

血清骨保护素与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者院内主要不良心血管事件的相关性^{*}

武汉市第三医院 杨璐瑜 谭金慧 陆辉志 廖友霞 董辉 谭赞 付守芝^{*}, 武汉 430074

摘要 目的:探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者血清骨保护素(OPG)水平与其院内主要不良心血管事件(MACE)的相关性。方法:340 例接受急诊经皮冠状动脉介入治疗的 STEMI 患者,根据是否发生院内 MACE 分为 MACE 组(58 例)和非 MACE 组(282 例)。采用 ELISA 法测定患者入院时的血清 OPG 水平。结果:MACE 组患者的血清 OPG 水平显著高于非 MACE 组 [$(2.4 \pm 0.5) \text{ ng/mL}$ vs $(1.6 \pm 0.3) \text{ ng/mL}$, $P < 0.01$]。随着 OPG 水平的升高,MACE 发生率也逐渐增加($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析表明,OPG 水平是 STEMI 患者发生院内 MACE 的独立预测因素($OR 2.18$, 95% $CI 1.36 \sim 3.49$, $P < 0.01$)。ROC 曲线分析提示,OPG 预测院内 MACE 发生的最佳截点为 1.68 ng/mL ,其敏感性为 68%,特异性为 78%。结论:STEMI 患者的血清 OPG 水平与院内 MACE 的发生密切相关,且高血清 OPG 水平是其发生院内 MACE 的独立危险因素。

关键词 骨保护素; 心肌梗死; 主要不良心血管事件

中图分类号 R542.2⁺2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20170611

Association between serum osteoprotegerin and in-hospital major adverse cardiac events in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction YANG Lu-yu, TAN Jin-hui, LU Hui-zhi, LIAO You-xia, DONG Hui, TAN Yun, FU Shou-zhi^{*}. Wuhan Third Hospital, Wuhan 430074, China

Abstract Objective: To investigate the relationship between serum osteoprotegerin (OPG) level and in-hospital major adverse cardiac events (MACE) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Methods: A total of 340 patients with STEMI receiving primary percutaneous coronary intervention were included. According to the presence or absence of in-hospital MACE, these patients were divided into the MACE ($n = 58$) and non-MACE ($n = 282$) groups. The serum OPG level at admission was measured by ELISA method. Results: Patients in the MACE group showed a significantly higher level of OPG than in the non-MACE group [$(2.4 \pm 0.5) \text{ ng/mL}$ vs $(1.6 \pm 0.3) \text{ ng/mL}$, $P < 0.01$]. The occurrence rate of MACE was significantly increased along with the elevated OPG level ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that OPG was an independent predictor of in-hospital MACE in STEMI patients ($OR 2.18$, 95% $CI 1.36 \sim 3.49$, $P < 0.01$). ROC curve analysis showed that the optimal cut-off value of OPG for predicting in-hospital MACE was 1.68 ng/mL , with a sensitivity of 68% and a specificity of 78%. Conclusion: In patients with STEMI, serum level of OPG is closely associated with the occurrence of in-hospital MACE. The elevated OPG level is an independent risk factor of in-hospital MACE in STEMI patients.

Key words Osteoprotegerin; Myocardial infarction; Major adverse cardiac events

急性 ST 段抬高型心肌梗死(acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是临床上常见的急危重症之一,其主要原因是由于冠状动脉急性完全闭塞导致供血中断而引起的心肌细胞缺血坏死。据相关文献报道,STEMI 患者 5 年的病死率在 19% 左右,但其中约 32% 的死亡发生在院内^[1]。该病起病急、病情重且院内病死率高,尽早对 STEMI 进行危险分层对患者的治疗及预后具有重要意义。

骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是一种分泌型糖蛋白,属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体超家族成员,是调节骨代谢的重要因子^[2]。除了骨组织外,OPG 也存在于动脉管壁和血清中。近年来研究发现,OPG 与血管炎症反应和动脉粥样硬化具有密切联系,可独立预测患者远期的心血管事件^[3]。此外,有研究报道 STEMI 患者的血清 OPG 水平显著高于非 STEMI 患者,且 OPG 与冠状动脉狭窄程度呈正相关^[4]。本研究旨在探讨血清 OPG 水平与 STEMI 患者院内主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的相关性,为 STEMI 高危患者提供有效的早期预测指标。

^{*}基金项目:武汉市卫生计生委基金项目(No: WX16C04);
武汉市卫生计生委基金项目(No: WX16C07)

^{*}通信作者:付守芝, E-mail: fszfsz181@163.com

资料与方法

一般资料 选取 2013 年 1 月~2016 年 12 月武汉市第三医院收治并行急诊经皮冠状动脉介入术的 STEMI 患者 340 例(男 221,女 119),平均年龄(62.3 ± 12.5)岁。STEMI 的诊断参照中华医学会心血管病学分会所制定的急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南^[5]。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 85 岁;STEMI 起病时间不超过 12 h。排除标准:既往心肌梗死、心力衰竭或冠状动脉血运重建病史;合并自身免疫性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、感染或炎症性疾病、严重肝肾功能不全的患者;高度骨质疏松症患者。

方法 收集患者年龄、性别、体质指数、高血压史、糖尿病史、吸烟史和心血管药物使用情况(ACEI/ARB 类、 β 受体阻滞剂类、钙通道阻滞剂)等资料。入院即刻检测血常规、脑钠肽前体和心肌损伤标志物,并记录患者生命体征和 Killip 分级。次日清晨采集空腹静脉血,测定血肌酐、尿酸、血脂、高敏 C 反应蛋白、血糖等,并复查心肌损伤标志物。采用 ELISA 法测定患者入院时的血清 OPG 水平(人骨保护素 ELISA 试剂盒厂家:武汉博士德生物工程有限公司)。

记录患者住院期间 MACE 的发生情况,包括全因死亡、再发非致死性心肌梗死、恶性心律失常、急性心力衰竭等。其中,恶性心律失常定义为室颤动、室性心动过速和高度房室传导阻滞。根据患者是否发生院内 MACE,将患者分为 MACE 组(58 例,包括全因死亡 13 例,再发非致死性心肌梗死 6 例,恶性心律失常 25 例及急性心力衰竭 14 例)和非 MACE 组(282 例)。

统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,其组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归方法分析影响 STEMI 患者院内 MACE 发生的独立因素,并以 ROC 曲线描述相关因素对院内 MACE 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 MACE 组患者的年龄、合并糖尿病比率、心率、收缩压、Killip 分级 $\geq$ II 级的比例、脑钠肽前体、血肌酐、高敏 C 反应蛋白及 OPG 水平明显高于非 MACE 组患者(均 $P < 0.05$)。2 组患者在性别、高血压史、吸烟史、心血管药物使用情况和其他生化检查等方面无显著差异,见表 1。

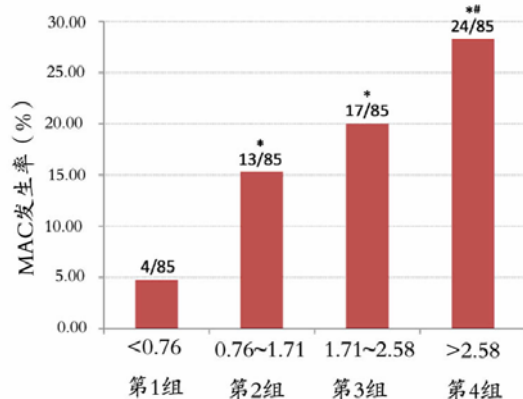
血清 OPG 水平与 MACE 的关系 MACE 组患者的血清 OPG 水平高于非 MACE 组[(2.4 ± 0.5) ng/mL vs (1.6 ± 0.3) ng/mL, $P < 0.01$]。以 OPG 水平的 3 个四分位数为分界点,发现随着血清 OPG 水平的升高,院内 MACE 的发生率也逐渐增加,见图 1。第 4 组院内 MACE 的发生率显著高于第 1 组和第 2 组,但与第 3 组比较差异无统计学意义。

多因素 Logistic 回归分析 以上述 $P < 0.1$ 的指标为自变量,院内 MACE 的发生为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果表明,血清高 OPG 水平是 STEMI 患者发生院内 MACE 的独立危险因素(OR 2.18, 95% CI 1.36~3.49, $P < 0.01$)。其他独立预测院内 MACE 发生的因素包括年龄、糖尿病、Killip 分级和脑钠肽前体水平等,见表 2。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	体质指数 (kg/m ²)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	吸烟 [例(%)]	心血管药物使用[例(%)]		
								ACEI/ ARB 类	β 受体 阻滞剂	钙通道 阻滞剂
MACE 组	58	68.5 ± 10.1	42(72.4)	24.9 ± 2.8	31(53.5)	24(41.4)	33(56.9)	26(44.8)	24(41.4)	7(12.1)
非 MACE 组	282	$60.4 \pm 12.7^{**}$	179(63.5)	24.7 ± 3.1	132(46.8)	78(27.7)*	149(52.8)	122(43.3)	130(46.1)	46(16.3)
组别	例	心率 (次/min)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	Killip 分级 $\geq$ II 级 [例(%)]	肌钙蛋白 I 峰值 (μ g/L)	脑钠肽前体 (pg/mL)	红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	
MACE 组	58	89.6 ± 18.5	129.2 ± 24.5	81.0 ± 15.7	36(62.1)	4.5 ± 3.2	6552.0 ± 2049.0	5.2 ± 0.6	10.2 ± 2.7	
非 MACE 组	282	$84.1 \pm 16.7^*$	$120.8 \pm 29.3^*$	79.2 ± 12.5	118(41.8)**	3.9 ± 2.1	$3027.0 \pm 989.0^{**}$	5.3 ± 0.9	9.6 ± 2.4	
组别	例	血红蛋白 (g/L)	血肌酐 (μ mol/L)	尿酸 (μ mol/L)	低密度 脂蛋白 (mmol/L)	高密度 脂蛋白 (mmol/L)	OPG (ng/mL)	高敏 C 反 应蛋白 (mg/L)	空腹血糖 (mmol/L)	
MACE 组	58	140.6 ± 21.4	96.7 ± 21.7	405.1 ± 112.9	2.7 ± 0.6	0.8 ± 0.3	2.4 ± 0.5	9.6 ± 3.8	8.9 ± 3.4	
非 MACE 组	282	138.9 ± 13.1	$91.4 \pm 15.2^*$	384.2 ± 95.4	2.6 ± 0.7	0.8 ± 0.3	$1.6 \pm 0.3^{**}$	$7.8 \pm 3.2^{**}$	8.3 ± 2.9	

注:与 MACE 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$



注:与第1组比较,* $P<0.05$;与第2组比较,# $P<0.05$

图1 不同 OPG 水平患者院内 MACE 发生率

表2 影响院内 MACE 发生的多因素 Logistic 回归分析

观察指标	OR	95% CI
年龄	1.13	1.02 ~ 1.25
糖尿病	2.42	1.31 ~ 4.46
心率	1.33	0.92 ~ 1.93
收缩压	0.97	0.89 ~ 1.05
Killip 分级	3.04	1.81 ~ 5.10
肌钙蛋白 I 峰值	1.75	0.92 ~ 3.08
脑钠肽前体	1.49	1.05 ~ 2.12
血肌酐	1.25	0.79 ~ 1.98
OPG	2.18	1.36 ~ 3.49
高敏 C 反应蛋白	1.33	0.81 ~ 2.17

ROC 曲线分析 血清 OPG 水平预测 STEMI 患者院内 MACE 发生的 ROC 曲线下面积为 0.80 (95% CI 0.72 ~ 0.88, $P<0.01$)。其最佳预测截点为 1.68 ng/mL, 预测的敏感性为 68%, 特异性为 78%, 见图 2。

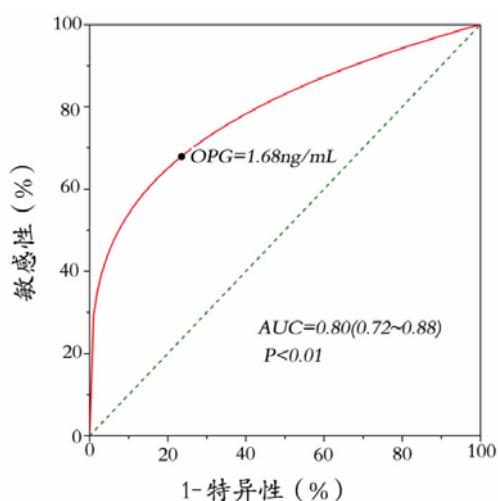


图2 血清 OPG 水平预测 STEMI 患者院内 MACE 的 ROC 曲线

讨论

STEMI 是严重威胁患者生命的急危重症,可在

短时间内引起恶性心律失常、心力衰竭甚至心源性猝死。因此,如何在 STEMI 早期识别高危患者,进而采取积极的干预措施,对改善患者的预后尤为重要。本研究结果表明,血清 OPG 水平与 STEMI 患者院内 MACE 的发生呈正相关,且高 OPG 水平可独立预测院内 MACE 的发生,具有良好的敏感性和特异性。此外,我们发现年龄、糖尿病、Killip 分级和脑钠肽前体水平也与 STEMI 患者发生院内 MACE 相关,与大多数研究报道一致^[6~8]。

既往研究表明,在 STEMI 患者的冠状动脉血栓组织中,OPG 相关信号通路活性明显增强,提示 OPG 可能参与 STEMI 的发生发展^[9]。血清 OPG 水平也被证实与 STEMI 患者的心肌梗死面积有关,合并高 OPG 水平的患者通常梗死面积较大^[10]。此外,有报道指出血清 OPG 水平是急性冠脉综合征患者远期病死率和心力衰竭发生的独立预测因子^[11]。

血清高 OPG 水平增加 STEMI 患者院内 MACE 的具体机制尚不明确,可能与 OPG 相关的炎症作用有关。OPG 可促进血管内皮细胞的粘附和中性粒细胞等炎症细胞向血管内膜迁移,同时拮抗 TNF 相关凋亡诱导配体的抗炎作用^[12]。因此,血清 OPG 可诱导较强的炎症反应水平,从而增加 STEMI 患者急诊介入术后早期的缺血/再灌注损伤和心肌组织的破坏,这些因素都与 MACE 的发生有关^[13]。OPG 还可降低内皮细胞一氧化氮合酶的活性,导致血管内皮细胞功能紊乱,而后者与 STEMI 患者早期 MACE 的发生具有密切联系^[14]。高水平的 OPG 也能上调基质金属蛋白酶-9 的活性,导致基质降解而减少冠状动脉斑块表面纤维帽的厚度^[15]。纤维帽变薄将促使斑块由相对稳定的形式向不稳定形式转变,增加斑块破裂的可能性,从而引起心肌再梗死等不良事件。此外,近期一项研究提示 STEMI 患者入院时的高 OPG 水平与其急诊介入术后的无复流现象有关^[16],这也可能是导致患者院内 MACE 发生的一个因素^[17]。

本研究为观察性研究,可能存在一定的选择偏倚;未对血清 OPG 水平进行动态观察,不能明确 OPG 水平变化与院内 MACE 发生的相关性;研究样本量偏小且为单中心分析,尚需更多大样本多中心的临床研究去验证 OPG 对 STEMI 患者早期 MACE 的预测价值。

参考文献

- 1 American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction [J]. J Am Coll

- Cardiol, 2013, 61 (4) : e78-140.
- 2 De Voogd FA, Gearry RB, Mulder CJ, et al. Osteoprotegerin: A novel biomarker for inflammatory bowel disease and gastrointestinal carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31 (8) : 1386-1392.
 - 3 Buso G, Faggin E, Pauletto P, et al. Osteoprotegerin in cardiovascular disease: ally or enemy [J]? Curr Pharm Des, 2014, 20 (37) : 5862-5869.
 - 4 朱玉琴, 马建群, 王云鹏, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清骨保护素表达水平与 Gensini 评分的相关性研究 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2012, 6 (12) : 3380-3382.
 - 5 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.
 - 6 Karatas MB, canga Y, Özcan KS, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. Am J Emerg Med, 2016, 34 (2) : 240-244.
 - 7 余丽菲, 桂春, 林松, 等. 急性心肌梗死并发致死性心律失常的危险因素及预后分析 [J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20 (6) : 376-378.
 - 8 He PC, Duan CY, Liu YH, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide improves the C-ACS risk score prediction of clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]? BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16 (1) : 255.
 - 9 Sandberg WJ, Yndestad A, Øie E, et al. Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: possible role in plaque destabilization [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26 (4) : 857-863.
 - 10 Fuernau G, Zaehring S, Eitel I, et al. Osteoprotegerin in ST-elevation myocardial infarction: prognostic impact and association with markers of myocardial damage by magnetic resonance imaging [J]. Int J Cardiol, 2013, 167 (5) : 2134-2139.
 - 11 Jansson AM, Hartford M, Omland T, et al. Multimarker risk assessment including osteoprotegerin and CXCL16 in acute coronary syndromes [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32 (12) : 3041-3049.
 - 12 Montagnana M, Lippi G, Danese E, et al. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease [J]. Ann Med, 2013, 45 (3) : 254-264.
 - 13 Bulluck H, Yellon DM, Hausenloy DJ. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities [J]. Heart, 2016, 102 (5) : 341-348.
 - 14 Abdel Hamid M, Bakhom SW, Sharaf Y, et al. Circulating endothelial cells and endothelial function predict major adverse cardiac events and early adverse left ventricular remodeling in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction [J]. J Interv Cardiol, 2016, 29 (1) : 89-98.
 - 15 Lello S, Capozzi A, Scambia G, et al. Osteoporosis and cardiovascular disease: an update [J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31 (8) : 590-594.
 - 16 Erkol A, Oduncu V, Pala S, et al. Plasma osteoprotegerin level on admission is associated with no-reflow phenomenon after primary angioplasty and subsequent left ventricular remodeling in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Atherosclerosis, 2012, 221 (1) : 254-259.
 - 17 方唯一, 韩文正. 冠状动脉无复流的研究进展 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21 (6) : 404-406.

(2017-03-21 收稿 2017-06-28 修回)

(上接第 477 页)

越高,且随着病情的改善,患者血 Na^+ 水平逐渐上调。AMI 后患者神经内分泌系统激活,细胞膜通透性提升,激活肾素-血管紧张素系统,导致脑钠素、儿茶酚胺等过量释放,均可能增加 Na^+ 释放量,导致血 Na^+ 水平降低。同时有研究显示,AMI 发生时,患者机体处于强应激状态,儿茶酚胺释放过多,可与 β 受体结合,促进蛋白激酶 A 磷酸化,改变血 Na^+ 、 K^+ 通道结构,增强其通透性,诱导低钠血症发生^[7]。此外,AMI 后患者心肌处于缺氧、缺血状态,冠脉血流灌注不足,钠泵活性遭到抑制,细胞内血 Na^+ 水平上调,且随心肌缺氧、缺血程度的上升,血 Na^+ 释放进入心肌细胞内,破坏细胞内外钙离子平衡,导致血 Na^+ 水平下调,增加低钠血症发生风险。

于海侠等^[8]发现,AMI 患者冠脉血流闭塞后,心肌呈明显缺血再灌注损伤,心肌细胞内血 Na^+ 水平上升至基础水平的 2~5 倍,导致心肌细胞处于高渗透状态,引起心肌细胞肿胀、坏死,促进心肌酶释放,加重血管内皮功能损伤。且随着梗死范围的扩大,患者心肌重构程度加重,心肌收缩、舒张功能降低,引起心功能下降。而心功能降低同样可激活神经内分泌系统,形成恶性循环,加重低钠血症,影响患者预后。本研究中血 Na^+ 水平与患者血脂、血糖水平无明显关联;而监测心肌酶谱发现,重度组患者

CK、CK-MB、cTnI 水平均高于正常组与轻度组,随着血 Na^+ 水平的降低,CK、CK-MB、cTnI 水平增加,与王翠英等^[9]研究结论一致。相关性分析证实,患者入院血 Na^+ 水平与 CK、CK-MB、cTnI、心肌梗死面积、住院 30d 病死率均呈负相关,与 LVEF 水平呈正相关,随着血 Na^+ 水平的降低,AMI 患者心肌损伤加重,心肌梗死面积扩大,CK、CK-MB、cTnI 表达上调, LVEF 降低,住院 30 d 病死率增加,预后不良。

参考文献

- 1 杨梅,孔德岩,邢林,等. ST 段抬高急性心肌梗死合并致死性心律失常患者近期死亡的危险因素 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34 (17) : 4846-4847.
- 2 陈运起,李海丽. 急性心肌梗死病人 hsCRP、TNF- α 及血钾、血钠水平对预后的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14 (23) : 2733-2737.
- 3 中华医学会心血管病学分会. 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, 2010, 38 (8) : 675-690.
- 4 高玉龙,陶英,李志忠,等. 心肌梗死溶栓试验危险评分对急性心肌梗死患者预后的评估价值 [J]. 中国全科医学, 2014, 17 (22) : 2599-2602.
- 5 张迎花,华琦,李小明,等. 血尿酸对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者长期预后的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18 (5) : 474-477.
- 6 叶舟,牛丽丽. B 型钠尿肽在非 ST 段抬高心肌梗死患者临床早期诊断及预后的价值 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14 (4) : 380-382.
- 7 肖志超,邹克勇,蔡绍乾,等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者溶栓后经皮冠状动脉介入治疗时机的选择 [J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19 (3) : 147-148.
- 8 于海侠,陈治国. ST 段抬高型心肌梗死再灌注治疗方式与血清脑钠肽水平的变化 [J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19 (3) : 173, 178.
- 9 王翠英,李敏,李虹伟,等. BNP 水平与急性冠脉综合征近期预后相关性分析 [J]. 医学临床研究, 2011, 28 (1) : 4-7.

(2017-03-28 收稿 2017-08-21 修回)