

PCI前后血管生成素-2水平与急性心梗伴CKD患者肾功能指标的相关性*

迪力木拉提·阿不来提¹ 买尔哈巴² 穆叶赛·尼加提¹

[摘要] 目的:探讨急性心肌梗死(AMI)伴慢性肾脏病(CKD)患者行经皮冠状动脉介入(PCI)前后血管生成素-2(Ang-2)水平与肾功能指标的相关性。方法:纳入2018年4月—2020年5月期间我院收治的行PCI治疗的AMI伴CKD患者56例,设为CKD组;另选取同期行PCI治疗的不伴CKD的AMI患者60例设为对照组;收集两组患者临床资料、实验室指标;分别于患者入院时、PCI术后24~48h内测定血清Ang-2水平,于入院时、PCI术后72h测定患者肾功能指标[血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、估计肾小球滤过率(eGFR)];采用Spearman线性方程分析PCI前后Ang-2水平与肾功能指标的相关性。结果:①组内比较,入院时CKD组Scr、BUN水平高于PCI术后72h,eGFR水平低于PCI术后72h,差异具有统计学意义($P < 0.05$);对照组PCI治疗前后Scr、BUN、eGFR水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);②入院时两组患者Ang-2水平比较差异无统计学意义($P < 0.05$);PCI术后CKD组Ang-2水平与入院时差异无统计学意义($P > 0.05$),对照组Ang-2水平明显降低($P < 0.05$),PCI术后CKD组Ang-2水平高于对照组($P < 0.05$);③Pearson线性相关性分析显示,CKD组入院时Ang-2水平与Scr、BUN、eGFR无明显相关性($r = 0.012, 0.000, 0.009, P > 0.05$),PCI术后CKD组Ang-2水平与Scr、BUN水平呈正相关($r = 0.588, 0.564, P < 0.05$),与eGFR呈负相关($r = -0.799, P < 0.05$)。结论:PCI术后血清Ang-2水平与肾功能指标显著相关,有可能成为早期预测造影剂肾病的新生物学标志物。

[关键词] 血管生成素-2;急性心肌梗死;慢性肾脏病;肾功能;相关性

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.08.004

[中图分类号] R542.22 **[文献标志码]** A

Correlation between angiotensin-2 levels before and after PCI and renal function indexes in patients with acute myocardial infarction and CKD

Dilimulati Abulaiti¹ Maierhaba² Muyesai Nijati¹

(¹Xinjiang Emergency Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, 830000, China; ²The Fourth Department of General Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University)

Corresponding author: Muyesai Nijati, E-mail: anyanll@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between angiotensin-2 levels and renal function indexes in patients with acute myocardial infarction and chronic kidney disease before and after PCI. **Methods:** Fifty-six patients with acute myocardial infarction and chronic kidney disease who underwent percutaneous coronary intervention in our hospital from April 2018 to May 2020 were enrolled and set as the CKD group; In addition, 60 AMI patients without CKD who underwent PCI during the same period were selected as the control group; Collect clinical data and laboratory indicators of two groups of patients; Serum Ang-2 levels were measured on admission and within 24 to 48 hours after PCI, and renal function indicators (serum creatinine, urea nitrogen, and estimated glomerular filtration rate) were determined on admission and 72 hours after PCI; Spearman linear equation was used to analyze the correlation between Ang-2 levels and renal function indexes before and after PCI. **Results:** ① Compared within the group, levels of Scr and BUN in the CKD group were higher than 72 hours after PCI, and level of eGFR was lower than 72 hours after PCI, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); There was no significant difference in Scr, BUN, eGFR levels before and after PCI treatment in the control group ($P > 0.05$). ② There was no significant difference in the Ang-2 level between the two groups of patients on admission ($P < 0.05$). There was no significant difference between the Ang-level of the CKD group after PCI and the time of admission ($P > 0.05$). The Ang-2 level of the control group was significantly reduced ($P < 0.05$). The Ang-2 level of the CKD group after PCI was higher than that of the control group ($P < 0.05$). ③ Pearson linear correlation analysis showed that there was no significant correlation between Ang-2 level and Scr, BUN, eGFR at admission in the CKD group ($r = 0.012, 0.000, 0.009, P > 0.05$). Ang-2 level in CKD group after PCI was positively correlated

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(No:2018D01C325)

¹新疆维吾尔自治区人民医院新疆急救中心(乌鲁木齐,830000)

²新疆医科大学第一附属医院综合内四科

通信作者:穆叶赛·尼加提,E-mail:anyanll@163.com

with Scr and BUN levels($r=0.588, 0.564, P<0.05$), and negatively correlated with eGFR($r=-0.799, P<0.05$). **Conclusion:** The serum Ang-2 level after PCI is significantly correlated with renal function indicators, and may become a new biomarker for early prediction of contrast-induced nephropathy.

Key words angiotensin-2; acute myocardial infarction; chronic kidney disease; renal function; correlation

在新生血管生成过程中几种血管生长因子扮演了重要的角色,例如血管生成素-1、血管生成素-2及血管内皮生长因子^[1]。血管生成素/Tie-2 配体受体系统是保持血管完整性和新生血管生成的重要调节剂。研究发现^[2],Ang-2 储存在内皮细胞的Weibel-Palade 体中,可在各种刺激下迅速释放。缺血或坏死心肌中的 Ang-2 表达明显升高。研究表明,冠心病患者外周血中 Ang-2 浓度升高,并且与冠脉狭窄程度有关^[3-4]。另外,许多冠心病患者患有不同程度的慢性肾脏病(CKD),由冠心病所致的心力衰竭也可引起肾功能不全^[5]。CKD 患者体内高炎症状态、活性氧自由基增多均可导致 Ang-2 的分泌。先前的研究表明,急性心肌梗死患者 Ang-2 水平呈显著升高,经皮冠状动脉介入(PCI)后 Ang-2 水平出现下降,但也存在一部分患者 PCI 术后开通闭塞血管后 Ang-2 水平仍处于高水平^[6]。为了探讨 PCI 前后 Ang-2 水平是否与 PCI 后肾功能恶化有关,进行了此项研究,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究共纳入 2018 年 4 月—2020 年 5 月期间我院收治的行 PCI 治疗的急性心肌梗死伴慢性肾脏病患者 56 例,设为 CKD 组;另选取同期同年龄段行 PCI 治疗的不伴 CKD 的 AMI 患者 60 例设为对照组;两组患者入院时临床资料比较见表 1。

纳入标准:①慢性肾脏病患者符合 2012 年 KDIGO 关于 CKD 的诊断标准^[7];②急性心肌梗死患者符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 2015》^[8]的诊断标准;③均给予阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗;④均行 PCI 检查治疗;⑤患者及家属知情同意并签署同意书。

排除标准:①对阿司匹林或氯吡格雷存在过敏者;②凝血功能异常或血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 者;③血流动力学不稳定者;④严重的心力衰竭、肝功能不全者;⑤具有长期口服其他抗凝药物史者。

表 1 两组患者临床资料比较

临床资料	CKD 组($n=56$)	对照组($n=60$)	$Z/t/\chi^2$	P
性别			0.001	0.969
男	31	33		
女	25	27		
年龄/岁	58.99±10.23	59.16±9.81	1.505	0.135
BMI/(kg/m ²)	24.50±3.36	24.38±3.41	0.191	0.849
收缩压/mmHg	126.35±19.77	125.10±18.49	0.352	0.726
舒张压/mmHg	83.08±16.75	84.51±11.76	0.535	0.594
主要基础疾病				
高血压	14	16	0.042	0.838
2 型糖尿病	11	13	0.072	0.788
高脂血症	24	28	0.170	0.680
既往史				
吸烟史	21	25	0.201	0.646
饮酒史	15	18	0.147	0.701
病变支数			0.123	0.574
1 支	31	33		
2 支	20	24		
≥3 支	5	3		
闭塞血管			0.244	0.571
左主干	21	22		
前降支	24	23		
回旋支	8	9		
右冠状动脉	3	6		
血小板计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	189.35±56.72	184.59±61.23	0.433	0.665
血红蛋白计数/($g \cdot L^{-1}$)	148.33±22.77	147.54±19.67	0.200	0.842

注:1 mmHg=0.133 kPa。

1.2 治疗方法

参照 2016 年中华医学会心血管病学分会《经皮冠状动脉介入治疗指南》^[9]中 PCI 要求在患者到达医院 90 min 内能完成冠状动脉造影等相关检查并完成第一次球囊扩张,在完成第一次球囊扩张后对所有发病 12 h 以内的患者直接行 PCI 治疗,必要时置入支架。

1.3 观察指标

分别于患者入院时、PCI 术后 24~48 h 内抽取静脉血,采用酶联免疫吸附法测定血清 Ang-2 水平,试剂盒购自上海科瑞生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

于入院时、PCI 术后 72 h 采用全自动生化分析仪(日立 7600,南京新惠通生物科技有限公司)测定患者血清肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮

(blood urea nitrogen, BUN)、估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用例/百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;相关性分析采用 Pearson 线性相关模型。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 PCI 前后肾功能指标比较

组内比较,入院时 CKD 组 Scr、BUN 水平高于 PCI 术后 72 h, eGFR 水平低于 PCI 术后 72 h,差异具有统计学意义($P < 0.05$);对照组 PCI 治疗前后 Scr、BUN、eGFR 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者 PCI 前后肾功能指标比较

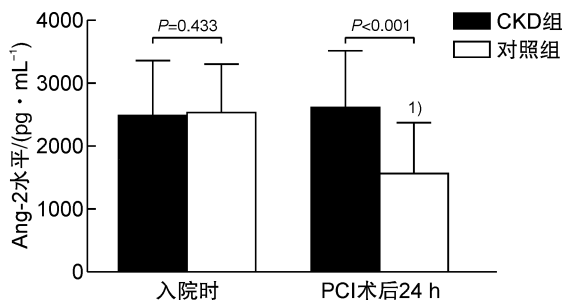
$\bar{x} \pm s$

组别	Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	eGFR/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$)
CKD 组($n=56$)			
入院时	126.22 \pm 26.59 ¹⁾	8.33 \pm 1.49 ¹⁾	43.63 \pm 10.81 ¹⁾
PCI 后 72 h	138.81 \pm 23.54 ¹⁾	11.24 \pm 2.76 ¹⁾	42.51 \pm 15.54 ¹⁾
<i>t</i>	2.653	6.943	0.443
<i>P</i>	0.009	0.000	0.659
对照组($n=60$)			
入院时	81.09 \pm 13.21	5.17 \pm 0.98	86.81 \pm 14.25
PCI 后 72 h	82.38 \pm 12.44	5.23 \pm 0.75	86.16 \pm 14.24
<i>t</i>	0.532	0.364	0.241
<i>P</i>	0.596	0.717	0.809

组间相同时间点比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者 PCI 前后 Ang-2 水平比较

入院时两组患者 Ang-2 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);PCI 术后 CKD 组 Ang-2 水平与入院时差异无统计学意义($P > 0.05$),对照组 Ang-2 水平明显降低($P < 0.05$),PCI 术后 CKD 组 Ang-2 水平高于对照组($P < 0.05$),见图 1。



与对照组入院时比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

图 1 两组患者 PCI 前后 Ang-2 水平比较

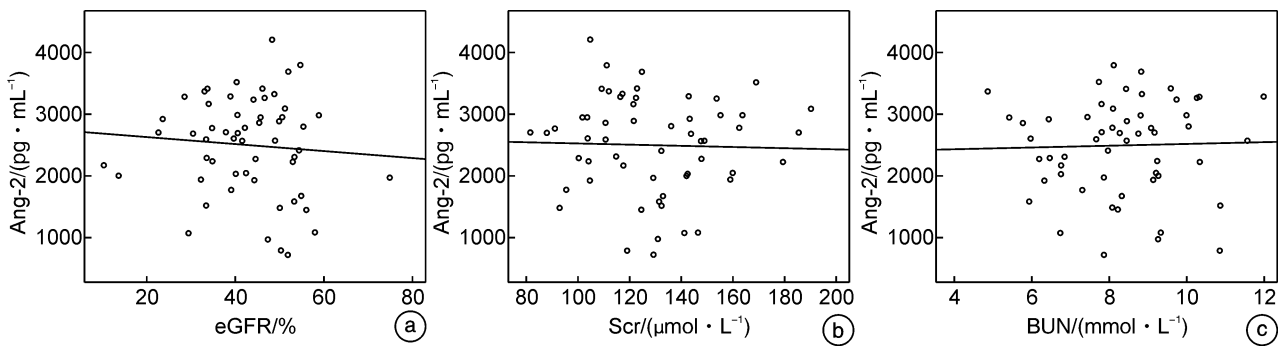
2.3 CKD 组 Ang-2 与肾功能指标的相关性

Spearman 线性相关性分析显示,CKD 组入院

时 Ang-2 水平与 Scr、BUN、eGFR 无明显相关性($r = 0.012, 0.000, 0.009, P > 0.05$),PCI 术后 CKD 组 Ang-2 水平与 Scr、BUN 水平呈正相关($r = 0.588, 0.564, P < 0.05$),与 eGFR 呈负相关($r = -0.799, P < 0.05$),见图 2、3。

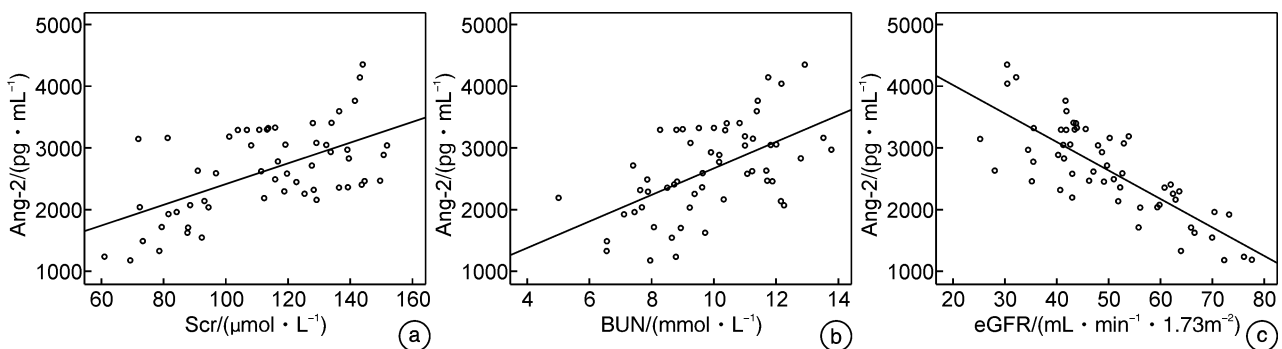
3 讨论

血管生成素在胚胎期的血管生成和成人阶段血管再生过程中均发挥了重要作用,特别是 Ang/Tie-2 系统起着参与血管形成、血管成熟和维持成熟血管内皮稳定的作用^[10]。血管生成素家族中主要由 4 个成员,即 Ang-1、Ang-2、Ang-3 和 Ang-4,其中 Ang-1 和 Ang-2 研究最多,Ang-1 是由多种细胞分泌的血管生长因子,在维持血管通透性方面发挥重要作用;Ang-2 主要由内皮细胞分泌,Ang-2 与 Ang-1 具有高度同源性,静息状态下 Ang-2 表达很少,但是当组织遭受缺氧等因素刺激后,Ang-2 表达明显上调,竞争性抑制 Ang-1 对 Tie-2 受体的磷酸化,导致内皮细胞迁移,破坏内皮细胞和基质的黏附,造成血管通透性升高,引起血管渗漏。



a. eGFR; b. Scr; c. BUN。

图 2 入院时 CKD 组 Ang-2 与 Scr、BUN、eGFR 水平的相关性图



a. Scr; b. BUN; c. eGFR。

图 3 PCI 术后 CKD 组 Ang-2 与 Scr、BUN、eGFR 水平的相关性图

本研究结果显示,PCI 后血清 Ang-2 水平与 PCI 后的肾功能参数显著相关,非 CKD 患者 PCI 后血清 Ang-2 水平显著降低,而 CKD 患者 Ang-2 水平无明显变化。这表明了 Ang-2 在急性心肌梗死乃至冠心病患者中均呈现高表达,特别是冠心病伴 CKD 的患者。我们认为缺血性心肌病和肾功能不全均会导致 Ang-2 血清浓度升高,在急性心肌梗死患者中,早期 Ang-2 升高主要是由缺血心肌引起的,与冠脉狭窄严重程度有关,而 PCI 缓解了心肌缺血后,肾脏遭受了造影剂的损伤,肾功能状况可能成为 PCI 后 Ang-2 水平升高的主要因素。PCI 作为治疗急性心肌梗死的有效手段,其中应用大量造影剂可对肾功能产生不同程度的损伤,国内外目前将应用造影剂后 Scr 上升 $44.2 \mu\text{mol/L}$ 或较基线值增加 25% 定义为造影剂肾病(CIN)。CIN 的病理生理机制目前研究尚不清晰,但越来越多的证据表明,对比剂的肾脏毒性以及氧化应激反应增加了 CIN 的风险^[11]。同时在临床实践中许多冠心病患者本身就伴随着 CKD,这部分患者在 PCI 术后更易出现肾功能恶化。另外,CKD 患者机体多伴随着长期慢性炎症以及氧化应激水平的增加,一项研究表明,随着慢性肾脏病的进展,机体 Ang-2 的水平会增加^[12]。有研究发现,在患有急性胰腺炎的患者中血清 Ang-2 浓度升高与早期肾功能恶化相关^[13],这表明 Ang-2 可能作为急性胰腺肾综

合征的预测因子;在危重患者中,血浆 Ang-2 浓度升高与 AKI 风险升高相关。但是到目前为止尚未找到 PCI 术后 Ang-2 和肾功能的相关证据。

在脓毒症的研究中显示,Ang-2 与脓毒症严重程度和预后呈正相关,Ang-1/Ang-2 比值和脓毒症预后呈负相关^[14]。大量临床试验研究表明,Ang-2 在急性肺损伤、创伤、心源性休克、肿瘤等基本中表达明显增加,是这些疾病的独立危险因子^[15-16]。心肌梗死作为一种严重的缺血性疾病,在 PCI 开通堵塞血管后,缺血区的血管也会反应性的出现再生。国外一项研究表明,从 12 个急性冠脉综合征患者中获得的心脏缺血区和非缺血区心肌组织,通过 PCR 扩增证实缺血区心肌组织中 Ang-2 基因较非缺血区明显增加^[17]。多项临床试验表明,急性心肌梗死患者血清中 Ang-1 和 Tie-2 水平与健康对照组之间差异无统计学意义,但血清 Ang-2 水平在急性心肌梗死患者中表达明显升高,且这种升高幅度伴随心肌损伤程度加重和心功能下降^[18-19]。

传统上用于诊断 CIN 的血清 Scr 水平对急性肾损伤中出现的快速 GFR 变化相对不敏感,仅当大量(>50%)肾单位受损时,Scr 水平才会升高,这期间通常需要 2~3 d 时间才能达到诊断阈值,在一定程度上降低了其作为急性肾损伤标志物的价值。本研究中,PCI 术后 24 h 的 Ang-2 水平与术后 72 h 的肾功能呈高度相关性,说明早期通过监

测 Ang-2 水平有助于预测 CIN 的发生和肾功能损伤情况。另外,与肾功能正常的人群相比,CKD 患者(即使是早期 CKD)也更易发生冠心病,且 CKD 与冠心病相关的病理生理机制之一就是内皮功能障碍,内皮功能受损时导致动脉粥样硬化的最初机制,与 CKD 相关的许多危险因素均可能会影响内皮功能,如糖尿病、肥胖、高血压等。除了常见的危险因素外,CKD 还可通过多种方式直接影响全身内皮细胞完整性,导致功能受损,如肾素-血管紧张素系统,不对称二甲基精氨酸的升高,循环细胞因子的增加等^[20]。Ang-2 可能作为重要的介质增加全身血管负荷,而不仅仅是简单的内皮功能障碍的生物学标志物,相反则能够反映疾病的严重程度。

本研究为单中心小样本研究,PCI 术后 CKD 患者 Ang-2 水平将如何变化上需要进一步研究,另外我们排除了肾功能衰竭和尿毒症的患者,在一定程度上低估了肾功能对 Ang-2 水平的影响,将来我们还需增大样本量进一步论证此结论。

综上所述,PCI 术后血清 Ang-2 水平与肾功能指标显著相关,有可能成为早期预测造影剂肾病的新生物学标志物。

参考文献

- [1] Bontekoe J, Lee J, Bansal V, et al. Biomarker Profiling in Stage 5 Chronic Kidney Disease Identifies the Relationship between Angiopoietin-2 and Atrial Fibrillation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(9-suppl):269S-276S.
- [2] 刘少平, 张海, 胡亚华, 等. 外周血管生成素-2 mRNA 定量表达与食管癌侵袭转移及预后的关系[J]. *临床消化病杂志*, 2018, 30(4):210-213.
- [3] Jian W, Mo CH, Yang GL, et al. Angiopoietin-2 provides no incremental predictive value for the presence of obstructive coronary artery disease over N-terminal pro-brain natriuretic peptide[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(8):e22972.
- [4] 陈德珠, 朱满桂, 张东, 等. ICU 患者发生急性肾损伤对远期心血管疾病的影响[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(12):946-950.
- [5] 刘亚慧, 朱彬彬, 高传玉. 冠心病患者中慢性肾脏病的患病情况及影响因素分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1):36-39.
- [6] 刘子龙, 吴铮, 孙礼玲, 等. 血清血管生成素 2、肾胺酶水平与急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后 3 年预后的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(7):12-17.
- [7] Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) blood pressure work group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease[J]. *Kidney int*, 2012, 2(5):337-414.
- [8] 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. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5):380-393.
- [9] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5):382-400.
- [10] Raptis V, Bakogiannis C, Loutradis C, et al. Levels of Endocan, Angiopoietin-2, and Hypoxia-Inducible Factor-1a in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Different Levels of Renal Function[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 47(4):231-238.
- [11] 刘建光, 姜红梅, 王峥, 等. 影响脑血管造影介入术后患者发生造影剂致急性肾损伤的相关因素分析[J]. *临床急诊杂志*, 2016, 17(5):358-360.
- [12] David S, Kumpers P, Lukasz A, et al. Circulating angiopoietin-2 levels increase with progress of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(8):2571-2576.
- [13] 娜尔给扎·艾尔肯, 胡力哈尔·拜合提亚尔, 布娃加·吾守尔. 脂联素、血管紧张素 II 血液水平及其基因多态性与新疆维吾尔族原发性高血压的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(12):5.
- [14] Desjardins MP, Thorin-Trescases N, Sidibé A, et al. Levels of Angiopoietin-Like-2 Are Positively Associated With Aortic Stiffness and Mortality After Kidney Transplantation. *Am J Hypertens*, 2017, 30(4):409-416.
- [15] 李昌盛, 常婵, 戴河柳, 等. 血管外肺水指数、血管生成素-2 在脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征患者预后评估中的价值[J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(5):372-374.
- [16] 陈晓涛, 郑峰. 老年骨肉瘤患者血清中血管内皮生长因子和血管生成素-2 表达及其相关因素分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(17):1848-1850.
- [17] Tsai YC, Lee CS, Chiu YW, et al. Angiopoietin-2 as a Prognostic Biomarker of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Chronic Kidney Disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0135181.
- [18] Jian W, Li L, Wei XM, et al. Serum angiopoietin-2 concentrations of post-PCI are correlated with the parameters of renal function in patients with coronary artery disease[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(1):e13960.
- [19] Chen SM, Li D, Xing X, et al. Higher serum angiopoietin 2 levels are independently associated with coronary microvascular dysfunction in patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(14):1662-1668.
- [20] 张庆燕, 蒋春明, 邵秋媛, 等. 维生素 D 缺乏与慢性肾脏病患者血管内皮细胞功能异常的相关性研究[J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(4):215-219.

(收稿日期:2021-05-29)