

# 正五聚蛋白3在急性冠状动脉综合征合并抑郁症诊断及治疗中的意义<sup>△</sup>

陈松海\*,刘秋琼#,林秋晓,李广华,黄 革(广东省人民医院/广东省医学科学院药剂科,广州 510080)

中图分类号 R446.6;R543 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)24-3421-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.24.24

**摘要** 目的:探讨正五聚蛋白3(PTX-3)在急性冠状动脉综合征(ACS)合并抑郁症诊断及治疗中的意义。方法:选取2015年12月—2018年3月我院收治的ACS、抑郁症、ACS合并抑郁症住院患者分别作为ACS组(84例)、抑郁症组(85例)、ACS合并抑郁症组[化学药治疗组(40例)和中成药治疗组(40例)];选取同期于我院进行体检的健康受试者作为对照组(90例)。ACS组患者给予阿司匹林肠溶片(50~150 mg/次, qd)+通心络胶囊(2~4粒/次, tid),抑郁症组患者给予盐酸舍曲林片(50 mg/次, qd)+逍遥丸(9 g/次, bid),ACS合并抑郁症组患者分别给予化学药(阿司匹林肠溶片+盐酸舍曲林片,用法用量同前)和中成药(通心络胶囊+逍遥丸,用法用量同前),均连续治疗4周。回顾性分析各组受试者治疗前后血浆PTX-3含量及PTX-3 mRNA表达水平,并比较其疗效和不良反应发生情况。结果:治疗前,ACS组、抑郁症组、ACS合并抑郁症组患者血浆PTX-3含量及mRNA相对表达量均显著高于对照组,且ACS合并抑郁症组显著高于ACS组、抑郁症组( $P<0.01$ )。治疗后,ACS组、抑郁症组、ACS合并抑郁症化学药治疗组和中成药治疗组上述指标均较治疗前显著下降,且ACS合并抑郁症化学药治疗组上述指标治疗前后的差值均显著高于其他组( $P<0.01$ )。ACS组、ACS合并抑郁症化学药治疗组和中成药治疗组患者心血管症状的总有效率分别为80.9%、77.5%、72.5%,抑郁症组、ACS合并抑郁症化学药治疗组和中成药治疗组患者抑郁症状的总有效率分别为84.7%、82.5%、77.5%,组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。除3例患者出现轻微胃肠道不适外,其余患者均未见明显不良反应发生。结论:ACS、抑郁症、ACS合并抑郁症患者体内PTX-3的表达均较健康受试者更高;药物治疗均可显著降低上述患者体内PTX-3的表达水平,且化学药的作用可能在短期内更明显。PTX-3可作为ACS合并抑郁症诊断及治疗的生物标志物。

**关键词** 正五聚蛋白3;急性冠状动脉综合征;抑郁症;mRNA;表达;诊断;治疗;生物标志物

性的验证:基于双变量模型的Meta分析[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(20):2058-2061.

[10] 曲丹,陈愉,谷秀,等.老年患者万古霉素血药浓度监测与疗效评价[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(2):127-129.

[11] 万古霉素临床应用中国专家共识:2011版[J]. 中国新药与临床杂志,2011,30(8):561-573.

[12] WALTERS MS, EGGERS P, ALBRECHT V, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Delaware, 2015 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015. DOI:10.15585/mmwr.mm6437a6.

[13] SEACH J, LYE DC, NG TM, et al. Vancomycin monotherapy vs. combination therapy for the treatment of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. *Virulence*, 2013, 4(8):734-739.

[14] WHITTICASE L, HOLDER G, CAWSEY M, et al. An audit of vancomycin plasma concentrations when vancomycin is administered by continuous intravenous infusion in neonates[J]. *Arch Dis Child*, 2016. DOI: 10.1136/archdis-child-2016-311535.56.

[15] 曲连悦,李紫璇,初阳,等.万古霉素相关肾毒性危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(14):1216-1219.

[16] 吴汀溪,续畅,沈素.万古霉素血药浓度对老年患者肾功能的影响[J]. 中国医药导报,2017,14(6):160-163.

[17] AVENT ML, VASKA VL, ROGERS BA, et al. Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach [J]. *Intern Med J*, 2013, 43(2):110-119.

[18] SCHILLING A, NEUNER E, REHM SJ. Vancomycin: a 50-something-year-old antibiotic we still don't understand [J]. *Cleve Clin J Med*, 2011, 78(7):465-471.

[19] 付晶,施阳,邢晓明,等.32例老年患者万古霉素血药浓度监测与不良反应的临床分析[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(2):185-188.

[20] 朱曼,王东晓,郭代红,等.老年住院患者万古霉素用药情况分析[J]. 药物不良反应杂志,2014,16(4):193-197.

[21] MEANEY CJ, HYNICKA LM, TSOUKLERIS MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes and risk factors[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7):653-661.

[22] 张海燕,朱春香,罗万慰,等.万古霉素相关急性肾损伤的危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(6):503-507.

△基金项目:广东省科学技术厅省级科技计划项目(No.2013B022000082)

\*主管药师,硕士。研究方向:天然药物。E-mail:2644511592@qq.com

#通信作者:主任中药师。研究方向:医院药学。电话:020-83827812。E-mail:w444@163.com

(收稿日期:2018-03-13 修回日期:2018-10-18)  
(编辑:张元媛)

# Significance of Pentraxins 3 in Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome Combined with Depression

CHEN Songhai, LIU Qiuqiong, LIN Qiuxiao, LI Guanghua, HUANG Ge (Dept. of Pharmacy, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Science, Guangzhou 510080, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the significance of pentraxins 3 (PTX-3) in diagnosis and treatment of acute coronary syndromes (ACS) combined with depression. **METHODS:** The inpatients with ACS, depression or ACS combined with depression were selected from our hospital during Dec. 2015-Mar. 2018, and then divided into ACS group (84 cases), depression group (85 cases), ACS combined with depression group [by chemical drug treatment (40 cases) and by Chinese patent medicine treatment (40 cases)]. Healthy volunteers at the same period in our hospital were regarded as control group (90 cases). ACS groups was given Aspirin enteric-coated tablets (50-150 mg every time, qd)+Tongxinluo capsules (2-4 capsules every time, tid). Depression group was given Sertraline hydrochloride tablets (50 mg every time, qd)+Xiaoyao pills (9 g every time, bid). ACS combined with depression group was given chemical drugs (Aspirin enteric-coated tablets+Sertraline hydrochloride tablets, same usage and dosage as above) and Chinese patent medicine (Tongxinluo capsules+Xiaoyao pills, same usage and dosage as above), for consecutive 4 weeks. The contents of PTX-3 and its mRNA expression in plasma were analyzed retrospectively before and after treatment. Therapeutic efficacies and the occurrence of ADR were compared in each group. **RESULTS:** Before treatment, the plasma contents of PTX-3 and its mRNA expression in ACS group, depression group, ACS combined with depression group were significantly higher than control group, and ACS combined with depression group was significantly higher than ACS group and depression group ( $P<0.01$ ). After treatment, above indexes of ACS group, depression group, ACS combined with depression by chemical drug treatment group and by Chinese patent medicine treatment group were all decreased significantly, compared with before treatment; and the difference of above indexes before and after treatment of ACS combined with depression by chemical drug treatment group were significantly higher than other groups ( $P<0.01$ ). Total response rates of cardiovascular symptoms were 80.9%, 77.5%, 72.5% in ACS group, ACS combined with depression by chemical drug treatment group and by Chinese patent medicine treatment group; total response rates of depression symptoms were 84.7%, 82.5%, 77.5% in depression group, ACS combined with depression by chemical drug treatment group and by Chinese patent medicine treatment group, without statistical significance ( $P>0.05$ ). Except for 3 patients with mild gastrointestinal discomfort, no obvious ADR was observed in other patients. **CONCLUSIONS:** The expression of PTX-3 in patients with ACS, depression, ACS combined with depression are higher than healthy volunteers. Drug treatment can significantly decrease the expression of PTX-3 in above patients; moreover, chemical drug may has more advantages in short period. PTX-3 can be regarded as a diagnosis and treatment biomarker of ACS combined with depression patients.

**KEYWORDS** Pentraxins 3; Acute coronary syndrome; Depression; mRNA; Expression; Diagnosis; Treatment; Biomarker

急性冠状动脉综合征(ACS)是一种病死率较高的常见心血管急症,其发病及预后除与生物因素有关外,还与患者的个体情绪有关<sup>[1]</sup>。相关研究表明,抑郁症是ACS的独立危险因素,严重影响ACS患者的预后<sup>[2]</sup>。ACS常伴随着炎症因子[如白细胞介素6(IL-6)、IL-1、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白(CRP)等]的急速释放<sup>[3-4]</sup>,导致血脑屏障受到破坏<sup>[5]</sup>,使得上述炎症因子进入大脑,引发神经炎症,最终导致抑郁症状的出现<sup>[6-7]</sup>。研究指出,抑郁症患者同时也存在炎症因子水平升高的情况<sup>[8-9]</sup>。由此可见,炎症因子在ACS与抑郁症的发病过程中具有重要的连接作用。因此,深入探讨ACS合并抑郁症患者体内相关炎症因子含量的变化,可能成为其临床治疗的突破口。

正五聚蛋白3(PTX-3)作为急性期炎症反应蛋白,能够直接反映血管病变的炎症状态<sup>[10]</sup>。近年来,PTX-3被认为是ACS的生物标志物,其含量可反映ACS的炎症严重程度<sup>[11]</sup>。本课题组前期研究发现,PTX-3在慢性温和和不可预知应激(CUMS)抑郁症模型大鼠血浆中的表达水平显著升高,可将其作为抑郁程度的评价指标<sup>[12]</sup>;

亦有临床研究证实,抑郁症患者外周血中PTX-3 mRNA的表达水平异常升高<sup>[13]</sup>。因此,本课题组推测PTX-3可作为ACS合并抑郁症诊断及治疗中的考察指标。鉴于目前未见探讨PTX-3与ACS合并抑郁症相关性的报道,本研究在现有文献基础上,采用回顾性研究方法,探讨ACS或抑郁症、ACS合并抑郁症患者体内PTX-3的表达差异,旨在进一步明确PTX-3能否成为ACS合并抑郁症诊断的早期生物标志物;同时,考察经不同药物治疗后上述患者体内PTX-3表达水平的变化情况,以期临床考察指标的选择和治疗方法的完善提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

HH-6型数显恒温水浴锅(江苏省金坛市医疗仪器厂);Megafuge 2.0R型低温高速离心机(德国Hermle公司);THM51119300型全波长酶标分析仪、TCA4848型梯度聚合酶链反应(PCR)仪、Nano Drop 2000型超微量紫外分光光度计(美国Thermo Fisher Scientific公司);CFX96型荧光定量PCR仪(美国Bio-Rad公司)。

### 1.2 药品与试剂

盐酸舍曲林片(辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H10980141,批号:W09036,规格:50 mg);逍遥丸[广州白云山敬修堂药业股份有限公司,批准文号:国药准字Z44020869,批号:150602,规格:丸剂(水丸)];阿司匹林肠溶片(德国Bayer Vital GmbH公司,注册证号:H20130339,批号:20150821,规格:100 mg);通心络胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,批准文号:国药准字Z19980015,批号:A1508019,规格:每粒装0.26 g)。

人外周血单核细胞分离试剂盒(含试剂A、试剂D、清洗液等试剂,北京索莱宝科技有限公司,批号:90151103);PTX-3酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,批号:P18012809);RNA提取试剂(批号:AKA5601)、反转录试剂盒(批号:AK4901)、反转录聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒(含SYBR荧光染料、去RNA酶灭菌水等试剂,批号:AHX1018N)均购自宝生物工程(大连)有限公司;焦碳酸二乙酯(DEPC)(美国Sigma-Aldrich公司,批号:WX-BB3108);磷酸盐缓冲液(PBS)(美国HyClone公司,pH=7.4,批号:AC11223329);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH,实验室自制);氯仿、乙醇、异丙醇等均为分析纯,水为超纯水。

## 2 资料与方法

### 2.1 研究对象

2.1.1 ACS组 选取我院2015年12月—2018年3月收治的ACS住院患者作为ACS组。纳入标准:符合《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》<sup>[14]</sup>中ACS的诊断标准,包括不稳定型心绞痛(UAP)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、ST段抬高型心肌梗死(STEMI)。排除标准:严重心力衰竭、急性脑卒中者、肺部感染、慢性阻塞性肺疾病者;重症肝炎、肝肾功能衰竭者;甲状腺功能亢进者;心肌炎、肥厚性心肌病者;结缔组织病患者;血液病患者;其他感染及坏死性疾病患者;恶性肿瘤患者;妊娠期或哺乳期妇女。该组共纳入ACS患者84例。

2.1.2 抑郁组 选取我院同期收治的抑郁症住院患者作为抑郁组。纳入标准:符合《中国精神疾病分类与诊断标准第3版(精神障碍分类)》<sup>[15]</sup>中抑郁症的诊断标准,汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分 $\geq 20$ 分<sup>[16]</sup>。排除标准:妊娠期或哺乳期妇女;具有器质性精神障碍或者由精神活性物质所致的精神障碍者;严重心、肝、肾等实质性脏器损害者;神经系统变性疾病患者;语言听力功能障碍者。该组共纳入抑郁症患者85例。

2.1.3 ACS合并抑郁组 选取我院同期收治的ACS合并抑郁症住院患者作为ACS合并抑郁组,纳入与排除标准同“2.1.1”“2.1.2”项。该组共纳入ACS合并抑郁患者80例,根据患者治疗方法的不同又分为化学药治疗组(40例)和中成药治疗组(40例)。

2.1.4 对照组 选取同期于我院进行体检的健康受试

者作为对照组。纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②无肿瘤标志物和铁蛋白增高等肺癌相关高危因素<sup>[17]</sup>;③常规体检及肝肾功能无异常。排除标准:①依从性差,不愿意加入本研究者;②研究者认为不适宜的其他情况。该组共纳入受试者90例。

本研究经我院医学伦理委员会审核批准,所有受试者均知情同意并签署知情同意书。各组受试者的年龄、性别比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 治疗方法

2.2.1 ACS组 ACS组患者接受阿司匹林肠溶片(50~150 mg/次,qd)+通心络胶囊(2~4粒/次,tid)连续治疗4周。

2.2.2 抑郁组 抑郁组患者接受盐酸舍曲林片(50 mg/次,qd)+逍遥丸(9 g/次,bid)连续治疗4周。

2.2.3 ACS合并抑郁组 化学药治疗组患者接受阿司匹林肠溶片+盐酸舍曲林片治疗,中成药治疗组患者接受通心络胶囊+逍遥丸治疗,用法用量同“2.2.1”“2.2.2”项。

### 2.3 PTX-3含量的测定

所有受试者分别于治疗前后晨起空腹抽取静脉血3 mL,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中。取一半静脉血以2 500 r/min离心10 min,收集上层血浆,采用ELISA法以全波长酶标分析仪于450 nm波长处测定吸光度并计算其中PTX-3的含量,严格按照试剂盒说明书操作。另一半血样用于测定PTX-3 mRNA的表达水平。

### 2.4 PTX-3 mRNA表达水平的测定

2.4.1 外周血单核细胞分离 严格按人外周血单核细胞分离试剂盒说明书操作。取15 mL离心管,依次加入总体积与血浆样品等同的试剂A、试剂D(体积比为3:2),随后加入血浆样品适量,以2 700 r/min离心30 min。吸取细胞层至另一15 mL离心管中,加入清洗液10 mL,混匀,以1 900 r/min离心10 min,弃去上清液,沉淀以清洗液5 mL重悬,以2 700 r/min离心10 min后,用清洗液清洗3次,每次5 mL,弃去上清液,即得外周血单核细胞样品。然后加入RNA提取试剂0.5 mL,于-80℃冻存,备用。

2.4.2 总RNA的提取 将“2.4.1”项下所得单核细胞样品于室温下放置,混匀,于室温下静置10 min,加入氯仿100  $\mu$ L,混匀,于4℃下以10 000 r/min离心10 min。吸取上层水相至另一1.5 mL离心管中,加入3倍体积的异丙醇(4℃预冷)混匀,于4℃静置20 min,以15 000 r/min离心15 min以沉淀RNA。吸弃上清液,沉淀用75%乙醇200  $\mu$ L清洗1次,以15 000 r/min离心5 min,吸弃上清液,加入灭菌水(含0.1% DEPC)20  $\mu$ L以溶解RNA,于-80℃冻存,备用。

2.4.3 PTX-3 mRNA表达水平的测定 采用RT-PCR法

以荧光定量PCR仪测定所有受试者单核细胞中PTX-3 mRNA的表达水平。采用反转录试剂盒以梯度PCR仪将RNA逆转录为互补DNA(cDNA)。根据Genbank数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>)中的基因表达序列,采用Primer Premier 5.0引物设计软件设计引物(序列见表1)。PCR反应体系(总体积为25 μL):含2×SYBR荧光染料12.5 μL,上、下游引物(10 μmol/L)各1 μL,cDNA 2 μL,去RNA酶灭菌水8.5 μL。PCR反应条件:95℃预变性30 s;95℃变性10 s,60℃退火30 s,共40个循环。采用熔解曲线评估PCR反应结果(熔解曲线峰形单一则表明特异性良好)。以GAPDH为内参,以对照组受试者血浆为对照样本,按 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目标mRNA的相对表达量, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{待测样本}} - \Delta Ct_{\text{对照样本}}$ (其中, $\Delta Ct = Ct_{\text{目标基因}} - Ct_{\text{内参基因}}$ ;Ct值表示每个反应管内荧光信号达到设定阈值时所经历的循环数)。

表1 引物序列

Tab 1 Primer sequence

基因	引物序列
PTX-3	上游:5'-GGGACAAGCTCTTCATCATCATGC-3'
	下游:5'-GTCGTCCGTGGCTTGCA-3'
GAPDH	上游:5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3'
	下游:5'-GGCTGTTGCATACCTTCTCATGG-3'

## 2.5 疗效及安全性评价

2.5.1 疗效评价 通过12导联心电图、动态心电图等观察ACS患者治疗前后ST-T段改变以及心绞痛、室性心律失常、室性心动过速、心室颤动、心力衰竭、心肌梗死、心源性猝死等的发生情况,并按以下标准判定心血管症状疗效——显效:患者上述症状明显改善;有效:症状有所改善;无效:症状无明显改善或恶化;总有效=显效+有效<sup>[14]</sup>。采用HAMD量表评价抑郁症患者治疗前后的抑郁症状,计算其HAMD评分减分率(%)=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分×100%,并按以下标准判定抑郁症状疗效——显效:精神症状基本消失,HAMD评分减分率≥50%;有效:精神症状减轻并有缓解,HAMD评分减分率≥25%;无效:精神症状无明显改善或加重,HAMD评分减分率<25%;总有效=显效+有效<sup>[15-16]</sup>。

2.5.2 安全性评价 记录所有患者治疗前后肝功能、肾功能、血常规、尿常规等实验室指标,并观察其不良反应发生情况。

## 2.6 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),两组间比较采用配对t检验;计数资料以例数或率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 各组受试者治疗前血浆PTX-3含量及mRNA表达水平比较

治疗前,ACS组、抑郁组、ACS合并抑郁组患者血浆PTX-3含量及mRNA相对表达量均显著高于对照组,且ACS合并抑郁组显著高于ACS组、抑郁组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),详见表2。

表2 各组受试者治疗前血浆PTX-3含量及mRNA相对表达量比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of plasma contents of PTX-3 and its mRNA expression in each group before treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PTX-3,ng/mL	PTX-3 mRNA
对照组	90	1.53 ± 0.29	1.06 ± 0.42
ACS组	84	3.41 ± 0.57*	2.26 ± 0.73*
抑郁组	85	4.04 ± 0.64*	2.47 ± 0.59*
ACS合并抑郁组	80	7.65 ± 0.63** <sup>Δ</sup>	4.95 ± 0.55** <sup>Δ</sup>

注:与对照组比较,\* $P < 0.01$ ;与ACS组比较,<sup>#</sup> $P < 0.01$ ;与抑郁组比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.01$

Note: vs. control group, \* $P < 0.01$ ; vs. ACS group, <sup>#</sup> $P < 0.01$ ; vs. depression group, <sup>Δ</sup> $P < 0.01$

### 3.2 各组患者治疗前后血浆PTX-3含量及mRNA表达水平比较

治疗后,ACS组、抑郁组、ACS合并抑郁组化学药治疗组和中成药治疗组患者血浆PTX-3含量及mRNA相对表达量均较治疗前显著下降,且ACS合并抑郁组化学药治疗组患者上述指标治疗前后的差值显著高于其他各组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );而其他各组上述指标治疗前后的差值比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表3、表4。

表3 各组患者治疗前后血浆PTX-3含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of plasma contents of PTX-3 in each group before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PTX-3,ng/mL		
		治疗前	治疗后	差值
ACS组	84	3.41 ± 0.57	2.34 ± 0.53*	1.07 ± 0.34 <sup>#</sup>
抑郁组	85	4.04 ± 0.64	2.69 ± 0.74*	1.35 ± 0.41 <sup>#</sup>
ACS合并抑郁组化学药治疗组	40	7.64 ± 0.71	4.48 ± 0.67*	3.16 ± 0.58
ACS合并抑郁组中成药治疗组	40	7.66 ± 0.53	6.02 ± 0.58*	1.64 ± 0.29 <sup>#</sup>

注:与治疗前比较,\* $P < 0.01$ ;与ACS合并抑郁组化学药治疗组比较,<sup>#</sup> $P < 0.01$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.01$ ; vs. ACS combined with depression by chemical drug treatment group, <sup>#</sup> $P < 0.01$

### 3.3 各组患者疗效与安全性比较

ACS组、ACS合并抑郁组化学药治疗组和中成药治疗组患者经相应药物治疗后,心血管症状均有不同程度的改善,其总有效率分别为80.9%、77.5%、72.5%,组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表5。

抑郁组、ACS合并抑郁组化学药治疗组和中成药治疗组患者经相应药物治疗后,抑郁症状均有不同程度的改善,其总有效率分别为84.7%、82.5%、77.5%,组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表6。

表4 各组患者治疗前后血浆PTX-3 mRNA相对表达量比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Comparison of relative expression of PTX-3 mRNA in plasma in each group before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PTX-3 mRNA		
		治疗前	治疗后	差值
ACS组	84	2.26±0.73	1.25±0.43*	1.01±0.26 <sup>#</sup>
抑郁症组	85	2.47±0.59	1.42±0.38*	1.05±0.38 <sup>#</sup>
ACS合并抑郁症化学药治疗组	40	4.92±0.49	2.76±0.50*	2.16±0.62
ACS合并抑郁症中成药治疗组	40	4.96±0.66	3.18±0.43*	1.78±0.55 <sup>#</sup>

注:与治疗前比较,\* $P<0.01$ ;与ACS合并抑郁症化学药治疗组比较,<sup>#</sup> $P<0.01$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.01$ ; vs. ACS combined with depression by chemical drug treatment group, <sup>#</sup> $P<0.01$

表5 各组患者心血管症状疗效比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of therapeutic efficacies of cardiovascular symptoms in each group[case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
ACS组	84	28(33.3)	40(47.6)	16(19.1)	68(80.9)
ACS合并抑郁症化学药治疗组	40	14(35.0)	17(42.5)	9(22.5)	31(77.5)
ACS合并抑郁症中成药治疗组	40	11(27.5)	18(45.0)	11(27.5)	29(72.5)

表6 各组患者抑郁症状疗效比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of the therapeutic efficacies of depression symptoms in each group[case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
抑郁症组	85	33(38.8)	39(45.9)	13(15.3)	72(84.7)
ACS合并抑郁症化学药治疗组	40	13(32.5)	20(50.0)	7(17.5)	33(82.5)
ACS合并抑郁症中成药治疗组	40	12(30.0)	19(47.5)	9(22.5)	31(77.5)

ACS合并抑郁症中成药治疗组中有3例患者服用通心络胶囊后出现轻微胃肠道不适,经停药后症状好转;除此之外,其余患者均未见明显不良反应发生。

## 4 讨论

### 4.1 PTX-3为ACS合并抑郁症的关键因子

ACS是以冠状动脉粥样硬化斑块破溃、继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的临床综合征,包括UAP、NSTEMI、STEMI等类型,其不稳定斑块破裂和随之发生的血小板聚集及血栓形成是导致患者发病的主要机制<sup>[18]</sup>。近年来有研究指出,冠状动脉炎症在动脉粥样硬化斑块不稳定方面起着重要作用<sup>[19]</sup>。ACS不仅可给患者造成严重的身体痛苦,而且还可造成重大的精神刺激,以焦虑和抑郁最为常见<sup>[20]</sup>。而这些情绪障碍均可促发或加重心绞痛、心肌梗死、心律失常、心力衰竭等症状,甚至可导致患者死亡<sup>[21]</sup>。

PTX-3可直接反映血管的炎症状态,是ACS的诊断指标之一<sup>[11,22]</sup>。目前关于PTX-3与抑郁症相关性的报道较少,特别是ACS合并抑郁症方面尚未见相关报道。本研究结果表明,与对照组受试者比较,ACS组、抑郁症组、ACS合并抑郁症组患者治疗前血浆PTX-3含量及mRNA相对表达量均显著升高,差异均有统计学意义。

这提示PTX-3可能参与上述疾病的发生与发展。此外,本研究结果还显示,ACS合并抑郁症组患者上述指标水平均显著高于ACS组、抑郁症组。笔者分析其原因可能为:ACS为一种炎症疾病,机体炎症反应可诱发动脉粥样硬化,并且炎症因子也可通过损伤血管内皮细胞而增加血栓形成的风险,导致与抑郁相关的神经细胞受到损伤<sup>[23]</sup>,与此同时,随着血管炎症反应的加剧,PTX-3含量及mRNA相对表达量相应升高。

### 4.2 药物治疗对PTX-3表达的影响

抗血小板药物能够有效降低患者心血管事件的发生率。阿司匹林对血小板聚集有抑制作用,可阻止血栓形成;通心络胶囊是纯中药制剂,具有益气活血、通络止痛的功效;两者均具有良好的抗血小板作用,可用于ACS的临床治疗<sup>[24-25]</sup>,两者联用可有助于抑制患者动脉粥样硬化、减少炎症反应、减轻血管内皮细胞损伤<sup>[26-27]</sup>。盐酸舍曲林是一种新型抗抑郁药,可用于治疗抑郁症和焦虑障碍,具有疗效显著、安全性好、耐受性强等优点<sup>[28]</sup>;逍遥丸为中医经典方剂,含柴胡、当归、白芍、炒白术、茯苓、炙甘草、薄荷等药材,具有疏肝解郁的功效,是临床用于肝郁病症治疗的首选中成药<sup>[29]</sup>;两者联用能够快速、有效地改善患者的抑郁症状<sup>[30]</sup>。

本研究结果显示,经过4周治疗后,各方案对患者心血管及抑郁症状均具有一定的治疗效果,且安全性均较高。阿司匹林肠溶片、通心络胶囊能显著降低ACS患者血浆PTX-3含量,盐酸舍曲林片、逍遥丸能显著降低抑郁症患者血浆PTX-3含量。笔者推测上述药物对ACS、抑郁症的治疗作用可能与下调患者体内PTX-3表达有关,但具体机制有待进一步证实。此外,与ACS合并抑郁症中成药(逍遥丸+通心络胶囊)治疗组比较,ACS合并抑郁症化学药(盐酸舍曲林片+阿司匹林肠溶片)治疗组患者体内PTX-3含量及mRNA相对表达量均有更显著的改善(以上述指标治疗前后的差值进行衡量)。笔者认为这可能与本研究周期较短而化学药起效较中成药更快<sup>[31]</sup>有关。

综上所述,ACS、抑郁症、ACS合并抑郁症患者体内PTX-3的表达均较健康受试者更高;药物治疗均可显著降低上述患者体内PTX-3的表达水平,且化学药的作用在短期内更明显。因此,PTX-3可作为ACS合并抑郁症诊断及治疗的生物标志物。但由于本研究收集的临床资料不够全面,同时缺乏临床治疗指标与PTX-3表达之间的相关性分析,故本研究结论仍有待进一步确证。

## 参考文献

- [1] BUSCH AM, FANI SJ, ARRIGHI JA, et al. Valued life activities, smoking cessation, and mood in post-acute coronary syndrome patients[J]. *Int J Behav Med*, 2015, 22(5): 563-568.

- [ 2 ] MISTELI GS, STUTE P. Depression as a risk factor for acute coronary syndrome: a review[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 291(6):1213-1220.
- [ 3 ] FRANGOGIANNIS NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(5):255-265.
- [ 4 ] DE SERVI S, MARIANI G, PIATTI L, et al. Time course changes of cystatin C and inflammatory and biochemical markers in non-ST-elevation acute coronary syndromes[J]. *J Cardiovasc Med: Hagerstown*, 2014, 15(1):42-47.
- [ 5 ] LIU H, LUITEN PG, EISEL UL, et al. Depression after myocardial infarction: TNF- $\alpha$ -induced alterations of the blood-brain barrier and its putative therapeutic implications[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(4):561-572.
- [ 6 ] WILKOWSKA A, PIKUŁA M, RYNKIEWICZ A, et al. Increased plasma pro-inflammatory cytokine concentrations after myocardial infarction and the presence of depression during next 6-months[J]. *Psychiatr Pol*, 2015, 49(3):455-564.
- [ 7 ] STEPTOE A, POOLE L, RONALDSON A, et al. Depression 1 year after CABG is predicted by acute inflammatory responses[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(16):1710-1711.
- [ 8 ] KIM SW, KANG HJ, BAE KY, et al. Interactions between pro-inflammatory cytokines and statins on depression in patients with acute coronary syndrome[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80(Pt C):250-254.
- [ 9 ] WIUM-ANDERSEN JK, WIUM-ANDERSEN MK, JORGENSEN MB, et al. Anti-inflammatory treatment and risk of depression in 91 842 patients with acute coronary syndrome and 91 860 individuals without acute coronary syndrome in Denmark[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 246:1-6.
- [ 10 ] TAZAKI R, FANIGAWA J, FUJISAKA T, et al. Plasma pentraxin3 level is associated with plaque vulnerability assessed by optical coherence tomography in patients with coronary artery disease[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(1):18-24.
- [ 11 ] KUNES P, MANDAK J, HOLUBCOVA Z, et al. The long pentraxin PTX3: a candidate anti-inflammatory mediator in cardiac surgery[J]. *Perfusion*, 2013, 28(5):377-389.
- [ 12 ] 刘秋琼, 林秋晓, 谭淑敏, 等. 慢性温和不可预知应激模型大鼠血浆中正五聚蛋白3的质量浓度变化及舍曲林的干预作用研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(41):3858-3860.
- [ 13 ] SHELTON RC, LIANG S, LIANG P, et al. Differential expression of pentraxin 3 in fibroblasts from patients with major depression[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2004, 29(1):126-132.
- [ 14 ] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(4):397-404.
- [ 15 ] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第3版: 精神障碍分类[J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34(3):184-188.
- [ 16 ] 邓旭瑶, 卓恺明, 王静华. 帕罗西汀联合阿普唑仑治疗对老年脑卒中合并焦虑抑郁患者抑郁自评量表、汉密尔顿抑郁量表评分的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(15):3694-3695.
- [ 17 ] 李艳萍, 殷俊. 血清肿瘤标志物与肺癌高危因素的临床分析[J/CD]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2017, 10(3):321-324.
- [ 18 ] 费玲, 张军, 牛和平, 等. PTX3与ACS患者冠脉斑块稳定性及预后的研究[J]. *中国医药导刊*, 2015, 17(11):1087-1088, 1090.
- [ 19 ] LÜSCHER TF. Outcomes of acute coronary syndromes: clinical presentation, gender, inflammation, and cell therapy[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(3):125-129.
- [ 20 ] FIGUEIREDO J, SILVA NASE, PEREIRA BB, et al. Major depression and acute coronary syndrome-related factors[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2017, 108(3):217-227.
- [ 21 ] 杨静娜, 赵燕. 冠心病合并抑郁障碍的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(1):28-33.
- [ 22 ] 席鹏, 蒋金法. 急性冠状动脉综合征患者血浆五聚素3与脂蛋白相关磷脂酶A2水平及临床意义[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2016, 10(8):1096-1098.
- [ 23 ] 黄志芬, 周祖勇, 周庆春, 等. 不同危险分层急性冠脉综合征患者抑郁症患病率及其程度的研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(23):2691-2692.
- [ 24 ] 戴思丹, 欧柏青. 不同抗血小板治疗方案对老年ACS患者血小板聚集率的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2014, 11(1):31-33, 41.
- [ 25 ] 蒋旭红, 张清, 卢辉和. 通心络胶囊对急性冠状动脉综合征患者血清超敏C反应蛋白及短期预后的影响[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(32):191-192.
- [ 26 ] 曾新艳. 通心络胶囊治疗冠心病心绞痛临床效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(35):28-29.
- [ 27 ] 江保卫, 肖菲菲. 辛伐他汀联合阿司匹林和通心络对动脉粥样硬化的疗效观察[J]. *吉林医学*, 2015, 36(16):3479-3481.
- [ 28 ] 宋会颖. 盐酸舍曲林治疗冠心病介入术后抑郁症疗效观察[J]. *中西医结合心血管病杂志*, 2015, 3(14):84-85.
- [ 29 ] 谢健燕. 逍遥丸治疗冠心病合并抑郁症58例的临床观察[J]. *现代医院*, 2011, 11(4):44-45.
- [ 30 ] 张俊. 逍遥丸联合舍曲林治疗抑郁症临床疗效观察[J]. *中国医药科学*, 2015, 5(5):75-76, 79.
- [ 31 ] 肖志刚. 化学药与中成药的联合应用[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(18):247-248.

(收稿日期:2018-05-29 修回日期:2018-10-24)

(编辑:张元媛)