

Periostin, một chỉ điểm mới trong tiên lượng chức năng tim sau nhồi máu cơ tim cấp

Nguyễn Trung Tín*, Đoàn Chí Thắng**, Huỳnh Văn Minh**

Bệnh viện Triều An-Loan Trâm, Kiên Giang*

Bệnh Viện Trung ương Huế**

Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế***

TÓM TẮT

Nhồi máu cơ tim cấp (NMCTC) là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nhiều quốc gia và tình trạng suy tim sau nhồi máu cơ tim (NMCT) là gánh nặng y tế cho gia đình lẫn xã hội. Do đó, việc tiên lượng sau NMCT là rất cần thiết vì nó ảnh hưởng đến việc lựa chọn điều trị cũng như theo dõi sau đó và các dấu ấn sinh học đóng vai trò rất quan trọng trong dự hậu. Phần tổng quan này sẽ giới thiệu về periostin – 1 dấu ấn sinh học tương đối mới liên quan đến quá trình xơ hóa cơ tim, giúp tiên lượng dự hậu sau NMCTC. Nồng độ periostin tăng vọt sau NMCT, tác động đến quá trình tái cấu trúc tim sau đó gây xơ hóa cơ tim mạn tính. Trong giai đoạn sớm của NMCTC, periostin làm giảm nguy cơ tử vong do biến chứng thủng vách liên thất hay vỡ thành thất trái. Tuy nhiên, về lâu dài thì nó lại gây suy tim do làm tăng xơ hóa tim. Một số nghiên cứu quy mô còn khiêm tốn cho thấy periostin giúp tiên lượng diễn tiến bệnh sau NMCTC. Do vậy, cần có thêm nhiều nghiên cứu về hiệu quả của periostin trong dự đoán chức năng tim sau NMCT trước khi có thể áp dụng rộng rãi trên lâm sàng.

Từ khóa: NMCT: nhồi máu cơ tim, NMCTC: nhồi máu cơ tim cấp.

ĐẶT VẤN ĐỀ

NMCT là bệnh lý nguy hiểm và thường hay gặp. Tại Mỹ, cứ trung bình 40 giây lại có 1 người bị NMCT [1]. Trong năm 2016 có đến 651.000 ca được ghi nhận tại Hoa Kỳ [15]. Tại Thụy Điển,

trong năm 2018 có 24.000 trường hợp NMCTC, bình quân là 322 ca trên 100.000 dân [10]. NMCTC là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các bệnh lý do thiếu máu cơ tim cục bộ. Số người tử vong do NMCT còn cao. Tại Mỹ, năm 2013 có đến 116.793 người tử vong vì NMCT [6], bên cạnh đó thì tình trạng suy tim sau NMCT là gánh nặng cho bệnh nhân, gia đình và xã hội.

Việc đánh giá nguy cơ, tiên lượng diễn tiến bệnh là điều quan trọng giúp cho bác sĩ sớm nhận diện được những bệnh nhân nặng và từ đó điều trị tích cực nhằm hạn chế di chứng sau NMCTC. Ngoài một số yếu tố được dùng để tiên lượng cho NMCTC (chủ yếu dựa vào tiền sử và khám lâm sàng) như tiền căn hút thuốc lá, đái tháo đường, tuổi, huyết áp tâm thu lúc nhập viện, độ Killip, tần số tim lúc nhập viện, thang điểm TIMI,... các nhà lâm sàng luôn mong muốn và nghiên cứu tìm những xét nghiệm nào đơn giản, dễ thực hiện mà có độ nhạy lẫn độ chính xác cao để áp dụng rộng rãi.

Trong xu thế chung đó, periostin gần đây đã bắt đầu được nghiên cứu, tuy quy mô còn khá khiêm tốn và số lượng nghiên cứu chưa nhiều tại một số quốc gia nhưng cho thấy có kết quả tương đối khả quan, hứa hẹn là một yếu tố hiệu quả và cần thiết trong việc góp phần tiên lượng chính xác diễn tiến bệnh.

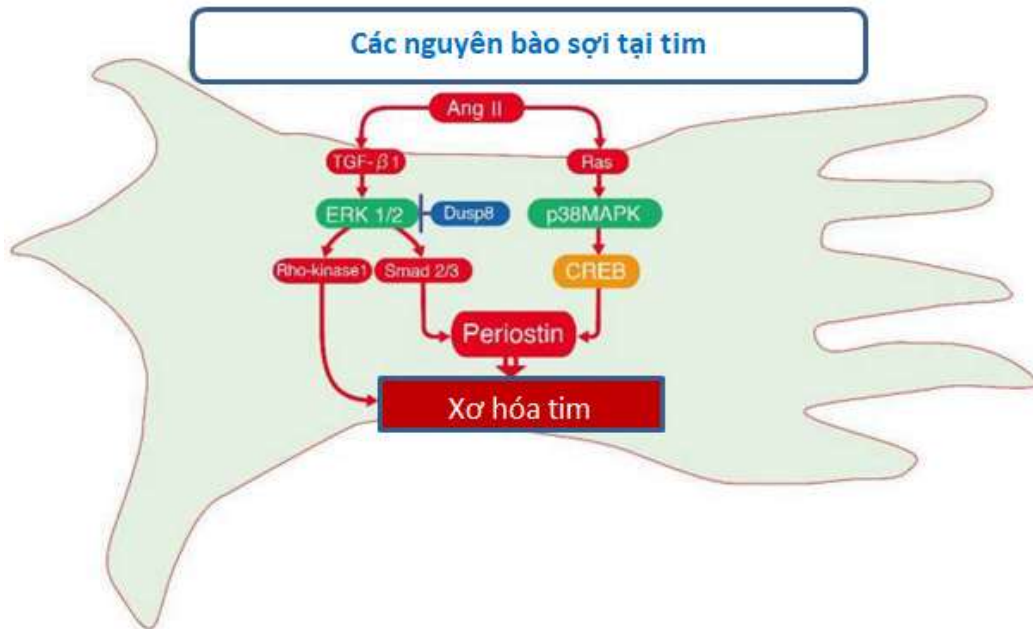
CẤU TRÚC VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA PERIOSTIN

Periostin được Takeshita và cộng sự phát hiện đầu tiên trên chuột năm 1993 [13], tên được đặt theo 1 từ tiếng Pháp chỉ vị trí phát hiện ra nó

lần đầu là ở màng xương (perioste). Tuy nhiên, về sau người ta thấy nó còn xuất hiện ở nhiều cơ quan khác như thận, phổi và van tim động vật có vú trưởng thành. Periostin thuộc loại protein nhỏ, có trọng lượng phân tử là 90 kDa do nguyên bào sợi tiết ra. Periostin được sản xuất bởi các nguyên bào xương, nguyên bào sợi. Ở động vật có vú trưởng thành thì van tim cũng là nơi có thể bài tiết ra. Periostin có thể làm tăng phì đại cơ tim, xơ hóa cơ tim và rối loạn chức năng của tim.

Người ta đã chứng minh rằng Angiotensin II (Ang II) sản xuất periostin. Sự bài tiết periostin rất

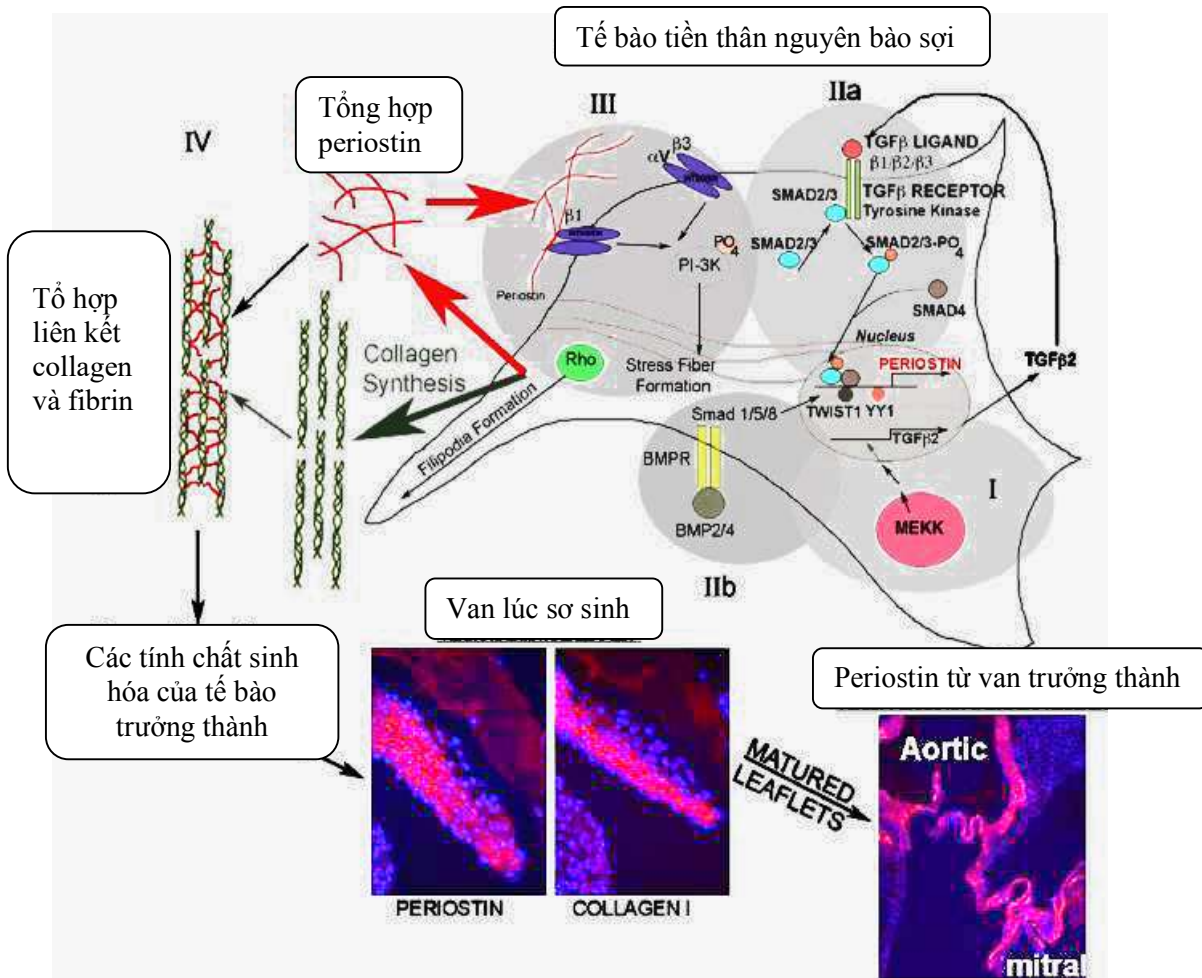
có ý nghĩa trong quá trình tái cấu trúc ở tim chuột và ở tim người bị suy tim. Nếu periostin được sản xuất quá mức trong tim chuột sẽ dẫn đến rối loạn chức năng tim, làm tăng xơ hóa đáng kể. Quá trình Angiotensin II gây xơ hóa cơ tim thông qua periostin được tóm tắt như sau: Ang II hoạt hóa TGF- β 1 và Ras, do đó lần lượt gây phosphoryl hóa ERK1/2 và p38MAPK. ERK1/2 kích thích Smad2/3 (bị ức chế bởi Dusp8 và p38 MAPK) làm hoạt hóa protein liên kết với AMP vòng (CREB) rồi sau đó periostin được tạo ra trong những nguyên bào sợi tại tim gây xơ hóa tim (Hình 1).



Hình 1. Ang-II gây ra xơ hóa tim qua trung gian periostin [5]

Hiện có ít người tập trung tìm hiểu vào những thay đổi xảy ra khi có suy tim. Ban đầu, sự phì đại thất trái được xem là có lợi do sẽ giảm nguy cơ thủng vách liên thất hay vỡ thành thất trái, nhưng sau đó bệnh sẽ trở nên kém đáp ứng với điều trị rồi cuối cùng là suy tim. Trong tình trạng quá tải áp lực, nồng độ periostin tăng cao và có liên quan đến nhiều bệnh lý tim mạch. Có sự tăng lắng đọng collagen và xơ hóa trong cơ tim và các mô xung

quanh mạch máu, điều này được cho là làm giảm sự hoạt động đồng bộ của thất và dẫn đến rối loạn chức năng tâm trương, có thể làm giảm khả năng co bóp của tim. Ngoài ra, sự gia tăng của periostin và collagen cũng được cho là làm giảm cung cấp oxy và các chất dinh dưỡng đến cơ tim. Sau 4 tuần quá tải áp lực, kích thước buồng tim tăng và phân suất tống máu thất trái giảm, cả 2 đều góp phần gây suy tim.



Hình 2. Điều hòa periostin trong các tế bào tiền thân nguyên bào sợi [8]

Có nhiều chất của vùng ngoại bào chi phối quá trình này, trong đó nổi bật là periostin vì có tác dụng làm phì đại thất và suy tim. Nghiên cứu trên chuột đã loại bỏ periostin chứng minh rằng nếu chuột sống sót sau nhồi máu cơ tim thì sự vắng mặt của periostin có liên quan đến sự cải thiện chức năng cơ tim về sau, cho thấy periostin có thể làm giảm sự phục hồi sau thiếu máu cục bộ cơ tim một cách đáng kể.

Những protein vùng gian bào điều hòa hoạt động và hành vi của các tế bào thường trú, bao gồm các nguyên bào sợi cơ tim. Periostin đóng vai trò quan trọng trong tiến trình phát triển tự nhiên của van tim. Ở tim người trưởng thành, thông thường không thấy sự xuất hiện của periostin cho đến khi có tổn thương.

Norris và cộng sự đã mô tả mạng lưới điều hòa periostin trong các tế bào tiền thân nguyên bào sợi [8] cho thấy periostin được tiết ra cũng điều chỉnh quá trình tạo sợi collagen thông qua việc thúc đẩy liên kết collagen (IV). Với những chức năng này, periostin điều chỉnh sự biệt hóa, trưởng thành và tính chất cơ học của các mô liên kết, bao gồm da, cân cơ và van tim (Hình 2).

VAI TRÒ CỦA PERIOSTIN TRONG NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

Trong điều kiện tim bình thường, periostin được bài tiết ở nồng độ rất thấp (36,1-89,8 ng/mL) [14]. Tuy nhiên, khi NMCT, các nguyên bào sợi được hoạt hóa để trở nên quá mẫn với các nguyên bào sợi cơ tim và các tế bào này đáp ứng với sự tăng

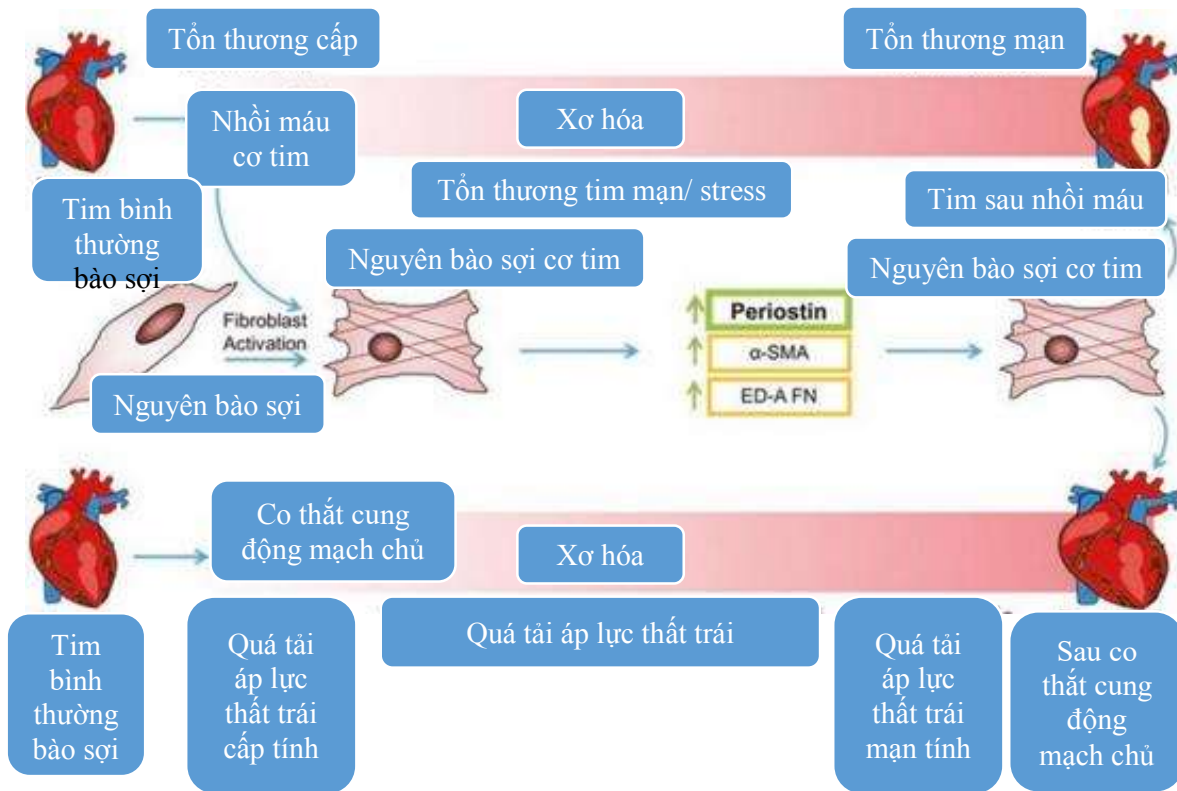
tổng hợp và giải phóng periostin. Dixon và cộng sự cho rằng chính bản thân periostin cũng là chất kích thích các nguyên bào sợi của cơ tim ở tim bị tổn hại do nhồi máu [3].

Khi xuất hiện tổn thương tim cấp, các nguyên bào sợi thường trú được kích hoạt vào các nguyên bào sợi cơ tim. Trong suốt giai đoạn muộn của quá trình hồi phục tổn thương sau NMCT hoặc trong quá tải áp lực mạn tính như trong cơ thất cung động mạch chủ của quá tải áp lực thất trái, sự tổng hợp và phóng thích periostin vào gian bào gia tăng từ từ. Các nguyên bào sợi cơ tim làm tăng nồng độ các chất đánh dấu như là periostin, α -SMA, ED-AFN và chịu trách nhiệm tái phân phối các chất gian bào cơ tim ở quá trình xơ hóa tim mạn tính.

Sau NMCT, việc tái tạo thất do thiếu máu cục bộ và thiếu oxy kéo dài dẫn đến sự phát triển

của suy tim. Sự tương tác giữa các tế bào cơ và các nguyên bào sợi ở gian bào đã được chứng minh là có vai trò quan trọng nhất trong tất cả các giai đoạn tái tạo tim và suy tim sau đó.

Sự kích hoạt các nguyên bào sợi cơ tim gây tiết ra các protein gian bào khác nhau, trong đó có periostin. Những protein này đã tiến hành các tín hiệu phân tử, động học tế bào và cuối cùng làm thay đổi cấu trúc của chất gian bào, hình thành 1 vết sẹo xơ hóa có độ bền đáng kể để thay thế các vùng tế bào cơ tim bị mất (xơ hóa thay thế). Điều này cần thiết để ngăn ngừa sự vỡ tim sau NMCT, trong khi việc tái tạo tim quá mức như là sự phì đại cơ tim ở vùng ranh giới nhồi máu sẽ ảnh hưởng bất lợi đến cấu trúc, chức năng tim. Ở vùng xa của tim bị nhồi máu, phản ứng xơ hóa kẽ cũng xảy ra sau đó (Hình 3).



Hình 3. Mối liên hệ giữa periostin và 2 tổn thương phổ biến là phì đại và xơ hóa tim sau nhồi máu cơ tim [3].

Sự tái tạo tim được tìm hiểu sau khi được xem là sẽ xảy ra khi tổn thương tim do NMCT. Gần đây, người ta đã chứng minh được rằng gian bào sản xuất ra các tế bào trong tim của cá ngựa vằn đóng vai trò quan trọng trong sự tái tạo tim [12]. Việc tái tạo tim ở động vật có vú cũng cho thấy sự đóng góp to lớn của chất gian bào cơ tim. Tương tự, chuột sơ sinh có thể có sự tái tạo tim sau phẫu thuật cắt bỏ đỉnh thất trái 1 ngày [9].

Notari và cộng sự nhận thấy rằng khả năng tái tạo cơ tim ở chuột sau khi sinh quá 1 ngày sẽ giảm đi nhanh chóng. Do vậy, sau 48 giờ thì việc cắt bỏ cơ tim sẽ dẫn đến xơ hóa hơn là tái tạo tim [9]. So sánh những quả tim 1 và 2 ngày tuổi của những con vật trong thử nghiệm, người ta khám phá ra rằng các thành phần protein của tế bào và gian bào đều khác nhau, tương phản với những protein thường thấy trong những tế bào cơ. Những thay đổi trong môi trường gian bào là yếu tố quyết định đến việc tái tạo tim. Hiệu quả của hiện tượng này giảm dần theo thời gian sau sinh.

Việc sử dụng periostin có thể tăng cường tái cấu trúc tim sau NMCT. Trong khi đó tổn thương tim kích thích các nguyên bào sợi cơ tim sản xuất periostin nội sinh và thúc đẩy quá trình chữa lành bằng cách kích hoạt tổ hợp $\alpha v\beta 1$, $\alpha v\beta 3$ hoặc $\alpha v\beta 5$ trên tế bào cơ tim và tế bào nội mô mạch máu. Periostin tái tổ hợp được phóng thích dài hạn từ biểu mô, gây kích thích các con đường tương tự để tái tạo tế bào cơ tim và tăng sinh mạch, nhờ đó tối thiểu hóa việc tái cấu trúc.

MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ PERIOSTIN

Tại Việt Nam cho đến nay, chưa có một nghiên cứu nào đánh giá vai trò của periostin trong việc tiên lượng chức năng tim sau NMCTC.

Năm 2019, Imoto và cộng sự công bố nghiên cứu trên chuột đã chứng minh rằng periostin gây tăng sản xuất nitric oxit (NO) trong nguyên bào sợi thất phải và điều này có thể gây rối loạn chức năng tâm thu thông qua việc ức chế hoạt động kênh Calci của tế bào cơ tim trong suy thất phải

do tăng áp động mạch phổi gây ra [4]. Phát hiện này cho thấy periostin là mục tiêu theo dõi điều trị đối với những trường hợp suy thất phải do tăng áp động mạch phổi.

Năm 2018, Sanada và cộng sự đã thử nghiệm trên chuột NMCTC bằng cách tiêm kháng thể trung hòa periostin mỗi tuần 1 lần trong suốt quá trình thí nghiệm [11]. Kết quả cho thấy, nồng độ periostin có tương quan đáng kể với mức độ nặng của NMCTC.

Năm 2014, Lin Ling và cộng sự sau khi nghiên cứu trên 50 người bệnh nhồi máu cơ tim ST chênh lên cho thấy nồng độ periostin huyết thanh có mối tương quan nghịch với phân suất tống máu thất trái và đường kính nhĩ trái, đồng thời có mối tương quan thuận với phân độ Killip. Theo dõi trong 6 tháng cho thấy những bệnh nhân có nồng độ periostin trong máu càng cao thì tiên lượng bệnh càng xấu hơn [7].

Năm 2012, Cheng và cộng sự nghiên cứu trên 123 bệnh nhân, chia làm 3 nhóm: nhóm 1 là 45 người bị NMCTC, nhóm 2 là 45 bệnh nhân có bệnh mạch vành mạn và nhóm 3 là 33 người khỏe mạnh làm nhóm chứng, tiến hành trong 3 tháng. Kết quả cho thấy NMCTC liên quan đến sự giảm periostin máu và nồng độ periostin được dùng để tiên lượng chức năng tim sau khi nhồi máu cơ tim 3 tháng [2].

Ý NGHĨA VÀ ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

Sự phát triển của lĩnh vực sinh học khi nghiên cứu về periostin trong thời gian gần đây đã mang lại những khám phá mới làm gia tăng sự hiểu biết về cách thức protein ngoại bào này hoạt động trong bệnh tim. Periostin hiện diện trong giai đoạn đầu của quá trình tạo phổi nhưng không phát hiện ở tim trưởng thành bình thường. Tuy nhiên, sau chấn thương tim như nhồi máu cơ tim, suy tim hoặc quá tải áp lực, nồng độ periostin gia tăng rất nhiều. Có mối quan hệ chặt chẽ giữa periostin với quá tải áp lực gây ra chứng phì đại thất trái, có liên quan mật thiết với suy tim giai đoạn cuối.

Nghiên cứu trên dân số Trung Quốc cho thấy có sự kết hợp giữa periostin với suy tim, nồng độ periostin huyết thanh tương quan với mức độ nặng của suy tim. Cụ thể, ở bệnh nhân NMCTC, nồng độ periostin có tương quan nghịch với chức năng tim sau nhồi máu cơ tim 3 tháng [2]. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng periostin đóng vai trò là yếu tố quan trọng trong quá trình tái cấu trúc trong các điều kiện bất lợi của tim như tổn thương và quá tải áp suất.

Năm 2019, Dixon, Landry và Rattan đã đúc kết rằng hoạt hóa nguyên bào sợi cơ tim là bước chìa khóa trong sinh bệnh học suy tim và periostin rất có khả năng góp phần vào việc gia tăng sức bền của những tế bào này trong suy tim, đặc biệt là làm tăng độ bền của các nguyên bào này trong quá trình liền sẹo sau nhồi máu [3]. Đây là chất chỉ điểm sinh học của quá trình xơ hóa cơ tim.

Tóm lại, trong giai đoạn sớm của NMCTC, periostin làm giảm nguy cơ tử vong do biến chứng thủng vách liên thất hay vỡ thành thất trái. Tuy nhiên, về lâu dài thì nó lại gây suy tim do làm tăng xơ hóa tim.

KẾT LUẬN

Vấn đề tiên lượng sau NMCTC là rất cần thiết vì đóng vai trò quan trọng trong việc quyết định lựa chọn cách thức xử trí, theo dõi và dự hậu. Hiện nay trên thế giới đã sử dụng một số yếu tố nhằm tiên đoán về chức năng tim sau NMCTC như thang điểm TIMI, PAMI, GRACE... Periostin là một chỉ điểm sinh học khá mới mẻ nên cần những nghiên cứu về hiệu quả của nồng độ periostin trong việc dự đoán chức năng tim sau NMCTC nhằm tăng mức độ kiểm chứng hiệu quả tiên lượng để được phổ biến rộng rãi hơn.

ABSTRACT

Periostin, a new biomarker for cardiac function after acute myocardial infarction

MI is the leading cause of death in many countries, and heart failure after MI is a medical burden for families and society. Therefore, the prognosis after MI is essential because it affects the choice of treatment, as well as subsequent follow-up and biomarkers play a very important role in the outcome. This review will introduce periostin - a relatively new biomarker implicated in myocardial fibrosis, which helps in prognosis after MI. Periostin levels spike after MI, impact on cardiac remodeling and then cause chronic myocardial fibrosis. In the early stages of MI, periostin reduces the risk of death from perforation of the interventricular septum or rupture of the left ventricular wall. However, in the long term, it causes heart failure by increasing heart fibrosis. Some small-scale studies have shown that periostin helps to predict disease progression after MI. Therefore, more studies are needed on the efficacy of periostin in predicting cardiac function after MI before it can be widely applied in clinical practice.

Keywords: MI: myocardial infarction, AMI: acute myocardial infarction.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A et al (2019).** “Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update: A Report from the American Heart Association”. *Circulation*, 139(10), e56-e528.
- 2. Cheng CW, Wang CH, Lee JF et al (2012).** “Levels of blood periostin decrease after acute myocardial infarction and are negatively associated with ventricular function after 3 months”, vol. 7 (4), e008407. *J Investig Med*, 60(2), pp.502-508.

3. **Dixon IMC, Landry NM, Rattan SG (2019)**. “Periostin Reexpression in Heart Disease Contributes to Cardiac Interstitial Remodeling by Supporting the Cardiac Myofibroblast Phenotype”, *Adv Exp Med Biol*, 41, pp.1132-1135.
4. **Imoto K, Okada M, Yamawaki H (2019)**. “Periostin Mediates Right Ventricular Failure through Induction of Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in Right Ventricular Fibroblasts from Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertensive Rats”, *Int J Mol Sci*, 20(1), pii: E62.
5. **Koga I, Tsurumaki H, Aoki-Saito H et al (2019)**. “Roles of Cyclic AMP Response Element Binding Activation in the ERK1/2 and p38 MAPK Signalling Pathway in Central Nervous System, Cardiovascular System, Osteoclast Differentiation and Mucin and Cytokine Production”, *Int. J. Mol. Sci*, 20(6), pii: E1346.
6. **Kolodgie FD, Burke AP, Farb A et al (2001)**. “The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes”. *Curr Opin Cardiol*, 16(5), pp.285-292.
7. **Ling L, Cheng Y, Ding L et al (2014)**. “Association of Serum Periostin with Cardiac Function and Short-Term Prognosis in Acute Myocardial Infarction Patients”. *Plos One*, 9(2), e88755.
8. **Norris RA, Moreno-Rodriguez R, Hoffman S et al (2009)**. “The many facets of the matricellular protein periostin during cardiac development, remodeling, and pathophysiology”, *J Cell Commun Signal*, 3, pp.275-286.
9. **Notari M, Ventura-Rubio A, Bedford-Guaus SJ et al (2018)**. “The local microenvironment limits the regenerative potential of the mouse neonatal heart”, *Sci Adv*, 4(5): eaao5553.
10. **Official Statistics of Sweden (2019)**. “Statistics on Myocardial Infarctions 2018”, *Health and Medical Care*. pp.1-5.
11. **Sanada, Fumihiko, Taniyama et al (2018)**. “A6251 Periostin splicing variant regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction”, *Journal of Hypertension*, 36, pe45.
12. **Sánchez-Iranzo H, Galardi-Castilla M, Sanz-Morejón A et al (2018)**. “Transient fibrosis resolves via fibroblast inactivation in the regenerating zebrafish heart”, *Proc Natl Acad Sci USA*, 115(16), pp.4188-4193.
13. **Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K et al (1993)**. “Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I”. *Biochem J*, 294, pp.271-278.
14. **Tan E, Varughese R, Semprini R et al (2018)**. “Serum periostin levels in adults of Chinese descent: an observational study”, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14 (1), doi: 10.1186/s13223-018-0312-3.
15. **Virani SS, Alonso A, Arapacio HJ et al (2021)**. “Heart Diseases and Stroke Statistics – 2021 Update”, *Circulation*, 143(8), e254-e743.