

## • 心脏介入 Cardiac intervention •

急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死患者血清胸腺肽  $\alpha 1$  与心功能相关性研究

周振发, 胡翠芬, 石冬梅, 刘 亮, 沈成兴

**【摘要】 目的** 探讨急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后住院期间血清胸腺肽(T $\alpha 1$ )水平与左心室射血分数(LVEF)的相关性。**方法** 纳入 2019 年 12 月至 2022 年 2 月在上海第六人民医院诊治的急性前壁 STEMI 患者 74 例(急性前壁 STEMI 组),无心肌梗死患者 38 例(对照组)。根据 PCI 开通前降支后住院期间 LVEF 值,将急性前壁 STEMI 患者分为 LVEF<50%组(33 例)和 LVEF $\geq$ 50%组(41 例)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定患者血清 T $\alpha 1$  水平并进行组间比较。采用 logistic 回归分析 T $\alpha 1$  水平与 LVEF 相关性。绘制急性前壁 STEMI 患者 PCI 后 T $\alpha 1$  水平对心功能预测价值的受试者工作特征曲线(ROC)。**结果** 急性前壁 STEMI LVEF $\geq$ 50%组患者血清 T $\alpha 1$  水平显著高于 LVEF<50%组( $P=0.032$ )。PCI 后住院期间血清 T $\alpha 1$  与 LVEF 呈正相关。logistic 回归分析表明, T $\alpha 1$  水平是 PCI 后急性前壁 STEMI 患者 LVEF<50%的独立预测因素。血清 T $\alpha 1$  水平预测急性前壁 STEMI 患者住院期间 LVEF $\geq$ 50% ROC 曲线下面积为 0.644( $P=0.034$ );联合肌钙蛋白 I 峰值、NT-proBNP 峰值预测急性前壁 STEMI 患者住院期间 LVEF<50% ROC 曲线下面积分别为 0.780( $P<0.01$ )、0.702( $P=0.003$ )。以急性前壁 STEMI 患者血清 T $\alpha 1$  水平中位数为界,PCI 后血清 T $\alpha 1$  水平 $>2\ 890$  ng/L 患者 LVEF $\geq$ 50%比例较高。**结论** 急性前壁 STEMI 患者血清 T $\alpha 1$  水平与 PCI 后住院期间 LVEF 值密切相关,是急性前壁 STEMI 患者 PCI 后心功能改善的独立预测因素,有望成为开通罪犯血管后预测急性前壁 STEMI 心功能改善的新指标。

**【关键词】** 急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死; 胸腺肽  $\alpha 1$ ; 左心室射血分数

中图分类号:R542.22 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-07-0717-06

**Correlation between serum thymosin  $\alpha 1$  and cardiac function in patients with acute anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction** ZHOU Zhenfa, HU Cuifen, SHI Dongmei, LIU Liang, SHEN Chengxing. Department of Cardiology, Affiliated Shanghai Sixth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: SHEN Chengxing, E-mail: shenchienx2@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To explore the correlation between serum thymosin  $\alpha 1$  level and left ventricular ejection fraction(LVEF) in patients with acute anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after receiving percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 74 patients with acute anterior wall STEMI(acute anterior wall STEMI group) and 38 patients having no myocardial infarction(control group), who were admitted to the Shanghai Sixth People's Hospital of China from December 2019 to February 2022, were enrolled in this study. According to the LVEF value after the recanalization of anterior descending coronary artery with PCI during hospitalization period, the patients of acute anterior wall STEMI group were divided into LVEF<50% subgroup ( $n=33$ ) and LVEF $\geq$ 50% subgroup( $n=41$ ). Serum thymosin  $\alpha 1$  level was determined by enzyme linked immunosorbent assay(ELISA), the results were compared between the groups. Logistic regression analysis was used to analyze the correlation between thymosin  $\alpha 1$  level and LVEF. The receiver operating characteristic (ROC) curve of serum thymosin  $\alpha 1$  level for predicting cardiac function in patients with acute anterior

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.07.004

基金项目: 上海申康医院发展中心重大临床研究项目(SHDC2020CR1042)

作者单位: 200233 上海交通大学医学院附属第六人民医院心内科(周振发、石冬梅、刘 亮、沈成兴);复旦大学附属闵行医院超声科(胡翠芬)

通信作者: 沈成兴 E-mail: shenchienx2@hotmail.com

wall STEMI after receiving PCI was drawn. **Results** The serum thymosin  $\alpha 1$  level in LVEF  $\geq 50\%$  subgroup was significantly higher than that in the LVEF  $< 50\%$  subgroup ( $P=0.032$ ). During the post-PCI hospitalization period, the serum thymosin  $\alpha 1$  level was positively correlated with LVEF. Logistic regression analysis revealed that serum thymosin  $\alpha 1$  level was an independent predictor for LVEF  $< 50\%$  in patients with acute anterior wall STEMI after receiving PCI. The area under ROC of serum thymosin  $\alpha 1$  level for predicting LVEF  $\geq 50\%$  in patients with acute anterior wall STEMI during hospitalization was 0.644 ( $P=0.034$ ). The area under ROC of serum thymosin  $\alpha 1$  level combined with peak troponin I level and with peak NT-proBNP level for predicting LVEF  $< 50\%$  in patients with acute anterior wall STEMI during hospitalization was 0.780 ( $P<0.01$ ) and 0.702 ( $P=0.003$ ) respectively. When taking the median serum thymosin  $\alpha 1$  level as the cut-off value, the proportion of LVEF  $\geq 50\%$  patients was higher among the patients having the post-PCI serum thymosin  $\alpha 1$  level  $> 2,890$  ng/L. **Conclusion** In patients with acute anterior wall STEMI, the serum thymosin  $\alpha 1$  level is closely related to the LVEF value during the post-PCI hospitalization period, it is an independent predictor for cardiac function improvement after PCI. It is expected that the serum thymosin  $\alpha 1$  level may become a new indicator for predicting the improvement of cardiac function in patients with STEMI after recanalization of anterior descending coronary artery with PCI. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 717-722)

**【Key words】** acute anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction; thymosin  $\alpha 1$ ; left ventricular ejection fraction

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是我国居民第二大疾病死因, 发病率呈逐年上升趋势, 预计到 2030 年将达到 2 300 万人<sup>[1-3]</sup>。目前治疗 AMI 的主要手段为经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI), 可及时有效地开通罪犯血管, 恢复心肌灌注, 但患者 1 年病死率仍高达 4%~12%<sup>[4,9]</sup>。急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)与其他部位心肌梗死相比, 患者左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)较低<sup>[10-13]</sup>。因此早期寻找预测急性前壁 STEMI 患者心功能降低的血清学指标, 并尽早干预, 对远期预后尤为关键。胸腺素  $\alpha 1$ (thymosin  $\alpha 1$ , T $\alpha 1$ )是胸腺素  $\alpha$  家族成员, 对胸腺 T 细胞发育发挥作用。近年研究表明, T $\alpha 1$  具有免疫调节作用, 可提高机体免疫力<sup>[14]</sup>。既往研究表明, T $\alpha 1$  可通过天冬酰胺内肽酶切割前胸腺素  $\alpha$ (prothymosin alpha, PTMA)(T $\alpha 1$  前体)获得, PTMA 可通过新生血管生成和减少细胞凋亡, 起到心脏保护作用<sup>[15-16]</sup>。然而, 目前关于血清 T $\alpha 1$  水平与急性前壁 STEMI 患者 PCI 术后 LVEF 相关性研究报道鲜见。本研究通过回顾性研究, 探讨急性前壁 STEMI 患者 T $\alpha 1$  水平与 PCI 术后住院期间 LVEF 相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2019 年 12 月至 2022 年 2 月就诊于上海交通大学附属第六人民医院的 112 例患者为研究

对象, 其中连续入组急性前壁 STEMI 患者 74 例(急性前壁 STEMI 组), 无心肌梗死患者 38 例(对照组)。入选标准: ①年龄  $\geq 18$  岁; ②符合 AMI 诊断标准; ③冠状动脉造影明确罪犯血管为前降支闭塞; ④心电图 V1~V4 或 V5、V6 导联 ST 段抬高; ⑤同意并配合参与本研究。排除标准: ①有心肌梗死病史; ②既往冠状动脉旁路移植术或 PCI 史; ③严重肝肾功能不全; ④伴有血液系统、免疫系统疾病及凝血功能障碍; ⑤伴有炎症性疾病或恶性肿瘤; ⑥患有精神疾病; ⑦病例资料不全。根据 PCI 开通前降支后住院期间 LVEF 值, 将急性前壁 STEMI 患者分为 LVEF  $< 50\%$  组(33 例)和 LVEF  $\geq 50\%$  组(41 例)。

本研究已获医院伦理委员会批准[2021-KY-034(K)-(1)], 入组对象均已签署知情同意书。

### 1.2 血清 T $\alpha 1$ 水平检测

入院即刻采集所有受试者肘部静脉血 5 mL, 样品室温放置 30 min。1 000 g 离心 15 min 后提取血清样品, 分装至 Eppendorf(EP)管中,  $-80^{\circ}\text{C}$  保存备用。使用江苏晶美生物科技公司提供的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒测定血清 T $\alpha 1$  水平。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料正态分布以均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较用独立样本  $t$  检验; 非正态分布以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料比较用  $\chi^2$  检验。多因素 logistic 回归分析血清 T $\alpha 1$  水平、肌酸激酶同工酶、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)与 PCI 后 LVEF 相关性, Pearson 检验分析血清 T $\alpha 1$  水平与急

性前壁 STEMI 患者 PCI 后 LVEF 线性关系, 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估血清 Tα1 水平诊断急性前壁 STEMI 患者 PCI 后心功能的价值。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

PCI 前急性前壁 STEMI 组和对照组患者间性别、年龄、体质指数(BMI)、血压、心率、吸烟史、饮酒史等临床特征比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具可比性, 见表 1。

PCI 后 LVEF<50%组 BMI、入院时收缩压与 LVEF≥50%组相比较, 差异有统计学意义(均  $P<0.05$ ), 其余临床特征差异无统计学意义(均  $P>0.05$ , 见表 2; LVEF<50%组血糖指标与 LVEF≥50%组相比较, 差异有统计学意义( $P=0.011$ ), 其余临

床特征差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ), 见表 3; LVEF≥50%组心肌损伤标志物肌钙蛋白 I、NT-proBNP、乳酸脱氢酶、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶水平与 LVEF<50%组相比较, 血清 Tα1 水平显著较高, 差异有统计学意义(均  $P<0.05$ ), 见表 4。

将单因素分析中存在统计学差异的变量参数血清 Tα1 水平、肌酸激酶同工酶、NT-proBNP 纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示 Tα1 水平、肌酸激酶同工酶是急性前壁 STEMI 患者 PCI 后住院期间 LVEF<50%的独立预测因素(表 5), 急性前壁 STEMI 患者 PCI 后 Tα1 水平低或肌酸激酶同工酶水平高时, 发生 LVEF<50%风险高。

急性前壁 STEMI 组血清 Tα1 水平较对照组显著升高[(2 862.0±265.0) ng/L 比 (2 628.8±236.7) ng/L,  $P<0.01$ ], 差异有统计学意义。PCI 后 LVEF≥50%组血

表 1 急性前壁 STEMI 组和对照组患者临床特征比较

参数	急性前壁 STEMI 组( $n=74$ )	对照组( $n=38$ )	统计值	$P$ 值
男性[ $n(\%)$ ]	57(77.00)	23(60.50)	$\chi^2=3.350$	0.067
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	65(58, 72)	66(58, 71)	$Z=-0.181$	0.856
身高[m, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.70(1.68, 1.73)	1.68(1.60, 1.70)	$Z=-0.901$	0.368
体质量(kg, $\bar{x}\pm s$ )	69.62±12.33	68.46±14.03	$t=0.449$	0.654
BMI[kg/m <sup>2</sup> , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	24.53(22.82, 26.22)	23.98(21.51, 26.89)	$Z=-0.489$	0.625
收缩压[mmHg <sup>a</sup> , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	124.50(108.00, 140.30)	132.00(120.00, 140.00)	$Z=1.189$	0.234
舒张压(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	77.4±14.7	76.6±10.6	$t=0.293$	0.770
心率(bpm, $\bar{x}\pm s$ )	83.1±12.2	79.2±12.6	$t=1.617$	0.109
吸烟史[ $n(\%)$ ]	38(51.4)	21(55.3)	$\chi^2=0.154$	0.695
饮酒史[ $n(\%)$ ]	25(33.8)	7(18.4)	$\chi^2=2.904$	0.088
糖尿病史[ $n(\%)$ ]	11(14.9)	6(15.8)	$\chi^2=0.017$	0.897
高血压史[ $n(\%)$ ]	37(50.0)	22(57.9)	$\chi^2=0.628$	0.428

<sup>a</sup>1 mmHg=0.133 kPa

表 2 急性前壁 STEMI 患者不同 LVEF 组间临床特征比较

参数	LVEF<50%组( $n=33$ )	LVEF≥50%组( $n=41$ )	统计值	$P$ 值
男性[ $n(\%)$ ]	26(78.8)	31(75.6)	$\chi^2=0.104$	0.747
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	63.6±10.7	65.5±13.4	$t=-0.656$	0.514
身高[m, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.70(1.63, 1.74)	1.70(1.61, 1.74)	$Z=-0.409$	0.682
体质量[kg, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	70.0(59.0, 75.5)	74.0(63.5, 80.0)	$Z=0.997$	0.319
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	23.61±2.94	25.52±3.67	$t=-2.423$	0.018
收缩压[mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	118(105, 129)	134(114, 144)	$Z=2.562$	0.010
舒张压(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	77.9±16.9	76.9±12.8	$t=0.285$	0.777
心率(bpm, $\bar{x}\pm s$ )	85.4±13.8	81.3±10.5	$t=1.444$	0.153
吸烟史[ $n(\%)$ ]	18(54.5)	20(48.8)	$\chi^2=0.243$	0.622
饮酒史[ $n(\%)$ ]	10(30.3)	15(36.6)	$\chi^2=0.323$	0.570
糖尿病史[ $n(\%)$ ]	4(12.1)	7(17.1)	$\chi^2=0.071$	0.790
高血压史[ $n(\%)$ ]	17(51.5)	20(48.8)	$\chi^2=0.055$	0.815
缺血时间[h, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	5(4, 9)	4(2, 8)	$Z=-1.920$	0.055
PCI 后心脏超声测定时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	2.0(1.0, 2.5)	2.0(1.0, 3.0)	$Z=0.439$	0.661
住院期间药物服用情况[ $n(\%)$ ]				
阿司匹林	32(97.0)	39(95.1)	$\chi^2=0.160$	0.689
氯吡格雷/替格瑞洛	33(100)	41(100)	—	—
ACEI <sup>a</sup> /ARB <sup>b</sup> /ARNI <sup>c</sup>	29(87.9)	39(95.1)	$\chi^2=1.287$	0.257
β 受体阻滞剂	28(84.8)	37(90.2)	$\chi^2=0.498$	0.480
螺内酯	27(81.8)	29(70.3)	$\chi^2=3.802$	0.051

<sup>a</sup> 血管紧张素转化酶抑制剂; <sup>b</sup> 血管紧张素受体阻断剂; <sup>c</sup> 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂

表 3 急性前壁 STEMI 患者不同 LVEF 组间血清生化指标比较

指标	LVEF<50%组(n=33)	LVEF≥50%组(n=41)	统计值	P 值
血红蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$ )	146.2±17.2	147.8±17.2	$t=-0.405$	0.687
红细胞计数[ $\times 10^{12}/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	4.81(4.43, 5.07)	4.74(4.32, 5.26)	$Z=0.060$	0.902
血小板计数[ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	215.0(184.5, 266.5)	219.0(179.5, 281.5)	$Z=0.364$	0.716
白细胞计数[ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	9.40(8.25, 12.35)	8.90(6.95, 10.70)	$Z=-1.148$	0.251
中性粒细胞百分比(% , $\bar{x}\pm s$ )	70.52±13.85	70.28±11.86	$t=0.082$	0.935
淋巴细胞百分比[% , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	20.4(12.2, 32.0)	21.5(13.5, 30.4)	$Z=0.033$	0.974
单核细胞百分比(% , $\bar{x}\pm s$ )	5.82±1.70	6.10±1.67	$t=-0.775$	0.441
中性粒细胞计数[ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	7.0(4.9, 9.2)	6.5(4.3, 8.5)	$Z=-0.908$	0.364
淋巴细胞计数[ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.7(1.3, 2.8)	1.8(1.5, 2.4)	$Z=0.196$	0.845
单核细胞计数[ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.6(0.4, 0.7)	0.5(0.4, 0.6)	$Z=-0.854$	0.393
钾(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	3.68±0.46	3.72±0.43	$t=-0.304$	0.762
钠(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	138.0±2.8	138.5±2.6	$t=-0.850$	0.398
氯[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	103(100, 105)	102(101, 104)	$Z=-0.767$	0.443
血糖[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	8.1(7.3, 9.6)	5.9(5.6, 6.5)	$Z=-2.529$	0.011
糖化血红蛋白[% , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	5.9(5.7, 6.4)	5.9(5.6, 6.5)	$Z=-0.513$	0.608
丙氨酸转氨酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	33.0(25.5, 61.5)	37.0(24.5, 46.0)	$Z=-0.071$	0.944
天冬氨酸转氨酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	35.0(28.0, 137.0)	35.0(25.5, 71.0)	$Z=-0.642$	0.521
肌酐[ $\mu\text{mol/L}$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	69.0(59.0, 91.5)	70.0(60.5, 80.5)	$Z=-0.441$	0.659
尿素氮[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	5.5(4.7, 7.0)	5.6(4.8, 7.0)	$Z=0.267$	0.790
尿酸( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	349.2±93.0	350.2±103.3	$t=-0.450$	0.965
三酰甘油[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.04(0.76, 1.96)	1.31(0.79, 1.69)	$Z=0.296$	0.767
总胆固醇[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	5.15(4.50, 5.86)	4.98(4.56, 5.70)	$Z=-0.608$	0.643
高密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	1.15±0.28	1.16±0.27	$t=-0.139$	0.890
低密度脂蛋白[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	3.15(2.60, 3.82)	3.08(2.70, 3.64)	$Z=-0.171$	0.865
载脂蛋白 A1[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.18(1.04, 1.32)	1.27(1.14, 1.35)	$Z=1.160$	0.246
载脂蛋白 B[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.94(0.84, 1.20)	0.93(0.83, 1.07)	$Z=-0.233$	0.816
载脂蛋白 E[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	4.05(3.45, 5.04)	3.93(3.33, 4.73)	$Z=-0.734$	0.463
脂蛋白 A[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	19.9(10.2, 38.9)	17.1(9.9, 43.4)	$Z=-0.330$	0.742
凝血酶原时间[s, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	11.30(10.70, 11.75)	11.00(10.40, 11.55)	$Z=-1.252$	0.211
国际标准化值[INR, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.98(0.93, 1.03)	0.95(0.90, 1.00)	$Z=-1.187$	0.235
活化部分凝血活酶时间(s, $\bar{x}\pm s$ )	28.16±17.98	25.59±4.10	$t=0.888$	0.377
纤维蛋白原[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	2.58(2.33, 3.08)	2.61(2.31, 2.90)	$Z=-0.147$	0.883
D-二聚体[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.42(0.22, 0.57)	0.28(0.17, 0.46)	$Z=-1.654$	0.098
C 反应蛋白[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.499(0.499, 6.595)	0.499(0.499, 3.070)	$Z=-0.493$	0.622

表 4 急性前壁 STEMI 患者不同 LVEF 组间心肌损伤标志物和 Tα1 水平比较

指标	LVEF<50%组(n=33)	LVEF≥50%组(n=41)	统计值	P 值
肌钙蛋白 I [ $\mu\text{g/L}$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	219.0(136.1, 359.3)	75.5(22.2, 138.2)	$Z=-4.116$	<0.01
NT-proBNP[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	2 967(1 145, 5 086)	1 361(832, 2 659)	$Z=-2.626$	0.009
乳酸脱氢酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1 506(1 083, 2 335)	761(480, 1 229)	$Z=-3.866$	<0.01
肌酸激酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	4 694(2 729, 6 707)	1 819(977, 3 626)	$Z=-4.051$	<0.01
肌酸激酶同工酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	366(245, 475)	214(90, 340)	$Z=-3.246$	0.001
Tα1(ng/L, $\bar{x}\pm s$ )	2 788.8±293.4	2 920.9±226.5	$t=-2.186$	0.032

表 5 急性前壁 STEMI 患者 PCI 术后 LVEF<50%  
多因素 logistic 回归分析

参数	系数值	卡方值	标准误	OR 值	P 值
Tα1(ng/L)	-0.0020	4.451	0.001	0.9980	0.035
NT-proBNP(ng/mL)	0.0001	3.462	0.000	1.0001	0.063
肌酸激酶同工酶(U/L)	0.0040	6.529	0.014	1.0040	0.011

清 Tα1 水平与 LVEF<50%组相比较较高[(2 788.8±293.4) ng/L 比 (2 920.9±226.5) ng/L,  $P=0.032$ ], 差异有统计学意义。Pearson 相关性分析显示, 急性前壁 STEMI 患者血清 Tα1 水平与 PCI 后 LVEF 相关( $r=0.266$ ,  $P=0.024$ ), 见图 1。

ROC 曲线分析显示, 血清 Tα1 水平预测急性前

壁 STEMI 患者 PCI 后住院期间 LVEF≥50% 的 ROC 曲线下面积为 0.644, 灵敏度为 61.0%, 特异度为 66.6%, 差异有统计学意义( $P=0.034$ ), 见图 2。血清 Tα1 水平联合肌钙蛋白 I 峰值预测急性前壁 STEMI 患者 PCI 后住院期间 LVEF<50% 的 ROC 曲线下面积为 0.780, 灵敏度为 75.8%, 特异度为 78.0%, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ); 血清 Tα1 水平联合 NT-proBNP 峰值预测急性前壁 STEMI 患者 PCI 后住院期间 LVEF<50% 的 ROC 曲线下面积为 0.702, 灵敏度为 51.5%, 特异度为 90.2%, 差异有统计学意义( $P=0.003$ ), 见图 3。



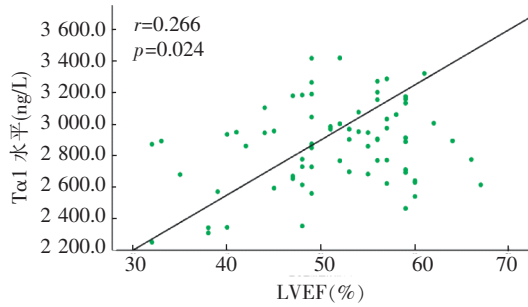


图1 急性前壁 STEMI 患者血清 Tα1 水平与 LVEF 相关性散点图

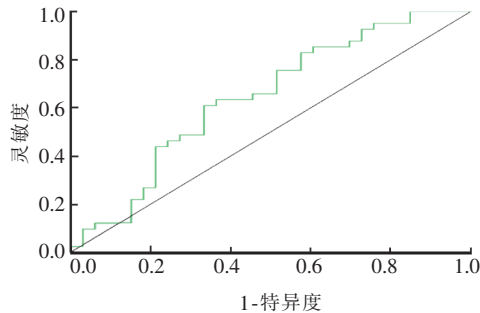


图2 血清 Tα1 水平预测急性前壁 STEMI 患者 PCI 后 LVEF ≥ 50% ROC 曲线

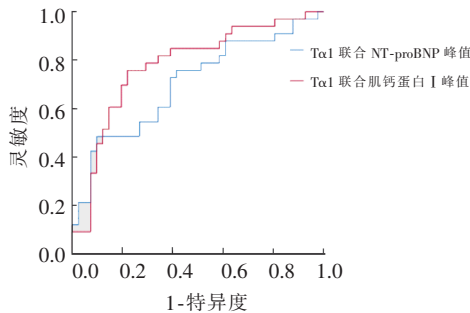


图3 血清 Tα1 水平联合肌钙蛋白 I NT-proBNP 峰值预测急性前壁 STEMI 患者 PCI 后 LVEF < 50% ROC 曲线

以急性前壁 STEMI 患者血清 Tα1 水平中位数为界,PCI 后血清 Tα1 水平 > 2 890 ng/L 组、≤ 2 890 ng/L 组 LVEF ≥ 50% 比例分别为 67.6% (25/37)、43.2% (16/37),差异有统计学意义 ( $P=0.035$ )。

### 3 讨论

本研究发现急性前壁 STEMI 患者血清 Tα1 水平显著高于对照组患者,且与 PCI 治疗后住院期间 LVEF 呈正相关。logistic 回归分析显示 Tα1 是急性前壁 STEMI 患者 PCI 后 LVEF ≥ 50% 的独立预测因素,ROC 曲线表明血清 Tα1 水平预测急性前壁 STEMI 患者住院期间 LVEF ≥ 50% 曲线下面积为 0.644,灵敏度 61.0%,特异度 66.6%,差异有统计学意义;血清 Tα1 水平联合肌钙蛋白 I 峰值、NT-proBNP

峰值预测急性前壁 STEMI 患者 PCI 后住院期间 LVEF < 50% 曲线下面积分别为 0.78、0.702,灵敏度分别为 75.8%、51.5%,特异度分别为 78.0%、90.2%,差异均有统计学意义。此外,以急性前壁 STEMI 患者血清 Tα1 水平中位数为界,PCI 治疗后血清 Tα1 水平 > 2 890 ng/L 组 LVEF ≥ 50% 比例与 Tα1 水平 ≤ 2 890 ng/L 组相比显著较高,因此推测急性前壁 STEMI 患者血清 Tα1 水平与 PCI 后心功能恢复相关,可能具有一定的心脏保护作用。

AMI 治疗最重要策略是开通罪犯血管,但仍有部分患者介入治疗后心肌损伤严重,心功能改善不显著<sup>[4]</sup>。由于成年人心脏心肌细胞是终末分化,几乎无再生能力,损伤后很难再生与增殖<sup>[17]</sup>,故 AMI 患者 PCI 后心功能变化可能与心肌细胞外环境相关。既往数十年大量研究探索参与缺血、缺氧后心肌细胞修复的细胞因子,为改善心肌梗死后心功能提供新治疗靶点。

胸腺肽是 Goldstein 等<sup>[18]</sup>1966 年从小牛胸腺中提纯的具生物活性物质。胸腺肽可分离出 8 个组分 (TF1~8),以 TF5 活性最强,其包括胸腺肽 α 和 β 家族<sup>[19]</sup>。PTMA 基因可刺激心脏内皮细胞迁移,促进血管生成和伤口愈合<sup>[20]</sup>。对过表达锌指 E 盒结合同源蛋白 (zinc finger E-box binding homeobox, ZEB)2 的心肌细胞样细胞条件培养基进行质谱分析显示,循环中 PTMA 水平增加,并通过调节新生血管生成和细胞凋亡,起到心脏保护作用<sup>[15,21]</sup>。Gladka 等<sup>[16]</sup>研究表明受损心肌中 ZEB2 对 PTMA 转录调节,促进下游心脏保护信号转导,从而诱导心肌梗死后心脏重塑相关因子 PTMA 分泌,起到心脏保护作用。由 PTMA 编码的重组胸腺肽 α 可通蛋白激酶 B (Akt) 通路促进心肌细胞存活,减小心肌梗死面积<sup>[22]</sup>。Tα1 由 28 个氨基酸组成,与 PTMA N 端第 2 位至 29 位序列一致,可通过天冬酰胺内肽酶切割 PTMA 获得<sup>[23-24]</sup>,是否同样具有心脏保护作用需进一步研究。

Tα1 作为一种非特异性免疫调节剂,不仅刺激淋巴细胞发育和成熟,还促进调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 增加,从而调节活性因子合成,对于疾病治疗具有积极意义<sup>[25]</sup>。Treg 可通过调节 AMI 后巨噬细胞极化发挥心脏保护作用,此外 Treg 条件培养基可刺激心肌细胞增殖<sup>[26]</sup>。冠状动脉结扎术后向心肌内注射 Treg 可减小心肌梗死面积,改善心脏功能,并增加梗死周围区域胸腺嘧啶脱氧核苷类似物阳性心肌细胞数量<sup>[27]</sup>。因此,Tα1 可能与 AMI 后心功能相关。本研究中发现急性前壁 STEMI

组患者血清 Tα1 水平较对照组显著升高, LVEF ≥ 50% 组患者血清 Tα1 水平高于 LVEF < 50% 组, 且 Tα1 是急性前壁 STEMI 患者 PCI 后 LVEF 预测因子。综上, 本研究推测, 急性前壁 STEMI 患者 Tα1 水平与其 PCI 后 LVEF 值存在高度相关性, 患者 Tα1 水平有望成为预测 AMI 开通罪犯血管后心功能改善的新指标, 甚至可作为干预心肌梗死后心力衰竭的药物新靶点。

本研究仍存在不足之处: 回顾性研究设计, 可能存在选择偏倚; 仅有入院时血清 Tα1 水平检测, 缺乏连续动态监测; 仅纳入单中心急性前壁 STEMI 患者及对照组, 尚需进一步扩大人群; 纳入研究人群术后随访心脏超声缺失较多, 未进一步分析出院后预后; Tα1 作用具体机制仍需基础实验进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 139: e56-e528.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2022》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21: 577-600.
- [3] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19: 582-590.
- [4] Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44: 3720-3826.
- [5] Alabas OA, Jernberg T, Pujades-Rodriguez M, et al. Statistics on mortality following acute myocardial infarction in 842 897 Europeans[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116: 149-157.
- [6] Klancik V, Pesl L, Neuberg M, et al. Long-term follow-up in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2022, 24: B16-B22.
- [7] Yasuda S, Honda S, Takegami MS, et al. Contemporary antiplatelet therapy and clinical outcomes of Japanese patients with acute myocardial infarction: results from the prospective Japan acute myocardial infarction registry (JAMIR)[J]. *Circ J*, 2019, 83: 1633-1643.
- [8] 叶健, 席鑫, 汪渭, 等. 急性前壁心肌梗死 PCI 术后肾动脉去交感神经术对心功能影响的临床研究[J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31: 550-554.
- [9] Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23: 206.
- [10] Nishimoto Y, Inohara T, Kohsaka S, et al. Changing trends in mechanical circulatory support use and outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions for acute coronary syndrome complicated with cardiogenic shock: insights from a nationwide registry in Japan[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023; e031838.
- [11] Yildiz I, Rencüzogullar I, Karabag Y, et al. Predictors of left ventricular ejection function decline in young patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2022, 68: 802-807.
- [12] Park S, Ahn JM, Kim TO, et al. Revascularization in patients with left main coronary artery disease and left ventricular dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76: 1395-1406.
- [13] Sytli N, Hautamaki M, Anttila KR, et al. Left ventricular ejection fraction adds value over the GRACE score in prediction of 6-month mortality after ACS: the MADDEC study[J]. *Open Heart*, 2019, 6: e001007.
- [14] Quagliata M, Papini AM, Rovero P. Therapeutic applications of thymosin peptides: a patent landscape 2018-present[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2023, 33: 865-873.
- [15] Gladka MM, Johansen AKZ, van Kampen SJ, et al. Thymosin β4 and prothymosin α promote cardiac regeneration post-ischaemic injury in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119: 802-812.
- [16] Gladka MM, Kohela A, Molenaar B, et al. Cardiomyocytes stimulate angiogenesis after ischemic injury in a ZEB2-dependent manner[J]. *Nat Commun*, 2021: 84.
- [17] Guo QY, Yang JQ, Feng XX, et al. Regeneration of the heart: from molecular mechanisms to clinical therapeutics[J]. *Mil Med Res*, 2023, 10: 18.
- [18] Goldstein AL, Slater FD, White A. Preparation, assay, and partial purification of a thymic lymphocytopoietic factor (thymosin)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1966, 56: 1010-1017.
- [19] Liu Y, Pan Y, Hu Z, et al. Thymosin alpha 1 reduces the mortality of severe coronavirus disease 2019 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71: 2150-2157.
- [20] Qadir A, Jahan S, Aqil M, et al. Phytochemical-based nano-pharmacotherapeutics for management of burn wound healing[J]. *GELS*, 2021, 7: 209.
- [21] Munshaw S, Bruche S, Redpath AN, et al. Thymosin β4 protects against aortic aneurysm via endocytic regulation of growth factor signaling[J]. *J Clin Invest*, 2021: 131: e127884.
- [22] Cannavo A, Rengo G, Liccardo D, et al. Prothymosin alpha protects cardiomyocytes against ischemia-induced apoptosis via preservation of Akt activation[J]. *Apoptosis*, 2013, 18: 1252-1261.
- [23] Tao N, Xu X, Ying Y, et al. Thymosin α1 and its role in viral infectious diseases: the mechanism and clinical application[J]. *Molecules*, 2023, 28: 3539.
- [24] Barcia MG, Castro JM, Jullien CD, et al. Prothymosin alpha is phosphorylated by casein kinase-2[J]. *FEBS Lett*, 1992, 312: 152-156.
- [25] Renga G, Bellet MM, Pariano M, et al. Thymosin α1 protects from CTLA-4 intestinal immunopathology[J]. *Life Sci Alliance*, 2020, 3: e202000662.
- [26] Sikking MA, Stroeks S, Marelli-Berg F, et al. Immunomodulation of myocardial fibrosis[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2023, 8: 1477-1488.
- [27] Zacchigna S, Martinelli V, Moimas S, et al. Paracrine effect of regulatory T cells promotes cardiomyocyte proliferation during pregnancy and after myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 2432.

(收稿日期: 2024-01-31)

(本文编辑: 谷珂)