

热休克蛋白 27 诊断射血分数保留心力衰竭的价值

韩百合 闫述钧 李 馨 李京秀 金恩泽

摘要 目的 目前对射血分数保留心力衰竭(HFPEF)的诊断标志物有限,探讨热休克蛋白 27(Hsp27)诊断 HFPEF 的价值。方法 纳入 77 例 HFPEF 患者和 48 例健康对照组患者,比较两组患者一般资料,实验室检查。比较两组患者 Hsp27 和 NT-Pro-BNP 以及心功能。采用 ROC 曲线分析 Hsp27 和 NT-Pro-BNP 诊断 HFPEF 的特异性和敏感度。分析 Hsp27 和 NT-Pro-BNP 与心脏舒张功能的相关性。结果 两组患者间性别、年龄、体重指数比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者合并脑卒中的比例比较差异无统计学意义($P>0.05$),HFPEF 患者合并糖尿病、高血压、心房颤动多于对照组($P<0.05$)。HFPEF 组服用 ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂、呋塞米、地高辛和他汀类药物的患者较对照组明显增多($P<0.05$)。HFPEF 患者 Hsp27 和 NT-pro-BNP 的水平明显高于对照组($P<0.05$)。两组患者心脏收缩功能比较差异无统计学意义($P>0.05$),而 HFPEF 患者心脏舒张功能明显低于对照组($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,Hsp27 的 ROC 曲线下面积高于 NT-pro-BNP,且其特异性强于 NT-pro-BNP。Pearson 相关分析结果显示,Hsp27 和 NT-pro-BNP 均与心脏舒张功能明显相关($P<0.05$)。结论 Hsp27 可以作为辅助诊断 HFPEF 的新标志物。

关键词 射血分数保留的心力衰竭 Hsp27 NT-Pro-BNP 诊断价值

中图分类号 R544.1;R977.24

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.039

Heat Shock Protein 27 as Novel Candidate Biomarkers of Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Han Baihe, Yan Shujun, Li Xin, et al. Fourth Affiliate Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China

Abstract Objective The current clinical biomarkers of chronic heart failure have limitations. Heat shock protein 27 (Hsp27) were tested for their potential as novel biomarkers for diagnosing chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF). **Methods** We compared the circulating levels of Hsp27 in patients with HFPEF ($n=77$) and control ($n=48$). We assessed whether these candidates were superior to NT-pro-BNP as diagnostic tools. **Results** There were no differences between the two groups in gender, age, body mass index ($P>0.05$). There is no difference between the two groups of patients complicated with stroke ($P>0.05$). The complication with diabetes, hypertension, and AF in patients with HFPEF is more than in the control group ($P<0.05$). Patients in group HFPEF took ACEI/ARB, beta blockers, furosemide, digoxin and statins were significantly increased compared with the control group ($P<0.05$). Hsp27 and NT-pro-BNP in HFPEF patients was significantly higher than control group ($P<0.05$). There were no differences between the two groups of patients in cardiac systolic function ($P>0.05$). Bat diastolic function in patients with HFPEF was significantly lower than the control group ($P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the ROC curve of Hsp27 was higher than that of NT-pro-BNP, and its specificity was stronger than that of NT-pro-BNP. Pearson correlation analysis showed that both Hsp27 and NT-pro-BNP were significantly related to cardiac diastolic function ($P<0.05$). **Conclusion** Hsp27 can be used as a new marker for the diagnosis of HFPEF.

Key words Heart failure with preserved ejection fraction; Hsp27; NT-Pro-BNP; Diagnostic value

心力衰竭(heart failure, HF)主要表现为心脏功能受损,心排出量和左心室射血分数(LVEF)降低是以往诊断心脏泵衰竭的指标之一,然而近年来研究者认识到超过一半的心力衰竭患者 LVEF 并未降低,该类患者称之为射血分数保留的心力衰竭(HFPEF)^[1-3]。流行病学研究显示,每年心力衰竭患病

率保持不变,然而 HFPEF 发生率呈逐年上升趋势,其发生率、病死率和医疗费用与射血分数降低的心力衰竭(HFREF)相比逐渐增加^[4-6]。目前对 HFPEF 的诊断主要包括心力衰竭的症状和体征,心脏舒张功能不全的证据和(或)血浆生物学标志物(BNP)的异常。然而血浆 BNP 受患者性别,年龄以及应激因素影响大^[7-9]。因此寻找新的生物学标志物辅助对 HFPEF 的诊断刻不容缓。

Hsp27 属于低分子量热休克蛋白家族的成员,其

与细胞生长、细胞凋亡、肿瘤的发生和转移等功能密切相关^[10]。热休克蛋白在机体中组成性表达,在病理生理状态下表达增加,早期研究表明热休克蛋白可以保护心脏缺血和炎症损伤^[11,12]。研究表明在慢性心力衰竭过程中过表达 Hsp27 可减少心肌细胞凋亡^[12]。Li 等^[13]通过高通量测序研究发现 Hsp27 在慢性心力衰竭患者中显著增高。然而其是否能够作为诊断 HFPEF 的标志物尚未见报道。本研究通过比较 HFPEF 与对照组患者 Hsp27 的水平,绘制 ROC 曲线,分析 Hsp27 与心脏舒张功能的相关性,来探讨 Hsp27 诊断 HFPEF 的价值。

材料与方 法

1. HFPEF 组患者纳入标准:采用 2012 年欧洲共识提出的 4 个诊断条件:① 伴随典型的心力衰竭临床症状(呼吸困难、踝部水肿、疲乏);②心力衰竭的体征(颈静脉充盈或怒张,肺部湿性啰音和心尖搏动移位);③左心室射血分数(LVEF) > 50%;④相关的结构性心脏病变和或舒张功能不全的证据,其中包括无创检查(主要为超声心动图数据)或血浆生物学标志物异常:舒张早期二尖瓣血流速度与舒张早期二尖瓣心肌运动速度之比(E/E') > 15;当 8 < E/E' < 15 时应该同时满足左心室质量指数(LVMI) > 122g/m²(女性)/149g/m²(男性),BNP > 200pg/ml。

2. 对照组纳入标准:非 HFPEF 患者,纳入标准:①无伴随心力衰竭的症状和体征;②LVEF > 50%;③LVMI < 96g/m²(女性)、116g/m²(男性);④BNP < 200pg/ml。

3. 排除标准:LVEF < 50%、既往有心房颤动、甲状腺功能异常、轻度以上的主动脉瓣或二尖瓣病变、完全性束支传导阻滞、预激综合征、心包炎性疾病、室间隔运动异常、急性心肌梗死或休克者、贫血、肝肾功能不全、所测图像质量欠佳者。

4. Hsp27 和 NT-Pro-BNP 检测:治疗前取患者空腹血样于含有 EDTA 的试管中,3000r/min 离心 15min 分离血浆,将样本分成 10 等份存储于 -80℃ 冰箱。通过酶联免疫吸附法检测患者 NT-Pro-BNP 和 Hsp27。

5. 超声检测:患者取左侧卧位,行经胸超声并同步记录心电图;所有的检测指标均按美国超声协会所推荐的标准定义:室间隔壁厚度(IVS)、左心室舒张末内经(LVEDD)、LVEF、二尖瓣舒张早期峰值(E)和晚期(A)以及两者之比(E/A);二尖瓣环后室间隔处二尖瓣瓣环心肌组织运动的多普勒频谱:E',并计

算 E/E'。

6. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;通过绘制 ROC 曲线比较 Hsp27 和 NT-Pro-BNP 诊断 HFPEF 的曲线下面积;双变量之间的相关性采用 *Pearson* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者的临床资料:表 1 所示两组患者的一般资料。共入选 2014 年 1 月 ~ 2016 年 10 月至笔者医院心血管研究所就诊的 HFPEF 患者 77 例,其中男性 52 例,女性 25 例,患者平均年龄 63.4 ± 11.4 岁;对照组患者 48 例,其中男性 30 例,女性 18 例,平均年龄 62.2 ± 12.2 岁。

表 1 纳入患者的临床资料 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	对照组 (<i>n</i> = 48)	HFPEF 组 (<i>n</i> = 77)	<i>P</i>
男性	30(62.5)	52(67.5)	0.37
年龄(岁)	62.2 ± 12.2	63.4 ± 11.4	0.65
BMI(kg/m ²)	24.26 ± 5.6	24.76 ± 3.36	0.65
高血压	21(43.8)	49(63.6)	<0.01
脑卒中	0(0)	0(0)	1.00
糖尿病	5(10.4)	24(31.2)	<0.01
心房颤动	0(0)	24(31.2)	<0.01
NYHA I / II / III ~ IV(<i>n</i>)	48/0/0	0/39/38	<0.01
ACEI/ARB	5(10.4)	45(58.4)	<0.01
β受体阻滞剂	3(6.2)	39(50.6)	<0.01
利尿剂	0(0)	77(100.0)	<0.01
地高辛	0(0)	33(43.4)	<0.01
他汀	5(10.4)	38(49.4)	<0.01

2. 两组患者血浆 Hsp27、NT-Pro-BNP 和心功能比较:如表 2 所示,HFPEF 组患者 Hsp27、NT-Pro-BNP 明显高于对照组(*P* < 0.05),两组患者 LVEF 和二尖瓣反流比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),而 HFPEF 组患者心脏舒张功能低于对照组(*P* < 0.05)。

表 2 两组患者血浆 Hsp27、NT-Pro-BNP 和心功能比较

项目	对照组(<i>n</i> = 50)	HFPEF 组 (<i>n</i> = 50)	<i>P</i>
NT-pro-BNP(pg/ml)	160.1 ± 54.8	889.3 ± 223.7	0.000
Hsp27(pg/ml)	745.1 ± 487.6	2121.2 ± 897.5	0.000
LVEF(%)	63.4 ± 4.5	62.1 ± 4.9	0.650
二尖瓣反流(cm ²)	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.6	0.150
E/A	1.3 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.000
E/E'	7.4 ± 0.8	15.4 ± 5.2	0.000
LVMI(g/m ²)	109.5 ± 18.7	128.7 ± 28.5	0.000

3. Hsp27、NT-Pro-BNP 诊断 HFPEF 的 ROC 曲线:如表 3 和图 1 所示,Hsp27 诊断 HFPEF 的 AUC 高于 NT-Pro-BNP,且其特异性高于 NT-Pro-BNP。

表 3 Hsp27、NT-Pro-BNP 诊断 HFPEF 的 ROC 曲线					
项目	AUC (95% CI)	截点 (pg/ml)	特异性 (%)	敏感度 (%)	约登指数 (%)
NT-pro-BNP	0.882 (0.802~0.932)	424.3	74	94	68
Hsp27	0.920 (0.858~0.945)	1265.8	84	88	72

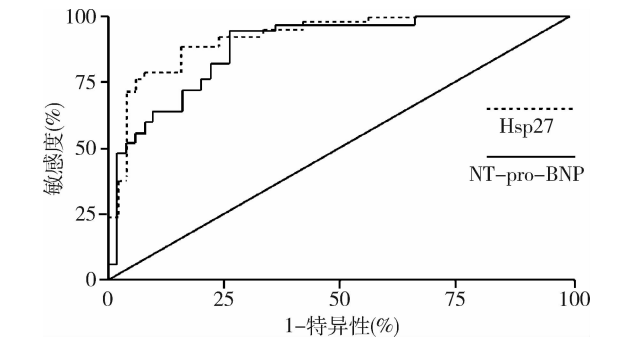


图 1 Hsp27 和 NT-Pro-BNP 诊断 HFPEF 的 ROC 曲线

4. Hsp27、NT-Pro-BNP 与心脏舒张功能的相关性分析:如表 4 所示,Hsp27 与 NT-Pro-BNP 具有显著相关性 ($P < 0.05$),Hsp27、NT-Pro-BNP 与 E/A、E/E'以及 LVMI 具有显著相关性 ($P < 0.05$)。

表 4 Hsp27、NT-Pro-BNP 与心脏舒张功能的相关性分析					
项目	P	Hsp27	E/A	E/e	LVMI
NT-pro-BNP	Pearson 相关系数	0.64	-0.63	0.47	0.35
	P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Hsp27	Pearson 相关系数	-	-0.68	0.50	0.32
	P	-	<0.05	<0.05	<0.05

讨论

热休克蛋白是一类具有细胞保护功能的细胞内蛋白,其作为分子伴侣在生理病理条件下为细胞生存必不可少^[14]。近年来研究表明 Hsp27 可作为心力衰竭的标志物引起了人们的关注^[13, 15]。HFPEF 是近年来逐渐被认识的心力衰竭类型,目前对其诊断主要依靠心力衰竭症状体征和无创检查(主要是超声心动图)反应心脏舒张功能不全,然而超声检查指标需要评价左心房结构学的改变,临床工作者往往容易忽视^[16, 17]。因此寻找新的循环生物标志物辅助临床工

作者诊断 HFPEF 迫在眉睫。笔者的研究显示 HFPEF 患者血浆中 Hsp27 显著高于对照组,且其水平与心脏舒张功能具有相关性。这表明 Hsp27 在诊断 HFPEF 患者中可能具有潜在的临床价值。

在动物模型中,Hsp27 的过度表达可保护心脏免受缺血的损伤作用^[12]。此外,在急性损伤模型中,心肌 Hsp27 的表达显著增加。在慢性应激刺激如冠状动脉疾病和慢性心力衰竭中 Hsp27 的表达也增加^[13, 18]。

研究显示,在冠心病中增加的 Hsp27 可以稳定细胞骨架,减轻炎症和氧化应激,减少细胞凋亡^[19]。因此 Hsp27 表达增加可能是一种天然的保护机制,有助于恢复生理状态。在慢性心力衰竭中 Hsp27 的来源并不清楚,但可能通过增高的儿茶酚胺刺激刺激心肌细胞和内皮细胞产生或者炎症因子刺激白细胞产生^[20]。Hsp27 参与了心力衰竭的整个病理过程,因此其可以作为诊断 HFPEF 的标志物。尽管 NT-proBNP 已经被用作长期的诊断和预后标志物,但其受多种因素的影响。本研究 Pearson 相关分析显示 Hsp27 与 NT-proBNP 具有相关性,通过绘制 ROC 曲线结果显示 Hsp27 诊断 HFPEF 的特异性明显高于 NT-proBNP。检测 Hsp27 和 NT-proBNP 的浓度可能反映了 HFPEF 的不同病理生理方面,两者的结合也有助于 HFPEF 的诊断。

综上所述,Hsp27 在 HFPEF 患者循环血中明显增加,且随着患者舒张功能不全的进展,Hsp27 水平明显增高,因此 Hsp27 有助于诊断 HFPEF。然而本研究尚存在一定局限性,由于样本量偏小,存在一定选择偏倚;此外,两组患者合并疾病和用药存在差异,可能影响血浆中 Hsp27 的水平。

参考文献

- 1 Upadhyay B,Kitzman DW. Management of heart failure with preserved ejection fraction: current challenges and future directions[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2017,17(4):283-298
- 2 Afsar B, Rossignol P, Van Heerebeek L, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: a nephrologist-directed primer[J]. Heart Fail Rev, 2017,22(6):765-773
- 3 Tadic M, Pieske-Kraigher E, Cuspidi C, et al. Left ventricular strain and twisting in heart failure with preserved ejection fraction: an updated review[J]. Heart Fail Rev, 2017,22(3):371-379
- 4 Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Nat Rev Cardiol, 2017,14(10):591-602
- 5 Senthong V, Kirsop JL,Tang WH. Clinical phenotyping of heart failure with biomarkers: current and future perspectives[J]. Curr Heart

- Fail Rep, 2017,14(2): 106 – 116
- 6 Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, *et al.* Mode of death in heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(5): 556 – 569
 - 7 Konstantinou DM, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathophysiology – based novel pharmacotherapy for heart failure with preserved ejection fraction[J]. Pharmacol Ther, 2013,140(2): 156 – 166
 - 8 Wan SH, Vogel MW and Chen HH. Pre – clinical diastolic dysfunction[J]. J Am Coll Cardiol, 2014,63(5): 407 – 416
 - 9 Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure [J]. Biochim Biophys Acta, 2013,1832(12): 2442 – 2450
 - 10 Ap A. Mammalian HspB1 (Hsp27) is a molecular sensor linked to the physiology and environment of the cell[J]. Cell Stress Chaperones, 2017,22(4): 517 – 529
 - 11 Carra S, Alberti S, Arrigo PA, *et al.* The growing world of small heat shock proteins: from structure to functions[J]. Cell Stress Chaperones, 2017,22(4):601 – 611
 - 12 Zhang LX, Miao J, Wang S, *et al.* Heat shock protein 70 protects cardiomyocytes through suppressing SUMOylation and nucleus translocation of phosphorylated eukaryotic elongation factor 2 during myocardial ischemia and reperfusion[J]. Apoptosis, 2017,22(5): 608 – 625
 - 13 Li W, Rong R, Zhao S, *et al.* Proteomic analysis of metabolic, cytoskeletal and stress response proteins in human heart failure[J]. J Cell Mol Med, 2012,16(1): 59 – 71
 - 14 Kargari TS, Avan A, Ebrahimi M, *et al.* Relationship between serum anti – heat shock protein 27 antibody levels and obesity[J]. Clin Biochem, 2017,S0009 – 9120(16): 30324
 - 15 Lin S, Wang Y, Zhang X, *et al.* HSP27 Alleviates cardiac aging in mice via a mechanism involving antioxidation and mitophagy activation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2586706
 - 16 Oren O, Goldberg S. Heart failure with preserved ejection fraction: diagnosis and management[J]. Am J Med, 2017,130(5): 510 – 516
 - 17 Yang KY, Nagata Y, Otani K, *et al.* Timing on echocardiography and blood laboratory test is important for future outcome association in hospitalized heart failure patients[J]. J Cardiol, 2017,914 – 5087(17): 30114
 - 18 Shafi S, Codrington R, Gidden LM, *et al.* Increased expression of phosphorylated forms of heat – shock protein – 27 and p38MAPK in macrophage – rich regions of fibro – fatty atherosclerotic lesions in the rabbit[J]. Int J Exp Pathol, 2016,97(1): 56 – 65
 - 19 Tang CH, Cheng Y, Nasir M, *et al.* Expression profiles of heat shock protein 27 and α B – crystallin and their effects on heat – stressed rat myocardial cells in vitro and in vivo[J]. Mol Med Rep, 2016,13(2): 1633 – 1638
 - 20 Li SY, Xing R, Yu H, Zhang Y, *et al.* Heat shock protein 70 acts as a potential biomarker for early diagnosis of heart failure [J]. PLoS One, 2013,8(7): e67964

(收稿日期:2017 – 07 – 26)

(修回日期:2017 – 09 – 12)

非肿块性肉芽肿性乳腺炎的 MRI 表现及其与非肿块样强化乳腺导管原位癌的鉴别

陈 艳 崔 利 何江波 吴晓燕 彭雨彬 郭宝聪 刘立红

摘 要 **目的** 探讨非肿块性肉芽肿性乳腺炎(GM)的 MRI 表现,并与非肿块样强化乳腺导管原位癌(DCIS)鉴别,以提高二者的诊断水平。**方法** 回顾性分析 24 例非肿块性 GM 的 MRI 表现,并与 22 例非肿块样强化 DCIS 的 MRI 表现进行比较。**结果** 非肿块性 GM 与非肿块样强化 DCIS 均可表现为边界不清,呈节段性强化,与 DCIS 患者比较,GM 患者病灶形态多为不均匀强化伴多发环形强化、毛刺征少,乳头内陷比例、ADC 值明显升高($P < 0.05$);GM 患者时间 – 信号强度曲线(TIC)以 I、II 型多见,DCIS 以 II、III 型多见,分别占 87.5%、81.8%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 非肿块性 GM 与非肿块样强化 DCIS 在影像学表现方面存在一定相似之处,而多发环形强化、毛刺征、乳头内陷等形态学特征,有助于非肿块性 GM 与非肿块样强化 DCIS 的鉴别诊断。

关键词 非肿块性肉芽肿性乳腺炎 非肿块样强化乳腺导管原位癌 MRI 鉴别诊断

中图分类号 R81;R737.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.040

Analysis of MRI Manifestation of Non – mass Granulomatous Mastitis and Differentiating from Non – mass Enhancement Ductal Carcinoma

作者单位:201900 上海市宝山区中西医结合医院放射科(陈艳、崔利、何江波、彭雨彬、郭宝聪、刘立红);201203 上海中医药大学附属曙光医院放射科(吴晓燕)

通讯作者:崔利,副主任医师,电子信箱:licui596@126.com