, Hunan Province People's Hospital, Hengyang 421600)

Abstract Objective To analyze the correlation and clinical value of serum levels of soluble E selectin (sES), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and insulin to the degree of

网络出版时间:2016-3-8 8:29:02 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160308.0829.052.html>

目标导向液体治疗在老年膀胱癌根治术的临床研究

刘铁军¹, 蒲国华¹, 程爱斌², 王建军², 高晓增¹, 白净¹, 张树波¹, 董晓柳³

摘要 **目的** 探讨目标导向液体治疗在老年膀胱癌根治术的临床研究。**方法** 选取老年膀胱癌根治术患者 76 例, 随机分为两组, 38 例患者实施常规治疗为 I 组, 38 例患者在常规治疗基础上采用目标导向液体治疗为 II 组, 比较两组患者的治疗效果。**结果** II 组患者在麻醉诱导插管后 (T_1)、手术开始时 (T_2)、手术 1 h 时 (T_3)、手术结束时 (T_4) 心输出指数 (CI)、每搏变异度 (SVV)、平均动脉压 (MAP)、中心静脉压 (CVP)、中心静脉血氧饱和度 ($ScvO_2$)、氧供指数 (DO_2I)、氧耗指数 (VO_2I)、氧摄取率 (ERO_2) 均明显高于 I 组, 在 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 时动脉血清乳酸 (Lac)、 $S100\beta$ 均明显低于 I 组, 尿量、胶体液量均明显多于 I 组, 而晶体液量、总输入量、住院时间、住院费用均明显少于 I 组, 恶心呕吐、低血压等并发症

发生率均明显低于 I 组, 术后排气时间、术后进食时间均明显早于 I 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 目标导向液体治疗更有助于稳定老年膀胱癌根治术患者的血流动力学状况, 能有效维持机体氧供需平衡, 保证微循环灌注, 还可明显缩短患者的治疗时间, 减少患者的治疗费用, 并发症少且安全性高, 值得临床推广使用。

关键词 老年; 膀胱癌根治术; 目标导向液体; 临床效果

中图分类号 R 614

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)04-0569-05

膀胱癌是临床常见的一种泌尿系统肿瘤疾病, 其发病率居泌尿系统恶性肿瘤的首位^[1]。近年来, 随着人口老龄化的发展和身体机能的减弱, 老年人已成为膀胱癌的高发人群^[2], 其发病率也呈现出明显的增加态势, 严重影响着老年患者的健康。手术治疗是膀胱癌的有效治疗手段, 常用术式为膀胱癌根治术^[3]。传统术中补液治疗方案为以补液公式加经验评估计算液体需要量, 但未考虑围手术期个体化的需求, 可引起组织灌注不良及器官功能障碍, 并可增加并发症风险, 影响患者预后。目标导向液

2015-12-21 接收

基金项目: 河北省高等学校科学技术研究指导项目 (编号: Z2015006); 2015 年河北省政府资助临床医学优秀人才项目

作者单位: 华北理工大学附属医院¹ 麻醉科、² 重症医学科, 唐山 063000

³ 唐山市人民医院神经内科, 唐山 063000

作者简介: 刘铁军, 男, 主治医师, 责任作者, E-mail: 28710694@qq.com

coronary artery ectasia (CAE). **Methods** The 106 in-patients received with coronary angiography (CAG) were collected and divided into three groups according to the CAG outcome, which were control group (38 cases, normal coronary artery), ectasia group (32 cases, coronary artery ectasia) and stenosis group (36 cases, coronary artery stenosis). The serum levels of sES, MMP-9, TIMP-1 and insulin were detected and compared among three groups during admission. The relative factors to the degree of CAE were confirmed by Pearson linear analysis. And the risk factors to the occurrence of CAE were confirmed by multivariate Logistic analysis. **Results** The serum levels of sES and MMP-9 of ectasia group were highest ($P < 0.05$), and the stenosis group was mediate and the control group was lowest ($P < 0.05$). The serum level of insulin of ectasia group were lowest ($P < 0.05$), and the normal group was mediate and the stenosis group was highest ($P < 0.05$). But the serum levels of TIMP-1 have no difference among three groups. The positive relationship of the serum levels of sES, MMP-9 to the degree of CAE was confirmed by Pearson linear analysis ($r = 0.613$, $P = 0.032$; $r = 0.671$, $P = 0.027$). And the negative relationships of the serum levels of insulin to the degree of CAE were also confirmed ($r = -0.754$, $P = 0.023$). But there was no relationship of the serum levels of TIMP-1 to the degree of CAE ($r = 0.128$, $P = 0.105$). Multivariate Logistic analysis showed that the sES and MMP-9 were risk factors to the occurrence of CAE and the hyperinsulinemia was the protective factor to the occurrence of CAE. **Conclusion** Serum levels of sES, MMP-9 and insulin can assess the risk of CAE.

Key words coronary artery ectasia; soluble E selectin; matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitor of metalloproteinase -1; hypoinsulinemia