

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.15.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220424.2001.014.html\(2022-04-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220424.2001.014.html(2022-04-25))

血清 Lp-PLA₂、sST₂ 和 NT-proBNP 对 ACS 合并糖尿病患者短期预后的临床预测价值*

何廉旗¹, 周进², 于欣³, 宋占春^{1△}

(1. 辽宁省抚顺市中心医院心血管内科 113006; 2. 复旦大学附属妇产科医院检验科, 上海 200011; 3. 辽宁省健康产业集团抚矿总医院检验科, 辽宁抚顺 113008)

[摘要] **目的** 探讨血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂(Lp-PLA₂)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST₂)和氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平在预测急性冠状动脉综合征(ACS)合并糖尿病患者短期预后的临床应用价值。**方法** 选取 2019 年 2 月至 2020 年 7 月收治于辽宁省抚顺市中心医院心血管内科的 ACS 患者 185 例, 根据是否合并糖尿病分为 ACS 合并糖尿病组(合并组, $n=87$)和 ACS 无糖尿病组(ACS 组, $n=98$); 另选取同期健康体检者 50 例为对照组。对合并组患者进行 30 d 短期随访, 根据 30 d 内是否发生主要不良心血管事件(MACE), 分为预后不良组($n=19$)和预后良好组($n=68$)。对各组数据进行比较, 采用多因素 logistic 回归分析 ACS 合并糖尿病患者发生短期 MACE 的影响因素, 并绘制 3 项指标预测短期 MACE 的受试者工作特征(ROC)曲线。**结果** 合并组和 ACS 组患者血清 Lp-PLA₂、sST₂ 和 NT-proBNP 水平均明显高于对照组($P<0.001$), 且合并组患者血清 Lp-PLA₂、sST₂ 和 NT-proBNP 水平明显高于 ACS 组($P<0.05$)。预后不良组患者血清 Lp-PLA₂、sST₂ 和 NT-proBNP 水平明显高于预后良好组($P<0.001$)。Logistic 回归分析结果显示, 血清 Lp-PLA₂、sST₂ 和 NT-proBNP 水平高是 ACS 合并糖尿病患者发生短期 MACE 的危险因素($P<0.05$)。3 项指标联合检测预测短期 MACE 的 ROC 曲线下面积为 0.936, 高于 Lp-PLA₂、sST₂、NT-proBNP 单一指标检测($Z=1.981, 2.164, 1.961, P<0.05$)。**结论** 血清 Lp-PLA₂、sST₂ 和 NT-proBNP 水平与 ACS 合并糖尿病患者短期预后相关, 可较好地预测 ACS 合并糖尿病患者短期 MACE。

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 糖尿病; 脂蛋白相关磷脂酶 A₂; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; 氨基末端脑钠肽前体

[中图分类号] R543.3+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)15-2561-05

Clinical predictive value of serum Lp-PLA₂, sST₂ and NT-proBNP in short-term prognosis of patients with acute coronary syndrome combined with diabetes mellitus*

HE Lianqi¹, ZHOU Jin², YU Xin³, SONG Zhanchun^{1△}

(1. Department of Cardiology, Fushun Municipal Central Hospital, Fushun, Liaoning 113006, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Obstetrics and Gynecology, Fudan University, Shanghai 200011, China; 3. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Fushun Mining Bureau of Liaoning Health Industry Group, Fushun, Liaoning 113008, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical application value of serum lipoprotein-associated phospholipase a₂ (Lp-PLA₂), soluble growth stimulating expression gene 2 protein (sST₂) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in predicting the short-term prognosis of the patients with acute coronary syndrome (ACS) combined with diabetes. **Methods** A total of 185 cases of ACS admitted to the cardiology department of Fushun Municipal Central Hospital from February 2019 to July 2020 were selected and divided into the ACS combined with diabetes group (combined group, $n=87$) and ACS non-diabetes group (ACS group, $n=98$) according to whether having diabetes; 50 subjects undergoing the healthy physical examination during the same period were selected as the control group. The combined group conducted the 30-d short-term follow-up. According to whether a major adverse cardiovascular event (MACE) occurred within 30 d,

* 基金项目: 辽宁省抚顺市“抚顺英才计划”青年拔尖人才项目(FSYC202007002)。 作者简介: 何廉旗(1984-), 主治医师, 博士, 主要从事代谢性心血管疾病的诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: szcclszczl@163.com。

they were divided into the poor prognosis group ($n=19$) and good prognosis group ($n=68$). The data was compared among the groups, the factors influencing the occurrence of short-term MACE in ACS patients complicating diabetes were analyzed by multivariate Logistic regression, and the receiver operating characteristic (ROC) curve of three indicators to predict the short-term MACE was drawn. **Results** The levels of serum Lp-PLA2, sST2 and NT-proBNP in the combined group and ACS group were higher than those in the control group ($P<0.001$), and the serum Lp-PLA2, sST2 and NT-proBNP levels in the combined group were significantly higher than those in the ACS group ($P<0.05$); serum Lp-PLA2, sST2 and NT-proBNP levels in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ($P<0.001$). The logistic regression analysis results showed that the high serum levels of Lp-PLA2, sST2 and NT-proBNP were the risk factors for short-term MACE occurrence in the patients with ACS complicating diabetes ($P<0.05$). The area under the ROC curve of the 3-indicator combined detection for predicting the short-term MACE was 0.936, which was higher than that of single indicator detection ($Z=1.981, 2.164, 1.961, P<0.05$). **Conclusion** Serum Lp-PLA2, sST2, and NT-proBNP levels are related to the short-term prognosis of ACS patients complicating diabetes, which could better predict the short-term MACE in ACS patients complicating diabetes.

[Key words] acute coronary syndrome; diabetes; lipoprotein-associated phospholipase A2; soluble growth stimulating expression gene 2 protein; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

急性冠状动脉综合征(ACS)是一种常见的心血管急症。糖尿病是心血管疾病主要危险因素之一^[1],常与 ACS 并发,导致患者预后较差。研究证明,ACS 合并糖尿病患者发生心血管不良事件的风险及病死率要比无糖尿病合并症的 ACS 患者明显增高^[2]。因此,早期有效对 ACS 合并糖尿病患者短期心血管不良事件的发生风险进行评估,对临床有效治疗,提高患者生活质量,降低病死率具有重要意义。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)参与动脉粥样硬化斑块的形成,其水平升高与心血管疾病风险增加有关^[3]。可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)是一种新型心力衰竭标志物,已被证明在急性心肌梗死的预后及心力衰竭有预测价值^[4-6]。氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)由心室肌合成分泌,是临床常用评估心力衰竭的敏感指标^[7]。本研究通过检测 ACS 合并糖尿病患者血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 水平,探讨三者在 ACS 合并糖尿病患者短期预后中的预测价值,以期对 ACS 合并糖尿病患者的早期诊疗提供有效策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月至 2020 年 7 月收治于辽宁省抚顺市中心医院心血管内科的 ACS 患者 185 例。纳入标准:(1)ACS 患者均符合 ACS 诊断标准^[8];(2)糖尿病患者均符合糖尿病诊断标准^[9],或既往有糖尿病史。排除标准:严重肝肾功能不全、肿瘤、其他类型心脏病、免疫系统疾病、造影剂过敏或临床资料不完整者。本研究已通过该院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。根据是否合并糖尿病,将 185 例患者分为 ACS 合并糖尿病组(合并组, $n=87$)和 ACS

无糖尿病组(ACS 组, $n=98$)。合并组:男 49 例,女 38 例,年龄(62.90 ± 9.31)岁;ACS 组:男 55 例,女 43 例,年龄(61.69 ± 8.17)岁。另选取同期健康体检者 50 例为对照组,其中男 28 例,女 22 例,年龄(62.52 ± 10.84)岁。3 组研究对象的性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。对合并组患者进行 30 d 的短期随访,根据患者 30 d 内是否发生主要不良心血管事件(MACE),将患者分为预后不良组($n=19$)和预后良好组($n=68$),MACE 包括再发急性心肌梗死、心绞痛、心力衰竭和心源性死亡。

1.2 方法

采集所有研究对象清晨空腹静脉血 10 mL,分别置于无抗凝剂和含有乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)的采血管内。无抗凝剂的标本室温静置 30 min,3 500 r/min 离心 10 min,提取上层血清,采用 HG-98 免疫定量分析仪(上海互幅科学仪器有限公司)检测血清 Lp-PLA2 水平。采用人 sST2 试剂盒[生工生物工程(上海)有限公司]检测血清 sST2 水平。7600 Series 全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)。西门子 ADVIA Centaur XP 全自动化学发光分析仪检测心肌肌钙蛋白 I(cTnI)。EDTA-K₂ 抗凝血混匀后,使用雷度 AQT90 FLEX 免疫分析仪及原装试剂盒检测全血 NT-proBNP 水平。

1.3 统计学处理

数据使用 SPSS19.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析 ACS 合并糖尿病患者发生短期 MACE 的影响因素,绘制受试者工作特征

(ROC)曲线评估 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 对 ACS 合并糖尿病患者发生短期 MACE 的预测效能,应用 Med Calc 软件进行 Z 检验,比较组间 ROC 曲线下面积的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组对象血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP

水平比较

合并组和 ACS 组患者血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$);且合并组患者血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 水平明显高于 ACS 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组对象血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	合并组($n=87$)	ACS 组($n=98$)	对照组($n=50$)	F	P
Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)	239.28 \pm 36.78 ^{ab}	220.57 \pm 41.78 ^b	120.61 \pm 23.34	178.900	<0.001
sST2(ng/mL)	30.54 \pm 3.93 ^b	29.09 \pm 4.33 ^b	16.39 \pm 3.67	220.012	<0.001
NT-proBNP(ng/L)	2 443.24 \pm 700.45 ^{ab}	2 149.28 \pm 617.96 ^b	487.16 \pm 159.57	189.625	<0.001

^a: $P < 0.01$,与 ACS 组比较;^b: $P < 0.01$,与对照组比较。

2.2 预后不良组与预后良好组相关临床指标比较

预后不良组与预后良好组在性别、年龄、高血压史、FPG 和 cTn I 等一般资料上比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);预后不良组血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 水平明显高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.001$),见表 2。

2.3 ACS 合并糖尿病患者发生短期 MACE 的多因

素 logistic 回归分析

将是否预后不良作为因变量,性别、年龄、高血压史、FPG、cTn I、Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 作为自变量,进行二元多因素 logistic 回归分析,结果显示,血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 水平高是 ACS 合并糖尿病患者短期预后不良的危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 2 预后不良组与预后良好组相关临床指标比较

项目	预后不良组($n=19$)	预后良好组($n=68$)	t/χ^2	P
性别(男/女, n)	13/6	36/32	1.447	0.229
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	63.58 \pm 10.77	62.71 \pm 8.94	0.360	0.720
高血压史[$n(\%)$]	7(36.84)	28(41.18)	0.116	0.733
FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	11.34 \pm 2.55	11.86 \pm 3.45	-0.725	0.473
cTn I ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	17.52 \pm 5.49	18.84 \pm 7.10	-0.754	0.453
Lp-PLA2($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	274.99 \pm 31.01	229.30 \pm 31.86	5.558	<0.001
sST2($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	35.05 \pm 3.67	29.28 \pm 2.96	7.107	<0.001
NT-proBNP($\bar{x} \pm s$,ng/L)	3 085.05 \pm 549.72	2 263.91 \pm 631.76	5.143	<0.001

表 3 ACS 合并糖尿病患者发生短期 MACE 的多因素 logistic 回归分析

自变量	B	SE	Wald	OR(95%CI)	P
性别	0.274	0.904	0.092	1.315(0.224~7.729)	0.762
年龄	0.015	0.042	0.124	1.015(0.935~1.102)	0.725
高血压史	-0.976	0.929	1.104	0.377(0.061~2.326)	0.293
FPG	0.197	0.141	1.965	1.218(0.925~1.604)	0.161
cTn I	-0.058	0.069	0.698	0.944(0.825~1.081)	0.404
Lp-PLA2	0.037	0.019	3.966	1.038(1.001~1.077)	0.046
sST2	0.410	0.191	4.616	1.506(1.037~2.189)	0.032
NT-proBNP	0.002	0.001	4.316	1.002(1.000~1.004)	0.038

2.4 血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 对 ACS 合并糖尿病患者发生短期 MACE 的预测效能

血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 单独和三者联合预测 ACS 合并糖尿病患者发生短期 MACE

的 ROC 曲线下面积分别是 0.839、0.885、0.834 和 0.936,对预测 ACS 合并糖尿病患者发生短期 MACE 的效能均有意义($P < 0.001$);三者联合检测优于单独检测($Z = 1.981, 2.164, 1.961, P < 0.05$),见图 1。

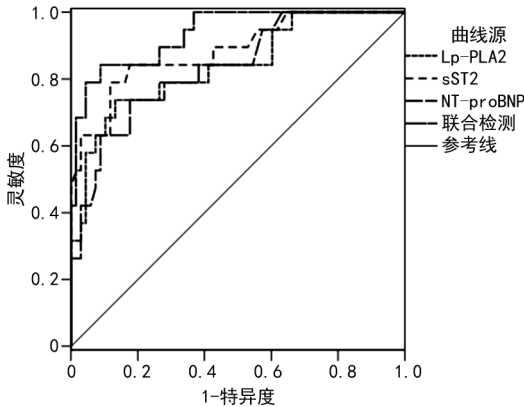


图 1 3 项指标对 ACS 合并糖尿病患者短期预后的 ROC 曲线

3 讨论

ACS 是以动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀继发血栓形成,最终导致心肌缺血缺氧的心血管疾病^[10]。糖尿病是 ACS 常见的合并症,是一种以慢性高血糖为特征的代谢性疾病^[11],可通过高血糖、氧化应激及炎症反应的增加从而加强动脉粥样硬化进展^[12],影响患者预后,导致心血管不良事件再度发生。因此,早期预测 ACS 合并糖尿病患者的预后情况,对改善患者预后尤为重要。

Lp-PLA2 是磷脂酶 A2 超家族成员之一,主要由动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞和泡沫细胞分泌。Lp-PLA2 可水解氧化型低密度脂蛋白的磷脂,产生的促炎物质可促进动脉粥样硬化的发展^[13]。有研究表明,Lp-PLA2 水平与冠状动脉病变严重程度有相关性^[14],是 ACS 患者心血管不良事件发生的独立危险因素^[15]。另外,Lp-PLA2 水平会随着机体肥胖水平及是否合并糖尿病而明显增加^[16]。生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)是白细胞介素(IL)-1 受体家族成员,分为跨膜结合型 ST2(ST2L)和 sST2。其中,sST2 在心肌应激或受损情况下由心肌细胞分泌,作为诱饵受体可结合具有心血管保护作用的细胞因子 IL-33,通过抑制 IL-33/ST2L 轴而在动脉粥样硬化形成中发挥作用^[4,17]。sST2 水平与冠状动脉狭窄程度相关,对急性心肌梗死患者的病死率和心力衰竭发生率具有预测价值^[18-19]。有研究发现,sST2 对冠状动脉疾病合并糖尿病患者心血管不良事件具有较强预测价值^[20-21]。NT-proBNP 是一种多肽,当心室受到压力时由心肌释放入血^[22]。ACS 患者心肌缺血缺氧,导致 NT-proBNP 生成增加。另外,破损斑块也触发炎症因子的释放,刺激更多 NT-proBNP 的分泌。因此,NT-proBNP 是 ACS 重要的诊断标志物,也是 ACS

患者短期预后的独立预测因子^[23]。

本研究结果显示,ACS 合并糖尿病患者血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 水平明显高于 ACS 无糖尿病合并患者和对照组($P < 0.05$),ACS 无糖尿病合并患者血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 水平明显高于对照组($P < 0.001$),说明糖尿病加重了 ACS 患者病情。对不同预后组分析发现,预后不良组血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 水平高于预后良好组($P < 0.001$)。对 ACS 合并糖尿病患者 30 d 内发生 MACE 的因素进行 logistic 回归分析,发现血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 水平高均是短期发生 MACE 的独立危险因素,提示上述 3 项指标升高的此类患者存在预后不良的风险,需要提高重视程度。通过绘制 ROC 曲线发现,3 项指标联合检测在预测 ACS 合并糖尿病患者短期 MACE 的曲线下面积高于单一指标检测。上述研究结果表明,血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 联合检测可作为预测 ACS 合并糖尿病患者短期预后的高效能指标。

综上所述,ACS 合并糖尿病患者血清 Lp-PLA2、sST2 和 NT-proBNP 水平升高,联合检测在 ACS 合并糖尿病患者短期预后中具有较高的预测价值。本研究是小样本、单中心研究,未来还需开展大样本、多中心研究进一步探讨。

参考文献

- [1] RAY K K, COLHOUN H M, SZAREK M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(8): 618-628.
- [2] WINZAP P, DAVIES A, KLINGENBERG R, et al. Diabetes and baseline glucose are associated with inflammation, left ventricular function and short- and long-term outcome in acute coronary syndromes: role of the novel biomarker Cyr 61 [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 142.
- [3] LU J, NIU D, ZHENG D, et al. Predictive value of combining the level of lipoprotein-associated phospholipase A2 and antithrombin III for acute coronary syndrome risk [J]. *Biomed Rep*, 2018, 9(6): 517-522.
- [4] ALEKSOVA A, PALDINO A, BELTRAMI A P, et al. Cardiac biomarkers in the emergency department: the role of soluble ST2 (sST2) in

- acute heart failure and acute coronary Syndrome-There is meat on the bone[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2):270.
- [5] EMDIN M, AIMO A, VERGARO G, et al. sST2 predicts outcome in chronic heart failure beyond NT-proBNP and High-Sensitivity troponin T[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(19):2309-2320.
- [6] TYMINSKA A, KAPŁON-CIESLICKA A, OZIER ANSKI K, et al. Association of galectin-3 and soluble ST2 with in-hospital and 1-year outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2019, 129(11):770-780.
- [7] CAO Z, JIA Y, ZHU B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8):1820.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(4):397-404.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4):292-344.
- [10] LIBBY P, PASTERKAMP G, CREA F, et al. Re-assessing the mechanisms of acute coronary syndromes[J]. *Circ Res*, 2019, 124(1):150-160.
- [11] KHAN R M M, CHUA Z J Y, TAN J C, et al. From pre-diabetes to diabetes; diagnosis, treatments and translational research[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(9):546.
- [12] POZNYAK A, GRECHKO A V, POGGIO P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection; the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5):1835.
- [13] HUANG F, WANG K, SHEN J. Lipoprotein-associated phospholipase A2; the story continues[J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(1):79-134.
- [14] ZHANG H, GAO Y, WU D, et al. The relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity with the seriousness of coronary artery disease[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):295.
- [15] LI J W, WANG H, TIAN J P, et al. Change in lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. *Medicine*, 2018, 97(28):e11517.
- [16] JACKISCH L, KUMSAIYAI W, MOORE J D, et al. Differential expression of Lp-PLA2 in obesity and type 2 diabetes and the influence of lipids[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(5):1155-1166.
- [17] AIMO A, MIGLIORINI P, VERGARO G, et al. The IL-33/ST2 pathway, inflammation and atherosclerosis; trigger and target? [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267:188-192.
- [18] LIU N, HANG T, GAO X, et al. The association between soluble suppression of tumorigenicity-2 and long-term prognosis in patients with coronary artery disease; a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(9):e0238775.
- [19] ZHANG Q, HU M, MA S. Association of soluble suppression of tumorigenicity with no-reflow phenomenon and long-term prognosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(12):1289-1297.
- [20] LI M, DUAN L, CAI Y, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):49.
- [21] JHA D, GOENKA L, RAMAMOORTHY T, et al. Prognostic role of soluble ST2 in acute coronary syndrome with diabetes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(9):e12994.
- [22] RUDOLF H, MÜGGE A, TRAMPISCH H J, et al. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 29:100553.
- [23] 谢玉娟, 廖伟. 血浆 NT-proBNP 与急性冠脉综合征后主要不良心血管事件关系[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(15):3829-3832.