

• 论著-研究报告 •

EP4 和 TNC 与急性主动脉夹层发病以及病情严重程度的关系

林庆礼¹ 张涛² 孙振国³ 杨雪峰³

[摘要] 目的:探讨 E-前列腺素受体 4(EP4)、肌腱蛋白 C(TNC)与急性主动脉夹层(AAD)发病以及病情严重程度间的关系。方法:选择 2016 年 2 月—2020 年 1 月期间山东省立第三医院收治的 73 例 AAD 患者(AAD 组),根据 DeBakey 分型分为:I 型组(35 例)、II 型组(20 例)和 III 型组(18 例),根据是否发生院内死亡将患者分为死亡组(10 例)和存活组(63 例),另选择 62 例体检志愿者为对照组。AAD 组入院当日、入院 3 d、入院 7 d(对照组体检当日)采集静脉血,检测血清 EP4 和 TNC 水平,收集临床相关资料。采用多因素 Logistic 回归分析 EP4、TNC 与 AAD 发生的关系,绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析 EP4 和 TNC 诊断 AAD 的价值。结果:AAD 患者入院后血清 EP4 水平先降低后升高($P < 0.05$),血清 TNC 水平先升高后回落($P < 0.05$)。AAD 组、DeBakey 分型 I 型组、死亡组入院当日、入院 3 d、入院 7 d 血清 EP4 水平低于对照组、II 型组和 III 型组、存活组($P < 0.05$),血清 TNC 水平高于对照组、II 型组和 III 型组、存活组($P < 0.05$)。高血压($OR = 2.214, 95\%CI: 1.544 \sim 3.176$)、入院当日低水平 EP4($OR = 0.618, 95\%CI: 0.495 \sim 0.771$)、入院当日高水平 TNC($OR = 1.759, 95\%CI: 1.276 \sim 2.426$)是 AAD 发病的危险因素($P < 0.05$)。入院当日 EP4、入院当日 TNC 诊断 AAD 的曲线下面积为 0.773、0.736, TNC 与 D-二聚体曲线下面积接近, EP4 略低于 D-二聚体($Z_{D-二聚体 vs. EP4, TNC} = 2.044, 0.906, P = 0.041, 0.365$),联合 EP4 和 TNC 后诊断 AAD 的曲线下面积为 0.911,高于单独 EP4、TNC 以及 D-二聚体($Z = 4.267, 3.503, 3.181, P < 0.05$)。结论:AAD 患者血清 EP4 水平下降、TNC 水平增高,且与 AAD 发病、DeBakey 分型以及预后有关,可作为 AAD 早期识别的辅助生物学指标。

[关键词] E-前列腺素受体 4;肌腱蛋白 C;急性主动脉夹层;DeBakey 分型;诊断

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.12.010

[中图分类号] R543.1 **[文献标志码]** A

Relationship between EP4 and TNC and the incidence and severity of acute aortic dissection

LIN Qingli¹ ZHANG Tao² SUN Zhenguo³ YANG Xuefeng³

(¹Department of Emergency Surgery, Shandong Provincial Third Hospital, Jinan, 250000, China; ²Department of Cardiac Surgery, Shandong Provincial Hospital; ³Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Qilu Hospital of Shandong University)

Corresponding author: LIN Qingli, E-mail: linyuqipa@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between E-prostaglandin receptor 4(EP4), Tenascin-C(TNC) and the incidence and severity of acute aortic dissection(AAD). **Methods:** Seventy-three patients with AAD(AAD group) admitted to the department in our hospital from February 2016 to January 2020 were selected. According to DeBakey classification, they were divided into three groups: type I group(35 cases), type II group(20 cases) and type III group(18 cases), and were divided into death group(10 cases) and survival group(63 cases) according to whether in-hospital death occurred. Another 62 volunteers were selected as control group. Blood samples of AAD group were collected on admission day, day 3 and day 7 (the day of physical examination of control group), serum EP4 and TNC levels were detected, and clinical data were collected. Multivariate logistic regression was used to analyze the relationship between EP4, TNC and AAD. Receiver operating characteristic curve(ROC) was drawn to analyze the diagnostic value of EP4 and TNC in AAD. **Results:** After admission, serum EP4 level of AAD patients decreased first and then increased($P < 0.05$), and serum TNC level increased first and then decreased($P < 0.05$). The serum EP4 levels of AAD group, DeBakey type I group and death group were lower than those of control group, type II-III group and survival group on admission day, day 3 and day 7($P < 0.05$), and the serum TNC levels were higher than those of control group, type II-III group and survival group

¹山东省立第三医院急诊外科(济南,250000)

²山东省立医院心脏外科

³山东大学齐鲁医院胸心外科

通信作者:林庆礼, E-mail: linyuqipa@163.com

($P < 0.05$). Hypertension($OR = 2.214, 95\%CI: 1.544-3.176$), low EP4 on admission day($OR = 0.618, 95\%CI: 0.495-0.771$), high TNC on admission day($OR = 1.759, 95\%CI: 1.276-2.426$) were risk factors for AAD ($P < 0.05$). The area under the curve of EP4 and TNC diagnosis AAD on admission day were 0.773 and 0.736, the area under the curve of TNC was close to that of D-dimer, and EP4 was slightly lower than D-dimer($Z_{D-dimer vs. EP4, TNC} = 2.044, 0.906; P = 0.041, 0.365$). The area under the curve of AAD diagnosed by EP4 combined with TNC was 0.911, which was higher than EP4, TNC and D-dimer alone($Z = 4.267, 3.503, 3.181, P < 0.05$). **Conclusion:** The decreased level of serum EP4 and increased level of TNC in AAD patients are related to the pathogenesis, DeBakey classification and prognosis of AAD, and can be used as an auxiliary biological indicator for early identification of AAD.

Key words E-prostaglandin receptor 4; tendin C; acute aortic dissection; DeBakey type points; diagnosis

急性主动脉夹层(acute aortic dissection, AAD)是由于主动脉内膜层撕裂或主动脉壁内出血导致血液进入血管壁内,造成主动脉剥离或破裂的大动脉疾病,若不紧急治疗,48 h 内病死率可高达 50%^[1],AAD 多为急性发病,典型表现为突发刀割样、撕裂样或针刺样胸痛,同时可伴或不伴休克、腹痛、头晕头痛等复杂临床表现,难以与其他疾病鉴别^[2]。前列腺素受体 4(E-prostaglandin receptor 4, EP4)是前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)的 G 蛋白偶联受体,在调节血管结构和血压稳态方面发挥着关键作用^[3],动物研究显示血管平滑肌细胞 EP4 缺失可增加血管紧张素 II 诱导的主动脉瘤和夹层发生率及严重程度^[4]。肌腱蛋白 C(tenascin-C, TNC)是参与肌肉-肌腱相互作用的新型细胞外基质蛋白,参与主动脉稳态和病理生理学过程,与动脉粥样硬化、主动脉瘤发病有关^[5]。目前 EP4、TNC 在 AAD 的报道并不多见,其临床意义和价值尚待探讨,为此本研究拟检测 AAD 患者血清 EP4、TNC 水平,探讨其与 AAD 发病、病情严重程度以及预后的关系,旨在为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2016 年 2 月—2020 年 1 月期间山东省立第三医院收治的 73 例 AAD 患者(AAD 组),纳入标准:①主动脉 CT 血管成像,经胸壁和(或)食管超声心动图提示主动脉夹层,符合《胸痛规范化评估与诊断中国专家共识》主动脉夹层的诊断标准^[6];②年龄 ≥ 18 周岁;③患者及其家属均知情同意。排除标准:①急性心肌梗死、急腹症、感染性心内膜炎引发的主动脉瓣关闭不全;②急性心包炎、急性肺栓塞、气胸;③免疫性疾病、过敏性疾病、急慢性感染者。根据 DeBakey 分型将 AAD 组分为:Ⅰ型(同时累及升主动脉及降主动脉)35 例,Ⅱ型(仅累及升主动脉)20 例,Ⅲ型(仅累及降主动脉)18 例。追踪临床结局,根据是否发生院内死亡将患者分为死亡组(10 例)和存活组(63 例),另选择同期于我院门诊体检的 62 例志愿者为对照组,本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 实验室检测

AAD 组患者入院采集静脉血完善实验室检查,对照组体检当日采集静脉血检查。瑞士 Hamilton FAME 全自动酶联免疫分析仪运用酶联免疫吸附试验检测入院当日、入院 3 d、入院 7 d 血清 EP4、TNC 水平,试剂盒购自北京迈瑞达科技有限公司(批号 160236、160512)。酶联免疫吸附试验检测入院当日血清 C 反应蛋白水平,BS-280 全自动生化分析仪检测入院当日空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)水平。乙二胺四乙酸抗凝试管血标本混匀后采用西门子 ADVIA 2120 全自动血细胞分析仪检测入院当日白细胞(WBC)、血小板(PLT)计数。柠檬酸钠抗凝管标本离心后(方法同上),采用美国贝克曼 sysmex cs-5100 全自动凝血分析仪运用免疫比浊法检测入院当日 D-二聚体。

1.3 临床资料收集

收集受试者年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、基础疾病、遗传性血管病变[马方综合征、家族性主动脉瘤和(或)主动脉夹层]、血管炎症性疾病(Takayasu 动脉炎、白塞病、梅毒)、导管介入诊疗术史、心脏瓣膜及大血管手术史、入院(体检时)收缩压、舒张压、心率和实验室指标。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 进行数据分析,Shapiro-Wilk 法检验正态分布,偏态分布经 Log₁₀ 转化后呈正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析(事后比较采用 Student-Newman-Keuls 检验)或独立样本 t 检验。多因素 Logistic 回归分析 AAD 发病的影响因素。受试者工作特征曲线(ROC)分析 EP4 和 TNC 诊断 AAD 的价值,DeLong test 检验曲线下面积差异。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AAD 组和对照组基线资料比较

两组受试者性别、年龄、体质量、糖尿病比例、高脂血症比例、PLT、TC、TG、FPG 比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),AAD 组吸烟史比例、饮酒史比例、高血压比例、收缩压、舒张压、心率、WBC、CRP、D-二聚体高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 基线资料差异

组别			$\bar{x} \pm s, \text{例}(\%)$	
	AAD 组 ($n=73$ 例)	对照组 ($n=62$ 例)	t/χ^2	P
年龄/岁	55.21±8.65	55.82±9.13	0.398	0.691
性别			0.082	0.774
男	58(79.45)	48(77.42)		
女	15(20.55)	14(22.58)		
BMI	25.01±2.41	24.75±2.16	0.655	0.514
吸烟史	42(57.53)	21(33.87)	7.543	0.006
饮酒史	50(68.49)	25(40.32)	10.775	0.001
基础疾病				
高血压	50(68.49)	23(37.10)	13.307	<0.001
糖尿病	23(31.51)	18(29.03)	0.097	0.755
高脂血症	20(27.40)	15(24.19)	0.179	0.672
遗传性血管病变				
马方综合征	15(20.55)			
家族性主动脉瘤和(或)主动脉夹层	19(26.03)			
血管炎症性疾病				
Takayasu 动脉炎	13(17.81)			
白塞病	15(20.55)			
梅毒	9(12.33)			
导管介入诊疗术史	7(9.59)			
心脏瓣膜及大血管手术史	13(7.81)			
收缩压/mmHg	142.05±10.26	123.52±9.75	10.698	<0.001
舒张压/mmHg	98.12±7.42	74.03±5.21	21.458	<0.001
心率/(次·min ⁻¹)	103.05±12.05	83.41±7.51	11.126	<0.001
WBC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	9.32±2.65	6.02±1.83	8.270	<0.001
PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	211.35±31.78	213.26±32.16	0.347	0.730
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.46±0.35	1.38±0.36	1.306	0.194
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.37±1.29	4.06±1.04	1.519	0.131
FPG/(mmol·L ⁻¹)	6.52±1.31	6.19±1.23	1.500	0.136
CRP/(mg·L ⁻¹)	15.05±3.26	5.19±1.78	21.267	<0.001
D-二聚体/(mg·L ⁻¹)	0.81±0.21	0.38±0.13	14.001	<0.001

2.2 AAD 组与对照组血清 EP4 和 TNC 水平比较

AAD 组入院当日血清 EP4 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 血清 TNC 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 入院后血清 EP4 水平先降低后升高 ($F = 36.351, P < 0.05$), 血清 TNC 水平先升高后回落 ($F = 40.195, P < 0.05$), AAD 组入院 3 d、入院 7 d 血清 EP4 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 血清 TNC 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 不同 DeBakey 分型血清 EP4 和 TNC 水平比较

不同 DeBakey 分型 AAD 患者入院后血清 EP4 和 TNC 水平变化差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 入院后血清 EP4 水平先降低后升高, 血清 TNC 水平先升高后回落 ($P < 0.05$), 组间和时间存在交互效应 ($P < 0.05$), DeBakey 分型 I 型组入院当日、入院 3 d、入院 7 d 血清 EP4 水平低于 II 型组和 III 型组 ($P < 0.05$), 血清 TNC 水平高于 II 型组和 III 型组 ($P < 0.05$), II 型组和 III 型组入院当

日、入院 3 d、入院 7 d 血清 EP4 和 TNC 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 AAD 组和对照组血清 EP4 和 TNC 水平差异

组别	ng/mL, $\bar{x} \pm s$	
	EP4	TNC
AAD 组 ($n=73$)		
入院当日	305.15±32.76	35.72±7.52
入院 3 d	226.51±21.41	61.02±9.82
入院 7 d	256.74±30.04	41.03±8.86
对照组 ($n=62$)		
413.49±41.28	12.05±3.14	
t/P (AAD 组入院当日 vs. 对照组)	16.994/<0.001	23.121/<0.001
t/P (AAD 组入院 3 d vs. 对照组)	33.739/<0.001	37.647/<0.001
t/P (AAD 组入院 7 d vs. 对照组)	25.467/<0.001	24.471/<0.001

表 3 不同 DeBakey 分型血清 EP4 和 TNC 水平差异

组别	ng/mL, $\bar{x} \pm s$	
	EP4	TNC
I 型组 ($n=35$)		
入院当日	285.63±10.73	38.15±4.02
入院 3 d	216.35±9.42	63.26±6.11
入院 7 d	269.32±13.65	46.02±2.05
II 型组 ($n=20$)		
入院当日	323.65±12.17 ¹⁾	33.72±3.27 ¹⁾
入院 3 d	236.82±11.98 ¹⁾	59.02±8.05 ¹⁾
入院 7 d	246.02±20.11 ¹⁾	36.95±3.02 ¹⁾
III 型组 ($n=18$)		
入院当日	322.55±13.09 ¹⁾	33.22±3.41 ¹⁾
入院 3 d	234.84±11.32 ¹⁾	58.89±9.02 ¹⁾
入院 7 d	244.19±21.03 ¹⁾	35.86±2.95 ¹⁾
组间效应(F/P)	62.352/<0.001	72.108/<0.001
时间效应(F/P)	43.251/<0.001	51.208/<0.001
交互效应(F/P)	29.351/<0.001	30.154/<0.001

与 I 型组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.4 不同预后 AAD 患者血清 EP4 和 TNC 水平比较

不同预后 AAD 患者入院后血清 EP4 和 TNC 水平变化差异有统计学意义($P<0.05$),入院后血清 EP4 水平先降低后升高,血清 TNC 水平先升高后回落($P<0.05$),组间和时间存在交互效应($P<0.05$)。死亡组入院当日、入院 3 d、入院 7 d 血清 EP4 水平低于存活组($P<0.05$),血清 TNC 水平高于存活组($P<0.05$),见表 4。

2.5 AAD 发病的影响因素分析

以 AAD 组和对照组为样本,以患有 AAD 为因变量(赋值:0=否,1=是),以吸烟史比例、饮酒史比例、高血压比例、收缩压、舒张压、心率、WBC、

CRP、D-二聚体、入院当日 EP4 和入院当日 TNC 为自变量,ENTER 法进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{剔除}=0.10$, $\alpha_{入选}=0.05$ 。回归结果高血压、低水平入院当日 EP4、高水平入院当日 TNC 是 AAD 发病的危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 4 不同预后 AAD 患者血清 EP4 和 TNC 水平差异

组别	ng/mL, $\bar{x} \pm s$	
	EP4	TNC
死亡组 ($n=10$)		
入院当日	281.63±8.62 ¹⁾	40.10±2.62 ¹⁾
入院 3 d	213.35±9.71 ¹⁾	65.26±4.03 ¹⁾
入院 7 d	235.32±12.65 ¹⁾	47.02±2.03 ¹⁾
存活组 ($n=63$)		
入院当日	308.89±13.26	35.02±6.26
入院 3 d	228.60±8.12	60.35±8.61
入院 7 d	260.14±16.35	40.08±5.11
组间效应(F/P)	105.321/<0.001	163.251/<0.001
时间效应(F/P)	92.351/<0.001	77.048/<0.001
交互效应(F/P)	63.309/<0.001	43.054/<0.001

与存活组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.6 EP4 和 TNC 诊断 AAD 的价值分析

入院当日 EP4、入院当日 TNC 诊断 AAD 的最佳截断值为 352.16 ng/L、21.42 ng/mL,曲线下面积为 0.773、0.736,经 Delong test 检验,TNC 与 D-二聚体曲线下面积接近,EP4 略低于 D-二聚体 ($Z_{D-二聚体 vs. EP4, TNC} = 2.044、0.906, P = 0.041、0.365$)。结合 logistic 回归模型分析入院当日 EP4 与 TNC 联合检测诊断 AAD 的曲线下面积为 0.911,经 Delong test 检验联合检测的 AUC 高于单独 EP4、TNC 以及 D-二聚体 ($Z = 4.267、3.503、3.181, P<0.05$),见表 6 和图 1。

表 5 影响 AAD 发病的 Logistic 回归分析结果

自变量(赋值)	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
常数项	0.596	0.219	7.416		<0.001
吸烟史(赋值:0=否,1=是)	0.229	0.195	1.379	1.257(0.858~1.843)	0.530
饮酒史(赋值:0=否,1=是)	0.132	0.105	1.580	1.141(0.929~1.402)	0.421
收缩压(原值代入)	0.359	0.331	1.176	1.432(0.748~2.739)	0.632
舒张压(原值代入)	0.292	0.269	1.178	1.339(0.790~2.269)	0.630
心率(原值代入)	0.052	0.049	1.126	1.053(0.957~1.160)	0.732
WBC(原值代入)	0.105	0.096	1.196	1.111(0.920~1.341)	0.598
CRP(原值代入)	0.312	0.284	1.207	1.366(0.783~2.384)	0.561
D-二聚体(原值代入)	0.296	0.277	1.142	1.344(0.781~2.314)	0.718
高血压(赋值:0=否,1=是)	0.795	0.184	18.668	2.214(1.544~3.176)	<0.001
入院当日 EP4(原值代入)	-0.482	0.113	18.194	0.618(0.495~0.771)	<0.001
入院当日 TNC(原值代入)	0.565	0.164	11.869	1.759(1.276~2.426)	<0.001

表 6 入院当日 EP4 和 TNC 诊断 AAD 的效能

因素	曲线下面积(95%CI)	P	敏感度/%	特异度/%	约登指数
入院当日 EP4	0.773(0.693~0.841)	<0.001	71.23	70.97	0.4220
入院当日 TNC	0.736(0.653~0.808)	<0.001	75.34	75.81	0.5115
D-二聚体	0.810(0.733~0.872)	<0.001	89.04	69.35	
联合 EP4+TNC	0.911(0.850~0.953)	<0.001	89.04	91.94	0.8098

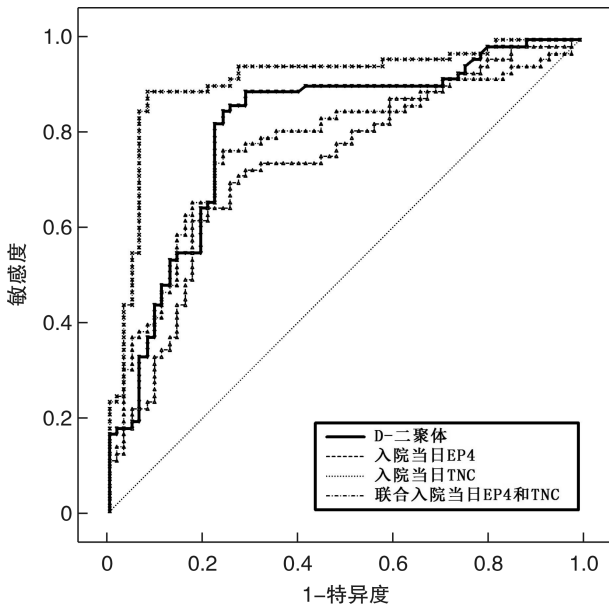


图 1 入院当日 EP4 和 TNC 诊断 AAD 的 ROC 曲线图

3 讨论

AAD 是一种致命性的血管疾病,吸烟、年龄、男性、高血压、遗传性血管病变、血管炎症性疾病、医源性因素导致的血管损伤、妊娠等是 AAD 的致病因素^[7]。AAD 发病机制复杂,包括血流动力学应激、血管炎症、基质金属蛋白酶激活、细胞外基质重塑、肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活诱导的弹性蛋白降解酶和弹性纤维的断裂、血管平滑肌细胞表型转换等^[8]。

EP4 是花生四烯酸的环氧合酶催化内源性氧化脂肪酸代谢产物-PGE₂ 的受体,在血管内皮细胞中表达丰度,当血管损伤时可经内皮细胞释放至循环血中,EP4 可抑制白细胞与内皮细胞粘附,抑制损伤后血管壁新内膜形成,促进血管再内皮化,参与生理和病理血管重塑^[9],EP4 还可扩张小动脉,改善微血管灌注,减少炎性细胞浸润,减轻心肌缺血再灌注损伤^[10]。EP4 在血压稳态调节中也发挥重要作用,EP4 主要通过激活内皮细胞中腺苷酸活化蛋白激酶途径促使内皮一氧化氮合酶磷酸化,增加一氧化氮的产生,降低血压,EP4 缺失则可导致血压升高^[3]。EP4 还参与病理性血管重塑过程,与腹主动脉瘤的发生密切相关,据报道 PGE₂/EP4 信号通路参与腹主动脉瘤血管壁炎症反应过程,阻断 EP4 受体可抑制细胞因子/趋化因子合成和基

质金属蛋白酶活性,降低血管紧张素 II 诱导的腹主动脉瘤发生率和严重程度^[11-12],但也有报道指出 PGE₂/EP4 作为内源性抗炎通路参与腹主动脉瘤形成过程,EP4 缺乏会促进血管紧张素 II 诱导的炎症反应以及腹主动脉瘤形成。本研究发现 AAD 患者入院后血清 EP4 水平降低,低于对照组,且 EP4 水平在 DeBakey 分型 I 型组最低,死亡组入院后血清 EP4 水平低于存活组,说明 EP4 缺乏可能与 AAD 的发生、病情加重以及院内不良结局的发生相关,EP4 在 AAD 中可能发挥保护作用机制。EP4 参与 AAD 的机制可能为:血管平滑肌细胞中 EP4 缺乏可增加血管紧张素 II 水平,上调单核细胞趋化蛋白 1、NADPH 氧化酶-1 表达,增加基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 9 活性,诱导血管壁炎症反应和氧化应激,导致动脉弹性纤维碎裂、僵硬和解体,并增强动脉血管收缩反应,升高血压,最终导致 AAD 的发生^[4]。

TNC 是一种非结构性基质细胞糖蛋白,通过与各种细胞表面受体结合或与其他细胞外基质蛋白相互作用,参与胚胎发育、细胞增殖凋亡、细胞粘附、炎症反应、氧化应激、细胞外基质生产和沉积、伤口愈合、肿瘤侵袭等病理生理过程^[13]。TNC 在正常血管壁呈低表达,在内膜增生、肺动脉高压、动脉粥样硬化、动脉瘤形成中呈高表达并经破损血管壁释放至外周血^[14],引起外周血 TNC 浓度增加,TNC 被认为是心血管发育、适应或病理组织重塑的关键调节因子,可通过调节炎症反应,增加组织弹性,保护心血管组织免受应激反应的破坏^[15]。TNC 还参与心血管重塑和纤维化,在缺血性二尖瓣关闭不全动物模型中通过诱导上皮-间质转化促使瓣膜重塑^[16]。本研究发现 AAD 患者入院后血清 TNC 水平明显增加,7 d 后下降,分析可能为 AAD 发病后在急性血流动力学和体液应激下,TNC 表达增加,以抑制机体炎症和应激反应,保护主动脉完整性^[17],随着临床治疗的进展,AAD 病情得以纠正,TNC 水平随即下降。进一步分析发现 DeBakey 分型 I 型组血清 TNC 水平最高,死亡组血清 TNC 水平高于存活组,血清 TNC 水平增高是 AAD 发病的影响因素之一,说明 TNC 与 AAD 发生、严重程度和预后也存在一定关系。Trescher 等^[18]报道结果显示 AAD 夹层组织中 TNC 蛋白表达高于慢性动脉扩张组织,血清 TNC

水平高于慢性动脉扩张,指出血清 TNC 水平升高是主动脉壁进行性不稳定的敏感标志物。推测 TNC 参与 AAD 的发病机制为:AAD 主动脉血流动力学压力增强导致血管壁弹性层破坏,引起主动脉血管平滑肌细胞中 TNC 表达高度上调,高表达 TNC 通过抑制肿瘤坏死因子- α ,下调胸主动脉平滑肌细胞的促炎基因表达,上调胶原基因表达,减少组织损伤引起的炎症反应,促进细胞外基质合成,修复损伤主动脉壁^[5]。

本研究 ROC 分析结果显示入院当日 EP4、TNC 诊断 AAD 的曲线下面积为 0.773、0.736, TNC 与 D-二聚体曲线下面积接近,EP4 略低于 D-二聚体,提示 EP4、TNC 均有一定诊断 AAD 的价值,可作为识别 AAD 的辅助性指标。联合 EP4、TNC 后诊断效能明显提高,高于 D-二聚体,表明血清 EP4 水平下降、TNC 水平增高更能警示 AAD 的发生。

综上所述,AAD 患者血清 EP4 水平下降、TNC 水平增高,EP4 缺乏、TNC 应激性增高与 AAD 发病和主动脉病变严重程度有关。EP4、TNC 可作为 AAD 早期识别的辅助生物学指标,联合两项指标可提高诊断效能。本研究局限性在于尚未分析 EP4、TNC 与 AAD 临床结局的关系,尚待进一步收集资料加以证实。

参考文献

- [1] Cheng M, Yang Y, Xin H, et al. Non-coding RNAs in aortic dissection: From biomarkers to therapeutic targets[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 11622-11637.
- [2] Ohle R, Kareemi HK, Wells G, et al. Clinical Examination for Acute Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Acad Emerg Med*, 2018, 25(4): 397-412.
- [3] Xu H, Fang B, Du S, et al. Endothelial cell prostaglandin E2 receptor EP4 is essential for blood pressure homeostasis[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(13): e138505.
- [4] Xu H, Du S, Fang B, et al. VSMC-specific EP4 deletion exacerbates angiotensin II-induced aortic dissection by increasing vascular inflammation and blood pressure[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(17): 8457-8462.
- [5] Imanaka-Yoshida K, Matsumoto KI. Multiple Roles of Tenascins in Homeostasis and Pathophysiology of Aorta[J]. *Ann Vasc Dis*, 2018, 11(2): 169-180.
- [6] 中华心血管病杂志编辑委员会,胸痛规范化评估与诊断共识专家组.胸痛规范化评估与诊断中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(8): 627-632.
- [7] Baumann F, Makaloski V, Diehm N. Aortic aneurysms and aortic dissection: epidemiology, pathophysiology and diagnostics[J]. *Internist (Berl)*, 2013, 54(5): 535-542.
- [8] 谢恩泽华,丘俊涛,吴进林,等.主动脉夹层发病机制研究进展[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(9): 1081-1086.
- [9] Hao H, Hu S, Wan Q, et al. Protective Role of mPGES-1 (Microsomal Prostaglandin E Synthase-1)-Derived PGE2 (Prostaglandin E2) and the Endothelial EP4 (Prostaglandin E Receptor) in Vascular Responses to Injury[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5): 1115-1124.
- [10] Zhu L, Xu C, Huo X, et al. The cyclooxygenase-1/mPGES-1/endothelial prostaglandin EP4 receptor pathway constrains myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1888.
- [11] Cao RY, St Amand T, Li X, et al. Prostaglandin receptor EP4 in abdominal aortic aneurysms [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(1): 313-321.
- [12] Mamun A, Yokoyama U, Saito J, et al. A selective antagonist of prostaglandin E receptor subtype 4 attenuates abdominal aortic aneurysm [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(18): e13878.
- [13] Li ZL, Zhang HL, Huang Y, et al. Autophagy deficiency promotes triple-negative breast cancer resistance to T cell-mediated cytotoxicity by blocking tenascin-C degradation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3806.
- [14] Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Miyagawa-Tomita S. Tenascin-C in development and disease of blood vessels [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2014, 297(9): 1747-1757.
- [15] Imanaka-Yoshida K, Aoki H. Tenascin-C and mechanotransduction in the development and diseases of cardiovascular system [J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 283.
- [16] Hamza O, Kiss A, Kramer AM, et al. Tenascin C promotes valvular remodeling in two large animal models of ischemic mitral regurgitation [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(6): 76.
- [17] Kimura T, Shiraishi K, Furusho A, et al. Tenascin C protects aorta from acute dissection in mice [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 4051.
- [18] Trescher K, Thometich B, Demyanets S, et al. Type A dissection and chronic dilatation: tenascin-C as a key factor in destabilization of the aortic wall [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 17(2): 365-370.

(收稿日期:2021-08-18)