

提高样本量,减小结果的偏倚;②结合三维成像对 UP 内部 PNV 的整体分布情况进行评估;③对于研究对象及 UP 的筛选更加细化。

综上所述,CEUS 是一种评估 UP 易损性较为客观、可靠的手段,能够无创性地量化分析 UP 的 PNV, EI、Ratio 越高,UP 越不稳定,发生 ACI 的风险就越大。

参考文献

- 1 王君. 老年颈动脉粥样硬化性疾病诊断和治疗策略[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2015,17(1):109-110
- 2 Madycki G, Staszkiwicz W, Gabrusiewicz A. Carotid plaque texture analysis can predict the incidence of silent brain infarcts among patients undergoing carotid endarterectomy [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg,2006,31(4):373-380
- 3 陈潇祎,庄仲,赵锡海. 颈动脉粥样硬化斑块进展与脑缺血事件相关性的影像学研究进展[J]. 中国卒中杂志,2017,12(6):538-543
- 4 王朝晖. 老年脑血管病的防治现状及展望[J]. 医学新知,2017,27(3):202-204
- 5 吴国斌,严臻泉,史万英,等. 颈动脉斑块形成相关危险因素的临床研究[J]. 河北医药,2014,36(10):1501-1503
- 6 勇强,张蕾,王丽娟,等. 颈动脉斑块风险等级的超声评价[J]. 血管与腔内血管外科杂志,2016,2(4):278-281
- 7 董亚贤,尧慧燕,石红婷,等. 缺血性脑卒中患者颈动脉斑块稳定性的影响因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志,2015,23(7):717-

721

- 8 齐婧,王永刚,郑刚,等. 丹黄通脉方对大鼠颈动脉粥样硬化斑块稳定性的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(31):3421-3423
- 9 陈韵雯,陈赛君,贲志飞,等. 超声造影对不同回声类型颈动脉斑块易损性的研究[J]. 现代实用医学,2016,28(3):299-300
- 10 Zhu Y, Deng YB, Liu YN, et al. Use of carotid plaque neovascularization at contrast-enhanced US to predict coronary events in patients with coronary artery disease[J]. Radiology,2013,268(1):54-60
- 11 郭各朴,张春兵,屠娟,等. 超声造影剂微气泡的包膜黏弹特性的定量表征研究[J]. 物理学报,2015,64(11):239-244
- 12 Xiong L, Deng YB, Zhu Y, et al. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms [J]. Radiology,2009,251(2):583-589
- 13 Owen DR, Shalhoub J, Miller S, et al. Inflammation within carotid atherosclerotic plaque: assessment with late-phase contrast-enhanced US[J]. Radiology,2010,255(2):638-644
- 14 Iezzi R, Petrone G, Ferrante A, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in visualizing atherosclerotic carotid plaque vulnerability: which injection protocol? Which scanning technique? [J]. Eur J Radiol,2015,84(5):865-871
- 15 Varetto G. Contrast Carotid Ultrasound for the detection of plaque at higher risk of embolism [J]. Int Angiol,2013,5(5):3-4

(收稿日期:2017-12-06)

(修回日期:2017-12-21)

慢性心力衰竭患者血清蛋白电泳的特点分析

李 群 熊筱伟 郭晓彬 龚洪涛 陈步星

摘 要 目的 分析慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者血清蛋白电泳(serum protein electrophoresis, SPEP)的特点并评价其对 CHF 患者的预后价值。**方法** 回顾性分析 59 例 CHF 患者(研究组)和 58 例其他疾病患者(对照组)的 SPEP 差异。结合 CHF 患者的随访信息分析 SPEP 与研究组患者心血管事件(再住院和死亡)的相关性,并分析 SPEP 与其他常规检查指标的相关性,并探索其可能原因。**结果** 同对照组比较,研究组 CHF 患者 β_1 球蛋白的水平显著升高($P < 0.05$)。在 7~24 个月的随访中,在 β_1 球蛋白水平 6% 上限的患者比 β_1 球蛋白水平 6% 下限的患者具有更高的出院后不良事件发生率($P < 0.05$)。同时,血清 β_1 球蛋白的水平与肌酐、尿酸和血钠水平呈显著相关($P < 0.05$)。**结论** CHF 患者具有较高的 β_1 球蛋白水平,并且能很大程度上影响其预后。由于低灌注和血清免疫球蛋白聚集的原因,CHF 患者升高的血清 β_1 球蛋白水平与肌酐、尿酸和血钠水平密切相关,成为肾功能异常的一个风险因素。

关键词 血清蛋白电泳 慢性心力衰竭 预后 β_1 球蛋白 γ 球蛋白

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.028

Analysis of Serum Protein Electrophoresis in Patients with Chronic Heart Failure. Li qun, Xiong Xiaowei, Guo Xiaobin, et al. Department of Cardiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院心内科

通讯作者:陈步星,主任医师,博士生导师,电子信箱:chbux@126.com

Abstract Objective To analyze the characteristics of serum protein electrophoresis (SPEP) in chronic heart failure (CHF) patient and evaluate its prognostic value. **Methods** We retrospectively explored the difference of SPEPs between of 59 CHF patients in study cohort and 58 patients with other disease in control cohort, and analyzed the correlation between cardiovascular events (Hospitalization or deaths) and their SPEP according to the followed data. Finally we analyzed the correlations between the SPEP and other routine biomarker and explore the potential reason of them. **Results** Compared with control cohort patients, patients of study cohort appear had significantly higher beta 1 – globulin level ($P < 0.05$). In the study cohort, during the 7 to 24 months post – discharge period, patients with beta 1 – globulin higher than 6% had much more adverse event rate (re – hospitalization and deaths) than those with beta 1 – globulin less than 6% ($P < 0.05$). Meanwhile, the correlations between beta 1 – globulin and blood creatinine, uric acid and blood sodium were significant respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** CHF patients had higher beta 1 – globulin which may largely affect their prognosis after hospital discharge. The growing beta 1 – globulin is closely correlated with blood creatinine, uric acid and blood sodium and becomes a risk of kidney dysfunction.

Key words Serum protein electrophoresis; Chronic heart failure; Prognosis; $\beta 1$ Globulin; γ Globulin

由于生活方式的改变和人口老龄化的飞速发展以及持续增长的冠状动脉疾病和高血压发生率,慢性心力衰竭(CHF)依然是因非介入治疗而入院的一个主要原因,也是目前世界范围内医疗系统所面临的巨大挑战。

由于早期诊断和治疗的发展,许多方法已经应用于CHF的诊断和预后评估,如脑钠肽(BNP)、N – 末端脑钠肽前体(NT – proBNP)和左心室射血分数(LVEF)的测定。血清蛋白电泳(SPEP)最初应用于多发性骨髓瘤(MM)、肝病和一些感染相关疾病的诊断^[1,2]。而目前有关其在CHF疾病中变化特点的报道较少。此外,有关SPEP与心血管事件以及总体生存率的相关性研究也未见报道。

本研究回顾分析了研究组59例CHF患者和对照组58例非心血管疾病患者的SPEP特点,并随访了出院后的CHF患者情况以评价其SPEP与患者预后的关系,并进一步分析患者的年龄、性别、既往史和其他检测指标与SPEP之间的相关性。

资料与方法

1. 一般资料:本研究中用于SPEP的血清来源于2011年5月~2013年4月期间在首都医科大学附属北京天坛医院心内科住院的患者。入院标准:研究组为诊断为CHF的患者;对照组为心功能正常的人群。两组人群性别和年龄匹配,高血压、糖尿病、高脂血症

等危险因素差异无统计学意义。

2. 样本收集:收集所有患者的年龄、性别、既往病史以及血常规、生化指标、超敏C反应蛋白(hs – CRP)、BNP、SPEP以及超声心动图和住院天数等数据。尽管一些检查在患者住院期间会重复多次,但仅使用入院后第1次的样本和数据。另外,患者出院后对其进行电话随访并收集数据,以了解患者是否死亡或是否需要再入院治疗。

3. 试剂和设备:本研究中,SPEP由自动REP电泳仪(Halena Co, USA)完成;生化指标的检测由Cobas Integra 400 PLUS自动生化分析仪(Roche, Switzerland)完成;超声心动图由GE VIVID E9 (Philips, Netherlands)完成。

4. 统计学方法:利用SPSS 18.0统计学软件进行统计分析。两组间比较用 t 检验完成;两组患者出院后不良事件与 $\beta 1$ 球蛋白之间的关系用 χ^2 检验的方法;SPEP与其他指标之间的相关性用Pearson相关性分析完成,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. SPEP分析:表1和图1分别为两组患者SPEP比较结果和SPEP曲线。同对照组相比,研究组CHF患者血清 $\beta 1$ 球蛋白的水平显著升高,而 $\beta 2$ 球蛋白和 γ 球蛋白无明显变化,而 $\alpha 2$ 水平则较低。

表1 两组患者SPEP分析

指标	研究组	对照组	F	P
ALB (%)	55.26 ± 4.99	56.44 ± 5.33	0.06	0.179
$\alpha 1$ 球蛋白 (%)	5.19 ± 1.48	5.57 ± 1.71	3.10	0.221
$\alpha 2$ 球蛋白 (%)	10.70 ± 2.71	11.14 ± 2.69	0.50	0.380
$\beta 1$ 球蛋白 (%)	6.01 ± 1.06 *	5.24 ± 0.71	4.74	0.000
$\beta 2$ 球蛋白 (%)	5.45 ± 1.34	5.29 ± 1.29	0.27	0.510
γ 球蛋白 (%)	17.39 ± 3.98	16.33 ± 3.84	0.27	0.144
A/G	1.43 ± 1.34	1.33 ± 0.27	1.31	0.568

ALB. 白蛋白; A/G. 白球比; 与对照组比较, * $P < 0.05$

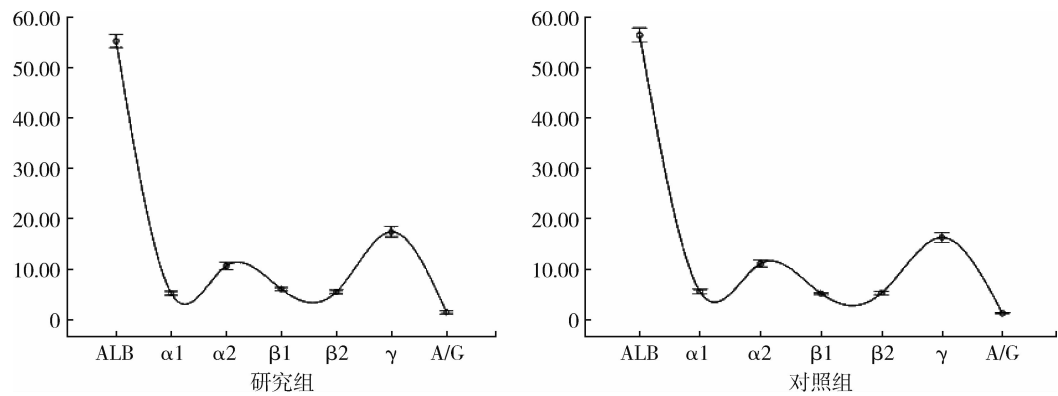


图 1 两组患者 SPEP 分析图

2. 出院后不良事件分析:根据血清 $\beta 1$ 球蛋白的水平将研究组 CHF 患者分为 $\beta 1$ 球蛋白 6% 上限和 $\beta 1$ 球蛋白 6% 下限两个亚组予以随访,分别评价两组患者出院后再入院的差异。由于死亡病例有限,本行研究中把再住院和死亡看作同一不良事件。如图 2 所示,在出院后的 7 个月,两个亚组的出院后不良事件率差异无统计学意义。随着时间的发展,在 $\beta 1$ 球蛋白水平 6% 上限的患者具有较高的出院后不良事件发生率。在出院的 24 个月,32 例低血清 $\beta 1$ 球蛋白水平患者中有 8 例 (25%) 患者死亡或再入院治疗,而 27 例高 $\beta 1$ 球蛋白水平患者中再入院或死亡的患者有 15 例 (55.56%),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

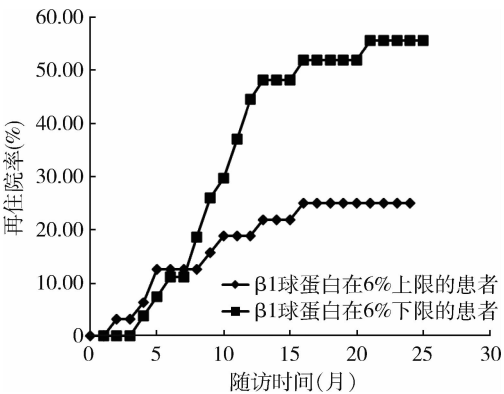


图 2 再入院率比较

3. SPEP 与其他指标的相关性分析:研究组 CHF 患者的白细胞、球蛋白、肌酐、尿素氮等指标高于对照组,而血钠则低于对照组。由于肌酐、尿素氮和其他指标具有明确的临床意义,这可能有助于寻找 $\beta 1$ 球蛋白升高的原因及意义。本研究分析了血清 $\beta 1$ 球蛋白水平与以上实验室指标的相关性,结果显示,血清 $\beta 1$ 球蛋白与血肌酐、尿酸、钠离子等具有显著的

相关性。

讨 论

SPEP 是临床实验室中的常用技术之一,用于测定血清中正常或异常蛋白占总蛋白的百分比。蛋白电泳可以全面直观地反映血清蛋白的概貌^[3]。球蛋白也就是人体的血清蛋白,是由人体的淋巴细胞产生的。球蛋白具有免疫调节的作用,在 CHF 患者,心脏的泵血功能均有一定程度的下降,此时往往合并有多器官功能损伤,继发性引起肝脏淤血,人体的免疫系统就会随之被激活,从而导致免疫球蛋白增高^[4]。本研究发现,CHF 患者的 $\beta 1$ 球蛋白水平显著升高,而且同血清 $\beta 1$ 球蛋白水平 6% 下限的患者相比, $\beta 1$ 球蛋白水平在 6% 上限的患者具有显著较高的再住院率和病死率。其详细病理生理过程及机制尚不十分清楚,考虑可能与 CHF 患者免疫系统激活有关。此外,在心血管疾病患者,炎症在心脏功能失调中发挥一定的作用。CHF 患者过度表达的促炎因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素 6 (IL-6) 与心力衰竭的发病机制有关。动物实验显示,于狗体内单纯注射 TNF- α 24h 后能导致收缩功能异常,该作用在停止给药后可以恢复^[5,6]。发生于急性心肌梗死早期的炎症反应在不同病因 (如糖尿病、高血压、瓣膜病、特异性心肌病等) 导致的 CHF 中表现不同^[7]。因此,笔者认为,CHF 患者的 SPEP 异常可能来源于一系列的炎症反应过程。

研究发现,尽管与非低钠血症具有相似的临床和血流动力学改善,或许受肾素血管紧张素系统的激活和袢利尿剂的应用有关,持续的低钠血症状态依然是 CHF 再住院和死亡的独立预测因子^[8]。由于本研究发现血清 $\beta 1$ 球蛋白与血钠的水平显著相关,因此,笔者认为,血清 $\beta 1$ 球蛋白的水平或许也是 CHF 预后

的一个风险因子。尽管目前仍不清楚其机制如何,或许其参与免疫系统或肾素血管紧张素醛固酮系统的激活。

此外,笔者还发现,患者的血肌酐、尿素氮、尿酸明显升高,血清 $\beta 1$ 球蛋白与血肌酐和尿酸分别具有显著的相关性,而高血肌酐和高尿酸是评价肾功能的生物学标志物,该现象在肾衰竭患者中普遍存在。近期的研究显示,高尿酸是急性肾损伤的一个风险因子^[9,10]。以上数据显示,CHF 患者可能由于低灌注和血清免疫球蛋白的聚集而存在肾功能不全的情况。CHF 患者血流动力学紊乱导致肾灌注减少,静脉压升高是上述肾损伤的始动因素,即所谓的心肾综合征。心排出量减少引起的肾灌注减少不仅损伤肾小球滤过率,也将使部分肾组织因缺氧受损,交感神经系统或肾素血管紧张素醛固酮系统也将会参与这一过程的调节^[11]。

关于血清 $\beta 1$ 球蛋白与以上肾功能指标具有显著的相关性可能还与急性期反应有关。既往研究发现,IL-6 转基因小鼠能够激活急性期反应的基因,促进 $\alpha 2$ 和 β 球蛋白的表达,并导致高 γ 球蛋白血症,这些都会导致肾脏疾病的进一步进展。由最初的膜肾小球肾炎发展为阶段性肾小球硬化,最终导致广泛的肾小管损伤。该免疫激活过程也发生于血友病、特发性血小板减少性紫癜 (ITP) 和局灶性阶段性肾小球硬化使用大剂量免疫球蛋白治疗的患者^[12]。以上研究显示,炎性因子或许导致了肾小球膜细胞的损伤并导致了肾衰竭。

本研究分析了 CHF 患者 SPEP 的特点,并评价了其在 CHF 患者预后中的价值和探索了其原因。虽然研究有病例数较少和相关性评价较为简洁等局限性,但结果与此前的研究基本一致,并能被此前的理论所解释。因此,本研究为 SPEP 在 CHF 患者的诊断和预后评价上提供了一个新的思路。

参考文献

- Armin P, Nina G, Peter K, *et al.* Quantitation of serum free light chains in combination with protein electrophoresis and clinical information for diagnosing multiple myeloma in a general hospital population[J]. Clin Chem J, 2008, 54(11): 1823 – 1830
- Murry F, William B, William DP, *et al.* Electrophoretic studies in liver disease. I. comparison of serum and plasma electrophoretic patterns in liver disease, with special reference to fibrinogen and gamma globulin patterns[J]. J Clin Invest, 1951, 30(7): 718 – 728
- Nystrom LM, Buckwalter JA, Syrbu S, *et al.* Serum protein electrophoresis in the evaluation of lytic bone lesions[J]. Iowa Orthop J, 2013, 33(2): 114 – 118
- Rainer TH, Lam NY, Man CY, *et al.* Plasma b – globin DNA as a prognostic marker in chest pain patients[J]. Clin Chim Acta, 2006, 368(2): 110 – 113
- Sandrine L, Richard WJ. When are pro – inflammatory cytokines SAFE in heart failure[J]. Eur Heart J, 2011, 32(6): 680 – 685
- Douglas LM. Inflammatory mediators and the failing heart past, present, and the foreseeable future[J]. Circ Res, 2002, 91(11): 988 – 998
- Stephane H, Emilio H, Stefan DA, *et al.* Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Euro J Heart Fail, 2009, 11(2): 119 – 129
- Mihai G, Joseph S, Rossi MD, *et al.* Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE trial[J]. Congest Heart Fail, 2008, 14(1): 46 – 46
- Diana IL, Michel C, Wei Chen, *et al.* Uric acid as a target of therapy in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(1): 134 – 146
- Vijayl L, Richard JJ, Bhagwan D, *et al.* Elevated uric acid increases the risk for acute kidney injury[J]. Am J Med, 2012, 125(3): 9 – 17
- Kevin D, Adriaan A, Voorsa, *et al.* The cardiorenal syndrome in heart failure[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2011, 54(2): 144 – 153
- Laidlow R, Baiton J, Wilke M, *et al.* Acute renal failure in acquired haemophilia following the use of high dose intravenous immunoglobulin [J]. Haemophilia, 1999, 5(4): 270 – 272
- (收稿日期: 2017 – 12 – 20)
- (修回日期: 2018 – 01 – 17)
- (接第 117 页)
- Egger J, Kapur T, Fedorov A, *et al.* GBM volumetry using the 3D Slicer medical image computing platform[J]. Sci Rep, 2013, 3(3): 1364
- Pommert A, Höhne KH, Burmester E, *et al.* Computer – based anatomy a prerequisite for computer – assisted radiology and surgery[J]. Acad Radiol, 2006, 13(1): 104 – 112
- 胡昊, 吴飞云, 许晓泉, 等. 磁共振 3D – SPACE 序列对血管压迫性面肌痉挛的诊断价值[J]. 实用放射学杂志, 2014, 30(2): 203 – 206
- Ishikawa M, Tanaka Y, Watanabe E. Microvascular decompression under neuroendoscopic view in hemifacial spasm: rostral – type compression and perforator – type compression [J]. Acta Neurochirurg, 2015, 157(2): 329 – 332
- Imelińska C, Downes MS, Yuan W. Semi – automated color segmentation of anatomical tissue[J]. Comput Med Imag Graph, 2000, 24(3): 173
- (收稿日期: 2017 – 12 – 13)
- (修回日期: 2018 – 01 – 03)