

基质细胞衍生因子-1 与 N 末端脑钠肽原对围生期心肌病的评估价值

吕树志¹, 周华顶¹, 丁彦春², 许德清³

1. 南阳市第二人民医院 心内科, 河南 南阳 473000

2. 大连医科大学第二附属医院 心内科, 辽宁 大连 116044

3. 南阳市第二人民医院 产科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨基质细胞衍生因子-1 (SDF-1) 与 N 末端脑钠肽原 (NT-proBNP) 对围生期心肌病的评估价值。 **方法** 选择 2012 年 2 月—2017 年 1 月在南阳市第二人民医院产科诊治的围生期心肌病患者 60 例作为观察组, 同期选择在该院进行体检的围生期妇女 60 例作为对照组, 两组都进行 SDF-1 与 NT-proBNP 检测, 同时进行超声观察与判断。 **结果** 观察组的左房内径和室间隔厚度都明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组右室内径与左心室射血分数对比差异无统计学意义。观察组与对照组的血清 NT-proBNP 浓度分别为 (2.22 ± 0.33) pg/mL 和 (1.13 ± 0.24) pg/mL, 观察组明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组的 SDF-1 3'A 基因型频率为 41.7% (25/60), 对照组为 20.0% (12/60), 观察组明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。logistic 回归分析显示 NT-proBNP、SDF-1 3'A 基因型、左心室射血分数都为导致围生期心肌病发生的主要独立危险因素 ($P < 0.05$)。 **结论** SDF-1 与 NT-proBNP 对围生期心肌病有很好的评估价值, 能有效判断疾病状况, 也是围生期心肌病发生的独立危险因素。

关键词: 基质细胞衍生因子-1 (SDF-1); N 末端脑钠肽原 (NT-proBNP); 围生期心肌病; 左房内径

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 01-0114-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.021

Value of SDF-1 and NT-proBNP in evaluation of peripartum cardiomyopathy

LÜ Shuzhi¹, ZHOU Huading¹, DING Yanchun², XU Deqing³

1. Cardiology Department, Nanyang Second General Hospital, Nanyang 473000, China

2. Cardiology Department, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116044, China

3. Obstetrics Department, Nanyang Second General Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of SDF-1 and NT-proBNP in the evaluation of peripartum cardiomyopathy. **Methods** From February 2012 to January 2017, 60 patients of peripartum cardiomyopathy in our hospital diagnosis and treatment were selected as the observation group, 60 women in perinatal period were selected as control group at the same period, The SDF-1 and NT-proBNP in the two groups were detected, and were all given ultrasonic detection and judgment. **Results** The left atrial diameter and interventricular septal thickness in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and there were no significant difference compared between the two groups of right ventricular diameter and left ventricular ejection fraction. The serum NT-proBNP levels in the observation group and the control group were (2.22 ± 0.33) pg/mL and (1.13 ± 0.24) pg/mL, respectively, and the observation group were significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The frequency of SDF-1 3, A genotype was 41.7% (25/60) in the observation group, and was 20% (12/60) in the control group, The observation group was also significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that NT-proBNP, SDF-1 3, A genotype and left ventricular ejection fraction were the major independent risk factors for peripartum cardiomyopathy ($P < 0.05$). **Conclusion** SDF-1 and NT-proBNP have good evaluation value for peripartum cardiomyopathy, they can effectively judge the disease status, and are also independent risk factors of peripartum cardiomyopathy.

Keyword: SDF-1; NT-proBNP; peripartum cardiomyopathy; left atrium diameter

收稿日期: 2017-08-24

第一作者: 吕树志 (1972—), 男, 河南省南阳市人, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心内科。Tel: 13837758416 E-mail: kangyanxun_5030@sina.com

围生期心肌病是指既往无心脏病史,于产后6个月、妊娠最后3个月首次出现的以累及心肌为主的心肌病,多发生在30岁左右的经产妇^[1-2]。围生期心肌病在病理上主要表现为左心室和/或右心室扩大、心律失常、心力衰竭等,可出现呼吸困难、血痰、肝大、水肿等症状,预后比较差。传统对围生期心肌病患者心功能的判断依靠左室内径、心功能分级、左室射血分数等指标,但缺乏敏感性与特异性的生化标志物^[3-4]。比如在传统超声中可发现心脏结构及功能异常,心肌病可能已不在早期。N末端脑钠肽原(NT-proBNP)作为心脏损伤的循环生物标志物在心功能疾病中的研究较多,NT-proBNP能预测心功能的情况,当心室容量过大、室壁张力增加、压力负荷过重时NT-proBNP分泌增加^[5-6]。趋化因子是一类对不同靶细胞具有趋化作用的细胞因子,在炎症、体内平衡、胚胎发育、血管生成和肿瘤、免疫系统功能等机体的多种生理和病理过程中发挥重要作用^[7-8]。趋化因子及其受体基质细胞衍生因子-1(SDF-1)多态性与多种疾病存在着一定联系,为趋化因子受体-4(CXCR4)的天然配基,SDF-1 3'非翻译区(UTR)第801位的G突变为A(SDF-1 3'A),可导致心功能疾病发生率增加^[9-10]。本文探讨了SDF-1与NT-proBNP对围生期心肌病的评估价值,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2012年2月—2017年1月在南阳市第二人民医院诊治的围生期心肌病患者60例作为观察组,纳入标准:符合围生期心肌病的诊断标准;单胎妊娠或分娩。排除标准:由于肾、肝等重要脏器功能衰竭导致心力衰竭者;有精神异常及不愿合作者;过敏体质及对多种药物过敏者;合并有肝、肾及内分泌系统、造血系统等严重原发性疾病。

同期选择在南阳市第二人民医院进行体检的围生期妇女60例作为对照组,纳入标准:生命体征正常;体检健康人群。排除标准:合并自身免疫、炎症、肿瘤和心脑血管等疾病;合并肝脏、肾脏、内分泌等疾病。

两组受试者的入选都得到了患者知情同意与医院伦理委员会的批准。

1.2 SDF-1与NT-proBNP检测

两组受试者在空腹状态下,用普通采血管,静脉抽取5 mL全血,室温下保存30 min,4℃离心

(3 000 r/min离心10 min),取上层血清,在-20℃保存。采用酶联免疫法测定NT-proBNP水平,试剂盒由厦门慧嘉生物科技有限公司提供。

应用传统酚-氯仿方法抽提全血基因组DNA,应用PCR-RFLP方法对SDF-1 3' A基因型进行检测,SDF-1上游引物:5'-CAGTCAACCTGGGCAAGCC-3',下游引物:5'-AGCTCGGTCCTGAGAGTCC-3'。PCR扩增反应条件:94℃预变性3 min,94℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸1 min,共进行30 cycles。

1.3 超声检测

采用美国GE公司的Vivid7超声诊断仪,探头频率为2.5~3.5 MHz。受试者取平卧位,取左心室长轴、短轴及心尖四腔切面,计算左心室射血分数,测定左房内径、室间隔厚度、右室内径。

1.4 统计方法

选择SPSS 20.00软件进行分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两对比采用独立样本 t 检验;计数资料选择百分比表示,对比采用 χ^2 检验,多因素分析采用Logistic回归分析。

2 结果

2.1 一般资料对比

两组受试者的性别、年龄、孕次、产次对比无明显差异。观察组:心功能II级32例,III级20例,IV级8例。见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	孕次/次	产次/次
		男	女			
对照	60	35	25	33.11±3.14	2.09±0.55	1.51±0.51
观察	60	32	28	32.11±2.49	2.00±0.45	1.48±0.53

2.2 超声指标对比

观察组的左房内径和室间隔厚度都明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组右室内径与左心室射血分数对比差异无统计学意义。见表2。

2.3 SDF-1与NT-proBNP表达对比

观察组与对照组的血清NT-proBNP浓度分别为(2.22±0.33) pg/mL和(1.13±0.24) pg/mL,观察组明显高于对照组($P<0.05$)。观察组的SDF-1 3' A基因型频率为41.7%(25/60),对照组为20.0%(12/60),观察组也明显高于对照组($P<0.05$)。

2.4 影响因素分析

Logistic 回归分析显示 NT-proBNP、SDF-1 3'

A 基因型、左心室射血分数都为导致围生期心肌病发生的主要独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组超声指标对比

Table 2 Comparison on ultrasonic indexes between two groups

组别	n/例	左房内径/mm	室间隔厚度/mm	右室内径/mm	左心室射血分数/%
对照	60	28.93±0.89	8.93±0.89	21.66±1.38	66.68±5.09
观察	60	35.28±3.12*	10.38±2.23*	22.18±2.87	66.68±5.09

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 3 围生期心肌病的发病影响因素

Table 3 Factors affecting the incidence of peripartum cardiomyopathy

指标	回归系数	标准误	P 值	优势比	95%可信区间
NT-proBNP	1.322	0.529	<0.05	3.287	2.009~7.908
SDF-1 3' A 基因型	0.112	0.053	<0.05	7.873	4.982~21.663
左心室射血分数	0.104	0.046	<0.05	1.663	1.009~4.872

3 讨论

围生期心肌病当前在临床比较常见,类似扩张型心肌病,可诱发体循环或肺循环栓塞发生,需要进行早期检查与早期诊断^[11]。围生期心肌病目前的诊断仍然是在排除其他心脏病的基础上,通过胸部 X 线检查、超声心动图、临床症状、体征结合心电图等综合分析,但是至今缺乏特异性的诊断指标^[12]。

随着对围生期心肌病的深入研究,需要借助一种能够更为准确判断心肌损伤的生物标志物来对围生期心肌病患者的病情进行监测^[13]。NT-proBNP 是心肌细胞受到牵拉、室壁张力升高或其他导致心肌应力增高的因素的作用下主要由心室分泌的心脏神经激素。NT-proBNP 作为心脏的生物学标志物已在临床应用多年,NT-proBNP 在容量负荷及压力负荷所致的心脏室壁压力增加时释放入血^[14]。有研究在对 NT-proBNP 的研究中认为 NT-proBNP 在左心衰竭时显著升高,且随 NYHA 心功能分级程度的增加而加重^[14-15]。SDF-1 广泛表达于多种组织和细胞中,在免疫系统、循环系统和神经系统等的发育中起着重要作用。SDF-1 及其受体 CXCR4 的相互作用可刺激 T 细胞的活化,参与了围生期心肌病的发生与发展^[16]。SDF-1 3' A 是指 SDF-1 基因 3' 非翻译区 ATG 起始密码子第 801 位发生 G 到 A 的碱基突变^[17]。本研究显示观察组与对照组的血清 NT-proBNP 质量浓度分别为 (2.22±0.33) pg/mL 和 (1.13±0.24) pg/mL,观察组明显高于对照组 ($P<0.05$)。观察组的 SDF-1 3' A 基因型频率为

41.7%,对照组为 20.0%,观察组也明显高于对照组 ($P<0.05$),表明 SDF-1 3' A 突变与 NT-proBNP 可用于围生期心肌病患者的预后评估,提示在围生期心肌病中 SDF-1 与 NT-proBNP 可能参与心功能损伤的发生发展过程^[18-19]。

超声为临床上无创观测心脏结构和功能变化的方法,可实时观测心脏结构和功能的变化^[20]。特别在患者整体心脏心功能状态分析、疗效评估及预后预测方面具有非常重要的价值。围生期心肌病因心肌广泛弥漫性损害,心脏呈普遍性显著扩大,心肌松弛张力降低,室壁广泛受累呈弥漫性动力减弱^[21]。本研究显示观察组的左房内径和室间隔厚度都明显高于对照组 ($P<0.05$),两组右室内径与左心室射血分数对比差异无统计学意义,表明围生期心肌病患者表现为左房内径和室间隔厚度增加。

本研究 Logistic 回归分析显示 NT-proBNP、SDF-1 3' A 基因型、左心室射血分数都为导致围生期心肌病发生的主要独立危险因素 ($P<0.05$)。SDF-1 的生理功能包括血细胞生成、器官发生和免疫反应, SDF-1 在胚胎器官发生和引导原始干细胞快速迁移到血管扩张部位中均以互补模式被表达,而 SDF-1 的过表达引起内源性心脏干细胞的募集,有助于增加心脏收缩功能,募集的细胞能够去极化。最新研究表明心力衰竭患者血浆 BNP 水平与心脏病程度呈正相关,且能为判断预后提供有力的证据^[22]。

总之, SDF-1 与 NT-proBNP 对围生期心肌病有

很好的评估价值,能有效判断疾病状况,也是围生期心肌病发生的独立危险因素。

参考文献

- [1] Triebel J, Clapp C, Martínez de la Escalera G, et al. Vasoinhibin serum levels are required to demonstrate their role in peripartum cardiomyopathy etiopathology [J]. *ASAIO J*, 2017, 63(4): e50.
- [2] Al Bannay R, Husain A, Al Jufairi Z. Peripartum cardiomyopathy, what if your patient plans to conceive? [J]. *Clin Case Rep*, 2017, 5(6): 753-756.
- [3] 赖小伟, 陈方红, 周宁, 等. 实时三维超声评价围生期心肌病治疗前后左心室收缩功能变化的临床价值 [J]. *浙江医学*, 2017, 39(3): 193-196.
- [4] Lu C H, Lee W C, Wu M, et al. Comparison of clinical outcomes in peripartum cardiomyopathy and age-matched dilated cardiomyopathy: A 15-year nationwide population-based study in Asia [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(19): e6898.
- [5] 马强, 杨俊杰, 陈韵岱. SDF-1/CXCR-4 通路在心肌梗死后间充质干细胞归巢中的研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2016, 41(5): 420-424.
- [6] Barasa A, Goloskokova V, Ladfors L, et al. Symptomatic recovery and pharmacological management in a clinical cohort with peripartum cardiomyopathy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 5(2): 1-8.
- [7] Nonhoff J, Ricke-Hoch M, Mueller M, et al. Serelaxin treatment promotes adaptive hypertrophy but does not prevent heart failure in experimental peripartum cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(6): 598-608.
- [8] 王君, 范颖, 于新平, 等. 妊娠合并心脏病 51 例临床结果分析 [J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(7): 529-532.
- [9] Triebel J, Clapp C, Martínez de la Escalera G, et al. Remarks on the prolactin hypothesis of peripartum cardiomyopathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 11(8): 77.
- [10] 刘延华, 王帅, 马迪, 等. SDF-1/CXCR4 轴在大鼠急性心肌梗死后 BMSCs“归巢”中的作用 [J]. *中医学报*, 2015, (2): 241-244.
- [11] Kim M J, Shin M S. Practical management of peripartum cardiomyopathy [J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(3): 393-403.
- [12] Kawahito K, Takazawa I, Misawa Y. A rare case of myocardial recovery after mechanical ventricular support for severe peripartum cardiomyopathy [J]. *Artif Organs*, 2016, 40(11): 1092-1093.
- [13] 陈佳慧, 张晓春, 李远方, 等. 超速抑制围生期心肌病合并顽固性室性心动过速 1 例并文献复习 [J]. *中国临床医学*, 2016, 23(1): 100-102.
- [14] Schelbert E B, Elkayam U, Cooper L T, et al. Myocardial damage detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance is uncommon in peripartum cardiomyopathy [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e005472.
- [15] Duncker D, Westenfeld R, Konrad T, et al. Risk for life-threatening arrhythmia in newly diagnosed peripartum cardiomyopathy with low ejection fraction: a German multi-centre analysis [J]. *Clin Res Cardiol*, 2017, 6(8): 1090-1095.
- [16] 盛瑾, 夏宇, 许官学, 等. SDF-1/CXCR4 轴在 MSCs 移植促进 SD 大鼠急性心肌梗死心脏功能恢复中的作用 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(18): 1421-1424.
- [17] Mallikethi-Reddy S, Akintoye E, Trehan N, et al. Burden of arrhythmias in peripartum cardiomyopathy: Analysis of 9841 hospitalizations [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 15(235): 114-117.
- [18] Gambahaya E T, Hakim J, Kao D, et al. Peripartum cardiomyopathy among cardiovascular patients referred for echocardiography at Parirenyatwa Teaching Hospital, Harare, Zimbabwe [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2017, 28(1): 8-13.
- [19] 蒋钦, 黄克力, 张浩, 等. 远程缺血后适应降低心肌缺血再灌注损伤的作用机制研究 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(1): 85-89.
- [20] Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, et al. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of β -adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(5): 349-361.
- [21] 陈天琪. 孕产妇围生期心肌病诊断和治疗的研究进展 [J]. *浙江临床医学*, 2017, 19(4): 780-782.
- [22] Liu S, Zuberi S A, Malik A A, et al. Peripartum cardiomyopathy characteristics and outcomes in Canadian aboriginal and non-aboriginal women [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(4): 471-477.