

· 心脏介入 Cardiac intervention ·

急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后血清分泌型卷曲相关蛋白 5 水平及预后

刘洪波, 辛国勇, 周浩浩

【摘要】目的 探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ASTEMI) 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后血清分泌型卷曲相关蛋白 (SFRP)5 水平及其与预后的关系。方法 选取 2016 年 9 月至 2018 年 9 月阜阳市人民医院收治的 219 例拟行 PCI 术 ASTEMI 患者作为研究对象。采用酶联免疫吸附试验检测 ASTEMI 患者血清 SFRP5 水平, 分析其与预后的关系。结果 PCI 术后 6 个月共有 27 例 (12.3%) ASTEMI 患者预后不良。预后不良组患者血清 SFRP5 水平低于预后良好组, 差异有统计学意义 ($t=6.749$, $P<0.05$)。Logistic 多因素回归分析显示, 冠状动脉病变支数、NYHA 分级、SFRP5 与 ASTEMI 患者 PCI 术后预后不良密切相关 ($P<0.05$)。模型 B 评估 ASTEMI 患者 PCI 术后预后的效能高于 SFRP5 和模型 A, 差异均有显著统计学意义 ($P<0.01$)。结论 ASTEMI 患者 PCI 术后血清 SFRP5 水平与患者预后密切相关。血清 SFRP5 水平检测有助于评估患者预后。

【关键词】ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 分泌型卷曲相关蛋白 5; 预后

中图分类号: R445 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X (2020) -03-0232-05

Serum level of SFRP5 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after PCI and its relationship with prognosis LIU Hongbo, XIN Guoyong, ZHOU Haohao. Department of Emergency, Fuyang Municipal People's Hospital, Fuyang, Anhui Province 236000, China

Corresponding author: LIU Hongbo, E-mail: zhangrentao1125@163.com

【Abstract】Objective To investigate the serum level of secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (ASTEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI), and to analyze its relationship with prognosis. Methods A total of 219 ASTEMI patients, who were admitted to the Fuyang Municipal People's Hospital of China during the period from September 2016 to September 2018 and were scheduled to receive PCI, were enrolled in this study. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to test the serum level of SFRP5 in patients with ASTEMI, and the correlation between the level of SFRP5 and patient's prognosis was analyzed. Results A total of 27 ASTEMI patients (12.33%) showed a poor prognosis at 6 months after PCI (poor prognosis group). The serum SFRP5 level in the poor prognosis group was lower than that in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ($t=6.749$, $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the number of diseased coronary branches, NYHA classification and serum SFRP5 level were closely related to the poor prognosis of ASTEMI patients after PCI ($P<0.05$). In evaluating the prognosis of ASTEMI patients after PCI, the efficacy of model B was higher than that of serum SFRP5 level as well as that of model A, and the difference was statistically significant ($P<0.01$ in both). Conclusion Serum SFRP5 level in ASTEMI patients after PCI is closely related to the prognosis of patients. The testing of serum SFRP5 level is helpful for the evaluation of

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.03.003

基金项目: 安徽省医学会急诊临床研究项目 (Ky2018014)

作者单位: 236000 安徽 阜阳市人民医院急诊科 (刘洪波、周浩浩)、心血管一科 (辛国勇)

通信作者: 刘洪波 E-mail: zhangrentao1125@163.com

the prognosis of ASTEMI patients. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 232-236)

【Key words】 ST-segment elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; secreted frizzled-related protein 5; prognosis

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (acute ST-segment elevation myocardial infarction, ASTEMI) 发病率近年来逐年升高^[1], 特点为发病急、死亡率高, 是心血管系统疾病患者死亡的主要原因之一^[2-3]。经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 目前为 ASTEMI 最佳治疗方法, 可及时疏通病变血管, 增加血液灌注, 减少坏死心肌范围, 改善患者预后^[4], 然而仍有部分患者发生主要心血管不良事件 (MACE)^[5], 因此及时评估 ASTEMI 患者 PCI 术后预后具有重要意义。但目前临床上缺乏灵敏、准确的生物标志物用于评估预后情况。Wnt 拮抗剂分泌型卷曲相关蛋白 (secreted frizzled-related protein, SFRP) 5 可通过 Wnt 信号转导途径调节脂质代谢和炎症反应^[6-7], ASTEMI 发生发展与脂质代谢障碍和炎症反应密切相关。本研究分析 SFRP5 水平与 ASTEMI 患者 PCI 术后预后关系, 以期临床评估患者预后提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取 2016 年 9 月至 2018 年 9 月阜阳市人民医院收治的 219 例拟行 PCI 术 ASTEMI 患者作为研究对象。根据《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[8] 作出 ASTEMI 诊断。患者纳入标准: ① ASTEMI 发病 12 h 内入院; ② 接受 PCI 术治疗; ③ 患者签署知情同意书。排除标准: ① 既往存在心肌梗死或心力衰竭; ② 伴发严重肝、肾、心严重功能障碍; ③ 伴有先天性心脏病; ④ 既往有 PCI 手术史; ⑤ 伴有肺动脉高压。219 例患者中男 115 例, 女 104 例, 平均年龄 (64.83±5.83) 岁, 体质指数 (BMI) 均值为 24.84±3.25。本研究获得医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

抽取患者 PCI 术后 12 h 空腹外周静脉血 10 mL, 4 000 r/min 离心 15 min, 分离上层血清, 置于冰箱待测。采用 AU5800 全自动生化分析仪 (美国 Beckman Coulter 公司) 检测血清三酰甘油 (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) 以及空腹血糖 (FBG)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 等生化指标。采用增强免疫比浊法检测血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP, 试剂

盒购自上海川至生物技术公司), 电化学发光法检测肌钙蛋白 (troponin, Tn) I (试剂盒购自武汉明德生物科技公司), LOGIO E9 多普勒超声 (美国 GE 公司) 检测左心室射血分数 (LVEF), 酶联免疫法检测 SFRP5 (试剂盒购自江苏江莱生物科技公司)。严格参照仪器和试剂说明书操作。

1.3 随访

通过电话随访或复诊记录 ASTEMI 患者 PCI 术后 6 个月内预后情况。将发生 MACE (包括非致死性再发心肌梗死、心绞痛症状反复发作、恶性心律失常、支架内血栓形成、靶血管再次血运重建、心力衰竭、脑卒中、心源性死亡), 定义为预后不良^[9]。

1.4 统计学方法

采用 PASS 15 软件计算样本量, Log-Rank 法比较两组间生存时间差异。采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析, 服从正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较用独立样本 *t* 检验; 计数资料用卡方检验, 以 *n* (%) 表示; Logistic 回归法分析影响 ASTEMI 患者 PCI 术后发生 MACE 的因素。采用受试者特征曲线 (ROC) 分析 3 种模型评估 ASTEMI 患者 PCI 术后预后的效能。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后预后情况

PCI 术后 6 个月, 219 例 ASTEMI 患者中共有 27 例 (12.3%) 发生 MACE (预后不良组), 其中 8 例 (3.7%) 心绞痛症状反复发作, 9 例 (4.1%) 非致死性再发心肌梗死, 3 例 (1.4%) 脑卒中, 2 例 (0.9%) 靶血管再次血运重建, 4 例 (1.8%) 恶性心律失常, 1 例 (0.5%) 心源性死亡; 192 例未发生 MACE (预后良好组)。

2.2 患者临床资料比较

预后不良组与预后良好组患者在性别、年龄、BMI、吸烟、TC、HDL-C、LVEF 方面差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 冠状动脉病变支数、FBG、收缩压、舒张压、TG、LDL-C、hs-CRP、TnI、CK-MB 和美国纽约心脏病协会 (NYHA) 分级方面差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

n(%), $\bar{x} \pm s$

组别	性别		年龄		BMI		吸烟史	
	男	女	≥60 岁	<60 岁	≥24	<24	是	否
预后不良组($n=27$)	15 (55.6)	12 (44.4)	14 (51.9)	13 (48.2)	17 (63.0)	10 (37.0)	13 (48.2)	14 (51.8)
预后良好组($n=192$)	100 (52.1)	92 (47.9)	94 (49.0)	98 (51.0)	95 (49.5)	97 (50.5)	74 (38.5)	118 (61.5)
χ^2/t 值	0.114		0.038		1.096		0.912	
P 值	0.735		0.846		0.295		0.340	

(续)

组别	冠状动脉病变		FBG/ (mmol/L)	收缩压 /mmHg*	舒张压 /mmHg*	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)
	单支	多支						
预后不良组($n=27$)	9 (33.3)	18 (66.7)	7.25±0.82	153.85±16.38	106.38±10.33	5.11±0.94	2.25±0.32	1.04±0.21
预后良好组($n=192$)	120 (62.5)	72 (37.5)	6.33±0.74	146.51±14.91	97.27±11.20	4.84±0.88	1.84±0.29	1.14±0.26
χ^2/t 值	8.319		5.968	2.366	3.993	1.480	6.791	1.912
P 值	0.004		<0.001	0.019	<0.001	0.140	<0.001	0.057

(续)

组别	LDL-C/ (mmol/L)	LVEF /%	hs-CRP/ (mg/L)	CK-MB /(U/L)	TnI/ (pg/mL)	NYHA 分级	
						II	III~IV
预后不良组($n=27$)	3.23±0.44	51.58±8.27	27.43±3.04	337.68±63.02	37.17±10.38	11 (40.7)	16 (59.3)
预后良好组($n=192$)	2.73±0.38	54.73±7.56	23.17±2.76	265.57±67.81	29.41±12.06	117 (60.9)	75 (39.1)
χ^2/t 值	6.275	1.940	7.415	5.217	3.180	3.976	
P 值	<0.001	0.054	<0.001	<0.001	0.002	0.046	

*1 mmHg=0.133 kPa

2.3 术后 SFRP5 水平比较

预后不良组、预后良好组患者血清 SFRP5 水平分别为(19.36±4.31) ng/mL、(25.83±4.71) ng/mL, 差异有统计学意义($t=6.749$, $P<0.05$)。

2.4 多因素分析术后预后影响因素

根据冠状动脉病变支数、FBG、收缩压、舒张压、

TG、LDL-C、hs-CRP、TnI、CK-MB 以及 NYHA 分级、SFRP5 评估患者预后的最佳截断点, 将其转换为二分类变量; 将以上因素作为因变量纳入 logistic 多因素回归分析, 结果显示冠状动脉病变支数、NYHA 分级、SFRP5 与 ASTEMI 患者 PCI 术后预后不良密切相关($P<0.05$), 见表 2。

表 2 影响 ASTEMI 患者 PCI 术后预后的 logistic 多因素分析

变量	系数值	标准误	卡方值	P 值	OR 值	95% CI
SFRP5 (<22.59/≥22.59 ng/mL)	-3.872	0.939	16.998	<0.001	0.021	0.003~0.131
FBG (≥6.78/<6.78 mmol/L)	-0.839	1.020	0.677	0.410	0.432	0.059~3.188
冠脉病变支数(多支/单支)	-2.382	0.987	5.828	0.016	0.092	0.013~0.639
收缩压(≥148/<148 mmHg)*	-0.311	0.968	0.103	0.748	0.733	0.110~4.890
舒张压(≥102/<102 mmHg)*	-1.365	1.111	1.510	0.219	0.255	0.029~2.253
TG (≥2.09/<2.09 mmol/L)	-2.059	1.214	2.878	0.090	0.128	0.012~1.377
LDL-C (≥3.03/<3.03 mmol/L)	-1.316	1.019	1.666	0.197	0.268	0.036~1.977
hs-CRP (≥25.34/<25.34 mg/L)	-1.991	1.216	2.682	0.101	0.137	0.013~1.480
TnI (≥34.64/<34.64 ng/L)	-2.082	1.107	2.828	0.087	0.122	0.013~1.239
CK-MB (≥294.72/<294.72 U/L)	-2.163	1.193	3.012	0.063	0.114	0.010~1.179
NYHA 分级(III~IV/II)	-3.162	0.935	11.428	0.001	0.041	0.007~0.265

*1 mmHg=0.133 kPa

2.5 SFRP5、模型 A 和 B 评估术后预后的效能

采用二元 logistic 回归分析, 建立冠状动脉病变支数+NYHA 分级评估 ASTEMI 患者 PCI 术后预后模型($F=-13.173+0.040 \times$ 冠状动脉病变支数+

$0.802 \times$ NYHA 分级)(模型 A)、SFRP5+冠状动脉病变支数+NYHA 分级评估 ASTEMI 患者 PCI 术后预后模型($F=-14.729+0.478 \times$ SFRP5+ $0.042 \times$ 冠状动脉病变支数+ $1.516 \times$ NYHA 分级)(模型 B), 结果

显示 SFRP5 评估 ASTEMI 患者 PCI 术后预后曲线下面积 (AUC) 高于模型 A ($Z=2.906, P=0.004$), 模型 B 评估 ASTEMI 患者 PCI 术后预后 AUC 高于 SFRP5、模型 A ($Z=2.266, P=0.023$; $Z=4.558, P<0.001$), 见表 3、图 1。

表 3 SFRP5、模型 A 和 B 评估 ASTEMI 患者

PCI 术后预后的效能

项目	AUC	95%CI	灵敏度 /%	特异度 /%	最大约登指数
SFRP5	0.881	0.830~0.920	85.19	84.37	0.696
模型 A	0.688	0.622~0.749	70.37	71.35	0.417
模型 B	0.948	0.910~0.974	85.19	92.19	0.774

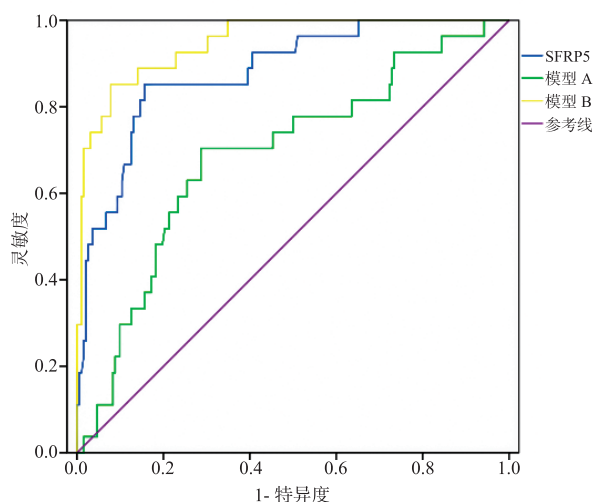


图 1 SFRP5、模型 A 和 B 评估预后 ROC

3 讨论

有研究显示 30%~50% ASTEMI 患者病死于院外, 约 50% 患者院外病死集中于 1 h 内^[10], 因此迅速有效地恢复病变相关血管再灌注是降低 ASTEMI 患者死亡率, 改善预后的有效措施。PCI 术为 ASTEMI 患者临床急救的主要手段, 虽可减少终点事件发生, 但仍有部分患者预后较差。可见 ASTEMI 患者 PCI 术后预后评估至关重要。目前临床上应用的指标, 如 LDL-C、心型脂肪酸结合蛋白 (h-FABP) 评估 ASTEMI 患者介入术后预后的灵敏度或特异度较低, 评估患者预后情况存在不足, 其原因可能在于 LDL-C 和 h-FABP 易受多种疾病干扰, 如炎症性疾病导致磷脂酶 A2 水平升高, 进而增强 LDL-C 分解代谢, 导致其血浆水平降低^[11-12]。SFRP5 为 Wnt 拮抗剂, 可通过 Wnt 轴影响心肌细胞损伤, 仅与心血管缺血性损伤存在联系, 不易受外界因素干扰。动物实验表明, 敲除 SFRP5 基因后心肌细胞凋亡加快, 梗死区炎性浸润增加, 心肌梗死面积增大^[13]。Kikuchi 等^[14] 研究提

示血清 SFRP5 水平下降, 可导致缺血部位再灌注损伤。然而迄今鲜见关于 SFRP5 与 ASTEMI 患者 PCI 术后预后的报道, 因此本研究予以探讨。

本研究通过观察 ASTEMI 患者 PCI 术后 6 个月预后情况, 发现约有 12.3% 患者预后不良, 结果与严叶香等^[15] 研究相符; 比较不同预后 ASTEMI 患者血清 SFRP5 水平, 结果发现预后不良组患者血清 SFRP5 水平低于预后良好组, 表明 SFRP5 水平可能与 ASTEMI 患者预后存在联系, 检测血清 SFRP5 可能有助于评估患者预后情况; 通过构建 ROC 分析血清 SFRP5 评估患者预后的价值, 结果显示 SFRP5 评估 ASTEMI 患者预后 AUC、灵敏度、特异度均较高, 表明 SFRP5 评估患者预后的效能较好; 为进一步明确影响 ASTEMI 患者预后的相关因素, 采用 logistic 多因素回归分析影响患者预后不良的因素, 结果显示冠状动脉病变支数、NYHA 分级与 ASTEMI 患者预后不良密切相关, 结果与既往研究^[16] 部分一致。此外, 本研究结果显示 SFRP5 与 ASTEMI 患者 PCI 术后预后不良关系密切, 表明 PCI 术后血清 SFRP5 水平越低, 患者预后不良发生率越高。本研究同时评估 ASTEMI 患者 PCI 术后预后, 结果显示模型 B 评估预后的效能高于 SFRP5 和模型 A, 表明 SFRP5 指标参与更利于评估 ASTEMI 患者 PCI 术后预后。

相关研究显示, SFRP5 具有抑制心肌成纤维细胞增殖活化及调节 Wnt5a 对细胞因子的激活作用^[17]。SFRP5 可通过抑制心肌成纤维细胞中 α -平滑肌肌动蛋白 (SMA) 和 I、III 型胶原蛋白表达减轻心肌纤维化梗死后过程^[18], Wnt5a 可通过抑制基质金属蛋白酶 (MMP)-1 和细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK) 1/2 水平促进心肌炎症和纤维化, 并可诱导心肌成纤维细胞中白细胞介素 (IL)-6, 促进心力衰竭进展^[19]。既往研究表明 Wnt5a 可刺激心肌细胞肥大, 导致心肌梗死后心肌重构恶化, 而抑制 Wnt5a 表达可减少心肌梗死灶扩大, 维持梗死后心肌功能^[20-21]。因此, 本研究推测 SFRP5 可能通过抑制 Wnt5a 信号转导途径减轻心肌炎症, 减缓心肌纤维化进程, 减轻梗死心肌功能受损, 改善患者预后。

综上所述, ASTEMI 患者 PCI 术后血清 SFRP5 水平与患者预后密切相关。血清 SFRP5 水平检测有助于评估患者预后。本研究下一步将延长观察时间, 分析 SFRP5 与 ASTEMI 患者远期预后的关系, 并通过基础实验探索 SFRP5 水平与 ASTEMI 患者 PCI 术后预后不良的具体机制。

[参 考 文 献]

- [1] 刘振良, 贾国渠. 阿托伐他汀序贯治疗对接受急性 PCI 术急性心肌梗死患者缺血修饰蛋白的影响[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 755-758.
- [2] Badings EA, Hermanides RS, The SHK, et al. Comparison of outcomes and intervention among patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction of those with a left circumflex versus those with a non-left circumflex-related coronary artery (from the ELISA-3 trial) [J]. Am J Cardiol, 2018, 121: 1123-1128.
- [3] Hebbal VP, Setty HS, Sathvik CM, et al. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: the prognostic importance of lead augmented vector right and leads V7-V9[J]. J Nat Sci Biol Med, 2017, 8: 104-109.
- [4] Li J, Li X, Wang Q, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data[J]. Lancet, 2015, 385: 441-451.
- [5] Galvao-Braga C, Cid-Alvarez AB, Redondo-Dieguez A, et al. Multivessel versus culprit-only percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction: analysis of an 8-year registry[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017, 70: 425-432.
- [6] Jura M, Jarosławska J, Chu DT, et al. Mest and Sfrp5 are biomarkers for healthy adipose tissue[J]. Biochimie, 2016, 124: 124-133.
- [7] Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, et al. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity[J]. Science, 2010, 329: 454-457.
- [8] 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, 2015, 43: 380-393.
- [9] 申文彬, 白静, 杨霞, 等. 血小板高反应性对冠状动脉钙化患者介入术后发生主要不良心血管事件的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18: 153-157.
- [10] Dieker HJ, Liem SS, El Aidi H, et al. Pre-hospital triage for primary angioplasty: direct referral to the intervention center versus interhospital transport[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3: 705-711.
- [11] 杨文韬, 林开阳, 林棱. 低密度脂蛋白胆固醇水平与 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术后院内死亡的关系[J]. 创伤与急诊电子杂志, 2017, 5: 100-105.
- [12] 刘相应, 唐良秋, 范文茂, 等. 直接经皮冠状动脉介入治疗术前、术后血清心型脂肪酸结合蛋白水平与急性 ST 段抬高心肌梗死患者预后的相关性[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24: 433-438.
- [13] Nakamura K, Sano S, Fuster JJ, et al. Secreted frizzled-related protein 5 diminishes cardiac inflammation and protects the heart from ischemia/reperfusion injury[J]. J Biol Chem, 2016, 291: 2566-2575.
- [14] Kikuchi R, Nakamura K, MacLachlan S, et al. An antiangiogenic isoform of VEGF-A contributes to impaired vascularization in peripheral artery disease[J]. Nat Med, 2014, 20: 1464-1471.
- [15] 严叶香, 车文良. 院前脉压对 STEMI 患者 MACE 发生率及心肌功能血清指标的影响[J]. 热带医学杂志, 2017, 17: 1335-1339.
- [16] 李灿林, 张志广, 陈卫英, 等. BNP 浓度与男性 STEMI 患者冠脉病变的相关研究[J]. 中国医药科学, 2017, 7: 179-181.
- [17] Schulte DM, Müller N, Neumann K, et al. Pro-inflammatory wnt5a and anti-inflammatory sFRP5 are differentially regulated by nutritional factors in obese human subjects[J]. PLoS One, 2012, 7: e32437.
- [18] Bie ZD, Sun LY, Geng CL, et al. MiR-125b regulates SFRP5 expression to promote growth and activation of cardiac fibroblasts[J]. Cell Biol Int, 2016, 40: 1224-1234.
- [19] Abraitte A, Vinge LE, Askevold ET, et al. Wnt5a is elevated in heart failure and affects cardiac fibroblast function[J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95: 767-777.
- [20] Laeremans H, Hackeng TM, van Zandvoort MA, et al. Blocking of frizzled signaling with a homologous peptide fragment of wnt3a/wnt5a reduces infarct expansion and prevents the development of heart failure after myocardial infarction[J]. Circulation, 2011, 124: 1626-1635.
- [21] Hagenmueller M, Riffel JH, Bernhold E, et al. Dapper-1 is essential for Wnt5a induced cardiomyocyte hypertrophy by regulating the Wnt/PCP pathway[J]. FEBS Lett, 2014, 588: 2230-2237.

(收稿日期: 2019-07-12)

(本文编辑: 边 倩)