doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.03.014

❖论著❖

血清 sST2、CysC 联合检测对心肌梗死 PCI 介入治疗患者风险分级的应用价值

宋辉[1],郑时康[2],施巍[3],王丙聚[4]
(安康市中心医院,安康职业技术学院附属医院,1.心电图室;2.心血管内科,陕西 安康 725000;3.商洛市中心医院心电科,陕西 商洛 726000;4.延安大学咸阳医院神经内科,陕西 咸阳 712000)

【摘要】**目的**:研究血清可溶性基质溶素-2(sST2)联合胱抑素 C(CysC)在急性心肌梗死(AMI)经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者风险分级中的应用价值。**方法**:将 123 例行 PCI 治疗的 AMI 患者纳为研究对象,随访 1 年。统计患者不良心脑血管事件(MACCE)发生情况,将发生 MACCE 事件者纳为预后不良组,未发生 MACCE 事件者纳为预后良好组,比较两组临床特征及实验室指标。行 COX 多因素分析,统计影响 AMI 患者 PCI 治疗后不良预后的危险因素。**结果**:随访 1 年,AMI 患者 MACCE 事件发生率为 21.95%;COX 单因素分析提示,预后不良组与预后良好组的年龄、Killip 心功能分级、血管病变支数、最终 TIMI 血流分级、血清 sST2 及 CysC 水平均存在显著性差异($P<0.05$);COX 多因素分析提示,年龄≥60 岁、最终 TIMI 血流分级 0~2 级、sST2>78.16ng/mL 及 CysC>1 218.12 ng/mL 将增大 AMI 患者 PCI 治疗后 MACCE 事件发生风险;AMI 患者 PCI 治疗 1 年后 MACCE 事件累积发曲线显示:入院时血清 sST2>78.16 ng/mL 者 MACCE 累积发生率为 91.16%,显著高于≤78.16ng/mL 者的 78.16%($P<0.05$);血清 CysC 浓度>1 218.12 ng/mL 者的 MACCE 累积发生率为 90.13%,显著高于≤1 218.12 ng/mL 者的 70.26%;sST2≤78.16 ng/mL 联合 CysC≤1218.12 ng/mL MACCE 累积发生率低于其余组合($P<0.05$)。**结论**:AMI 患者入院时血清 sST2 联合 CysC 水平能预测其行 PCI 治疗 1 年后 MACCE 事件发生风险。

【关键词】血清 sST2;CysC;心肌梗死;PCI 治疗;风险分级
【中图分类号】R542.22 【文献标志码】A

Value of combined detection of serum sST2 and Cys C in risk stratification of acute myocardial infarction patients undergoing PCI

SONG Hui[1], ZHENG Shi-kang[2], SHI Wei[3], WANG Bing-ju[4]
(1. *ECG Room*; 2. *Department of Vascular Medicine, Ankang Central Hospital, Affiliated Hospital of Ankang Vocational and Technical College, Ankang* 725000; 3. *Department of Electrocardiology, Shangluo Central Hospital, Shangluo* 726000, *Shaanxi*; 4. *Department of Internal Neurology, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang* 712000, *Shaanxi*, *China*)

【**Abstract**】**Objective**: To investigate application value of combined detection of serum soluble stromalysin-2 (sST2) and cystatin C (CysC) in risk stratification of acute myocardial infarction (AMI) patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods**: 123 AMI patients undergoing PCI were enrolled, and divided into two groups according to the presence and absence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) during the postoperative 1-year follow-up, namely, poor prognosis group and good prognosis group. The clinical characteristics and laboratory indicators of two groups were compared, and COX multivariate analysis was performed to statistically analyze the risk factors affecting the poor prognosis of AMI patients after PCI. **Results**: During the 1 year follow – up period, the incidence of MACCE in AMI patients was 21.95%. COX univariate analysis showed that age, Killip cardiac function classification, number of vascular lesions, final TIMI blood flow classification, serum sST2 and CysC levels had significant differences between poor prognosis group and good prognosis group ($P<0.05$). COX multivariate analysis suggested that age≥60, final TIMI blood flow grade of 0~2, sST2>78.16ng/mL and CysC>1218.12ng/mL would increase the risk of MACCE after PCI in AMI patients; The cumulative curve of MACCE in AMI patients after 1 year of PCI showed that the cumulative incidence of MACCE was significantly higher in patients with serum sST2>78.16ng/mL at admission than in patients with serum sST2≤78.16ng/mL (91.16% vs. 78.16%, $P<0.05$). The cumulative incidence of MACCE in patients with serum CysC>1218.12ng/mL was significantly higher than that in patients with CysC≤1218.12ng/mL (90.13% vs. 70.26%). Patients with sST2≤78.16ng/mL and CysC≤1218.12ng/mL had the lowest incidence rate of MACCE ($P<0.05$). **Conclusion**: The combined detection of serum sST2 and CysC levels of AMI

基金项目:陕西省教育厅科学研究基金项目(16JK1867)
作者简介:宋辉(1970-)女,副主任技师。E-mail:997917359@qq.com
通讯作者:郑时康。E-mail:zhengshikang@163.com

patients at the admission time can predict the risk of MACCE events at 1 year after PCI.

【Key words】 Serum sST2; CysC; Myocardial infarction; PCI; Risk stratification

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是临床常见危重病,经皮冠状动脉经皮治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)能有效改善梗死相关动脉灌注情况,提高患者预后情况。临床数据[1]显示,经PCI治疗后,仍有相当比例患者出现心脑血管不良事件(major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE),预后极差。积极探究影响AMI患者PCI治疗后MACCE相关因素,并筛选合适生化指标以预测患者预后状况,具有极强的临床应用价值。血清可溶性基质溶素-2(sST2)能有效预测心力衰竭[2],血清胱抑素C(CysC)被证实参与动脉粥样硬化[3],为研究两物质在预测PCI治疗后AMI患者预后中的价值,本院开展如下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将安康市中心医院2016年6月至2018年6月收治的123例行PCI治疗的AMI患者纳为研究对象。其中,男性69例,女性54例;年龄37~89岁,平均(59.41±16.54)岁。(1)纳入标准:(1)患者年龄≥18岁;(2)首次出现AMI;符合中华医学会心血管分会制定的AMI相关诊断标准[4];(3)符合经皮冠状动脉介入治疗适应症,并由资历相当的主治医生实施PCI治疗;(4)术后接受为期1年的随访,临床资料及随访资料完整。排除标准:(1)排除既往接受冠状动脉血运重建者;(2)哮喘、慢性阻塞性肺气肿等变态反应性疾病者;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)合并恶性肿瘤者;重要气管功能不全者。根据PCI术后1年随访过程中,患者是否出现不良心脑血管事件(MACCE)(包括梗死后心绞痛、心血管死亡、心力衰竭、再梗死等)将其分为预后良好组与预后不良组。

1.2 方法

1.2.1 COX单因素分析指标 比较两组患者临床特征,包括:性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史、高血脂史、Killip心功能分级、血管病变支数、基线TIMI血流分级、最终TIMI血流分级、梗死相关动脉;入院时实验室指标,包括:甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清sST2、血清CsyC。

1.2.2 量表评估及血生化物质检测方法 (1)Killip心功能分级[5]分为1~4级,1级为无心衰征象,2级为轻中度心衰征象,3级为重度心力衰竭,4级为心源性休克。(2)心肌梗死溶栓试验(TIMI)[6]血流分级共4级,0级为无血流灌注,闭塞血管远端无血流,1级为部分造影剂通过,冠状动脉狭窄远端不能完全充盈;2级为远端可完全充盈,但显影慢,造影剂消除慢;3级为远端可迅速完全充盈并消除。(3)入院时采集被研究者肘部静脉血5 mL,血生化指标借助法国梅里埃公司VIDAS-30全自动生化仪检测。(4)血清sST2采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒购于美国R&D公司。(5)血清CysC采用乳胶免疫比浊法检测,试剂盒由浙江夸克生物技术有限公司提供。

1.3 观察指标

(1)统计随访1年内MACCE发生率;(2)COX单因素分析影响行PCI治疗AMI者预后不良的相关因素;(3)COX多因素分析影响行PCI治疗AMI者预后不良的危险因素;(4)分析不同血清sST2及CysC浓度下,AMI患者MAEEC事件累积发生率。

1.4 统计学分析

数据处理使用SPSS 22.0软件,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用t检验,计数资料用[n(%)]表示,两组间比较采用χ^2检验,应用COX比例风险回归模型做与预后相关的多因素分析,采用Kaplan-Meier法计算PCI治疗1年后AMI患者MACCE事件累积发生率,Log-rank检验分析其差异性。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

随访1年发现,123例行PCI治疗AMI患者中,有27例出现MACCE事件(21.95%),其中11例出现再梗死,9例心力衰竭,5例梗死后心绞痛,2例心血管死亡。

2.2 影响PCI治疗后MACCE发生的COX单因素分析

COX单因素分析提示,两组患者年龄、Killip心功能分级、血管病变支数、最终TIMI血流分级、血清sST2及CysC水平均存在显著差异($P<0.05$);两组患者性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史、高血脂史、基线TIMI血流分级、梗死相关动脉、TG、TC、HDL-C、LDL-C水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 影响PCI治疗后MACCE发生的COX多因素分析

COX 多因素分析提示:年龄≥60 岁、最终 TIMI 血流分级 0 ~ 2 级、sST2 > 78.16 ng/mL 及 CysC > 1 218.12 ng/mL 是影响 AMI 患者 PCI 治疗后 1 年内发生 MACCE 的独立危险因素。其中,血清 sST2、CysC 临界值由受试者工作曲线(ROC)获得。

表 1　影响 PCI 治疗后 MACCE 发生的 COX 单因素分析($\bar{x} \pm s$)

指标	预后不良组(n=27)	预后良好组(n=96)	χ^2/t值	P值
性别(例)			0.004	0.949
男(n=69)	15	54		
女(n=54)	12	42		
年龄(岁)			8.021	0.005
≥60(n=76)	23	53		
<60(n=47)	4	43		
体质量指数(kg/m^2)	23.79 ± 3.56	24.03 ± 3.37	0.323	0.747
吸烟史(例)			0.854	0.355
是(n=41)	11	30		
否(n=82)	16	66		
饮酒史(例)			0.138	0.710
是(n=33)	8	25		
否(n=90)	19	71		
糖尿病史(例)			0.796	0.372
是(n=37)	10	27		
否(n=86)	17	69		
高血压史(例)			3.478	0.062
是(n=29)	10	19		
否(n=94)	17	77		
高血脂史(例)			1.849	0.174
是(n=25)	8	17		
否(n=98)	19	79		
Killip 心功能分级(例)			7.273	0.007
1 ~ 2 级(n=89)	14	75		
3 ~ 4 级(n=34)	13	21		
血管病变支数(例)			8.365	0.004
单支(n=83)	12	71		
≥2 支(n=40)	15	25		
基线 TIMI 血流分级(例)			1.915	0.166
0 ~ 2 级(n=102)	20	82		
3 级(n=21)	7	14		
最终 TIMI 血流分级(例)			9.702	0.002
0 ~ 2 级(n=42)	16	26		
3 级(n=81)	11	70		
梗死相关动脉(例)			1.644	0.650
左主干(n=43)	8	35		
左前降支(n=26)	5	21		
左回旋支(n=32)	7	25		
右冠状动脉(n=22)	7	15		
TG(mmol/L)	1.73 ± 0.34	1.69 ± 0.33	0.553	0.581
TC(mmol/L)	4.46 ± 1.21	4.53 ± 1.19	0.269	0.788
HDL-C(mg/dL)	41.16 ± 5.46	40.69 ± 5.11	0.416	0.678
LDL-C(mg/dL)	106.36 ± 23.54	107.04 ± 22.15	0.133	0.895
sST2(ng/mL)	87.16 ± 13.54	69.46 ± 12.02	6.573	0.001
CysC(ng/mL)	1 341.15 ± 215.59	913.15 ± 233.47	8.552	0.001

表 3　影响 PCI 治疗后 MACCE 发生的 COX 多因素分析

因素	β值	SE值	Wald χ^2值	HR值	P值	95% CI
年龄≥60 岁	0.985	0.265	13.816	2.677	0.001	1.593 ~ 4.503
最终 TIMI 血流 0 ~ 2 级	1.336	0.145	84.895	3.806	0.001	2.683 ~ 5.056
sST2 > 78.16 ng/mL	0.889	0.167	28.388	2.433	0.001	1.754 ~ 3.379
CysC > 1 218.12 ng/mL	1.025	0.114	80.847	2.789	0.001	2.229 ~ 3.485

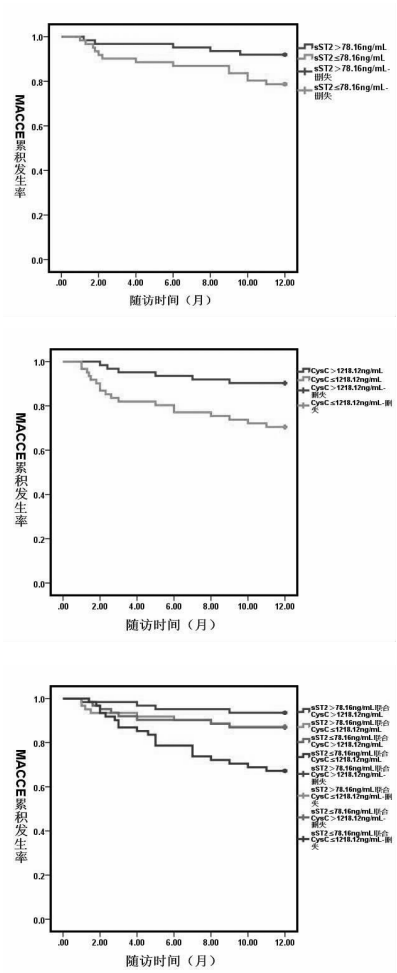

图 1　不同血清 sST2 及 CysC 浓度患者 MACCE 累及发生率比较图

2.4　不同血清 sST2 与 CysC 浓度下 AMI 患者 MACCE 累积发生率比较

(1)当血清 sST2 > 78.16ng/mL 时,AMI 患者 PCI 治疗 1 年内 MACCE 累积发生率为 91.16%,显著高于血清浓度≤78.16ng/mL 者治疗后 1 年内 MACCE 累积发生率 78.16%(P < 0.05);(2)当血清 CysC 浓度 > 1 218.12 ng/mL 时,AMI 患者 PCI 治疗 1 年内 MACCE 累积发生率为 90.13%,显著高于血清 CysC 浓度≤1 218.12 ng/mL 者治疗后 1 年内 MACCE 累积发生率 70.26%(P < 0.05);(3)sST2 > 78.16 ng/mL 联合 CysC > 1 218.12 ng/mL 患者 MACCE 发生率为 93.16%,显著高于 sST2 > 78.16 ng/mL 联合 CysC ≤ 1 218.12 ng/mL 的 86.69%(P < 0.05);(4)血清 sST2≤78.16 ng/mL 联合 CysC > 1 218.12 ng/mL 患者 MACCE 累积发生率为 87.15%,显著高于 sST2≤78.16 ng/mL 联合 CysC ≤1 218.12 ng/mL 的 66.69%(P < 0.05)。

3 讨论

临床数据显示,经 PCI 治疗后,仍有相当比例的患者出现 MACCE 事件,预后极差。积极探究影响 AMI 患者 PCI 治疗后 MACCE 相关因素,并筛选合适生化指标以预测患者预后状况,具有一定临床应用价值。回顾性分析本院收治的 123 例行 PCI 治疗的 AMI 患者临床资料,发现 PCI 治疗 1 年内有 27 例患者出现再梗死、心力衰竭等 MACCE 事件;COX 多因素分析结果提示,年龄≥60 岁、最终 TIMI 血流分级 0 ~ 2 级、sST2 > 78.16 ng/mL 及 CysC > 1 218.12 ng/mL 是影响 AMI 患者 PCI 治疗后发生 MACCE 的独立危险因素。

年龄越高,AMI 患者机体功能越差,术后恢复能力越弱,术后并发 MACCE 事件的概率也就越大;而最终 TIMI 血流分级 0 ~ 2 级提示经 PCI 治疗后,患者受累冠脉再灌注情况依旧不佳;本研究 COX 多因素分析结果提示,两者均是影响患者预后的独立危险因素[7-8]。

随着检验技术的不断提高,不少生物标志物被应用于 AMI 预后的评估。血清 sST2 属于白介素-1 受体家族,该物质在机械应力诱导下产生,当所受负荷发生改变时,由心肌细胞及心肌成纤维细胞分泌[9]。研究[10]发现,血清 sST2 水平升高在预测急性心力衰竭患者 1 年死亡率中有极高的灵敏度与特异度。本研究发现,在控制其他因素后,当血清 sST2 水平超过 78.16 ng/mL 时,行 PCI 治疗患者 1 年内发生 MACCE 的风险是血清 sST2≤78.16 ng/mL 者的 2.433 倍。这提示血清 sST2 浓度升高将增大 MACCE 事件发生风险,与高水平 sST2 可能通过调节巨噬细胞促炎因子表达影响患者预后相关[11]。

CysC 是人体内分布最广、作用最强的组织蛋白酶抑制剂之一,其参与细胞增殖、炎症反应、抗病毒、抗细菌等多种生理过程[12]。CysC 可扮演炎性介质角色,能促进细胞增生,并对中性粒细胞有趋化作用,有研究[13-14]表明,CysC 参与脑梗死的发生与发展。本研究发现,预后不良组患者入院时血清 CysC 水平显著高于预后良好组,且在控制其他变量后,血清 CysC 水平超过 1 218.12 ng/mL 时,患者 1 年并发 MACCE 事件的风险更高。这可能和 CysCs 参与动脉粥样进程,并对血管壁有直接性的毒性损伤作用相关[15-16]。

此外,本研究统计了不同血清 sST2 与 CysC 浓度下,行 PCI 治疗 AMI 患者 1 年内 MACCE 累积发生率发现,当 sST2 > 78.16 ng/mL 联合 CysC > 1 218.12 ng/mL 时,患者 1 年内 MACCE 累积发生率最高;而当 sST2 ≤ 78.16 ng/mL 联合 CysC ≤ 1218.12 ng/mL 时,患者 1 年内 MACCE 累积发生率最低。这提示两物质在预测行 PCI 治疗后 AMI 预后中具有良好效果。

综上所述,血清 sST2 联合 CysC 能预测 AMI 患者行 PCI 治疗后 1 年 MACCE 事件发生风险。

参考文献

[1] 王德征,张辉,徐忠良,等. 天津市 1999 至 2015 年急性心肌梗死死亡率变化趋势分析[J]. 中华心血管病杂志,2017,45(11):985 - 991.
[2] Õncel CR. Soluble suppression of tumorigenicity-2 for risk stratification in outpatients with heart failure[J]. 2018,19(3):228 - 230.
[3] Siddiqi Z, Karoli R, Kaul A, *et al*. Evaluation of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Cystatin C as Early Markers of Diabetic Nephropathy[J]. Annals of African Medicine, 2017, 16(3): 101 - 105.
[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,《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2001,29(12):710 - 725.
[5] 梁燕敏,杨士德,张颖,等. 影响急性下壁心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术中发生心室纤颤患者预后的危险因素分析[J]. 中国中西医结合急救杂志,2019,26(4):402 - 405.
[6] 刘扬,赵振娟. 心肌梗死溶栓试验评分对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者预后风险的预测价值[J]. 中国医药,2017,12(9):1297 - 1300.
[7] 申倩南,王东侠,翟恒博,等. 性别和年龄对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者住院期间主要不良心脑血管事件的影响[J]. 中华心血管病杂志,2017,45(4):288 - 293.
[8] 贺学魁,陈凯,牛铁,等. 血流储备分数指导下 ST 段抬高型心肌梗死多支血管病变患者非梗死相关血管分期完全血运重建的临床研究[J]. 中国心血管杂志,2018,23(2):115 - 119.
[9] Jie L, Kaneda MM, Wang J, *et al*. Abstract LB-207: PI3Kγ inhibition suppresses glioblastoma tumorigenicity through disruption of an IL11-STAT3-MYC signaling axis between microglia and glioblastoma[J]. 2017, 19(3): 12 - 13.
[10] 胡振,张新超,李冠臻,等. 动态监测血清可溶性人基质裂解素-2 对老年急性心力衰竭患者预后的评价[J]. 中华老年医学杂志,2017,36(5):506 - 509.
[11] 李从圣,王勇,朱毅,等. 可溶性基质裂解素 2 与慢性心力衰竭病人心功能相关性[J]. 安徽医药,2019,23(4):654 - 656.
[12] Bargnoux AS, Piéroni L, Cristol JP, *et al*. Multicenter Evaluation of Cystatin C Measurement after Assay Standardization[J]. Clinical Chemistry, 2017, 63(4): 264 - 268.
[13] Mindikoglu AL, Opekun AR, Mitch WE, *et al*. Cystatin C Is a Gender-Neutral Glomerular Filtration Rate Biomarker in Patients with Cirrhosis[J]. Digestive Diseases & Sciences, 2018, 63(3): 150 - 155.
[14] Kalayjian RC, Robertson KR, Albert JM, *et al*. Plasma Cystatin C Associates With HIV-Associated Neurocognitive Disorder but Is a Poor Diagnostic Marker in Antiretroviral Therapy-Treated Individuals[J]. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2019, 81(2): 1 - 4.
[15] Barbarash OL, Bykova IS, Kashtalap VV, *et al*. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin has an advantage over serum cystatin C and glomerular filtration rate in prediction of adverse cardiovascular outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. 2017, 17(1): 81 - 83.
[16] 董博,秋爽. 血清胆红素水平预测急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗的预后价值分析[J]. 川北医学院学报,2018,61(2):162 - 165.

(收稿日期:2020-01-18 学术编辑:杨颖)