

## 急性冠脉综合征早期抗栓干预治疗后血清 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽的变化趋势

宋海晶<sup>1</sup> 冯凯<sup>2</sup> 刘利峰<sup>3</sup> 刘先华<sup>1</sup> 樊晓东<sup>1</sup> 王明志<sup>1</sup> 夏鹤  
(解放军第 306 医院 ① 急诊部, ② 中心实验室, ③ 心内科, 北京 100101)

**【摘要】** 目的 分析急性冠脉综合征(ACS)患者早期抗栓干预治疗后不同时间点血清标本中 dermcidin 蛋白(也称皮离蛋白)片段 4 183Da 多肽水平的变化规律。方法 118 例确诊的 ACS 患者于就诊第一时间经静脉取血后即刻嚼服阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg,并根据病情,在征得患者及家属知情同意后分别采取急诊经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)或溶栓治疗、内科保守治疗。于抗栓治疗后 2、4、6、8、10、12、16、20、24、32、40、48、60、72 h 经静脉取血,分离血清,采用基质辅助激光解析离子化飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)技术检测血清 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽,并检测肌红蛋白(Myo)、肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平。结果 118 例 ACS 患者入院就诊时血清 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽相对强度的自然对数值为  $2.75 \pm 1.02$ ,抗栓治疗后 2 h 即明显下降为  $1.84 \pm 1.19$  ( $P=0.005$ ); 4 h 为  $1.74 \pm 1.12$  ( $P=0.000$ ), 4 h 后略有回升。4 183Da 多肽升高先于心肌损伤标志物。结论 阿司匹林可以显著降低血清 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽水平,此片段可以作为观察早期抗栓治疗效果的指标之一。

**【关键词】** 急性冠脉综合征; 阿司匹林; Dermcidin 蛋白; 4 183Da 蛋白多肽片段; 抗栓治疗; 肌红蛋白; 肌钙蛋白 I; 肌酸激酶同工酶

**The changing trend of serum 4 183Da dermcidin peptide fragment after early antithrombotic interference therapy in patients with acute coronary syndrome** Song Haijing\*, Feng Kai, Liu Lifeng, Liu Xianhua, Fan Xiaodong, Wang Mingzhi, Xia Hu. \*Department of Emergency, 306 Hospital of PLA, Beijing 100101, China  
Corresponding author: Xia Hu, Email: xiahu306@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the profile of dermcidin (DCD) changes in different stages of acute coronary syndrome (ACS) by quantifying the serum 4 183Da DCD peptide fragment deriving from different ACS patients treated with early antithrombotic therapy. **Methods** A total of 118 patients with confirmed diagnosis of ACS were enrolled. Immediately after visiting a doctor, the venous blood was collected and afterwards instantly the patient was given orally 300 mg of aspirin and 300 mg clopidogrel, and according to the patient's condition and the consent of his/her or acknowledgement of family members achieved, emergency percutaneous coronary interference (PCI) or thrombolysis or conservative treatment was adopted separately. After anti-thrombotic treatment, at 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48, 60 and 72 hours, venous blood was collected and serum isolated respectively. The concentration of 4 183Da DCD fragment in serum was determined by matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS). Simultaneously, the myoglobin (Myo), cardiac troponin I (cTnI) and MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB) were also detected. **Results** The mean relative strength of nature logarithmic transformations of 4 183Da DCD fragment of 118 patients with ACS was  $2.75 \pm 1.02$  before treatment on admission, and after intervention therapy (mainly antithrombotic therapy) it was decreased to  $1.84 \pm 1.19$  ( $P = 0.005$ ) and  $1.74 \pm 1.12$  ( $P = 0.000$ ) at 2 hours and 4 hours, respectively, and then after 4 hours it was slightly elevated. 4 183Da polypeptide increased earlier than myocardial injury markers. **Conclusion** Aspirin and clopidogrel can significantly decrease the concentration of 4 183Da DCD peptide fragment in serum in patients with ACS, which indicates that the DCD fragment could be used as one of the indexes for observation on early efficacy of antithrombotic therapy.

**【Key words】** Acute coronary syndrome; Aspirin; Dermcidin; 4 183Da peptide fragment; Anti-thrombus therapy; Myoglobin; Cardiac troponin I; MB isoenzyme of creatine kinase

Dermcidin 蛋白(也称皮离蛋白)是近年来新发现的一种由皮肤汗腺分泌的具有抗微生物活性的小分子蛋白肽<sup>[1]</sup>,其异构体-2 具有很强的诱导血小板聚集功能,与急性冠脉综合征(ACS)和急性心

肌梗死(AMI)发病密切相关<sup>[2-3]</sup>。ACS 特别是 AMI 急性期的标准治疗包括抗栓(无论是否行急诊介入或溶栓治疗)<sup>[4-7]</sup>。本研究通过观察确诊的 ACS 患者经过早期抗栓干预治疗后不同时间点血清中 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽水平,分析抗栓治疗对该多肽的影响及其在病程不同时间点的变化规律,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:** 选择经典型临床表现、心电图改变、酶学变化和(或)冠状动脉(冠脉)造影确诊的 ACS 患者 118 例, 其中男性 89 例, 女性 29 例; 年龄 29~87 岁, 平均(62.85±14.11)岁; 不稳定型心绞痛(UA)27 例, 非 ST 段抬高型急性心肌梗死(NSTEMI)12 例, ST 段抬高型急性心肌梗死(STEMI)79 例。全部病例诊断均符合中华医学会心血管病学分会制定的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》和《非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南》<sup>[4-5]</sup>。发病距就诊时间中位数(四分位数)为 5.5 h(2.0, 14)。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 取得患者家属知情同意。

**1.2 治疗方法:** 所有病例经急诊临床确诊后即刻嚼服阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg(24 h 后给予阿司匹林 100 mg/d, 氯吡格雷 75 mg/d)。根据病情、家属及患者知情同意情况分别采取急诊经皮冠脉介入治疗(PCI)或溶栓治疗、内科保守治疗等。内科保守治疗除抗栓治疗外, 还包括稳定斑块、营养心肌、抗心肌缺血、控制血压、防治并发症等治疗。

**1.3 观察指标及方法:** 于治疗前及治疗后 2、4、6、8、10、12、16、20、24、32、40、48、60、72 h 取血后分离血清, -80 °C 冰箱冻存。采用基质辅助激光解析离子化飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)技术检测血清 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽水平<sup>[8]</sup>。并采用 ACCESS2 化学免疫发光仪(美国 Beckman 公司)检测肌红蛋白(Myo)、肌钙蛋白 I(cTnI)水平; 用全自动生化分析仪(日本自利德曼公司)检测肌酸激酶同工酶水平(CK-MB)。

**1.4 统计学处理:** 使用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用单因素方差分析。如数据不符合正态分布, 采用自然对数转换, 再进行统计学处理。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血清 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽水平比较(表 1):** 治疗后血清 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽相对强度的自然对数值为 2.75±1.02, 治疗后 2 h 明显下降, 4 h 后达谷值( $P < 0.01$ ), 以后轻度回升。

**2.2 118 例 ACS 患者治疗前后不同时间点 Myo、cTnI、CK-MB 水平的变化比较(表 2):** Myo 最高值出现在治疗后 2~10 h, cTnI 最高值出现在治疗后

表 1 118 例 ACS 患者治疗前后 dermcidin 蛋白 4 183Da 多肽相对强度的变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	dermcidin 蛋白 4 183Da 多肽相对强度的自然对数	P 值	时间	dermcidin 蛋白 4 183Da 多肽相对强度的自然对数	P 值
治疗前	2.75±1.02		治疗后 20 h	2.14±1.31	0.022
治疗后 2 h	1.84±1.19	0.050	治疗后 24 h	2.27±1.09	0.068
治疗后 4 h	1.74±1.12	0.000	治疗后 32 h	2.05±1.22	0.006
治疗后 6 h	2.00±1.01	0.002	治疗后 40 h	2.10±1.27	0.008
治疗后 8 h	1.98±1.20	0.003	治疗后 48 h	2.39±0.91	0.276
治疗后 10 h	2.27±0.91	0.061	治疗后 60 h	2.02±1.00	0.019
治疗后 12 h	1.99±1.06	0.006	治疗后 72 h	2.15±1.20	0.012
治疗后 16 h	2.38±1.15	0.153			

注: P 值为与治疗前比较

6~16 h, CK-MB 最高值出现在治疗后 4~24 h。本研究 3 种心肌损伤标志物连续测定结果显示其变化趋势均符合 ACS 特别是 AMI 后心肌酶学的变化规律<sup>[9]</sup>。其中 cTnI 因正常值与心肌损伤后的最大值之间相差可达数千倍, 经对数转换后仍不能达到正态分布。

表 2 118 例 ACS 患者治疗前后 Myo、cTnI、CK-MB 水平的变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	Myo(μg/L)	cTnI(μg/L)	CK-MB(U/L)
治疗前	5.02±1.24	-1.59±2.66	3.10±1.29
治疗后 2 h	5.37±1.32	1.09±2.93	3.97±1.40
治疗后 4 h	5.84±1.82	1.34±2.94	4.65±1.22
治疗后 6 h	5.82±1.64	2.63±3.05	4.48±1.28
治疗后 8 h	5.03±1.32	2.13±2.72	4.63±1.15
治疗后 10 h	5.14±1.39	2.64±1.85	4.69±1.00
治疗后 12 h	4.86±1.24	2.85±2.33	4.55±1.58
治疗后 16 h	4.86±1.24	2.97±2.39	4.63±1.21
治疗后 20 h	4.53±1.19	1.87±3.37	4.50±1.22
治疗后 24 h	4.38±1.07	2.03±2.63	4.07±1.44
治疗后 32 h	4.30±0.78	0.65±4.22	3.64±1.22
治疗后 40 h	3.88±0.68	0.77±3.35	3.30±0.97
治疗后 48 h	3.99±1.05	2.07±2.54	3.42±1.24
治疗后 60 h	3.90±0.63	0.48±3.13	2.52±0.41
治疗后 72 h	3.67±0.66	1.17±2.59	2.92±0.99

**2.3 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽、Myo、cTnI、CK-MB 连续变化趋势(图 1):** dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽治疗前为最高值, 干预治疗后迅速下降; 而另外 3 种心肌损伤标志物 Myo、cTnI、CK-MB 则呈现相反趋势。

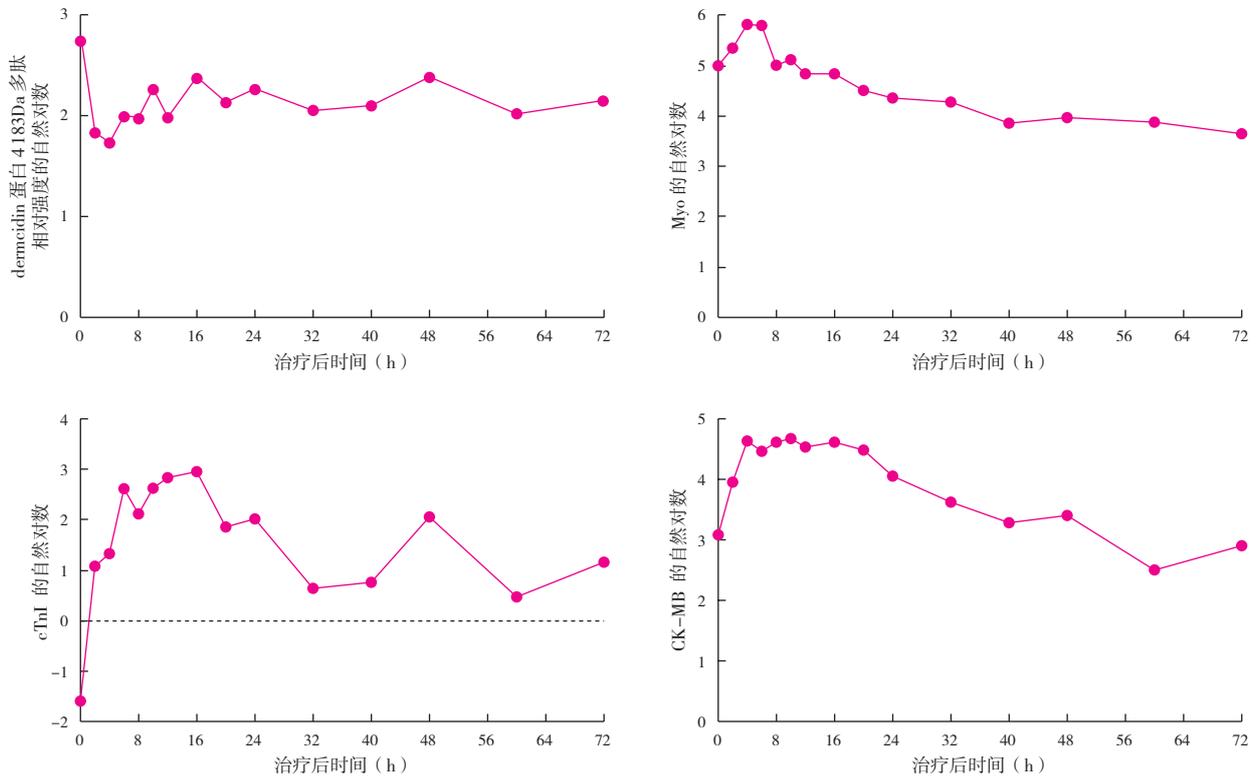


图 1 118 例 ACS 患者治疗前后 dermcidin 蛋白 4183Da 多肽及心肌损伤标志物 Myo、cTnI、CK-MB 变化趋势比较

### 3 讨论

dermcidin 蛋白最早是由 Schittek 等于 2001 年从人体皮肤汗腺中分离而发现的,中文全称为“皮离蛋白”,该蛋白具有抗微生物作用,被定义为一种新的小分子抗微生物肽,是人类汗腺在皮肤作为免疫系统先天防御的一部分,该蛋白分子质量为 11000Da,全长 110 个氨基酸残基<sup>[1]</sup>。后续研究发现了 dermcidin 蛋白更多的生理功能,包括氧化应激条件下提高神经细胞及肿瘤细胞的存活率,与肿瘤的发生和转移相关,以及在人体天然免疫系统、神经系统疾病、妊娠相关疾病的病理生理过程中发挥作用等<sup>[9-10]</sup>。2011 年 Ghosh 等<sup>[2]</sup>首先报道了 dermcidin 蛋白异构体-2 作为一种新的血小板聚集诱导剂在动物研究中诱导血小板聚集并导致冠脉内血栓形成引起 AMI。该课题组的后续研究表明,dermcidin 蛋白异构体-2 是一种新发现的具有氧化应激作用的蛋白,又称氧化应激蛋白,它具有抑制一氧化氮(NO)和胰岛素合成,升高血压、血糖,促进血小板聚集,诱发血栓形成等功能<sup>[2-3, 11-14]</sup>,由此初步揭示了 dermcidin 蛋白与缺血性心脏病的关系。

本课题组在前期研究中从早期 ACS 患者血清中筛选出了差异非常显著的相对分子质量为 4183 的蛋白肽段<sup>[8]</sup>,该蛋白肽段经分离、纯化、测

定氨基酸序列,并导入蛋白质库进行比对,结果与 dermcidin 蛋白 C 末端的 34 个氨基酸的片段序列完全一致<sup>[15]</sup>,因此暂时称其为 dermcidin 蛋白片段 4183Da 多肽。本课题组的研究显示,ACS 组与健康对照组比较存在显著差异(22.05 ± 16.97 比 15.52 ± 14.09, P=0.001),说明其在 ACS 的发病中有一定的作用。阿司匹林是非选择性环氧酶抑制剂,通过使环氧酶失活而抑制血小板激活剂血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)的合成,从而抑制血小板聚集。氯吡格雷并不影响环氧酶活性,其抗血小板作用主要是通过拮抗血小板二磷酸腺苷(ADP)受体而抑制 ADP 介导的血小板聚集,并对已经聚集的血小板有去聚集作用<sup>[16]</sup>。研究报道,dermcidin 蛋白是一种强力的血小板环氧酶催化剂,阿司匹林可以通过降低血浆 dermcidin 蛋白水平降低血压,并使环氧酶失活<sup>[2-3, 13-14]</sup>。另一项针对男性特发性高血压的研究显示,给特发性高血压的患者服用阿司匹林 150 mg/70 kg,在 3 h 内可使收缩压和舒张压降低至正常水平,该作用归功于这些患者服用阿司匹林后血浆 dermcidin 蛋白水平降至正常<sup>[13]</sup>。基于上述的研究结果,本研究连续观察了 ACS 患者给予阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg 嚼服后不同时间点血清 dermcidin 蛋白片段 4183Da 多肽水平的变化,可

以看出,给药治疗后 2 h 和 4 h 血清 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽的水平明显下降,此后略有回升,与文献报道的阿司匹林可以降低血清 dermcidin 蛋白浓度的结果一致<sup>[2, 13-14]</sup>,但氯吡格雷不影响环氧化酶活性,是否也能降低血清 dermcidin 蛋白的水平未见文献报道。有文献报道动物研究中分别向冠脉注射 ADP 或 dermcidin 蛋白均不引起冠脉血栓,但同时注射二者则可引起冠脉血栓导致心梗发生<sup>[2]</sup>,从一个侧面说明 dermcidin 蛋白有增强 ADP 诱发血小板聚集的功能。抗血小板治疗是 ACS 治疗的重要一环,抗血小板治疗的效果与预后相关<sup>[17-19]</sup>。本研究通过连续测定 ACS 患者血清 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽水平提示我们,早期抗栓干预治疗效果十分明显,对病情稳定或缓解起到了良好的作用。此外,阿司匹林首次大剂量口服对 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽的抑制作用维持时间较短,抗栓治疗方案是否需要调整值得探讨。

综上所述,本研究结果从一个侧面反映出早期阿司匹林等抗栓治疗的干预效果,为评价或规范 ACS 早期治疗提供临床参考。同时,检测血清中 dermcidin 蛋白片段 4 183Da 多肽水平的变化有可能作为评估病情、判断预后的指标之一。

#### 参考文献

- [1] Schitteck B, Hipfel R, Sauer B, et al. Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(12): 1133-1137.
- [2] Ghosh R, Karmohapatra SK, Bhattacharyya M, et al. The appearance of dermcidin isoform 2, a novel platelet aggregating agent in the circulation in acute myocardial infarction that inhibits insulin synthesis and the restoration by acetyl salicylic acid of its effects [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31(1): 13-21.
- [3] Bank S, Jana P, Maiti S, et al. Dermcidin isoform-2 induced nullification of the effect of acetyl salicylic acid in platelet aggregation in acute myocardial infarction [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5804.
- [4] 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*, 2010, 38(8): 675-690.
- [5] 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. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 353-367.
- [6] Corbelli JC, Janicke DM, Cziraky MJ, et al. Acute coronary syndrome emergency treatment strategies: Improved treatment and reduced mortality in patients with acute coronary syndrome using guideline-based critical care pathways [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(1): 61-68.
- [7] 沈洪. 急诊救治流程导读系列(2): 急性冠脉综合征救治流程导读 [J]. *中华危重病急救医学*, 2008, 20(4): 255-256.
- [8] 夏鹤,张军,刘利峰,等. 急性冠脉综合征早期差异蛋白及其特异性和敏感性的研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(1): 57-61.
- [9] 李冲,罗玉萍,李思光. 人源性多肽 Dermcidin 的特性与功能 [J]. *细胞生物学杂志*, 2008, 30(2): 177-181.
- [10] Stewart GD, Lowrie AG, Riddick AC, et al. Dermcidin expression confers a survival advantage in prostate cancer cells subjected to oxidative stress or hypoxia [J]. *Prostate*, 2007, 67(12): 1308-1317.
- [11] Bank S, Ghosh R, Jana P, et al. The diagnosis of high altitude illness by the determination of plasma dermcidin isoform 2 levels by enzyme linked immunosorbent assay [J]. *Clin Lab*, 2014, 60(7): 1187-1191.
- [12] Ghosh R, Bank S, Bhattacharya R, et al. Neutralization by insulin of the hypertensive effect of dermcidin isoform 2: an environmentally induced diabetogenic and hypertensive protein [J]. *Cardiol Res Pract*, 2014, 2014: 412815.
- [13] Ghosh R, Bank S, Maji UK, et al. The Effect of Acetyl Salicylic Acid Induced Nitric Oxide Synthesis in the Normalization of Hypertension through the Stimulation of Renal Corticosterone Synthesis and by the Inhibition of Dermcidin Isoform 2, A Hypertensive Protein Production [J]. *Int J Biomed Sci*, 2014, 10(3): 158-166.
- [14] Ghosh R, Maji UK, Bhattacharya R, et al. The role of dermcidin isoform 2: a two-faceted atherosclerotic risk factor for coronary artery disease and the effect of acetyl salicylic Acid on it [J]. *Thrombosis*, 2012, 2012: 987932.
- [15] Feng K, Xia H, Zhang J, et al. Screening and identification of novel biomarkers for early diagnosis of acute coronary. International Academy of Cardiology 18th World Congress on Heart Disease Annual Scientific Sessions 2013, Vancouver B.C., Canada, 2013. Basel: S. Karger AG Medical and Scientific Publishers, 2013.
- [16] 蔡琳,邓晓奇,燕纯伯. 抗血小板治疗的最新进展 [J]. *心血管病学进展*, 2009, 30(1): 102-105.
- [17] 张玉霄,卢才义,周圣华,等. 国产替罗非班对老年急性冠脉综合征介入治疗患者近远期预后的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23(12): 727-730.
- [18] 赵玉娟,吴胜群,姜铁民,等. 冠状动脉支架术患者血浆血小板激活因子含量的变化 [J]. *中华危重病急救医学*, 2005, 17(3): 186.
- [19] 胡亚民,胡亚力,姚丽,等. 负荷量氯吡格雷对冠状动脉介入患者血小板活化的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17(4): 237-238.

(收稿日期: 2015-06-18)

(本文编辑: 李银平)

#### • 读者 • 作者 • 编者 •

#### 本刊对关键词的有关要求

关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 2~5 个关键词。中英文关键词应一致。

关键词尽量从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取,中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,建议排在最后。

医脉通中英文 MeSH 检索网址: <http://mesh.medlive.cn/>