

血清丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3 水平可预测急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后

朱洪斌 李毓娟* 李文强 廖晓现, 重庆 405400

重庆市开州区人民医院心血管内科

摘要 目的:探讨血清丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3(Serpina3)预测急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者 90 d 预后的临床价值。方法:选取 2017 年 6 月至 2018 年 12 月重庆市开州区人民医院心血管内科收治的 126 例 STEMI 患者为研究对象,采用酶联免疫吸附法检测所有患者入院时血清 Serpina3 水平,以中位数(285.45 $\mu\text{g/mL}$)为截断值,将患者分为高表达组和低表达组,每组 63 例。比较 2 组患者的临床特征。统计患者出院后 90 d 内不良心血管事件(MACE)的发生情况。多因素分析采用线性(Logistic)回归模型;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标预测 MACE 的价值,计算曲线下面积(AUC)。结果:MACE 的发生率为 20.63%(26/126)。高表达组 MACE 发生率高于低表达组($P=0.020$)。血清高表达 Serpina3 显著下调左室射血分数($P=0.001, r=-0.426$)、上调肌钙蛋白 I(cTnI) ($P<0.001, r=0.621$)和 N 末端 B 型脑钠肽(NT-proBNP)水平($P<0.001, r=0.734$)。cTnI($OR=1.453, 95\% CI: 1.134 \sim 2.003$)、NT-proBNP($OR=2.345, 95\% CI: 2.031 \sim 4.034$)和 Serpina3($OR=2.675, 95\% CI: 2.112 \sim 4.091$)高表达是 STEMI 患者发生 MACE 的独立影响因素(P 均 <0.05)。Serpina3 预测 MACE 的 AUC 为 0.855(95% $CI: 0.818 \sim 0.916$);NT-proBNP 为 0.809(95% $CI: 0.712 \sim 0.894$);cTnI 为 0.638(95% $CI: 0.541 \sim 0.725$)。以上三者联合可将 AUC 提高至 0.908(95% $CI: 0.750 \sim 0.983$)。结论:血清 Serpina3 水平对预测 STEMI 患者 90 d 的预后有一定价值。

关键词 血清丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 预后

中图分类号 R542.2⁺2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20210514

急性 ST 段抬高型心肌梗死(acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者病情危急,病死率较高,严重影响患者的生存质量^[1]。既往多采用血清心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)和氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)等评价心肌梗死患者的预后^[2]。血清丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3(Serpina3),也被称为 α -1 抗羊膜蛋白酶,最初被发现为急性血浆蛋白酶抑制剂。Serpina3 可参与血管炎症和动脉粥样硬化^[3],并且与心肌缺血再灌注损伤密切相关^[4]。此外, Serpina3 可能参与心力衰竭的发生和发展^[5]。本研究采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 STEMI 患者入院时血清中 Serpina3 的表达水平,探讨其预测 90 d 临床预后的价值。

资料与方法

一般资料 选取 2017 年 6 月至 2018 年 12 月重庆市开州区人民医院心血管内科收治的 126 例 STEMI 患者为研究对象,其中男 77 例,女 49 例;年龄 43 ~ 85 岁,平均(63.78 \pm 9.56)岁。糖尿病

22 例,高血压 70 例,高脂血症 51 例;冠状动脉病变单支 63 例,多支 63 例;罪犯血管为左前降支 79 例,左回旋支 23 例,右冠状动脉 15 例,左主干 9 例;均行经皮冠状动脉介入治疗。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[6]。排除标准:①非 ST 段抬高型心肌梗死;②合并免疫系统疾病;③合并代谢性疾病;④合并肿瘤性疾病;⑤严重肝肾功能异常。STEMI 的治疗依据《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[6]。

ELISA 法检测血清 Serpina3 水平 入院时采集患者肘静脉血 5 mL,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 、2 500 转/min 下离心 15 min,收集血清。用 ELISA 法检测血清 Serpina3 水平,试剂盒购于上海沪震实业有限公司,货号 HZ0601。检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。根据血清 Serpina3 水平的中位数将 STEMI 患者分为高表达组和低表达组。

预后评价 出院后 30 d、60 d 和 90 d 时对所有 STEMI 患者进行门诊或电话随访,统计不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)的发生情况,包括各种原因死亡和因心力衰竭再次入院^[7]。

* 通信作者:李毓娟, E-mail: dream803@163.com, 重庆市开州区汉丰街道安康路 8 号

统计学分析 采用SPSS 19.0统计学软件进行分析,符合正态计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较用独立样本 *t* 检验;计数资料的组间比较用 χ^2 检验;绘制Kaplan-Meier生存曲线,用Log-rank检验比较2组MACE的发生率;多因素分析采用Logistic回归模型;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析各指标预测MACE的价值,计算ROC曲线下面积(area under curve,AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

MACE的发生率 本研究中,MACE的发生率为20.63%(26/126)。以126例患者血清Serpina3水平的中位数(285.45 $\mu\text{g/mL}$)为截断值,将患者分为高表达组和低表达组,每组63例。随访90 d内,高表达组新发心力衰竭16例,心源性死亡3例;低表达组新发心力衰竭7例,心源性死亡2例。Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示,高表达组MACE发生率高于低表达组($\chi^2 = 5.341, P = 0.020$),见图1。

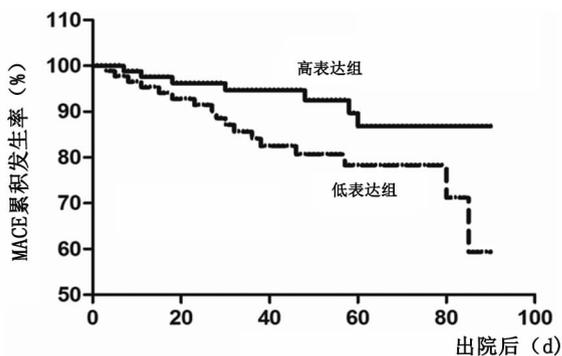


图1 STEMI患者术后发生MACE的Kaplan-Meier曲线

表1 Serpina3与临床特征的关系

项目	高表达组(<i>n</i> = 63)	低表达组(<i>n</i> = 63)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	64.44 \pm 7.13	63.02 \pm 12.10	0.802	0.424
性别(男/女)[例]	41/22	36/27	0.835	0.361
高血压(男/女)[例]	39/24	31/32	2.057	0.151
糖尿病(男/女)[例]	14/49	8/55	1.983	0.159
高脂血症(男/女)[例]	26/37	25/38	0.033	0.856
冠状动脉病变(单支/多支)[例]	26/37	37/26	3.841	0.050
罪犯血管[例]				
左前降支	41	38	2.105	0.551
左回旋支	10	13		
右冠状动脉	6	9		
左主干	6	3		
左室射血分数(% , $\bar{x} \pm s$)	42.01 \pm 5.13	45.40 \pm 4.61	3.901	0.001
cTnI($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	1.84 \pm 0.38	1.50 \pm 0.27	5.789	<0.001
NT-proBNP(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	936.03 \pm 189.67	712.36 \pm 133.74	6.182	<0.001

Serpina3与临床特征的关系 STEMI患者高表达Serpina3显著下调左室射血分数($P = 0.001, r = -0.426$)、上调cTnI($P < 0.001, r = 0.621$)和NT-proBNP水平($P < 0.001, r = 0.734$),见表1。

MACE发生的单因素和Logistic多因素分析血cTnI、NT-proBNP和Serpina3高表达是STEMI患者发生MACE的独立影响因素($P < 0.001$),见表2。

血Serpina3、cTnI及NT-proBNP水平预测MACE的ROC曲线分析 Serpina3预测MACE的AUC为0.855(95% *CI*:0.818 ~ 0.916);NT-proBNP为0.809(95% *CI*:0.712 ~ 0.894);cTnI为0.638(95% *CI*:0.541 ~ 0.725)。以上三者联合可将AUC提高至0.908(95% *CI*:0.750 ~ 0.983),见表3和图2。

讨论

Serpina3是Serpina超家族的一员,包含36个蛋白质编码基因^[8]。Serpina3是一种急性期反应蛋白,可以通过调节中性粒细胞组织蛋白酶G、白细胞弹性蛋白酶和肥大细胞糜蛋白酶等介导机体炎症性损伤^[9,10]。既往研究发现,Serpina3可参与慢性阻塞性肺疾病、肾脏疾病、脑卒中和癌症等疾病的发生和发展^[11-14]。Serpina3在心血管疾病中的作用逐渐受到重视,Cheow等^[15]采用靶向蛋白组学定量技术检测发现,Serpina3为心肌损伤和稳定型心绞痛的鉴别标志物。另外,Serpina3在心力衰竭患者心外膜脂肪组织中也呈高表达^[5]。有研究发现,心肌梗死患者血清Serpina3水平明显高于健康人^[3]。本研究对所有STEMI患者进行为期90 d随访发现,MACE的发生率为20.63%(26/126),与既往报道

表2 STEMI患者发生MACE的单因素和Logistic多因素分析

因素	单因素		Logistic 多因素	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
年龄	1.362(0.897 ~ 1.592)	0.352	-	-
性别	0.997(0.776 ~ 1.123)	0.498	-	-
高血压	1.092(0.807 ~ 1.183)	0.330	-	-
糖尿病	1.451(0.990 ~ 1.512)	0.098	-	-
高脂血症	1.004(0.786 ~ 1.242)	0.261	-	-
冠状动脉病变	1.386(0.888 ~ 1.573)	0.101	-	-
罪犯血管	1.213(0.768 ~ 1.342)	0.373	-	-
左室射血分数	1.372(0.901 ~ 1.462)	0.099	-	-
cTnI	1.908(1.552 ~ 2.174)	0.003	1.453(1.134 ~ 2.003)	0.014
NT-proBNP	2.786(1.936 ~ 3.896)	<0.001	2.345(2.031 ~ 4.034)	<0.001
Serpina3	3.001(2.123 ~ 3.987)	<0.001	2.675(2.112 ~ 4.091)	<0.001

表3 不同指标预测MACE的效能分析

指标	AUC(95% CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
Serpina3	0.855(0.818 ~ 0.916)	90.12	81.23	0.714
NT-proBNP	0.809(0.712 ~ 0.894)	89.23	81.75	0.709
cTnI	0.638(0.541 ~ 0.725)	78.29	73.98	0.523
三者联合	0.908(0.750 ~ 0.983)	92.80	84.29	0.771

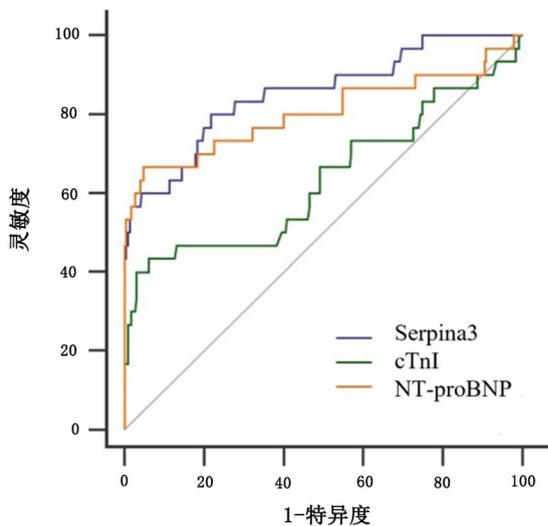


图2 血清Serpina3、cTnI及NT-proBNP水平预测MACE的ROC曲线分析

的4.2%~51%相符^[16]。本结果发现Serpina3高表达组MACE发生率明显高于低表达组,提示Serpina3与STEMI的预后有关。既往有研究发现,Serpina3与心功能有关^[3]。本研究也发现,Serpina3高表达患者有19例出现心原性疾病,血清Serpina3水平高表达显著下调左室射血分数,提示存在心功能衰竭。Serpina3基因在衰竭心肌中高表达,通过衰竭心肌的微阵列分析发现,Serpina3基因参与线粒体功能障碍和氧化磷酸化^[17],与本研究结果相一

致。已有确凿的证据表明血浆cTnI和NT-proBNP水平升高与心肌梗死预后不良有关^[18],本研究发现,血清Serpina3是STEMI患者发生MACE的独立影响因素,其预测MACE灵敏度和特异度分别为90.12%和81.23%,均高于血cTnI和NT-proBNP。当三项指标联合检测时,其灵敏度和特异度分别达到92.80%和84.29%。表明Serpina3预测MACE的价值较高。该研究为利用Serpina3预测急性STEMI患者出院后90d发生MACE提供了理论基础,而探索血清Serpina3在急性STEMI患者中的疾病机制尚需要前瞻性的研究进一步证实。

本研究为回顾性研究,未设置健康对照组,样本量相对较小、随访时间相对较短,可能存在一定偏倚,未来需要开展前瞻性研究深入探讨。

参考文献

- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(2): 119-177.
- Mok Y, Sang Y, Ballew SH, et al. Premorbid levels of high-sensitivity cardiac troponin T and natriuretic peptide and prognosis after incident myocardial infarction [J]. Am Heart J, 2019, 216(1): 62-73.
- Sorokin V, Woo CC. Role of Serpina3 in vascular biology [J]. Int J Cardiol, 2020, 304(1): 154-155.
- Liu Z, Hou L, Liu Y, et al. LncRNA GAS5 exacerbates myocardial is-

- chemia-reperfusion injury through regulating serpin3 by targeting miR-137[J]. *Int J Cardiol*,2020,306(1):9.
- 5 Zhao L,Guo Z,Wang P, et al. Proteomics of epicardial adipose tissue in patients with heart failure[J]. *J Cell Mol Med*,2020,24(1):511-520.
 - 6 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(5):380-393.
 - 7 杨树涵,陈红伟,刘艳宾,等. 可溶性生长刺激表达因子2对急性心肌梗死患者近期临床预后的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*,2019,34(9):783-786.
 - 8 Park J,Masaki T,Mezaki Y, et al. Alpha-1 antichymotrypsin is involved in astrocyte injury in concert with arginine-vasopressin during the development of acute hepatic encephalopathy [J]. *PLoS One*, 2017,12(12): e0189346.
 - 9 Sánchez-Navarro A,González-Soria I,Caldíño-Bohn R, et al. An integrative view of serpins in health and disease;the contribution of SerpinA3[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*,2021,320(1):C106-C118.
 - 10 di Salvo TG, Yang KC, Brittain E, et al. Right ventricular myocardial biomarkers in human heart failure[J]. *J Card Fail*,2015,21(5):398-411.
 - 11 Uysal P,Uzun H. Relationship between circulating serpin3g, matrix metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and -2 with chronic obstructive pulmonary disease severity [J]. *Biomolecules*,2019,9(2):62.
 - 12 Sánchez-Navarro A, Mejía-Vilet JM, Pérez-Villalva R, et al. SerpinA3 in the early recognition of acute kidney injury to chronic kidney disease (CKD) transition in the rat and its potentiality in the recognition of patients with CKD[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):10350.
 - 13 Sorokin V, Woo CC. Role of Serpin3 in vascular biology[J]. *Int J Cardiol*,2020,304(1):154-155.
 - 14 Zhou ML, Chen FS, Mao H. Clinical significance and role of up-regulation of SERPINA3 expression in endometrial cancer[J]. *World J Clin Cases*,2019,7(15):1996-2002.
 - 15 Cheow ESH, Cheng WC, Yap T, et al. Myocardial injury is distinguished from stable angina by a set of candidate plasma biomarkers identified using iTRAQ/MRM-Based approach [J]. *J Proteome Res*, 2018,17(1):499-515.
 - 16 Poudel I, Tejpal C, Rashid H, et al. Major adverse cardiovascular events: an inevitable outcome of ST-elevation myocardial infarction? A literature review[J]. *Cureus*,2019,11(7):e5280.
 - 17 Yang S, Chen L, Sun S, et al. Glycoproteins identified from heart failure and treatment models[J]. *Proteomics*,2015,15(2-3):567-579.
 - 18 刘海洋,于海侠,武丽珠,等. 血清可溶性ST2水平变化在心脏骤停心肺复苏成功患者中的临床意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2019,25(6):489-490.

(2020-12-14 收稿 2021-07-20 修回)

(上接第411页)

白修饰是老年性疾病的介导因素,有研究发现^[11],其可作为测试机体老化进程的时钟,随着年龄的增长,AGEs在体内的积聚增多,会导致人体内的血管壁硬度增加,KLF2可结合eNOS基因的启动子,增强其转录活性。eNOS在内皮细胞中有软化血管作用,KLF2通过以上作用,来延缓患者的血管硬化,从而延缓衰老。因此,尿毒症患者采用高通量聚砜膜透析器F60较聚砜膜透析器F6的透析效果更佳,可能与其可提高KLF2的mRNA表达,降低腹膜间皮细胞衰老有关,临床上KLF2有望作为尿毒症患者新的治疗靶点,探讨尿毒症新的治疗方向。

参 考 文 献

- 1 李玉金,祁德贤,张晓丽. 血液灌流联合血液透析对尿毒症患者炎症因子、血清成纤维细胞因子-23及肱动脉血流介导的血管舒张功能的影响[J]. *内科急危重症杂志*,2019,25(3):237-239.
- 2 任红旗,冀德华. 尿毒症肌少症的发病机制和治疗[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*,2015,24(2):87-91.
- 3 孙嘉康. 尿毒清颗粒联合血液透析应用于尿毒症患者对其营养改善及肾功能保护作用研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*,2017,18(12):1105-1107.
- 4 杨枫,钟晓容,林贞明,等. 不同腹膜透析模式对尿毒症大鼠残余肾功能的影响[J]. *内科急危重症杂志*,2018,24(4):324-327.
- 5 翟英,李向东,李毅,等. 高通量透析对糖尿病肾脏疾病患者糖基化终产物及微炎症的影响[J]. *临床肾脏病杂志*,2018,18(7):409-412.
- 6 荆堂堂,胡俊秀,倪晋泽,等. Krüppel样转录因子2的表达调控[J]. *医学综述*,2019,25(21):4174-4179.
- 7 美国 NKF-K/DOQI 工作组. 慢性肾脏病及透析的临床实践指南 II [M]. 北京:人民卫生出版社,2005:31-33.
- 8 Chen WC, Lin HH, Tang MJ. Matrix-Stiffness-Regulated inverse expression of Krüppel-Like factor 5 and Krüppel-like factor 4 in the pathogenesis of renal fibrosis[J]. *Am J Pathol*,2015,185(9):2468-2481.
- 9 Slater SC, Rammath RD, Uttridge K, et al. Chronic exposure to laminar shear stress induces Krüppel-like factor 2 in glomerular endothelial cells and modulates interactions with co-cultured podocytes[J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2012,44(9):1482-1490.
- 10 荆堂堂,倪晋泽,赵玉菲,等. Krüppel样转录因子2的功能[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*,2018,39(5):11-19.
- 11 程冕,严金华,阮磊,等. 晚期糖基化终末产物对内皮细胞衰老及内皮屏障功能的影响[J]. *中华老年医学杂志*,2019,38(4):362-366.

(2020-01-09 收稿 2020-07-24 修回)