

论 著

(临床研究)

富含 Gla 蛋白水平与急性冠脉综合征患者 PCI 后主要不良心血管事件发生风险的关系

李 萌, 闫小菊, 苏亚坤, 张慧晶, 曹 静

[摘要] **目的** 探讨血清富含 Gla 蛋白 (GRP) 水平与急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后主要不良心血管事件 (MACE) 发生风险的关系。 **方法** 选择 2020 年 6 月至 2022 年 1 月衡水市人民医院心血管内科收治的 120 例 ACS 患者作为 ACS 组。根据 PCI 术后 6 个月内 MACE 发生情况分为 MACE 组 (22 例) 和非 MACE 组 (98 例)。选择同期于本院体检的 100 例健康者作为对照组。收集所有受试者的临床资料。采用酶联免疫吸附法检测血清 GRP 水平, 根据 GRP 水平分为低水平 GRP 组和高水平 GRP 组。绘制 ROC 曲线评价血清 GRP 诊断 ACS 的效能。采用 Logistic 回归分析影响 ACS 发生的风险因素。采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 回归分析血清 GRP 对 MACE 的预测价值。 **结果** 与对照组相比, ACS 组患者血清 GRP 水平显著降低 ($P < 0.05$)。ACS 患者血清 GRP 水平与 Gensini 评分和 GRACE 评分均呈明显负相关 ($P < 0.05$)。血清 GRP 诊断 ACS 的 AUC 为 0.736 (95%CI: 0.668~0.804), 敏感性为 80.00%, 特异性为 61.00%。GRP 水平升高是 ACS 发生的独立保护因素 (OR=0.334, 95%CI: 0.184~0.606)。与非 MACE 组相比, MACE 组患者血清 GRP 水平明显降低 ($P < 0.05$)。低水平 GRP 组患者 PCI 术后 MACE 的发生风险明显高于高水平 GRP 组 ($P = 0.022$), 且血清 GRP 水平升高是 PCI 术后 MACE 发生的独立保护因素 (HR=0.347, 95%CI: 0.206~0.584)。血清 GRP 水平与 ACS 患者血清 IL-1 β ($r = -0.271$, $P = 0.003$)、TNF- α ($r = -0.481$, $P < 0.001$)、ICAM-1 ($r = -0.315$, $P = 0.001$) 和 VCAM-1 ($r = -0.279$, $P = 0.002$) 水平均呈明显负相关。 **结论** GRP 在 ACS 患者血清中明显降低, 可作为 ACS 诊断及预测 PCI 术后 MACE 发生风险的新型生物标志物。

[关键词] 富含 Gla 蛋白; 急性冠状动脉综合征; 主要不良心血管事件; 诊断价值; 危险因素

[中图分类号] R543.3

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-2768(2025)01-0056-07

[DOI] 10.16571/j.cnki.2097-2768.2025.01.009

A study of the relationship between Gla-rich protein levels and the risk of major adverse cardiovascular events after PCI in patients with acute coronary syndrome

LI Meng, YAN Xiaojun, SU Yakun, ZHANG Huijing, CAO Jing

(Department of Cardiology, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, Hebei, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between serum Gla-rich protein (GRP) levels and the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 120 ACS patients admitted to our hospital from June 2020 to January 2022 (ACS group) were selected as study subjects. They were divided into MACE group (22 cases) and non-MACE group (98 cases) according to the occurrence of MACE within 6 months after PCI. 100 cases of healthy people who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Clinical data of all subjects were collected. Serum GRP levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay and divided into low GRP group and high GRP group. ROC curves were plotted to evaluate the efficacy of serum GRP in diagnosing ACS. Logistic regression was used to analyse the risk factors affecting the occurrence of ACS. Kaplan-Meier method and Cox regression were used to analyse the predictive value of serum GRP for MACE. **Results** Serum GRP levels were significantly lower in patients in the ACS group compared with the control group ($P < 0.05$). Serum GRP levels were significantly negatively correlated with both Gensini score and GRACE score in patients with ACS

基金项目:衡水市科技计划项目(2021014086Z)

作者单位:053000 衡水,衡水市人民医院心血管内科(李 萌、闫小菊、苏亚坤、张慧晶、曹 静)

通信作者:张慧晶, E-mail:hsxnlimeng@163.com

($P<0.05$)。The AUC of serum GRP for the diagnosis of ACS was 0.736 (95%CI: 0.668–0.804), with a sensitivity of 80.00% and a specificity of 61.00%. Elevated levels of GRP were an independent protective factor for the development of ACS (OR=0.334, 95%CI: 0.184–0.606, $P<0.001$). Serum GRP levels were significantly lower in patients in the MACE group compared to the non-MACE group ($P<0.05$). The risk of MACE after PCI was significantly higher in patients in the low-level GRP group than in the high-level GRP group ($P=0.022$), and the elevated serum GRP level was an independent protective factor for the occurrence of MACE after PCI (HR=0.347, 95%CI: 0.206–0.584, $P<0.001$). Serum GRP levels were significantly negatively correlated with serum IL-1 β ($r=-0.271$, $P=0.003$), TNF- α ($r=-0.481$, $P<0.001$), ICAM-1 ($r=-0.315$, $P=0.001$), and VCAM-1 ($r=-0.279$, $P=0.002$) levels in ACS patients ($P<0.05$). **Conclusion** GRP is significantly reduced in the serum of ACS patients and can be used as a novel biomarker for the diagnosis of ACS and prediction of the risk of MACE after PCI.

[Key words] Gla-rich protein; acute coronary syndrome; major adverse cardiovascular events; diagnostic value; risk factors

0 引言

心血管疾病已超过恶性肿瘤和传染病,成为大多数发达国家和发展中国家发病率和死亡率的首要原因^[1]。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是心血管疾病最严重的急症之一,主要由不稳定动脉粥样硬化斑块破裂或冠状动脉糜烂导致的心肌缺血伴血栓形成引起^[2]。ACS的主要临床表现为急性心肌梗死和不稳定型心绞痛。早期诊断和发现有助于为 ACS 患者提供及时的管理措施^[3]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前治疗 ACS 的主要方法,可显著恢复正确的冠状动脉并减小梗死面积^[4]。然而,由于缺乏有效监测,ACS 患者 PCI 术后心绞痛、心肌梗死、心力衰竭和死亡等主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)仍高达 23%^[5]。积极寻找及时有效的 ACS 诊断生物标志物和预测 PCI 术后 MACE 至关重要。

富含 Gla 蛋白(Gla-rich protein, GRP)是也被称为生长板上区和软骨基质相关蛋白,是一种循环维生素 K 依赖性蛋白^[6]。近来研究发现,GRP 在与心血管疾病、骨关节炎、类风湿关节炎和慢性肾脏疾病等慢性炎症性疾病发生发展相关的多个过程中发挥重要功能,可作为血管和瓣膜钙化和肾功能障碍的生物标志物^[7]。本研究前期发现,血清 GRP 水平在 ACS 患者中降低,且与冠状动脉钙化程度呈负相关^[8]。然而,血清 GRP 水平与 ACS 患者 PCI 术后预后的关系研究仍不清楚。因此,本研究旨在探讨血清 GRP 水平与 ACS 患者 PCI 后主要不良心血管事件发生风险的关系,以期为其预后评估提供一定参考价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 6 月至 2022 年 1 月衡水市人民医院心血管内科收治的 120 例 ACS 患者为

ACS 组。采用倾向性评分匹配法将同期于本院进行体检的 100 例健康者(对照组)与 ACS 组患者进行匹配。纳入标准:ACS 符合《中国急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 2019》诊断标准^[9];首次诊断且冠状动脉造影显示至少 1 支冠状动脉狭窄需要 PCI;年龄 40 ~ 80 岁;心电图、肝肾功能正常。排除标准:恶性肿瘤或血液系统疾病;有先天性心脏病或心源性休克;有心脏手术史者;合并肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病;妊娠期或哺乳期妇女。本研究经衡水市人民医院伦理委员会批准(批准号:2021-1-016),患者均签署知情同意书。

1.2 收集资料 收集所有受试者的临床基线特征,包括年龄、性别、BMI、吸烟、高血压、高脂血症、糖尿病等常见危险因素,血常规指标以及心肌损伤标志物脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)和心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)的水平。采用 Gensini 评分和全球急性冠状动脉事件注册危险评分(Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE)评估 ACS 患者的冠状动脉粥样硬化严重程度。由 2 名有经验的心脏科医师经股动脉或桡动脉进行冠状动脉造影,并根据狭窄的重要性和位置对每个冠状动脉病变进行严重程度评分,以测量患者的冠状动脉粥样硬化负荷^[11]。GRACE 评分包括年龄、心率、收缩压、血肌酐、Killp 心力衰竭分级、心肌损伤标志物升高、ST 段偏移、入院前心脏停搏,共 8 个项目。所有患者 PCI 术前接受负荷剂量阿司匹林和抗血小板药(包括氯吡格雷和替格瑞洛)治疗。PCI 术中静脉输注肝素 50 ~ 100 IU/kg,术后给予抗血小板治疗。

1.3 血清样本采集及指标测定 于 ACS 患者入院时(PCI 术前)抽取上肢静脉血 10 mL。同时采集对照组体检当天的空腹血。在室温下静置后,将上清液在 1000 $\times g$ 下离心 15 min。上层血清储存在 -80 $^{\circ}\text{C}$,用于进一步分析。采用酶联免疫吸附法及相应试剂盒检测血清 GRP、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,

TNF- α)、内皮损伤标志物细胞间黏附分子-1(inter-cellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1)的水平。根据血清 GRP 水平的平均值将 ACS 患者分为高水平 GRP 组($n=59$)和低水平 GRP 组($n=61$)。微量滴定板(96 孔平底板,底部包被特异性抗体)被包被 24 h,样品在稀释剂中以 1:2 的比例稀释至最终体积为 100 μ L。样本一式两份分析。孵育后,未结合的抗体被冲走。然后加入酶催化底物,室温孵育后加入终止液。测定 450 nm 处 A 值并计算浓度。

1.4 随访 于 2020 年 6 月至 2022 年 7 月,通过电话、门诊随访或再入院记录 ACS 患者 PCI 术后 6 个月内 MACE 发生情况。所有患者均随访 6 个月,无删失病例。以心源性死亡、不稳定型心绞痛、血运重建、新发心力衰竭、再发心肌梗死作为随访事件终点。在随访的 6 个月内发生上述事件则记为非 MACE 组,未发生上述事件则记为非 MACE 组。心力衰竭可通过临床体征和症状检查,以及心脏超声和胸部 X 线检查确诊。心绞痛或心肌梗死患者可通过缺血症状、心电图或心肌酶水平升高进行诊断。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析。当数据满足正态分布时,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间均值比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验进行分析。绘制 ROC 曲线评价血清 GRP 诊断 ACS 的效能。采用 Logistic 回归

分析影响 ACS 发生的风险因素。采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 回归分析血清 GRP 对 MACE 的预测价值。采用 Pearson 相关系数检验 MACE 与 Gensini 评分、GRACE 评分、炎症因子、黏附因子的关系。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 对照组与 ACS 组年龄、性别、BMI、吸烟、高血压、糖尿病、肌酸等比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,ACS 组患者总胆固醇、三酰甘油水平均显著升高,而高密度脂蛋白胆固醇、GRP 水平显著降低($P<0.05$)。

2.2 血清 GRP 水平与 ACS 患者 Gensini 评分和 GRACE 评分的相关性分析 Pearson 相关分析显示,ACS 患者血清 GRP 水平与 Gensini 评分呈明显负相关($r=-0.217, P=0.018$),且与 GRACE 评分呈明显负相关($r=-0.213, P=0.020$)。见图 1。

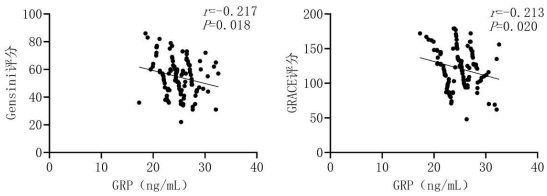


图 1 血清 GRP 水平与 ACS 患者 Gensini 评分和 GRACE 评分的相关性

Figure 1 Correlation of serum GRP levels with Gensini score and GRACE score in ACS patients

表 1 ACS 患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information of ACS patients

参数	对照组($n=100$)	ACS 组($n=120$)	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	56.68 \pm 4.73	56.82 \pm 5.66	0.197	0.844
性别[男/女, n (%)]	53(53.00)/47(47.00)	63(52.50)/57(47.50)	0.005	0.941
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	24.15 \pm 3.36	24.19 \pm 5.03	0.068	0.946
吸烟[n (%)]	43(43.00)	62(51.67)	1.642	0.200
高血压[n (%)]	44(44.00)	57(47.50)	1.311	0.252
糖尿病[n (%)]	48(48.00)	52(43.33)	0.479	0.489
总胆固醇($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.20 \pm 0.39	4.36 \pm 0.51	2.572	0.011
三酰甘油[M(P_{25}, P_{75}), mmol/L]	1.48(1.30, 1.68)	1.63(1.47, 1.79)	6.255	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇[M(P_{25}, P_{75}), mmol/L]	1.14(0.93, 1.40)	0.95(0.64, 1.22)	7.174	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇[M(P_{25}, P_{75}), mmol/L]	2.53(2.03, 3.11)	2.62(2.17, 3.06)	1.913	0.225
肌酸[M(P_{25}, P_{75}), μ mol/L]	66.58(60.24, 78.03)	74.68(67.36, 78.94)	3.372	0.021
血红蛋白($\bar{x}\pm s$, g/L)	5.83 \pm 0.52	5.81 \pm 1.13	0.163	0.871
白细胞计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	6.67 \pm 1.06	7.23 \pm 1.34	3.388	0.001
BNP($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	—	426.47 \pm 110.25	—	—
cTnI($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	—	21.81 \pm 5.50	—	—
Gensini 评分($\bar{x}\pm s$)	—	54.64 \pm 12.75	—	—
GRACE 评分($\bar{x}\pm s$)	—	121.48 \pm 28.43	—	—
GRP($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	28.73 \pm 4.22	24.90 \pm 2.33	8.509	<0.001

2.3 血清 GRP 水平对 ACS 的诊断价值分析 ROC 曲线结果显示,血清 GRP 诊断 ACS 的 AUC 为 0.736; Youden 指数为 0.410 时 GRP 的最佳截断值为 24.09 ng/mL,敏感性为 80.00%,特异性为 61.00%。见图 2。以是否为 ACS 作为因变量,以临床参数和血清 GRP 水平作为自变量,纳入多因素 logistic 回归分析。结果显示,GRP 水平升高是 ACS 发生的独立保护因素 (OR=0.334,95%CI:0.184~0.606, $P<0.001$)。见表 2。

2.4 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生情况 随访 6 个月期间,共 22 例患者发生 MACE,发生率为 18.33%,其中再发心肌梗死者 11 例(9.17%),不稳定型心绞痛者 5 例(4.17%),心源性死亡者 4 例(3.33%),心力衰竭者 2 例(1.67%)。与非 MACE 组相比,MACE 组患者年龄、性别、BMI、吸烟、高血压、糖尿病、肌酸、

血红蛋白、总胆固醇等一般资料差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与非 MACE 组相比,MACE 组患者 BNP、cTnI 水平和 Gensini 评分均明显增加,而 GRP 水平明显降低 ($P<0.05$)。见表 3。

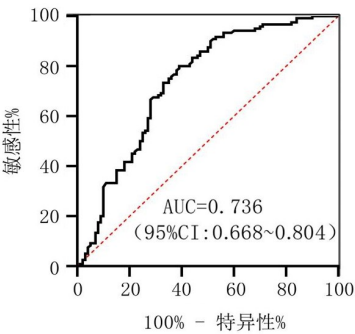


图 2 血清 GRP 诊断 ACS 的 ROC 曲线
Figure 2 ROC curve of serum GRP for diagnosis of ACS

表 2 ACS 发生风险的多因素 logistic 回归分析
Table 2 Multivariate logistic regression analysis of the risk of ACS occurrence

因素	B	S.E.	Wald	OR 值	95%CI	P 值
年龄	-0.278	0.257	1.164	0.758	0.457~1.254	0.281
性别	0.125	0.129	0.943	1.133	0.880~1.460	0.332
BMI	0.857	0.870	0.971	2.356	0.428~12.958	0.324
吸烟	0.538	0.714	0.568	1.713	0.422~6.949	0.451
高血压	-0.347	0.776	0.200	0.707	0.154~3.238	0.655
糖尿病	-1.049	0.903	1.350	0.35	0.060~2.056	0.245
总胆固醇	0.482	0.672	0.516	0.473	0.434~6.041	1.620
三酰甘油	0.387	1.193	0.105	1.472	0.142~15.259	0.746
高密度脂蛋白胆固醇	0.726	1.099	0.436	2.066	0.24~17.818	0.509
低密度脂蛋白胆固醇	-0.009	1.005	0.006	0.991	0.138~7.097	0.993
肌酸	0.186	1.422	0.017	1.204	0.074~19.539	0.896
血红蛋白	0.294	1.049	0.079	1.342	0.172~10.496	0.779
白细胞计数	1.217	1.265	0.925	3.378	0.283~40.355	0.336
GRP	-1.098	0.305	12.971	0.334	0.184~0.606	<0.001

表 3 MACE 与非 MACE 患者一般资料的比较
Table 3 Comparison of general information between MACE and non-MACE patients

变量	非 MACE 组 (n=98)	MACE 组 (n=22)	χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	56.37 \pm 6.07	58.82 \pm 6.24	1.702	0.091
性别 [n(%)]			1.340	0.247
男	49(50.00)	14(63.64)		
女	49(50.00)	8(36.36)		
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	24.12 \pm 4.43	24.50 \pm 3.61	0.375	0.708
吸烟 [n(%)]	51(52.04)	11(50.00)	0.030	0.863
高血压 [n(%)]	41(41.84)	14(63.63)	3.439	0.064
糖尿病 [n(%)]	38(38.78)	12(54.55)	1.838	0.175
总胆固醇 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.33 \pm 0.43	4.49 \pm 0.51	1.523	0.130
三酰甘油 [M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.61(1.44, 1.73)	1.67(1.45, 1.81)	1.539	0.101
高密度脂蛋白胆固醇 [M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	0.97(0.65, 1.29)	0.92(0.60, 1.20)	1.014	0.126
低密度脂蛋白胆固醇 [M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	2.60(2.14, 2.97)	2.64(2.18, 3.09)	0.484	0.631
肌酸 [M(P ₂₅ , P ₇₅), μ mol/L]	73.38(65.29, 77.37)	74.96(68.85, 79.03)	1.037	0.115
血红蛋白 ($\bar{x}\pm s$, g/L)	5.84 \pm 1.21	5.68 \pm 1.13	0.567	0.572
白细胞计数 ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	7.15 \pm 1.26	7.58 \pm 1.07	1.484	0.141
BNP ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	416.54 \pm 96.37	470.70 \pm 87.85	2.419	0.017
cTnI ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	20.98 \pm 6.41	25.51 \pm 6.51	2.987	0.003
Gensini 评分 ($\bar{x}\pm s$)	53.34 \pm 10.64	60.43 \pm 9.37	2.883	0.005
GRACE 评分 ($\bar{x}\pm s$)	119.12 \pm 27.62	131.99 \pm 28.03	1.970	0.051
GRP ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	25.57 \pm 3.95	21.92 \pm 2.96	4.079	<0.001

2.5 血清 GRP 与 PCI 术后 MACE 发生的关系
Kaplan-Meier 曲线显示,低水平 GRP 组患者 PCI 术后 MACE 的发生风险明显高于高水平 GRP 组($\log\text{-rank}\chi^2=0.268, P=0.022$)。见图 3。Cox 回归分析显示, BNP、cTnI、Gensini 评分升高是 ACS 患者 MACE 发生的危险因素,而血清 GRP 水平升高是 ACS 患者 PCI 术后 MACE 发生的保护因素($HR=0.347, 95\%CI: 0.206\sim0.584, P<0.001$)。见表 4。

2.6 血清 GRP 水平与 ACS 患者血管内皮炎症和黏附因子的相关性分析
Pearson 相关性分析显示,血清 GRP 水平与 ACS 患者血清 IL-1 β ($r=-0.271, P=0.003$)、TNF- α ($r=-0.481, P<0.001$)、ICAM-1 ($r=-0.315, P=0.001$) 和 VCAM-1 ($r=-0.279, P=0.002$) 水平均呈

明显负相关($P<0.05$)。见图 4。

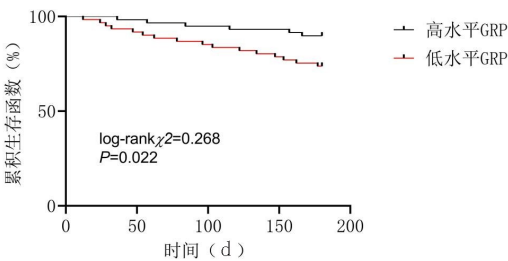


图 3 ACS 患者 PCI 术后 6 个月内 MACE 发生的 Kaplan-Meier 分析
Figure 3 Kaplan-Meier analysis of MACE occurrence in ACS patients within 6 months after PCI

表 4 ACS 患者 PCI 术后 6 个月内 MACE 发生多因素 Cox 回归分析

Table 4 Multifactorial Cox regression analysis of MACE occurrence in ACS patients within 6 months after PCI

参数	B	S.E.	Wald	HR 值	95%CI	P 值
年龄	-0.841	0.573	2.148	0.431	0.140~1.328	0.143
性别	0.025	0.020	1.556	1.026	0.986~1.067	0.212
BMI	0.082	0.069	1.421	1.085	0.949~1.242	0.233
吸烟	0.110	0.100	1.204	1.116	0.917~1.358	0.273
高血压	-0.093	0.177	0.277	0.911	0.644~1.289	0.599
糖尿病	0.007	0.005	2.463	1.007	0.998~1.017	0.117
总胆固醇	0.085	0.083	1.060	1.089	0.926~1.281	0.303
三酰甘油	0.003	0.014	0.058	1.003	0.976~1.032	0.810
高密度脂蛋白胆固醇	-0.004	0.043	0.007	0.996	0.916~1.084	0.934
低密度脂蛋白胆固醇	-0.103	0.253	0.167	0.902	0.550~1.480	0.683
肌酸	0.008	0.063	0.017	1.008	0.892~1.140	0.895
血红蛋白	0.678	0.760	0.798	1.971	0.445~8.733	0.372
白细胞计数	-0.205	0.305	0.451	0.815	0.448~1.482	0.502
BNP	2.371	0.688	11.863	10.712	2.779~41.295	0.001
cTnI	1.281	0.394	10.588	3.278	3.128~4.601	0.001
Gensini 评分	1.345	0.421	10.194	3.840	1.681~8.770	0.001
GRACE 评分	0.984	0.803	0.882	1.969	0.525~7.733	0.324
GRP	-1.058	0.266	15.853	0.347	0.206~0.584	<0.001

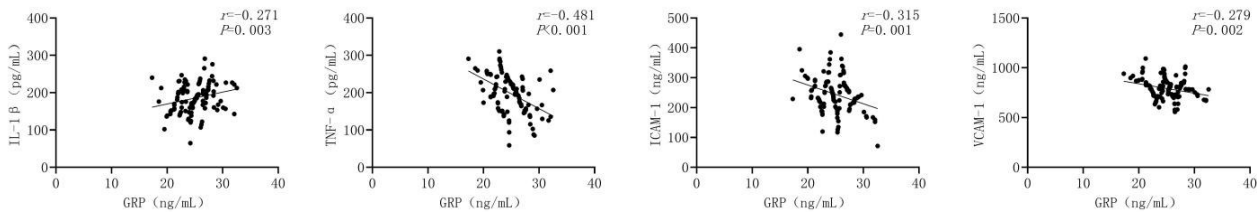


图 4 血清 GRP 水平与 ACS 患者血管内皮炎症和黏附因子的相关性

Figure 4 Correlation of serum GRP levels with vascular endothelial inflammation and adhesion factors in ACS patients

3 讨 论

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是全球死亡的首要原因,近 20 年来中国 CVD 的患病率和死亡率显著上升^[10]。ACS 是一种进展迅速、病死率高的心血管疾病。目前临床上主要通过风险评分算法、心电图、血管造影、心肌酶来评估 ACS 的发生。然而,它们都有不同的缺点。例如,ACS 患者的心肌酶不能诊断不稳定型心绞痛^[11];目前使用的诊断标志物 cTnI 特异性较低^[12];血管造影是一种有创检查,有并发症风险,不易临床推广普及^[13]。因此,寻找有效的生物学诊断和预测标志物,在 ACS 进展为坏死之前诊断可逆性心肌缺血,以便临床医师及时干预。

GRP 可作为心血管钙化抑制剂,与磷酸盐、血管钙化评分、炎症因子 IL-6 呈负相关,介导内皮功能障碍、血管结构损伤,抑制冠状动脉粥样硬化进展^[14]。鉴于 ACS 是一种冠状动脉粥样硬化斑块破裂引起的疾病,本研究关注了 ACS 患者血清 GRP 水平的变化。结果发现,血清 GRP 水平在 ACS 患者中显著降低,与其他学者在心血管疾病中观察到的结果一致。Gensini 评分是评价冠状动脉狭窄程度和量化冠状动脉粥样硬化严重程度的常用评分,评分越高,结合狭窄程度和狭窄部位,表明近端病变越严重^[15]。GRACE 评分是 ACS 特异性的风险评分,对病情严重程度及预后的评估诊断效能较好,临床应用广泛^[16]。本研究发现,ACS 患者中血清 GRP 降低与 Gensini 评分和 GRACE 评分的升高呈负相关,表明血清 GRP 的下调与 ACS 的疾病进展相关。进一步分析血清 GRP 在 ACS 患者临床诊断中的意义。ROC 曲线分析显示血清 GRP 作为 ACS 的潜在生物标志物具有较高的诊断和预测能力。同时,logistic 回归证实血清 GRP 水平降低是 ACS 发生的独立影响因素。因此,血清 GRP 水平可能是一个潜在的诊断生物标志物,可以用于鉴别 ACS 患者。

PCI 可有效改善 ACS 患者心肌缺血,但术后易发生 MACE。冠状动脉造影监测 MACE 的发生费用昂贵且耗时,因此有必要寻找其他生物标志物来预测 MACE。Demirei 和 Sevinc^[17]指出,GRP 作为血管钙化的潜在标志物,其水平与病情严重程度呈负相关,可能成为预测 MACE 发生的生物标志物。本研究随访 PCI 术后 ACS 患者短期内 MACE 的发生情况,并分析血清 GRP 的预测价值。Kaplan-Meier 分析发现血清 GRP 低水平的患者比血清 GRP 高水平患者更易发生 MACE。传统心血管危险因素如年龄、心脏

病史、糖尿病、高血压、血脂异常等均与 ACS 患者 MACE 发生率增加、发病、死亡和残疾风险增加相关^[18]。Cox 回归分析发现血清 GRP 是 ACS 患者 MACE 发生的独立预测因素,但未发现年龄、糖尿病、高血压与 MACE 发生显著相关,这可能与样本量小、随访时间短有关。因此,血清 GRP 可能作为一种新的无创的临床预测 ACS 预后的生物标志物。

随后,本研究进一步分析了 GRP 在 ACS 中的具体作用机制。ACS 的病理过程复杂,包括动脉粥样硬化斑块破裂,血栓形成时血小板聚集导致冠状动脉完全或部分闭塞,以及斑块和血栓部位的一系列炎症反应导致心肌缺血坏死^[19]。炎症状态下,TNF- α 和 IL-1 β 分泌增加,激活内皮细胞黏附因子的增加。VCAM-1 和 ICAM-1 作为免疫球蛋白基因超家族的细胞因子诱导成员,是可溶性内皮细胞黏附因子,在动脉炎性疾病中显著上调,促进单核细胞黏附并影响向内皮细胞迁移,导致斑块破裂和血栓形成。因此,TNF- α 、IL-1 β 、VCAM-1 和 ICAM-1 被认为是心血管疾病过程中内皮炎症的标志物,并与 ACS 严重程度相关^[20]。研究发现,GRP 可抑制炎症因子表达,降低靶细胞炎症反应,抑制炎症性疾病发展^[21]。本研究发现,血清 GRP 水平降低与这些内皮炎症因子呈明显负相关,即与 ACS 严重程度呈显著负相关。因此,GRP 可能作为抗炎介质,通过调控内皮炎症因子参与 ACS 的进展。

本研究证明血清 GRP 可作为 ACS 诊断,且首次发现血清 GRP 降低与 ACS 患者 PCI 后 MACE 的发生有关。然而,本研究仍存在一些局限性。首先,本研究为单中心研究,样本量相对较小,仍需要更广泛的多中心临床研究提供更多信息。其次,由于原始数据的局限性,患者招募没有考虑到降压和降血脂药物的使用。第三,仍需要进一步研究来证实 GRP 是否通过内皮炎症参与 ACS 的进展。此外,由于采血时间的原因,本研究只招募了在入院后次日凌晨之前未死亡的患者,并且排除了心力衰竭或肾功能不全的患者。因此,本研究的结果可能不适用于有心脏骤停、休克、心功能不全和肾功能衰竭等高危并发症的 ACS 患者。最后,本研究仅探讨了 GRP 与 ACS 患者预后的关系,未不涉及血管闭塞程度的研究。在未来的研究中仍扩大样本量进一步分析 GRP 对急性/慢性心肌梗死、不稳定心绞痛的区分价值。

综上所述,GRP 在 ACS 患者血清中明显降低,可作为 ACS 诊断及预测 PCI 术后 MACE 发生风险的新型生物标志物。

【参考文献】

- [1] 李建军. 心血管代谢相关危险因素是心血管疾病防控的关键[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(10):969-973.
- [2] 袁建英, 娄华聪, 姜友亮, 等. 血清 ANGPTL4, SIRT1 在急性脑梗死介入治疗前后变化及与预后的关系[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(6):615-618.
- [3] Agwa SHA, Elzahwy SS, El Meteini MS, *et al.* ABHD4-Regulating RNA Panel: Novel Biomarkers in Acute Coronary Syndrome Diagnosis[J]. *Cells*, 2021, 10(6):1512.
- [4] Porter A, Paradkar A, Goldenberg I, *et al.* Temporal Trends Analysis of the Characteristics, Management, and Outcomes of Women With Acute Coronary Syndrome (ACS): ACS Israeli Survey Registry 2000-2016[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(1):e014721.
- [5] Mol JQ, Belkacemi A, Volleberg RH, *et al.* Identification of anatomic risk factors for acute coronary events by optical coherence tomography in patients with myocardial infarction and residual nonflow limiting lesions: rationale and design of the PECTUS-obs study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(7):e048994.
- [6] 程增为, 胡司浚. 富含 Gla 蛋白参与冠状动脉钙化机制的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(1):88-92.
- [7] Silva AP, Viegas CSB, Guilherme P, *et al.* Gla-Rich Protein, Magnesium and Phosphate Associate with Mitral and Aortic Valves Calcification in Diabetic Patients with Moderate CKD[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(2):496.
- [8] 闫小菊, 李 萌, 曹 静, 等. 血清富含 Gla 蛋白水平与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉钙化程度及预后的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2024, 5(44):2057-2060.
- [9] 张新超, 于学忠, 陈凤英, 等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 临床急诊杂志, 2019(4):10.
- [10] 邵海锐, 吕 磊, 钟 勇. 高温对心血管系统影响的研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(11):1217-1220.
- [11] 刘立新, 童绥菊, 袁海涛, 等. 急性心肌梗死合并肺部感染病原学及心肌酶谱和炎症因子变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(10):1482-1485.
- [12] Zhong Z, Wu H, Zhong W, *et al.* Expression profiling and bioinformatics analysis of circulating microRNAs in patients with acute myocardial infarction[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(3):e23099.
- [13] 高雪莲, 王 瑞, 张宏凯, 等. 冠状动脉 CT 血管造影影像组学用于冠心病研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2024, 40(3):451-454.
- [14] Düsing P, Zietzer A, Goody PR, *et al.* Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(3):335-348.
- [15] 胡晓侠, 黄 颖, 伍梦佐, 等. APOA1 和 Genisini 评分与冠状动脉粥样硬化快速进展密切相关[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(4):286-290.
- [16] 王荣荣, 田俊萍. 急性冠脉综合征患者血清钙与心血管预后的关系[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(1):154-160.
- [17] Demirci R, Sevinc C. The Relationship Between Carotid Intima Media Thickness, Inflammation and GLA Rich Protein Levels in Chronic Kidney Disease[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 5119-5126.
- [18] Wang J, Liu W, Chen H, *et al.* Novel Insights Into the Interaction Between the Autonomic Nervous System and Inflammation on Coronary Physiology: A Quantitative Flow Ratio Study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:700943.
- [19] Alenazy FO, Thomas MR. Novel antiplatelet targets in the treatment of acute coronary syndromes[J]. *Platelets*, 2021, 32(1):15-28.
- [20] Croft DP, Cameron SJ, Morrell CN, *et al.* Associations between ambient wood smoke and other particulate pollutants and biomarkers of systemic inflammation, coagulation and thrombosis in cardiac patients[J]. *Environ Res*, 2017, 154:352-361.
- [21] Viegas CSB, Araújo N, Carreira J, *et al.* Nanoencapsulation of Gla-Rich Protein (GRP) as a Novel Approach to Target Inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):4813.

(收稿日期:2024-06-27; 修回日期:2024-09-24)

(责任编辑:杨建鑫; 英文编辑:李 麒)