

冠心病患者血清胰岛素样生长因子结合蛋白-7 浓度及其诊断价值*

刘远友¹, 曾金财¹, 钟柳丹^{2△}

(1. 惠州市第六人民医院内一科, 广东惠州 516200; 2. 惠州市三和医院功能科, 广东惠州 516200)

摘要:目的 探讨冠心病患者胰岛素样生长因子结合蛋白-7(IGFBP-7)和心肌肌钙蛋白 I(cTnI)的浓度及在冠心病诊断中的应用价值。方法 选取 2018 年 1—6 月惠州市第六人民医院心内科收治的冠心病患者 66 例为冠心病组, 包括急性心肌梗死(AMI)亚组 20 例、不稳定型心绞痛(UAP)亚组 22 例和稳定型心绞痛(SAP)亚组 24 例, 选取同期年龄和性别匹配的体检健康者 50 例为对照组。酶联免疫吸附实验(ELISA)测定血清 IGFBP-7 浓度, 时间分辨免疫荧光检测 cTnI 浓度。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度对冠心病的诊断价值, Pearson 相关分析血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度的相关性。结果 冠心病患者血清 IGFBP-7 浓度明显高于对照组[(31.98±6.43)ng/mL vs. (21.98±7.55)ng/mL, $P<0.05$]; AMI 亚组、UAP 亚组和 SAP 亚组患者血清 IGFBP-7 浓度依次增加, 各组间差异均有统计学意义($P<0.05$); 血清 IGFBP-7 浓度随心功能分级增高而升高, 不同心功能分级间比较有统计学意义($P<0.05$); 当最佳临界值为 27.43 ng/mL 时, 血清 IGFBP-7 浓度诊断 CAD 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.813(95%CI: 0.739~0.912, $P=0.0008$), 灵敏度和特异度分别为 79.9%和 91.5%; 血清 cTnI 浓度诊断冠心病 AUC 为 0.845(95%CI: 0.798~0.919, $P=0.0013$); 冠心病患者血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度呈显著正相关($r=0.761$, $P<0.05$)。结论 血清 IGFBP-7 和 cTnI 均可作为诊断冠心病有价值的指标, IGFBP-7 对冠心病诊断价值高, 可能为冠心病潜在血清标志物。

关键词:胰岛素样生长因子结合蛋白-7; 心肌肌钙蛋白 I; 诊断价值; 冠心病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.015

中图法分类号:R541.4

文章编号:1673-4130(2019)21-2621-04

文献标识码:A

Serum concentration of insulin-like growth factor binding protein-7 in patients with coronary heart disease and its diagnostic value*

LIU Yuanyou¹, ZENG Jincai¹, ZHONG Liudan^{2△}

(1. Department of Internal division, Huizhou Sixth People's Hospital, Huizhou, Guangdong 516200, China;

2. Department of Functional, Huizhou Sanhe Hospita, Huizhou, Guangdong 516200, China)

Abstract: Objective To investigate the concentration of insulin-like growth factor binding protein-7(IGFBP-7)and cardiac troponin I(cTnI) in patients with coronary heart disease and their clinical values in the diagnosis of coronary heart disease. **Methods** From January to June 2018, 66 patients with coronary heart disease were selected as the coronary heart disease group, including 20 patients with acute myocardial infarction (AMI), 22 patients with unstable angina pectoris(UAP)and 24 patients with stable angina pectoris(SAP). The serum concentration of IGFBP-7 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) and the concentration of cTnI was determined by time-resolved immunofluorescence. The diagnostic values of serum IGFBP-7 and cTnI levels for coronary heart disease were analyzed by receiver operating characteristic curve(ROC curve). The correlation between serum IGFBP-7 and cTnI levels was analyzed by pearson correlation. **Results** The serum concentration of IGFBP-7 in patients with coronary heart disease was significantly higher than that in control group [(31.98±6.43)ng/mL vs. (21.98±7.55) ng/mL, $P<0.05$]; the serum concentration of IGFBP-7 in AMI subgroup, UAP subgroup and SAP subgroup increased in turn, with significant differences among groups($P<0.05$); the serum concentration of IGFBP-7 increased with the increase of cardiac function grade, and there were significant differences among different cardiac function grades($P<$

* 基金项目: 惠州市科技专项基金资助项目(170529201745174)。

作者简介: 刘远友, 男, 主治医师, 主要从事内科常见疾病方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: zhongliudan56@163.com。

本文引用格式: 刘远友, 曾金财, 钟柳丹. 冠心病患者血清胰岛素样生长因子结合蛋白-7 浓度及其诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(21): 2621-2624.

0.05);when the truncation value was 27.43 ng/mL,the area under ROC curve(AUC) of serum IGFBP-7 concentration for diagnosing CAD was 0.813(95%CI:0.739—0.912, $P=0.0008$),sensitivity and specificity were 79.9% and 91.5%,respectively;serum cTnI concentration for diagnosing coronary heart disease was 0.845(95%CI:0.798—0.919, $P=0.0013$);serum IGFBP-7 and cTnI concentration were positively correlated with coronary heart disease($r=0.761,P<0.05$). **Conclusion** Serum IGFBP-7 and cTnI can be used as valuable indicators for the diagnosis of coronary heart disease. IGFBP-7 has high diagnostic value for coronary heart disease and may be a potential serum marker for coronary heart disease.

Key words:insulin-like growth factor binding protein-7; cardiac troponin I; diagnostic value; coronary heart disease

心血管疾病严重威胁人类健康,是全球人口死亡首要原因,中国每年有 350 万人死于心血管疾病^[1]。冠状动脉造影是冠心病诊断金标准,但是有创性检查,操作复杂,技术要求高,在基层医院开展较少,症状不明显,患者接受度低等不足。因此,寻找冠心病血清标志物对冠心病患者进行快速准确诊断尤为重要^[2]。胰岛素样生长因子结合蛋白-7(IGFBP-7),又称为肿瘤黏附因子和血管调节蛋白,是一种分泌蛋白,为多个 IGFBP 相关蛋白之一^[3]。IGFBP-7 在脉管系统中高度表达,具有调节血管生成的作用^[4]。有研究表明,心脏肥大和心力衰竭患者 IGFBP-7 表达水平增高^[5]。然而,冠心病患者血清 IGFBP-7 浓度及其临床价值尚无报道。心肌肌钙蛋白 I(cTnI)是目前临床上广泛使用的诊断心肌损伤的特异性标记物^[6]。本研究旨在比较 IGFBP-7 和 cTnI 对冠心病的诊断价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究纳入 2018 年 1—6 月惠州市第六人民医院心内科诊断的冠心病患者共 66 例。纳入标准:(1)综合临床症状及心电图、冠状动脉造影等检查结果诊断为冠心病者;(2)年龄在 42~80 岁;(3)首次就诊即诊断为冠心病;(4)无家族性遗传病史。排除标准:(1)合并肺部疾病如肺心病、肺动脉高压和肺栓塞者;(2)合并肝脏和肾脏功能异常者;(3)合并感染性疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病者。纳入同期在该院常规体检健康者 50 例为对照组,其中男 27 例、女 23 例,平均年龄(61.7±12.5)岁。对照组患者排除以下疾病和异常:(1)存在糖尿病和高血压者;(2)心、肝、肾功能异常者;(3)存在感染性、免疫和血液系统疾病。对照组和冠心病组年龄、性别差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究征得患者及家属同意并经医院伦理委员会批准实施。

1.2 患者分组 最终纳入冠心病患者 66 例,为冠心病组,其中男 34 例、女 32 例,平均年龄(62.8±11.7)岁。根据世界卫生组织《缺血性心脏病的命名及诊断标准》将 66 例患者分为 3 个亚组:急性心肌梗死(AMI)亚组 20 例,不稳定型心绞痛(UAP)亚组 22 例和稳定型心绞痛(SAP)亚组 24 例。根据美国纽约心脏病协会(NYHA)提出的 NYHA 心功能分级标准,冠心病组 66 例患者心功能分成 3 个级别,即Ⅱ级、Ⅲ

级、Ⅳ级,其中Ⅱ级 20 例,Ⅲ级 26 例,Ⅳ级 20 例。

1.3 检测方法 在入院后第 2 d 清晨采集冠心病组患者空腹上肢静脉血 8 mL,体检当日采集对照组血液样本,乙二胺四乙酸抗凝,用于 IGFBP-7 和 cTnI 检测。采用免疫荧光分析仪(购自丹麦雷杜公司,型号 AQT 90 FLEX)及配套试剂检测血清 cTnI 浓度,方法为时间分辨免疫荧光法。其中 cTnI 浓度参考区间为<0.023 μg/L。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清标本中 IGFBP-7 浓度,根据人 IGFBP-7 ELISA 试剂盒(购自中国北京博斯特生物技术有限公司)说明书步骤进行操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件行统计分析,正态分布数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布数据采用中位数中位数(四分位数)[$M(P_{25}\sim P_{75})$]表示,非正态分布 2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用单因素方差分析,方差分析有统计学意义的基础上两两比较用 LSD- t 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 IGFBP-7 和 cTnI 诊断冠心病的价值,Pearson 相关分析血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度的相关性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠心病组和对照组血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度比较 冠心病组血清 IGFBP-7 浓度[(31.98±6.43)ng/mL]明显高于对照组[(21.98±7.55)ng/mL],差异有统计学意义($P<0.05$);AMI 亚组、UAP 亚组和 SAP 亚组患者血清 IGFBP-7 浓度依次升高,各组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。冠心病组 cTnI 水平平均明显高于对照组($P<0.05$);AMI 亚组、UAP 亚组和 SAP 亚组患者血清 cTnI 水平依次升高,各组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 冠心病组和对照组血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度比较

组别	<i>n</i>	IGFBP-7	cTnI
		($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	[$M(P_{25}\sim P_{75})$,μg/L]
对照组	50	21.98±7.55	0.010(0.010~0.012)
冠心病组	66	31.98±6.43*	0.160(0.016~0.460)*
AMI 亚组	20	38.76±8.50*#△	0.610(0.130~1.045)*#△
UAP 亚组	22	31.76±5.50*#	0.260(0.017~0.438)*#
SAP 亚组	24	24.98±6.55	0.016(0.010~0.068)

注:对照组比较,* $P<0.05$;与 SAP 组比较,# $P<0.05$;与 UAP 组比较, $\Delta P<0.05$

2.2 不同心功能分级患者血清 IGFBP-7 浓度和 cTnI 浓度比较 冠心病Ⅱ、Ⅲ级、Ⅳ级患者血清 IGFBP-7 浓度,经方差分析,差异有统计学意义($F=32.65$, $P<0.05$),血清 IGFBP-7 浓度随心功能分级升高而升高,两两间行 LSD- t 检验,不同心功能分级间比较差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病Ⅱ、Ⅲ级、Ⅳ级患者 cTnI 浓度,经方差分析,差异有统计学意义($F=27.43$, $P<0.05$),cTnI 浓度随心功能分级升高而增高,两两间行 LSD- t 检验,不同心功能分级间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度对冠心病的诊断价值 当最佳临界值为 27.43 ng/mL,血清 IGFBP-7 浓

度诊断冠心病的 AUC 为 0.813 (95% CI: 0.739~0.912, $P=0.0008$),灵敏度和特异度分别为 79.9% 和 91.5%;当最佳临界值为 0.205 $\mu\text{g/L}$ 时,血清 cTnI 浓度诊断冠心病的 AUC 为 0.845 (95% CI: 0.798~0.919, $P=0.0013$),灵敏度和特异度分别为 65.5% 和 97.5%,两者联合诊断冠心病的灵敏度和特异度可提高至 85.1% 和 98.0%。见表 3、图 1。

表 2 不同心功能分级患者血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度比较

心功能分级	<i>n</i>	IGFBP-7	cTnI
		($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	[$M(P_{25}\sim P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]
Ⅱ级	20	25.48 $\pm$ 7.55	0.015(0.011~0.048)
Ⅲ级	26	30.76 $\pm$ 6.50*	0.270(0.019~0.408)*
Ⅳ级	20	39.76 $\pm$ 7.50*#	0.590(0.170~0.945)*#

注:与Ⅱ级比较,* $P<0.05$;与Ⅲ级比较,# $P<0.05$

表 3 血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度对冠心病的诊断价值

标志物	AUC	95%CI($M(P_{25}\sim P_{75})$)	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)
IGFBP-7	0.813	0.739~0.912(ng/mL)	27.43 ng/mL	79.9	91.5
cTnI	0.845	0.798~0.919($\mu\text{g/L}$)	0.205 $\mu\text{g/L}$	65.5	97.5
联合检测	0.904	0.892~0.960	—	85.1	98.0

注:—表示此项无数据

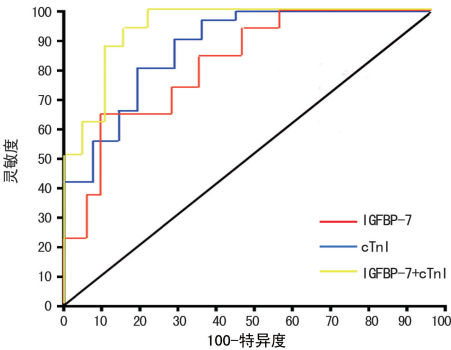


图 1 血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度诊断冠心病的 ROC 曲线

2.4 冠心病患者血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度的相关性 冠心病患者血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度呈显著正相关($r=0.761$, $P<0.05$),见图 2。

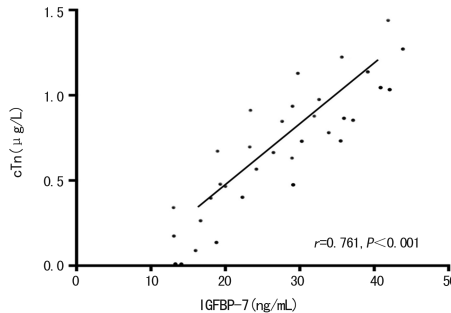


图 2 冠心病患者血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度相关性

3 讨论

冠心病是中国最常见的心血管疾病之一,具有发病率高、致残率高、猝死率高的特点,不仅严重威胁中国人口健康,也给社会和家庭造成沉重医疗负担^[7-8]。寻找与冠心病诊断相关的血清学标志物对冠心病及

时诊断、高危患者分层和及时治疗至关重要^[9]。

IGFBP-7 属于胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)相关蛋白之一,与胰岛素样生长因子 1 竞争并抑制其与胰岛素样生长因子受体结合^[10]。最近研究发现 IGFBP-7 是心力衰竭和心脏肥大相关的生物标志物^[11]。本研究发现冠心病组 IGFBP-7 水平明显高于对照组($P<0.05$),研究结果与 LISOWSKA 等^[12]的报道一致。LISOWSKA 等^[12]指出在 212 例冠心病患者和 100 例健康者的比较中,冠心病患者 IGFBP-7 浓度明显增高,同时发现 IGFBP-7 浓度与冠心病患者颈动脉斑块病变程度呈正相关。结合本研究结果,提示血清 IGFBP-7 水平可能反映冠心病患者病变程度,与动脉粥样硬化密切相关。

本研究对冠心病患者进行分组,发现 SAP 亚组、UAP 亚组、AMI 亚组血清 IGFBP-7 浓度依次增加($P<0.05$),提示心脏功能低下,心肌细胞缺血、缺氧损伤越严重,IGFBP-7 水平越高。冠心病患者较健康者血清 IGFBP-7 浓度增加的原因尚不清楚,可能如下:(1)IGFBP-7 参与冠状动脉粥样硬化生理过程,可能促进冠状动脉内皮细胞内脂质沉积,促进冠心病和心力衰竭的发展^[13];(2)研究报道表明,IGFBP-7 与心脏肥大有关,在肥厚性心肌病中 IGFBP-7 浓度显著增加^[14];(3)血清 IGFBP-7 水平增加与胰岛素抵抗和代谢综合征的风险增加有关^[15]。与其他 IGFBP 蛋白相比,IGFBP-7 对胰岛素的亲和力高 500 倍,这表明 IGFBP-7 可能与胰岛素受体竞争与胰岛素结合,干扰胰岛素的生理反应,导致胰岛素抵抗,随后导致糖尿病和心血管疾病的发展,进而促进冠心病的发展。本研

究发现心功能分级越高,血清 IGFBP-7 水平越低,提示 IGFBP-7 具有反映心脏功能的作用,有助于心脏病病情判定^[16]。

cTnI 被认为是最具心脏特异性的心肌损伤标志物,当心肌细胞缺血、缺氧,发生损伤时升高^[17]。本研究结果显示,冠心病组 cTnI 水平高于对照组($P < 0.05$),SAP 亚组、UAP 亚组和 AMI 亚组血清 cTnI 水平呈依次增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明 cTnI 水平与冠心病严重程度有关^[18]。不同心功能分级患者血清 cTnI 随心功能分级升高而依次增高($P < 0.05$),表明 cTnI 可反映冠心病病情严重程度。

本研究进一步研究了 IGFBP-7 和 cTnI 对冠心病的诊断价值,发现二者均在一定程度上用于冠心病诊断,其中 IGFBP-7 诊断冠心病的 AUC 为 0.813,灵敏度和特异度为 79.9%和 91.5%,诊断效能尚可,提示 IGFBP-7 有希望成为冠心病诊断的一种新的血清标志物。相关性分析显示冠心病患者血清 IGFBP-7 和 cTnI 浓度呈显著正相关,提示其与 cTnI 相关性好,均能反映出 IGFBP-7 可能是冠心病潜在心肌损伤的血清标志物。

本研究存在如下不足:(1)本研究纳入病例数目较少,需要大样本研究证实本结论;(2)本研究并未分析冠心病患者血清 IGFBP-7 增加机制;(3)未对冠心病患者冠状动脉分型中严重程度进行分型,不同冠心病严重程度和病程患者的血清 IGFBP-7 和 cTnI 水平变化情况尚需进一步研究。

4 结 论

冠心病患者血清 IGFBP-7 浓度相对对照组显著增加,且随着心功能分级增高而增加,对冠心病有一定诊断效能,有希望成为新的血清标志物。

参考文献

- [1] SANCHIS-GOMAR F, PEREZ-QUILIS C, LEISCHIK R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome[J]. Ann Transl Med, 2016, 4(13): 256.
- [2] 周游,王立鑫.冠心病患者血清 vaspin 水平与部分危险因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(16): 57-59.
- [3] MEERSCH M, SCHMIDT C, VAN H A, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery[J]. Plos One, 2014, 9(3): e93460.
- [4] JANUZZI J L, PACKER M, CLAGGETT B, et al. IGFBP7 (Insulin-like growth factor-binding protein-7) and neprilysin inhibition in patients with heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2018, 11(10): e005133
- [5] WONGSURAWAT T, WOO C C, GIANNAKAKIS A, et al. Transcriptome alterations of vascular smooth muscle cells in aortic wall of myocardial infarction patients[J]. Data Brief, 2018, 17: 1112-1135.

- [6] BAGGEN V J M, BOSCH A E V D, EINDHOVEN J A, et al. Prognostic value of N-terminal Pro-B-Type natriuretic peptide, Troponin-T, and growth-differentiation factor 15 in adult congenital heart disease clinical perspective[J]. Circulation, 2017, 135(3): 264-279.
- [7] EVERETT B M, BROOKS M M, VLACHOS H E, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(7): 610-620.
- [8] 相琳,罗丹,杨伟,等.高龄冠心病患者介入治疗远期预后分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(3): 247-249
- [9] 邱金兰.冠心病患者血液检验相关指标检测分析[J]. 心血管病防治知识, 2018, 20(7): 40-42.
- [10] EGGIMANN L, BLUM S, AESCHBACHER S, et al. Risk factors for heart failure hospitalizations among patients with atrial fibrillation[J]. Plos One, 2018, 13(2): e0191736.
- [11] HAGE C, BJERRE M, FRYSTYK J, et al. Comparison of prognostic usefulness of serum insulin-like growth factor-binding protein 7 in patients with heart failure and preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. the american journal of cardiology[J]. Am J Cardiol, 2018, 121(12): 1558-1566.
- [12] LISOWSKA A, SWIECKI P, KNAPP M, et al. Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP 7) as a new biomarker in coronary heart disease: advances in medical sciences[J]. Am J Cardiol, 2019, 64(1): 195-201.
- [13] GANDHI P U, CHOW S L, RECTOR T S, et al. Prognostic value of insulin-like growth factor-binding protein 7 in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. J Card Fail, 2017, 23(1): 20-28.
- [14] WESTERMEIER F, BUSTAMANTE M, PAVEZ M, et al. Novel players in cardioprotection: insulin like growth factor-1, angiotensin-(1~7) and angiotensin-(1~9)[J]. Pharmacol Res, 2015, 101: 41-55.
- [15] ADLER C, HELLER T, SCHREGEL F, et al. TIMP-2/IGFBP7 predicts acute kidney injury in out-of-hospital cardiac arrest survivors[J]. Critical Care, 2018, 22(1): 126.
- [16] TZANIS G, PHILIPPOU A, DIMOPOULOS S, et al. Insulin-like growth factor-1 bioregulation system abnormalities; another explanatory mechanism of exercise intolerance in heart failure[J]. JACC: Heart Failure, 2017; 5(2): 155-156.
- [17] DEVEREAUX P J. The potential for troponin to inform prognosis in patients with stable coronary artery disease[J]. Ann Intern Med, 2018, 169(11): 808-809.
- [18] MUELLER D, PUELACHER C, HONEGGER U, et al. Direct comparison of cardiac troponin T and I using a uniform and a sex-specific approach in the detection of functionally relevant coronary artery disease [J]. Clinical chemistry, 2018, 64(11): 1596-1606.