

- (2):87.
- [15] Nieto J A, Espada N G, Merinor G, et al. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: poolanalysis of phase III randomized clinical trials[J]. *Thromb RES*, 2012, 130(2): 183-191.
- [16] Lazo-Langner A, Fleet J L, McArthur E, et al. Rivaroxaban vs. low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a cohort study[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(10): 1626-1635.
- [17] 李军, 荆珏华, 周云, 等. 利伐沙班和依诺肝素钠对人工全膝关节置换术后失血风险的影响比较[J]. *中国修复重建杂志*, 2014, 28(1): 26-29.
- [18] 赵磊, 尚希福, 胡飞, 等. 利伐沙班与依诺肝素钠对全膝关节置换术患者隐性失血影响的比较[J]. *广东医学*, 2014, 12(2): 24-27.
- [19] 高乐才, 武永东, 邵明星, 等. 低分子肝素及利伐沙班对全膝关节置换术后隐性失血的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(22): 2453-2455.
- [20] 马腾. 阿哌沙班和利伐沙班在全膝关节表面置换术后抗凝效果的对比[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.

血清IGFBP7水平对射血分数中间范围型心力衰竭患者心脏舒张功能障碍的评估价值

乐建华¹, 廖成标¹, 蒋爱忠¹, 庄晓东² (1. 广东省河源市人民医院心内科, 广东河源 517000;
2. 广东省中山大学附属第一医院, 广东广州 510080)

摘要: 目的 了解血清胰岛素样生长因子结合蛋白7(IGFBP7)对射血分数中间范围型心力衰竭(HFmrEF)患者心脏舒张功能障碍的评估价值。方法 收集200例HFmrEF患者、200例健康体检者, 检测血清IGFBP7和NT-proBNP水平, 超声心动图评估左室舒张早期血流E峰与二尖瓣环根部舒张早期峰值速度E'比值(E/E')。结果 心衰组血清IGFBP7和NT-proBNP水平较对照组高, 且随NYHA分级增加明显上升($P<0.01$)。心衰组E/E'明显高于对照组($P<0.01$), Spearman分析显示血清IGFBP7水平与E/E'呈正相关($r=0.49$, $P<0.05$)。结论 血清IGFBP7水平可用于评估HFmrEF患者心脏舒张功能障碍程度。

关键词: IGFBP7; 心力衰竭; 超声心动图

中图分类号: R 541.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)06-0668-03

Evaluation of serum IGFBP7 level on diastolic dysfunction in heart failure with middle-range ejection fraction

LE Jian-hua¹, LIAO Chen-biao¹, JIANG Ai-zhong¹, ZHUANG Xiao-dong² (1. Department of Cardiology, Heyuan People's Hospital, Heyuan 517000, China; 2. First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Objective To investigate the value of serum IGFBP7 level on diastolic dysfunction in heart failure with middle-range ejection fraction (HFmrEF). Methods Serum levels of IGFBP7 and NT-proBNP were measured and E/E' values were evaluated by echocardiography in 200 HFmrEF patients and 200 healthy controls. Results Serum IGFBP7 and NT-proBNP levels and E/E' values were higher in HFmrEF group than in control group ($P<0.01$), and the former was elevated as incremental NYHA grading ($P<0.01$). Spearman analysis showed that serum IGFBP7 content was positively correlated with E/E' value ($r=0.49$, $P<0.05$). Conclusion Serum IGFBP7 level may evaluate the degree of diastolic dysfunction in HFmrEF patients.

Key words: IGFBP7; heart failure; echocardiography

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是以心

排血量不足、组织供血不足和肺循环、体循环瘀血为主要特征的临床综合征, 是心血管系统疾病的主要死亡原因^[1-3]。2016年欧洲心脏病学会(ESC)指南根据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,

收稿日期: 2018-08-20; 修订日期: 2018-10-30

作者简介: 乐建华(1979-), 男, 硕士, 副主任医师。

LVEF)将CHF分为射血分数降低型心衰(HFrEF, LVEF $\leq$ 40%)、射血分数中间范围型心衰(HFmrEF, 40% $<$ LVEF $<$ 50%)和射血分数保留型心衰(HFpEF, LVEF $\geq$ 50%),首次定义了HFmrEF人群^[2,4]。HFmrEF主要表现为轻度收缩功能不全伴舒张功能不全,临床上主要通过超声心动图对患者心脏舒张功能进行评估,其操作繁琐,解读复杂。因此,寻找评估心脏舒张功能的生物标志物是目前研究的热点。近年来,蛋白质组学研究中发现,胰岛素样生长因子结合蛋白7(insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7)与心肌肥厚及CHF相关^[5]。Gandhi等^[6]研究发现,IGFBP7能较好地评估HFpEF患者的心脏舒张功能。本研究旨在探究血清IGFBP7对HFmrEF患者心脏舒张功能障碍的评估价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年8月至2018年8月我院心血管内科住院的CHF患者,根据纳入、排除标准,筛选出200例HFmrEF患者为心衰组,并根据纽约心功能(NYHA)分级系统进行分级,其中NYHA II 113例, NYHA III 61例, NYHA IV 26例。另选取200例年龄匹配的健康体检者为对照组。心衰组和对照组年龄、性别、BMI、血氧饱和度、血压、吸烟人数、糖尿病人数差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。本研究通过医院伦理委员会审查。

表1 两组一般资料的比较 (n=200)

一般资料	心衰组	对照组
男性/例(%)	98(54.4)	82(45.6)
年龄/岁	70.5 $\pm$ 7.4	69.8 $\pm$ 8.3
BMI/(kg/m ²)	23.9 $\pm$ 3.1	23.1 $\pm$ 4.2
血氧饱和度/%	97.3 $\pm$ 2.6	98.1 $\pm$ 3.3
心率/(次/min)	74.2 $\pm$ 15.2	73.4 $\pm$ 10.4
收缩压/mmHg	150.4 $\pm$ 21.6	132.4 $\pm$ 19.3 ^a
舒张压/mmHg	91.3 $\pm$ 7.4	74.6 $\pm$ 10.2 ^a
吸烟/例(%)	69(38.3)	56(31.3)
糖尿病/例(%)	42(23.3)	37(20.6)

与对照组比较: ^a $P<0.01$

1.1.1 纳入标准 (1)年龄45~90岁; (2)符合2016年ESC对HFmrEF的诊断标准^[4,7]: ①存在心衰的症状和体征; ②血浆BNP或NT-proBNP升高; ③LVEF为40%~49%; ④符合任一附加标准: 心室舒张功能不

全或左心室/左心房肥厚。

1.1.2 排除标准 (1)严重心律失常; (2)近6个月有急性心肌梗死/主动脉肌层/主动脉瘤病史; (3)恶性肿瘤; (4)严重肝、肾功能衰竭; (5)严重感染; (6)精神疾病或无法配合本研究者。

1.2 方法

1.2.1 血清IGFBP7及NT-proBNP检测 所有受检者于清晨抽取空腹静脉血5 mL于EDTA管内, 分离血清并保存于-80℃, 统一使用罗氏公司生产的试剂盒检测IGFBP7和NT-proBNP水平。

1.2.2 影像学检查 所有入组者采用PHILIPS HD11型彩色超声多普勒仪进行检查, 记录左室舒张早期血流E峰(E)、二尖瓣环根部舒张早期峰值速度E'及其比值E/E'。

1.3 统计学处理

使用SPSS 21.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验、单因素方差分析及 q 检验; 计数资料采用率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。Spearman法进行相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血浆IGFBP7和NT-proBNP水平的比较

心衰组血清IGFBP7和NT-proBNP水平较对照组高, 且随NYHA分级的增加明显上升, 差异有统计学意义($P<0.01$), 详见表2。Spearman分析显示, 血清IGFBP7水平与血浆NT-proBNP水平呈正相关($r=0.63$, $P<0.01$)。

表2 两组IGFBP7和NT-proBNP水平的比较

分组	n	IGFBP7/(μ g/L)	NT-proBNP/(ng/L)
对照组	200	68 $\pm$ 32	729 $\pm$ 328
心衰组	200	226 $\pm$ 54 ^a	3 417 $\pm$ 489 ^a
NYHA II	113	142 $\pm$ 42 ^a	2 219 $\pm$ 462 ^a
NYHA III	61	217 $\pm$ 63 ^{ab}	3 165 $\pm$ 53 ^{ab}
NYHA IV	26	264 $\pm$ 72 ^{abc}	4 932 $\pm$ 674 ^{abc}

与对照组比较: ^a $P<0.01$; 与NYHA II组比较: ^b $P<0.01$;

与NYHA III比较: ^c $P<0.01$

2.2 血浆IGFBP7与心脏舒张功能指标的相关性

心衰组和对照组的E/E'分别为15.84 $\pm$ 3.72、8.28 $\pm$ 1.55, 差异有统计学意义($P<0.01$)。Spearman相关分析示, 血清IGFBP7水平与E/E'呈正相关($r=0.49$, $P<0.05$)。

3 讨论

IGFBP7是G1期细胞周期阻滞的相关标志物,与细胞衰老密切相关^[8]。高水平的IGFBP7可能加速心肌细胞的衰老^[9]。Guo等^[10]研究表明,IGFBP7与胶原沉着相关,可能导致心肌纤维化。此外,van等^[11]研究表明,IGFBP7存在于血管内皮细胞的Weibel-Palade小体上。因此,IGFBP7可能通过血管内皮细胞产生活性氧,造成炎症级联反应,加速心肌细胞衰老,促进心肌纤维化,参与心室重构,导致心肌舒张功能下降,甚至心衰。本研究中,心衰组血清IGFBP7和NT-proBNP水平较对照组高,且随NYHA分级明显上升($P<0.01$),与血浆NT-proBNP水平呈正相关,说明在HFmrEF患者中,IGFBP7能较好地评估患者慢性心力衰竭的严重程度。

多普勒组织成像技术是评价左室舒张功能障碍的重要临床手段,其中左室舒张早期血流峰值速度与二尖瓣环根部舒张早期峰值速度的比值E/E'是近年常用的重要指标。相比以前常用的E/A指标,E/E'更加准确,受其他因素影响少^[12]。2016年美国超声心动图学会和欧洲心血管影像学会将E/E' >14 作为诊断左心室舒张功能障碍的标准之一^[13]。本研究中,心衰组较对照组E/E'明显升高($P<0.01$),而Spearman相关性分析显示,IGFBP7与E/E'呈正相关,说明IGFBP7能较好地评估HFmrEF患者的舒张功能障碍。NT-proBNP是心室压力负荷增加时心肌细胞产生的代谢分子,是诊断慢性心力衰竭的客观指标之一^[4],除了反应舒张性心力衰竭的程度外,也反应了其他心功能的受损程度。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 谢成琴.应用心-踝血管指数评估射血分数中间范围型心衰患者心衰严重程度[J].微循环学杂志,2018,28(2):42-44.
- [3] 舒振林,龚福汉,王学胜.不同剂量的厄贝沙坦、依那普利联用治疗慢性心力衰竭的临床疗效和安全性评价[J].遵义医学院学报,2010,33(4):388-391.
- [4] Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016, 69(12): 1167.
- [5] Chugh S, Ouzounian M, Lu Z, et al. Pilot study identifying myosin heavy chain 7, desmin, insulin-like growth factor 7, and annexin A2 as circulating biomarkers of human heart failure[J]. Proteomics, 2013, 13(15): 2324-2334.
- [6] Gandhi P U, Gaggin H K, Redfield M M, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-7 as a biomarker of diastolic dysfunction and functional capacity in heart failure with preserved ejection fraction[J]. JACC: Heart Failure, 2016, 4(11): 860-869.
- [7] 廖远雄,刘春浓,李观平,等.增强型体外反搏对射血分数中间范围型心力衰竭患者活动耐量的影响[J].岭南急诊医学杂志,2018,23(3):226-228.
- [8] Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury[J]. Crit Care, 2013, 17(1): R25.
- [9] Severino V, Alessio N, Farina A, et al. Insulin-like growth factor binding proteins 4 and 7 released by senescent cells promote premature senescence in mesenchymal stem cells [J]. Cell Death Dis, 2013, 4: e911.
- [10] Guo X H, Liu L X, Zhang H Y, et al. Insulin-like growth factor binding protein-related protein 1 contributes to hepatic fibrogenesis[J]. J Dig Dis, 2014, 15(4): 202-210.
- [11] van Breevoort D, van Agtmaal E L, Dragt B S, et al. Proteomic screen identifies IGFBP7 as a novel component of endothelial cell-specific Weibel-Palade bodies[J]. J Proteome Res, 2012, 11(5): 2925-2936.
- [12] 曹媛,张薇.左室舒张功能障碍评估[J].心血管病学进展,2017,38(6):692-696.
- [13] Nagueh S F, Smiseth O A, Appleton C P, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016, 17(12): 1321-1360.