

## 亲环素 A 与慢性心力衰竭相关性的研究\*

李德璇<sup>1</sup>, 王玉明<sup>2</sup>, 杨红玲<sup>1</sup>, 李亚山<sup>1</sup>, 徐正良<sup>1</sup>, 胡滔<sup>1</sup>

(1. 云南省第三人民医院检验科, 昆明 650034; 2. 昆明医科大学第一附属医院检验科, 昆明 650032)

**摘要:**目的 探讨亲环素 A(CyP A)在慢性心力衰竭中的诊断意义。方法 选择经临床确诊的慢性心力衰竭患者 80 例,分为心衰 A 期 30 例、心衰 C 期 29 例、心衰 D 期 21 例。同时选择健康体检者 30 例作为对照组。采用 ELISA 方法测定 CyP A 的含量,采用罗氏电化学发光法检测 NT-proBNP 的含量。**结果** 健康对照组及慢性心衰各组 CyP A 浓度( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)分别为 110.10 $\pm$ 49.73, 327.85 $\pm$ 82.67, 331.70 $\pm$ 69.34 和 342.46 $\pm$ 92.55。采用单因素方差分析,慢性心衰患者 CyP A 浓度显著高于健康对照组( $F=58.45, P<0.01$ )。进一步采用 LSD 检验进行组间两两比较,慢性心衰各组均显著高于健康对照组(均值差 217.75~232.36,  $P$ 值均 $<0.01$ ),但慢性心衰各组间的差异无统计学意义(均值差 3.37~14.61,  $P$ 值均 $>0.05$ )。ROC 曲线显示, CyP A<sub>AUC</sub>=0.97, 最佳临界值为 198.39(ng/ml), 其灵敏度为 91.30%, 特异度 93.30%。相关性分析显示 CyP A 与 NT-proBNP 存在显著相关性( $r=0.30, P<0.01$ )。CyP A 与 proBNP 联合检测诊断心衰灵敏度为 93.80%, 特异度为 100%。**结论** CyP A 在慢性心力衰竭患者中高表达,提示 CyP A 可能是 CHF 的一个显现因子,其与 NT-proBNP 联合检测可能有助于心衰的诊断。

**关键词:**慢性心力衰竭;亲环素 A;N 端 B 型钠尿肽前体

中图分类号:R541.6;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)01-031-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.009

## Study on the Relationship between Cyclophilin A and Chronic Heart Failure

LI De-xuan<sup>1</sup>, WANG Yu-ming<sup>2</sup>, YANG Hong-ling<sup>1</sup>, LI Ya-shan<sup>1</sup>, XU Zheng-liang<sup>1</sup>, HU Tao<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of

Yunnan Province, Kunming 650034, China; 2. Department of Clinical Laboratory,

the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the diagnostic value of cyclophilin A(CyPA) for chronic heart failure (CHF). **Methods** Eighty patients, made a definite diagnosis as CHF, were classified 30 cases as A phase, 29 cases as C phase, 21 cases as D phase of them. 30 healthy subjects were enrolled in this study. Serum CyP A was detected by ELISA. NT-proBNP was detected with Roche Cobas 6 000 automatic electrochemiluminescence immunoassay system. **Results** The amounts of serum CyP A ( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml) in healthy subjects and each group with CHF were 110.10 $\pm$ 49.73, 327.85 $\pm$ 82.67, 331.70 $\pm$ 69.34 and 342.46 $\pm$ 92.55. Using Oneway Anova, CyP A concentration of CHF was significantly higher than healthy controls ( $F=58.45, P<0.01$ ). Further using Post Hoc Tests-Multiple Comparisons, the CyP A concentration of each group with CHF was significantly higher than the healthy control group (Mean differences were 217.75~232.36,  $P<0.01$ ), but showed no significant difference between the groups with CHFs (Mean differences were 3.37~14.61,  $P>0.05$ ). Results of ROC curves showed the AUC (CyP A) was 0.97. The best cutoff value was 198.39 (ng/ml). The sensitivity was 91.30%, the specificity was 93.30%. The correlation analysis showed that CyP A and NT-proBNP were correlated ( $r=0.30, P<0.01$ ). CyP A and NT-proBNP combined detections showed the sensitivity was 93.80% and the specificity was 100%. **Conclusion** The CyP A levels in CHF group are significantly higher than the control group, suggesting that CyP A may be a factor for CHF appearance. These results indicate that combined detections may helpful to early diagnosis of CHF.

**Keywords:** chronic heart failure; cyclophilin A; pro-brain natriuretic peptides

亲环素 A(cyclophilin A, CyP A)可以刺激心肌肥厚、基质重塑和细胞功能衰退<sup>[1]</sup>,可参与脂质代谢及炎症反应<sup>[2]</sup>,并有潜在的增加血管紧张素 II(angiotensin II, Ang-II)诱导的心肌肥厚作用<sup>[3]</sup>,因此可能对心力衰竭具有明显的调节作用。虽然 CyP A 在心肌肥大和血管重构方面的作用已经有了较多研究,但在慢性心力衰竭(congestive heart

failure, CHF)方面却鲜见到研究报道。本研究关注 CyP A 在 CHF 的表达情况,并与 N 端 B 型钠尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)进行比较,探讨 CyP A 在 CHF 的意义。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2013 年 1 月~12 月在我院

\* 作者简介:李德璇(1983-),女,硕士,主管技师,主要从事临床检验工作,E-mail:147347278@qq.com。

通讯作者:王玉明,主任医师,E-mail:wangym992007@163.com。

经临床确诊为 CHF 的患者 80 例,根据 1994 年美国心脏病学会(AHA)的心功能分级方案分为心衰 A 期组 30 例(男女比例为 19:11,平均年龄 63.33±9.72 岁)、心衰 C 期组 29 例(男女比例 16:13,平均年龄 62.38±7.17 岁)、心衰 D 期组 21 例(男女比例为 14:7,平均年龄 72.24±11.42 岁)和健康对照组 30 例(男女比例为 17:13,平均年龄 61.33±10.69 岁)。所有研究对象均排除伴有风湿免疫性疾病、哮喘等变态反应性疾病、近期外伤手术史、近 3 个月伴有感染性疾病、肿瘤及血液病患者等。

1.2 试剂及仪器 CyP A 试剂盒购自 Bio-Swamp 公司,采用北京普朗公司的酶标仪 9602G 进行比色。NT-proBNP 使用德国罗氏公司 Cobas-6000 全自动生化-免疫分析仪,采用配套试剂盒检测。

1.3 方法 所有研究对象采集清晨空腹静脉血 5 ml,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清,NT-proBNP 含量即刻上机检测,另分装血清于-40℃冰箱保存,用于 CyP A 含量测定。CyP A 含量采用 ELISA 方法测定,检测步骤均严格按照操作说明书进行,检测中严格质控。

1.4 统计学分析 采用 spss18.0 软件进行统计分析。用单因素方差分析对各组内的数值进行分析,相关分析采用 Pearson 检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。采用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)对 CyP A 诊断 CHF 的效能进行评价,AUC 越接近 1,诊断效果越好。采用约登指数最大所对应的 CyP A 浓度值作为最佳诊断界值。

## 2 结果

2.1 健康对照组及 CHF 各组 CyP A 及 NT-proBNP 浓度 见表 1。

表 1 健康对照组及 CHF 各组 CyP A 及 NT-proBNP 浓度

项目	健康对照组 (n=30)	CHF (n=80)		
		A 期组 (n=30)	C 期组 (n=29)	D 期 (n=21)
CyP A (ng/ml)	110.10±49.73	327.85±82.67	331.70±69.34	342.46±92.55
pro-BNP (pg/ml)	120.17±50.75	301.77±88.15	938.41±345.22	8 909.19±322.09

采用单因素方差分析,CHF 患者 CyP A 浓度显著高于健康对照组 ( $F=58.45, P<0.01$ )。进一步采用 LSD 检验进行组间两两比较,CHF 各组均显著高于健康对照组(均值差 217.75~232.36,  $P$  值均  $<0.01$ ),但 CHF 各组间的差异无统计学意义(均值差 3.37~14.61,  $P$  值均  $>0.05$ )。Pearson 相关分析显示 CyP A 与 NT-proBNP 存在显著相关性 ( $r=0.30, P<0.01$ )。

2.2 CyP A 诊断 CHF 效能的评估 CyP A ROC

曲线下面积(AUC)=0.97,标准误 0.02,  $P$  值  $<0.01$ 。最佳诊断截点为 198.39 ng/ml,其灵敏度 91.30%,特异度 93.30%,阳性预测值 100%,阴性预测值 81.10%。与 NT-proBNP 联合检测诊断心衰灵敏度为 93.80%,特异度 100%,见图 1。

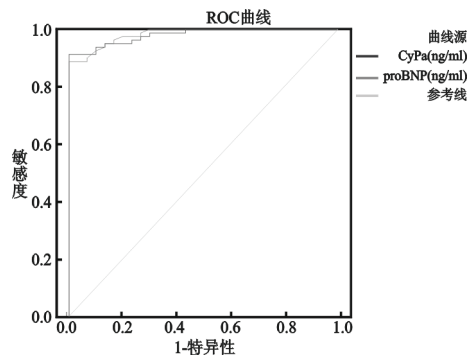


图 1 CyP A 与 NT-proBNP ROC 曲线

3 讨论 心力衰竭是各种心脏疾病导致心功能不全的一种综合征,其发生机制是由于原发性心肌损害、心脏负荷过重、血流动力学异常以及神经体液的代偿等因素,促使心室重塑,心肌肥厚和(或)心腔扩大,最终发展成为充血性心力衰竭。

CyP A 分子量约 18 kDa,由 165 个氨基酸组成<sup>[4]</sup>。它广泛参与细胞中内质网内蛋白质的运输、细胞内新生蛋白质的构象成熟和折叠、线粒体功能的维持、损伤蛋白质的修复等多种重要的生理过程<sup>[5]</sup>。近年来国内外众多研究结果表明 CyP A 与心肌肥大、心室重塑有关。在心衰病变进展中,肌细胞和肌纤维被激活,同时伴有活性氧化物质的激活,从而引起 CyP A 分泌量的增高<sup>[6]</sup>。CyP A 可促进血管内皮细胞增殖,同时放大活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,而 ROS 可刺激心肌肥厚、基质重塑和细胞功能衰退<sup>[1]</sup>,并且 CyP A 有潜在地增加 Ang II 诱导的心肌肥厚作用<sup>[3]</sup>。CyP A 可导致胞内胆固醇流出障碍,最终导致荷脂细胞内胆固醇蓄积,加快动脉粥样硬化的形成和发展,最终可能导致缺血性心脏病的发生<sup>[2]</sup>。CyP A 既是一个炎症分子又是直接的趋化因子,对内皮细胞、单核细胞、中性粒细胞、T 细胞等都有趋化作用,并可诱导炎症细胞分泌炎症因子,从而加重心衰的程度<sup>[7]</sup>。因此 CyP A 可能对心力衰竭具有明显的调节作用。本研究结果显示,CyP A 在 CHF 各组中均明显高于健康对照组,说明 CyP A 可能是 CHF 过程中的一个显现因子。并且通过 ROC 曲线分析,CyP A 对于 CHF 具有良好的诊断效能及阳性预测价值。NT-proBNP 是反映心衰程度较为肯定的指标,并已纳入 CHF 指南中<sup>[8]</sup>。本研究

中, CyP A 与 NT-proBNP 具有显著的相关性, 并且两者联合检测可有效地提高心衰的诊断效率。吴月明<sup>[9]</sup>的研究也显示二者联合检测可能对 CHF 的诊断具有一定作用。但是本研究中, CyP A 对于 CHF 各组间差异并无统计学意义, 说明 CyP A 对于预示心功能分级方面没有优势, 这也可能是由于样本量小引起的抽样误差。

综上所述, CyP A 在 CHF 患者中高表达, 提示 CyP A 可能是 CHF 的一个显现因子, 其与 NT-proBNP 联合检测可能有助于心衰的诊断, 对于临床可能会有比较好的应用价值。

#### 参考文献:

- [1] Akki A, Zhang M, Murdoch C, et al. NADPH oxidase signaling and cardiac myocyte function[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2009, 47(1): 15-22.
- [2] 廖端芳, 庾勤慧, 郭 琰, 等. Cyclophilin A 通过调控炎症/免疫反应介导动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(7): 614.  
Liao DF, Tuo QH, Guo Y, et al. Cyclophilin A mediated atherosclerosis through regulating inflammation/immune response[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2009, 17(7): 614.
- [3] Satoh K, Nigro P, Zeidan A, et al. Cyclophilin A promotes cardiac hypertrophy in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 2011, 31(5): 1116-1123.
- [4] Wang P, Heitman J. The cyclophilins[J]. *Genome Biol*, 2005, 6(7): 226.
- [5] Horowitz DS, Lee EJ, Mabon SA, et al. A Cyclophilin functions in pre-mRNA splicing[J]. *EMBO J*, 2002, 21(3): 470-480.
- [6] Yanazume T, Hasegawa K, Wada H, et al. Rho/R-OCK pathway contributes to the activation of extracellular signal-regulated kinase/GATA-4 during myocardial cell hypertrophy[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(10): 8618-8625.
- [7] Seizera P, Geisler T, Bigalke B, et al. EMMPRIN and its ligand Cyclophilin A as novel diagnostic markers in inflammatory cardiomyopathy[J]. *International Journal of Cardiology*, 2013, 163(3): 299-304.
- [8] 中华医学会心血管病学分会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12): 1076-1095.  
Chinese Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [9] 吴月明. 老年慢性心力衰竭患者血清亲环素和脑利钠肽的表达水平及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(4): 752-753.  
Wu YM. The expression level and significance of Cyclophilin and Brain natriuretic peptide for elderly patients with chronic heart failure[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2013, 33(4): 752-753.
- 收稿日期: 2014-08-27  
修回日期: 2014-09-24
- 
- (上接 30 页) antisense oligodeoxynucleotide targeted apollon combind with matrine[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2013, 20(1): 36-40.
- [6] 师晓华, 梁智勇, 吴焕文, 等. RNA 干扰质粒对胰腺癌细胞系 Panc-1 原癌基因 AKT2 表达的影响[J]. *协和医学杂志*, 2012, 3(1): 102-108.  
Shi XH, Liang ZY, Wu HW, et al. Effect of RNA interference plasmid on the expression of oncogene AKT2 in pancreatic cancer cell line panc-1[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2012, 3(1): 102-108.
- [7] 贾秀红, 孝飞飞, 李建厂. RNA 干扰 Apollon 基因逆转白血病 K562 细胞多药耐药[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(9): 713-720.  
Jia XH, Xiao FF, Li JC. Reversion of multidrug resistance in leukemia K562 cells by RNA interference targeting Apollon gene[J]. *China Oncology*, 2013, 23(9): 713-720.
- [8] 贾秀红, 刘媛媛, 李建厂, 等. Apollon 反义寡核苷酸对 K562 细胞增殖、凋亡和耐药的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(3): 203-206.  
Jia XH, Liu YY, Li JC, et al. Effects of Apollon antisense oligonucleotide on proliferation and apoptosis of K562 cells[J]. *Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2013, 28(3): 203-206.
- [9] 苏清华, 贺从涛, 陈 嘉, 等. Apollon 和 MMP-2 在直肠癌组织中的表达及意义[J]. *山西医科大学学报*, 2012, 43(10): 739-742.  
Su QH, He CT, Chen J, et al. Expression and clinical significance of Apollon and MMP-2 in rectal carcinoma[J]. *Journal of Shanxi Medical University*, 2012, 43(10): 739-742.
- [10] 陈建飞, 李宇华, 陈引香, 等. Apollon siRNA 提高肝癌细胞化疗敏感性的实验研究[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(10): 1701-1704.  
Chen JF, Li YH, Chen YX, et al. Small interfering RNA targeting Apollon enhances the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells in vitro[J]. *J South Med Univ*, 2011, 31(10): 1701-1704.
- [11] 闫 岩, 张允历, 徐 岷. HDAC2 siRNA 转染对胰腺癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2013, 23(4): 292-295.  
Yan Y, Zhang YL, Xu M. Effects of siRNA-mediated HDAC2 gene silence on proliferation and apoptosis of human pancreatic cell line[J]. *Journal of Jiangsu University (Medicine Edition)*, 2013, 23(4): 292-295.
- 收稿日期: 2014-08-15  
修回日期: 2014-12-05