

生长停滞特异性基因 6 蛋白可预测老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后发生心力衰竭^{*}

赵晓静^{1*} 代江娜² 赵秋兰²

保定市第二医院 ¹ 老年病科; ² 重症医学科, 河北保定 071000

摘要 目的:探讨血清生长停滞特异性基因 6(GAS6)蛋白对老年急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后住院期间发生心力衰竭的预测价值。方法:回顾性分析 168 例行急诊 PCI 治疗的老年 STEMI 患者的临床资料,根据患者 PCI 术后住院期间是否发生心力衰竭,分为无心力衰竭组(127 例)和心力衰竭组(41 例),比较 2 组患者一般资料。用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者急诊入院时血清 GAS6 蛋白、血清 B-型脑钠肽前体(BNP)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、C 反应蛋白(CRP)表达水平。用 Pearson 相关性分析、Logistic 回归分析心力衰竭发生的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GAS6 蛋白预测心力衰竭的价值,计算曲线下面积(AUC)。结果:心力衰竭组 PCI 术后 TIMI 血流 3 级患者比例和术前左室射血分数(LVEF)低于同时点无心力衰竭组(P 均 <0.05)。心力衰竭组患者 PCI 术前 BNP、cTnI 和 CRP 水平高于无心力衰竭组(P 均 <0.05)。心力衰竭组患者 PCI 术前血清 GAS6 蛋白水平与 BNP、cTnI 和 CRP 呈正相关,与 LVEF 呈负相关(P 均 <0.05)。多因素分析显示,PCI 术前血清 GAS6 蛋白、BNP、cTnI、CRP、LVEF 和 PCI 术后 TIMI 血流 3 级是 STEMI 患者 PCI 术后发生心力衰竭的独立影响因素(P 均 <0.05)。PCI 术前血清 GAS6 蛋白水平预测 STEMI 患者 PCI 术后发生心力衰竭的 AUC 为 0.832($P < 0.001$)。当血清 GAS6 蛋白水平为 26.09ng/mL 时,约登指数最大(0.509),预测价值最高,此时灵敏度和特异性分别为 70.65% 和 80.33%。结论:血清 GAS6 蛋白水平与患者心功能密切相关,血清 GAS6 蛋白表达水平的上升可能意味着心功能的下降,PCI 术前血清 GAS6 蛋白水平对预测老年 STEMI 患者 PCI 术后发生心力衰竭有一定价值。

关键词 生长停滞特异性基因 6 蛋白; 老年人; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 心力衰竭
中图分类号 R542 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220615

Growth arrest specific gene 6 protein can predict heart failure after PCI in elderly patients with acute ST segment elevation myocardial infarction ZHAO Xiao-jing^{1*}, DAI Jiang-na², ZHAO Qiu-lan². ¹Department of Geriatrics; ²Department of Critical Care Medicine, Baoding Second Hospital, Hebei Baoding 071000, China
Corresponding author: ZHAO Xiao-jing, E-mail: zhao15533299111@163.com

Abstract Objective: To investigate the predictive value of serum growth arrest specific gene 6 (GAS6) protein in elderly patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) during hospitalization after percutaneous coronary intervention (PCI). Methods: The clinical data of 168 elderly patients with STEMI treated by emergency PCI were analyzed retrospectively. According to whether the patients had heart failure during hospitalization after PCI, they were divided into non heart failure group ($n = 127$) and heart failure group ($n = 41$). The general data of the two groups were compared. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression levels of serum GAS6 protein, serum B-type brain natriuretic peptide precursor (BNP), cardiac troponin (cTnI) and C-reactive protein (CRP) in patients at emergency admission. The influencing factors of heart failure were analyzed by Pearson correlation analysis and Logistic regression. The receiver operator characteristic curve was drawn to analyze the value of serum GAS6 protein in predicting heart failure, and the area under the curve (AUC) was calculated. Results: The proportion of patients with TIMI blood flow grade 3 and left ventricular ejection fraction (LVEF) in the heart failure group after PCI were lower than those in the non-heart failure group at the same time point ($P < 0.05$). The levels of BNP, cTnI and CRP in patients with heart failure before PCI were higher than those in patients without heart failure (all $P < 0.05$). The level of serum GAS6 protein was positively correlated with BNP, cTnI and CRP, and negatively correlated with LVEF in patients with heart failure before operation (all $P < 0.05$).

^{*}基金项目:河北省保定市科学技术研究与发展指导计划(No:18ZF289)

^{*}通信作者:赵晓静, E-mail: zhao15533299111@163.com, 保定市竞秀区东风西路 338 号

Multivariate analysis showed that GAS6 protein, BNP, cTnI, CRP, LVEF before PCI and TIMI blood flow grade 3 after PCI were independent influencing factors of heart failure in STEMI patients after PCI (all $P < 0.05$). The AUC predicted by the level of GAS6 protein before PCI was 0.832 ($P < 0.001$). When the serum level of GAS6 protein was 26.09 ng/mL, the Yodon index was the largest (0.509), with the highest predictive value. At this time, the sensitivity and specificity were 70.65% and 80.33%, respectively. Conclusion: The level of serum GAS6 protein is closely related to the cardiac function of patients. The increase of the expression level of GAS6 protein may mean the decline of cardiac function. The level of serum GAS6 protein before PCI has certain value in predicting the occurrence of heart failure in elderly patients with STEMI after PCI.

Key Words Growth arrest specific gene 6; Elderly; Acute ST segment elevation myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Heart failure

经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术是 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)的首选治疗措施,能降低病死率,改善预后^[1,2],但 PCI 术后仍有部分 STEMI 患者在短期内发生心力衰竭^[3]。生长停滞特异性基因 6(growth arrest-specific gene 6, GAS6)编码的蛋白属于维生素 K 依赖性蛋白,与炎症反应和动脉粥样硬化等密切相关^[4]。有报道显示,血清 GAS6 蛋白与 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平呈正相关,对于急性心肌梗死的预测有一定意义^[5]。本研究对 GAS6 蛋白水平与老年 STEMI 患者发生心力衰竭风险及预后的关系进行分析,报道如下。

资料与方法

一般资料 回顾性分析 2016 年 1 月-2018 年 1 月保定市第二医院收治的接受急诊 PCI 治疗的 168 例(男 98,女 70)老年 STEMI 患者。患者年龄 60~77 岁,平均(63.0 ± 19.3)岁。根据患者接受 PCI 术后住院期间是否发生心力衰竭,将其分为无心力衰竭组(127 例)和心力衰竭组(41 例)。纳入标准:①首次发病;②年龄 ≥ 60 岁;③符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[6];④接受急诊 PCI 治疗。排除标准:①入院时 STEMI 伴充血性心力衰竭;②既往接受过冠脉血运重建治疗;③合并慢性感染性疾病;④合并免疫系统疾病;⑤合并肿瘤。所有患者的治疗参考《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[6]。PCI 术后住院期间心力衰竭的诊断参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[7]:①心脏 B 超提示左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 50%;②出现呼吸急促、肺部啰音、夜间端坐呼吸、少尿、组织水肿等症状;③血清 B-型脑钠肽前体(B-type natriuretic

peptide, BNP) ≥ 400 ng/L。本研究经医院伦理委员会批准,受试者均知情并签署同意书。

方法 采集 STEMI 患者急诊入院时空腹肘静脉血 5 mL,以 2 500 转/min、4℃ 条件下离心 15 min,获取血清。用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清中 GAS6 蛋白、BNP、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、CRP 水平。试剂盒购于美国 Sigma 公司,检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料用百分数(%)表示,组间比较 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析;使用 Logistic 回归分析心力衰竭发生的影响因素;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 GAS6 蛋白预测心力衰竭的价值,计算曲线下面积(area under curve, AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

基本资料 2 组患者性别、年龄、基础疾病、体重指数(body mass index, BMI)、用药情况、梗死部位、冠脉病变支数和术前肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平等资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。心力衰竭组患者 PCI 术后 TIMI 血流 3 级的患者比例和术前 LVEF 低于同时点无心力衰竭组(P 均 < 0.05)。心力衰竭组患者 PCI 术前血清 BNP、cTnI、CRP 和 GAS6 蛋白水平高于无心力衰竭组(P 均 < 0.05),见表 1。

血清生物标记物的相关性分析 心力衰竭组患者 PCI 术前血清 GAS6 蛋白水平与 BNP、cTnI 和 CRP 呈正相关,与 LVEF 呈负相关(P 均 < 0.05),见表 2。

表 1 2 组患者临床资料比较

项目	无心力衰竭组(<i>n</i> = 127)	心力衰竭组(<i>n</i> = 41)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.3 $\pm$ 12.9	63.1 $\pm$ 8.5	0.698	0.486
男性[例(%)]	74(58.27)	24(58.54)	0.001	0.976
高血压[例(%)]	45(35.43)	19(46.34)	1.564	0.211
糖尿病[例(%)]	30(23.62)	9(21.95)	0.049	0.826
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.67 $\pm$ 3.98	24.43 $\pm$ 2.08	0.501	0.617
用药情况[例(%)]				
血管紧张素转换酶抑制剂	99(77.95)	31(75.61)	0.097	0.755
血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂	27(21.26)	12(29.27)	1.115	0.291
β受体阻滞剂	94(74.01)	29(70.73)	0.170	0.680
钙离子拮抗剂	44(34.65)	11(26.83)	0.860	0.354
梗死部位[例(%)]				
左前降支	70(55.12)	24(58.54)	2.296	0.317
左回旋支	13(10.24)	7(17.07)	2.296	0.317
右冠状动脉	44(34.64)	10(24.39)	2.296	0.317
冠脉病变多支[例(%)]	56(44.09)	22(53.66)	1.140	0.286
术后 TIMI 血流 3 级[例(%)]	118(92.91)	30(73.17)	11.519	0.001
PCI 术前 BNP(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	165.90 $\pm$ 32.33	241.09 $\pm$ 56.23	8.131	<0.001
PCI 术前 cTnI(g/L, $\bar{x} \pm s$)	28.55 $\pm$ 9.03	34.98 $\pm$ 10.34	3.565	<0.001
PCI 术前 CK-MB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	68.33 $\pm$ 23.09	73.67 $\pm$ 29.80	1.049	0.295
PCI 术前 CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	8.34 $\pm$ 3.00	11.33 $\pm$ 2.89	5.707	<0.001
PCI 术前 LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	53.09 $\pm$ 8.01	44.03 $\pm$ 6.14	7.597	<0.001
PCI 术前血清 GAS6 蛋白(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	18.33 $\pm$ 4.00	28.76 $\pm$ 5.09	11.973	<0.001

表 2 心力衰竭组血清 GAS6 蛋白水平与其他心脏指标的相关性分析

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
BNP	0.457	<0.001
cTnI	0.265	0.035
LVEF	-0.329	0.005
CRP	0.421	<0.001

PCI 术后发生心力衰竭的多因素分析 将无心力衰竭组和心力衰竭组有差异的因素作为自变量, 将是否发生心力衰竭作为因变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, PCI 术前血清 GAS6 蛋白、BNP、cTnI、CRP、LVEF 水平和 PCI 术后 TIMI 血流 3 级是 STEMI 患者 PCI 术后发生心力衰竭的独立影响因素(*P* 均 <0.05), 见表 3。

表 3 STEMI 患者 PCI 术后发生心力衰竭的多因素分析

因素	OR 值(95% CI)	<i>P</i> 值
BNP	1.900(1.007 ~ 2.175)	0.016
cTnI	1.487(1.103 ~ 1.908)	0.032
CRP	2.004(1.879 ~ 2.679)	0.004
LVEF	3.102(2.167 ~ 4.001)	<0.001
GAS6 蛋白	4.378(2.765 ~ 6.908)	<0.001
术后 TIMI 血流 3 级	3.780(2.543 ~ 5.212)	<0.001

ROC 曲线分析 GAS6 蛋白预测心力衰竭的价值

PCI 术前血清 GAS6 蛋白水平预测 STEMI 患者 PCI 术后发生心力衰竭的 AUC 为 0.832(95% CI:0.701 ~ 0.901, *P* <0.001)。当 GAS6 蛋白为 26.09 ng/mL 时, 约登指数最大(0.509), 预测价值最高, 灵敏度和特异性分别为 70.65% 和 80.33%, 见图 1。

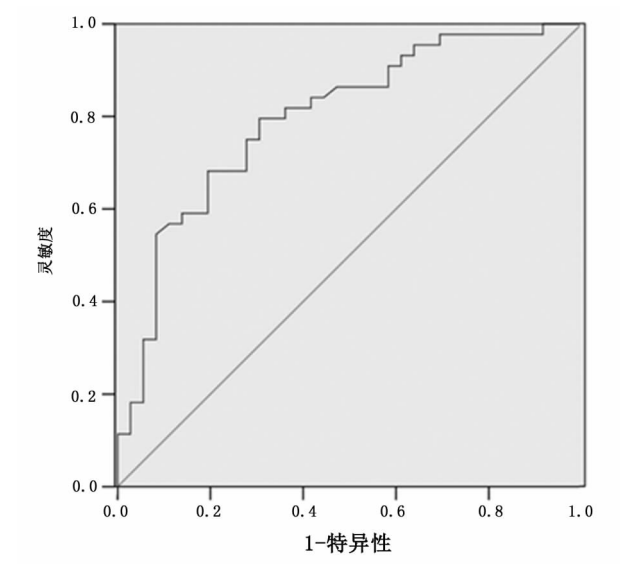


图 1 PCI 术前血清 GAS6 蛋白水平预测 STEMI 患者 PCI 术后发生心力衰竭的 ROC 曲线

讨 论

STEMI 是临床常见危重症,死亡率较高,严重威胁生命健康。目前,临床上治疗 STEMI 以 PCI 为主,可快速恢复缺血区血供,改善心脏功能。但是 PCI 术后容易发生心力衰竭而影响预后^[3]。对于老年患者,由于心功能较差、免疫力低下和合并基础疾病等,PCI 术后预后更差。PCI 术后心力衰竭的发病机制较为复杂,影响因素多,可能与缺血再灌注损伤、炎症性损伤和左心室重构等有关^[8,9]。本研究结果显示,急诊入院时血清 GAS6 蛋白水平对早期预测老年 STEMI 患者 PCI 术后住院期间发生心力衰竭有一定价值。

血清 GAS6 蛋白与炎症、氧化应激和细胞增殖、分化、凋亡有关,参与心血管疾病的发生发展,对多种疾病的预后有一定预测价值^[10~12]。既往研究发现,血清 GAS6 蛋白可能通过 PI3K/Akt^[13] 和 Axl/PI3K/Akt^[14] 等信号通路在心肌缺血再灌注损伤和炎症性损伤中发挥作用。有研究显示,与心绞痛患者及健康人比较,急性心肌梗死患者入院时血清 GAS6 蛋白水平明显增高,且其表达水平与 CRP 呈正相关^[5]。Caldentey 等^[15] 也发现,血清 GAS6 蛋白表达水平上升与心室重塑有关。

本研究发现 PCI 术前 GAS6 蛋白、BNP、cTnI、CRP、LVEF 水平和 PCI 术后 TIMI 血流 3 级是 STEMI 患者 PCI 术后发生心力衰竭的独立影响因素。多因素分析结果表明 GAS6 蛋白($OR = 4.378$) 是 STEMI 患者 PCI 术后发生心力衰竭的独立影响因素,ROC 曲线分析结果提示 PCI 术前 GAS6 蛋白水平对预测老年 STEMI 患者 PCI 术后心力衰竭有一定价值。

本研究存在以下局限性:仅检测了急诊入院时血清 GAS6 蛋白表达水平,未在术后进行动态监测;未进行长期随访观察;没有记录 STEMI 患者日常活动能力、认知功能、整体健康功能等数据,这些因素可能与 PCI 术后心力衰竭有关;本文为回顾性研究,可能存在选择偏倚和回忆偏倚。

综上所述,血清 GAS6 蛋白对预测老年 STEMI 患者 PCI 术后发生心力衰竭有一定价值,未来需要开展前瞻性研究进一步证实本研究结论,另外深入分析血清 GAS6 蛋白在急性心肌梗死中的作用机制

对其临床应用也有重要意义。

参 考 文 献

- 1 Frampton J,Devries JT,Welch TD,et al. Modern management of ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Curr Probl Cardiol,2020,45(3): 100393.
- 2 Mehta SR,Wood DA,Storey RF,et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction[J]. N Engl J Med,2019,381(15): 1411-1421.
- 3 赵建红,薛瑞璐. 急性 ST 段抬高型心肌梗死行 PCI 术后短期发生心力衰竭的危险因素分析[J]. 中国临床实用医学,2017,8(3): 75-77.
- 4 Ma L,Cao Y,Zhang L,et al. Celastrol mitigates high glucose-induced inflammation and apoptosis in rat H9c2 cardiomyocytes via miR-345-5p/growth arrest-specific 6[J]. J Gene Med,2020,22(9): e3201.
- 5 李迪,吕永楠,刘欢,等. 生长停滞特异性蛋白 6 与急性心肌梗死的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(3): 302-306.
- 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): 380-390.
- 7 王华,梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10): 760-789.
- 8 He XM,Chen L,Luo JB,et al. Effects of rhBNP after PCI on non-invasive hemodynamic in acute myocardial infarction patients with left heart failure[J]. Asian Pac J Trop Med,2016,9(8): 791-795.
- 9 李名兰,潘碧云,陈仕银,等. 血尿素氮水平对冠心病患者经皮冠状动脉介入术后远期预后的影响[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(2): 129-133.
- 10 Hirschi KM,Tsai KYF,Davis T,et al. Growth arrest-specific protein-6/AXL signaling induces preeclampsia in rats? [J]. Biol Reprod, 2020,2(1): 199-210.
- 11 Ibrahim AM,Gray Z,Gomes AM,et al. Gas6 expression is reduced in advanced breast cancers[J]. NPJ Precis Oncol,2020,4: 9.
- 12 朱水龙,倪华英. 白细胞、生长停滞特异性基因产物 6、血清淀粉样蛋白 A 联合在细菌性肺炎与病毒性肺炎临床诊断中的研究[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(15): 1867-1869,1873.
- 13 符江琳,刘承云,徐晓,等. Gas6 经 PI3K/Akt 通路对缺氧复氧诱导 H9c2 细胞凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志,2011,32(8): 1508-1512.
- 14 Li M,Ye J,Zhao G,et al. Gas6 attenuates lipopolysaccharide-induced TNF- α expression and apoptosis in H9C2 cells through NF- κ B and MAPK inhibition via the Axl/PI3K/Akt pathway[J]. Int J Mol Med, 2019,44(3): 982-994.
- 15 Caldentey G,García De Frutos P,Cristóbal H,et al. Serum levels of Growth Arrest-Specific 6 protein and soluble AXL in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care,2019,8(8): 708-716.

(2021-01-12 收稿 2022-09-15 修回)