

• 短篇论著 •

periostin、CXCR7 分子与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者再灌注室性心律失常发生及预后的关系*

王翔, 王森, 李宾, 熊小雪

咸宁市中心医院心血管内科, 湖北咸宁 437100

摘要:目的 探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者血清 periostin 和 CXCR7 趋化因子受体 7(CXCR7)水平与再灌注室性心律失常(VA)及预后的关系。方法 选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月该院收治的成功行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的 108 例 STEMI 患者作为 STEMI 组,另招募同期 110 例体检健康者作为对照组,酶联免疫吸附试验检测血清 periostin、CXCR7 水平;根据 STEMI 患者是否发生 VA 分为 VA 组(20 例)和未发生 VA(NVA)组(88 例),随访 STEMI 患者并分为主要不良心血管事件(MACE)组(27 例)和非 MACE 组(81 例),采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 periostin、CXCR7 对 STEMI 患者发生 VA 和 MACE 的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析影响 STEMI 患者发生 VA 的因素。结果 STEMI 组较对照组血清 periostin 水平升高($P < 0.05$),CXCR7 水平降低($P < 0.05$);与 NVA 组比较,VA 组高血压、中段罪犯病变动脉患者比例、总胆固醇、三酰甘油、病变血管支数及血清 periostin 水平升高($P < 0.05$),左室射血分数及 CXCR7 水平降低($P < 0.05$);血清 periostin、CXCR7 及联合预测患者发生 VA 的曲线下面积(AUC)分别为 0.937、0.876、0.979;periostin 是 STEMI 患者发生 VA 的危险因素($P < 0.05$),CXCR7 是其保护因素($P < 0.05$);MACE 组较非 MACE 组血清 periostin 水平升高($P < 0.05$),CXCR7 水平降低($P < 0.05$);血清 periostin、CXCR7 及联合预测患者发生 MACE 的 AUC 分别为 0.918、0.807、0.946。结论 STEMI 患者血清 periostin 水平升高, CXCR7 水平降低,二者对患者发生 VA 及预后不良具有一定的预测价值。

关键词:急性 ST 段抬高型心肌梗死; 心律失常; 预后; periostin; CXCR7 趋化因子受体 7

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.024

中图分类号:R542.2

文章编号:1673-4130(2024)23-2937-04

文献标志码:A

急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)是冠状动脉疾病重症之一,其发病率和病死率都很高^[1]。早期诊断和立即再灌注是治疗心肌缺血、缩小梗死范围的有效方法,可以极大降低 STEMI 后并发症及心力衰竭的发生风险;直接经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是 STEMI 患者首选的再灌注措施^[2]。然而,STEMI 患者 PCI 术后常伴随支架内再狭窄、支架内血栓、无复流等问题的出现,进而引起室性心律失常(VA),导致患者预后不良,因此,预测 VA 对患者的诊疗十分重要^[3]。periostin 是一种非结构性细胞基质蛋白,通过结合多种整合素发挥生理功能,其通常呈低表达,但在病理部位呈高表达^[4]。有研究显示,periostin 在扩张性心肌病患者血浆中水平升高,且对患者的预后具有评估价值^[5]。CXCR7 趋化因子受体 7(CXCR7)是一种 G 蛋白偶联受体,早期复发心房颤动患者血清 CXCR7 水平较低,血清 CXCR7 水平降低是心房颤动患者消融术后早期复发的危险因素^[6]。目前,血清 periostin、CXCR7 的水平变化与 STEMI 的相关性鲜见报道,因此,本研究将探讨 STEMI 患者血清 periostin、CXCR7 水平,分析二者与 PCI 术后发生 VA 及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2022 年 10 月

本院收治的成功行 PCI 的 108 例 STEMI 患者作为 STEMI 组,其中男 76 例,女 32 例,平均年龄(60.32±7.03)岁。纳入标准:(1)符合 STEMI 诊断标准^[7];(2)接受 PCI 术后标准药物治疗。排除标准:(1)发病到就诊时长超过 12 h;(2)既往接受过 PCI 或有心肌梗死病史;(3)合并影响血清 periostin、CXCR7 水平检测的疾病。另招募同期 110 例体检健康者作为对照组,其中男 79 例,女 31 例;平均年龄(61.05±7.11)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组受试者均签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准(批号:2019-08-017)。

1.2 方法

1.2.1 血清 periostin、CXCR7 水平测定 对照组人群体检当日、STEMI 组患者入院(PCI 术前)采集空腹静脉血 5 mL,取上层血清,配制血清悬液,取 100 μ L 血清悬液加入 periostin(科艾博生物,CB10186-Hu)、CXCR7(科艾博生物,CB13829-Hu)酶联免疫吸附试验试剂盒反应孔中常温孵育,然后洗涤反应板;在各反应孔中滴加新鲜稀释的酶标抗体室温孵育 30 min,再次洗涤反应板;在各反应空中滴加底物显色液 37 $^{\circ}$ C 下反应 20 min,洗涤;最后加入终止反应液,反

* 基金项目:咸宁市科学技术局项目(2021ZRKX036)。

应孔内液体颜色变蓝,将反应板置于酶标仪(山东博科,DR-200BC)450 nm 波长下检测各样本的吸光度,根据标准曲线计算 periostin、CXCR7 的水平。

1.2.2 VA 评价 入组患者再灌注成功后 48 h 内若发生心室颤动、室性心动过速、停止心室颤动/心室扑动后无 ST 段改变、需复律的室性心动过速/纤颤,则纳入 VA 组(88 例),反之则纳入 NVA 组(20 例)。

1.2.3 资料收集及预后随访 收集患者年龄、性别、高脂血症史、糖尿病史、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA)、血肌酐(Cr)、B 型钠尿肽(BNP)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、左室射血分数(LVEF)、病变血管支数、罪犯病变动脉部位资料。患者 PCI 术前均接受肝素(东诚药业,100 IU/kg)抗凝、阿司匹林(长春银诺克药业有限公司,300 mg)/氯吡格雷(深圳信立泰药业股份有限公司,600 mg)抗血小板治疗,PCI 手术及护理按照本院标准方案执行,术后对患者进行为期 1 年的随访,术后 1 年发生心力衰竭、卒中、心肌梗死、心源性休克、死亡的患者归为主要不良心血管事件(MACE)组(27 例),未发生者归为非 MACE 组(81 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 periostin、CXCR7 对 STEMI 患者发生 VA 的预测价值及血清 periostin、CXCR7 对 STEMI 患者发生 MACE 的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 *Z* 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响 STEMI 患者发生 VA 的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和 STEMI 组血清 periostin、CXCR7 水平比较 STEMI 组较对照组血清 periostin 水平升高($P < 0.05$),CXCR7 水平降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组和 STEMI 组血清 periostin、CXCR7 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	periostin	CXCR7
对照组	110	46.75 ± 5.20	533.24 ± 60.35
STEMI 组	108	91.96 ± 10.29	265.98 ± 28.29
<i>t</i>		41.015	41.738
<i>P</i>		<0.01	<0.01

2.2 VA 组和 NVA 组血清 periostin、CXCR7 水平及一般资料比较 VA 组与 NVA 组年龄、性别、高脂血症史、糖尿病史、HDL-C、UA、Cr、BNP、LDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与 NVA 组比较,VA 组高血压史、中段罪犯病变动脉患者比例、TC、TG、病变血管支数及血清 periostin 水平升高

($P < 0.05$),LVEF 及 CXCR7 水平降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 VA 组和 NVA 组血清 periostin、CXCR7 水平及一般资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%))

项目	NVA 组 (<i>n</i> =88)	VA 组 (<i>n</i> =20)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	60.25 ± 6.92	60.63 ± 7.15	0.220	>0.05
男	60(68.18)	16(80.00)	1.092	>0.05
高血压史	45(51.14)	5(25.00)	4.477	<0.01
糖尿病史	17(18.32)	4(20.00)	0.005	>0.05
高脂血症史	6(6.82)	1(5.00)	0.089	>0.05
TC(mmol/L)	4.33 ± 0.66	4.68 ± 0.71	2.111	<0.05
TG(mmol/L)	1.63 ± 0.25	1.98 ± 0.32	5.354	<0.01
LDL-C(mmol/L)	2.96 ± 0.37	3.04 ± 0.39	0.864	>0.05
HDL-C(mmol/L)	1.19 ± 0.23	1.17 ± 0.25	0.345	>0.05
UA(mmol/L)	254.14 ± 26.17	260.33 ± 29.10	0.935	>0.05
Cr(mg/dL)	80.88 ± 12.04	76.51 ± 11.25	1.482	>0.05
BNP(pg/L)	588.24 ± 62.11	596.05 ± 64.21	0.505	>0.05
LVEF(%)	59.42 ± 6.46	50.09 ± 5.73	5.945	<0.01
病变血管支数(支)	1.25 ± 0.27	2.16 ± 0.31	13.234	<0.01
罪犯病变动脉部位			9.847	<0.01
近段	51(57.95)	4(20.00)		
中段	30(34.09)	14(70.00)		
远段	7(7.96)	2(10.00)		
periostin(pg/mL)	88.14 ± 10.22	108.77 ± 12.53	7.804	<0.01
CXCR7(pg/mL)	276.29 ± 30.04	220.62 ± 25.67	7.669	<0.01

2.3 血清 periostin、CXCR7 对 STEMI 患者发生 VA 的预测价值 以 STEMI 患者血清 periostin、CXCR7 水平为检验变量,以患者是否发生 VA 为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 periostin、CXCR7 及二者联合预测患者发生 VA 的 AUC 分别为 0.937、0.876、0.979,二者联合诊断的 AUC 大于各自单独检测($Z = 2.102, 2.490, P$ 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 影响 STEMI 患者发生 VA 的多因素 Logistic 回归分析 以 STEMI 患者是否发生 VA(是 = 1、否 = 0)为因变量,以 periostin(实测值)、CXCR7(实测值)、高血压史(是 = 1、否 = 0)、LVEF(实测值)、TC(实测值)、TG(实测值)、病变血管支数(实际值)、罪犯病变动脉部位(近段 = 1、中段 = 2、远段 = 3)为自变量行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,periostin 是 STEMI 患者发生 VA 的危险因素($P < 0.05$),CXCR7 是其保护因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 MACE 组和非 MACE 组血清 periostin、CXCR7 水平比较 MACE 组较非 MACE 组血清 periostin 水平升高($P < 0.05$),CXCR7 水平降低($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 血清 periostin、CXCR7 对 STEMI 患者发生 VA 的预测价值

项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值
periostin	0.937	0.873~0.974	80.00	90.91	100.33 pg/mL
CXCR7	0.876	0.799~0.932	80.00	86.36	242.13 pg/mL
二者联合	0.979	0.931~0.997	95.00	93.18	—

注：—表示无数据。

表 4 影响 STEMI 患者发生 VA 的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
periostin	1.165	0.336	12.016	3.205	1.659~6.192	<0.01
CXCR7	-0.642	0.277	5.379	0.526	0.306~0.905	<0.01
高血压	0.768	0.446	2.967	2.156	0.900~5.168	>0.05
LVEF	-0.650	0.470	1.913	0.522	0.208~1.311	>0.05
TC	0.293	0.458	0.410	1.341	0.546~3.291	>0.05
TG	0.158	0.225	0.492	1.171	0.753~1.820	>0.05
病变血管支数	0.218	0.266	0.669	1.243	0.738~2.094	>0.05
罪犯病变动脉部位	0.140	0.288	0.236	1.150	0.654~2.022	>0.05

表 5 MACE 组和非 MACE 组血清 periostin、CXCR7 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	periostin	CXCR7
非 MACE 组	81	87.16 ± 10.41	277.55 ± 29.74
MACE 组	27	106.36 ± 12.49	231.27 ± 26.10
t		7.886	7.209
P		<0.01	<0.01

2.6 血清 periostin、CXCR7 对 STEMI 患者发生 MACE 的预测价值 以 STEMI 患者血清 periostin、CXCR7 水平为检验变量,以患者是否发生 MACE 为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 periostin、CXCR7 及二者联合预测患者发生 MACE 的 AUC 分别为 0.918、0.807、0.946,二者联合诊断的 AUC 大于各自单独检测($Z=2.020、3.276, P$ 均<0.05)。见表 6。

表 6 血清 periostin、CXCR7 对 STEMI 患者发生 MACE 的预测价值

项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值
periostin	0.918	0.849~0.962	92.59	79.01	96.661 pg/mL
CXCR7	0.807	0.720~0.876	62.96	83.95	242.720 pg/mL
二者联合	0.946	0.885~0.980	92.59	90.12	—

注：—表示无数据。

3 讨论

STEMI 是一种危及生命的紧急医疗情况,主要是冠状动脉完全闭塞,引起心肌缺血和坏死,其也成为世界上人类死亡的重要病因^[8]。心律失常是 STEMI 患者死亡的主要原因,特别是在住院早期^[9]。STEMI 患者的再灌注治疗,无论是采用 PCI 还是溶栓,都需要重点关注患者预后护理的问题,亟须全面了解再灌注治疗后患者病情的预测策略及其应对

方法^[10]。

periostin 属于细胞基质蛋白和细胞外基质蛋白,其不仅能够调控肿瘤的生长,还被认为参与心血管疾病、牙科疾病、哮喘、过敏性鼻炎、骨关节病等多种非肿瘤性疾病的进展^[11-12]。最近的研究在急性心肌梗死患者血浆中测定出包括 periostin 在内的 10 种细胞外基质生物标志物,这些标志物水平与急性心肌梗死患者的不同风险有关^[13]。心肌梗死的典型特征是心肌纤维化,成纤维细胞转化为活化的肌成纤维细胞是心肌纤维化的关键步骤。抑制心肌梗死转基因小鼠 periostin 的表达,可抑制心肌梗死后肌成纤维细胞转化、心室功能障碍和纤维化重塑,减轻心力衰竭^[14-15]。此外,periostin 也被认为是心肌细胞增殖的调节蛋白,心脏外植体衍生祖细胞通过其表面表达的短 periostin 异构体促进启动心肌细胞周期,但短 periostin 蛋白则对心肌细胞增殖无影响^[16]。本研究结果显示,STEMI 患者血清 periostin 水平升高,且发生 VA 及发生 MACE 患者 periostin 水平更高,提示 periostin 的高表达可能促进患者成纤维细胞转化为活化的肌成纤维细胞,引起心肌纤维化和心力衰竭,进一步引发再灌注 VA,心肌细胞增殖能力可能下降,不利于患者的预后。

CXCR7 通过 β -抑制蛋白途径发出信号,并与 CXCR4 相互作用,与癌症、中风、免疫病毒缺陷、冠状动脉疾病等多种疾病有关^[17]。CXCR7 与 CXCR4 在激活其共有配体 CXCL12 后,可以诱导多种细胞信号通路从细胞外环境中清除 CXCL12,有助于器官的发育并维持体内平衡,靶向此信号通路的调节剂可以有效干预患者的预后^[18]。CXCR7 在急性心肌梗死小鼠心肌中表达下调,靶向敲除 CXCR7 基因会加剧小鼠心血管功能的损害、血管生成功能丧失、细胞凋亡,增加 CXCR7 的表达可以促进心肌功能恢复,减少心肌梗死面积、左心室重塑及心肌炎症,促进血管生成^[19-20]。CXCR7 还可以调节血栓形成和血栓炎症反

应,抑制巨噬细胞 M1 极化和趋化性,改善心肌梗死后损伤^[21-22]。本研究发现,STEMI 患者血清 CXCR7 水平下降,发生 VA 及发生 MACE 患者 CXCR7 水平更低,低水平的 CXCR7 或许不能有效与 CXCR4 共同激活 CXCR12,细胞外环境中大量 CXCR12 残存打破体内平衡系统,不利于心血管功能的恢复,低水平的 CXCR7 可能促进血栓形成和炎症反应,易导致 VA 及预后不良。

此外,ROC 曲线分析结果表明,血清 periostin、CXCR7 预测 STEMI 患者发生 VA 的 AUC 分别为 0.937、0.876,两项指标联合的预测价值高于单独预测,periostin 是患者发生 VA 的危险因素,CXCR7 是保护因素;此外,血清 periostin、CXCR7 及联合对 STEMI 患者发生 MACE 的预测价值也较高,AUC 分别为 0.918、0.807、0.946,提示血清 periostin、CXCR7 对患者 PCI 术后的预后具有重要的预测意义,在临床护理中,密切监测二者水平的变化将对指导治疗工作和患者的恢复帮助极大。

综上所述,STEMI 患者血清 periostin 水平升高,CXCR7 水平降低,二者对患者发生再灌注 VA 及预后不良具有一定的预测价值。然而,本研究依然存在不足,由于研究中心和样本量的限制,本研究并未纳入更多的患者和健康对照者作为观察对象,这可能使研究数据存在偏倚,接下来需要注意收集不同中心的病例,排除更多干扰因素的影响,增加数据的可靠性。

参考文献

- VOGEL B, CLAESSEN B E, ARNOLD S V, et al. ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 4-20.
- FRAMPTON J, DEVRIES J T, WELCH T D, et al. Modern management of ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2020, 45(3): 98-116.
- REN X Y, LI Y F, LIU H Q, et al. Anti-inflammatory therapy progress in major adverse cardiac events after PCI: Chinese and Western Medicine[J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(7): 655-664.
- WANG Z, AN J, ZHU D, et al. Periostin: an emerging activator of multiple signaling pathways[J]. *J Cell Commun Signal*, 2022, 16(4): 515-530.
- 陈程, 于媛媛, 罗先道, 等. 血浆 periostin 蛋白、cTnI 及 BNP 与扩张性心肌病患者室壁应力的相关性研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(18): 3586-3590.
- 朱小山, 周汉云, 杨峰, 等. 外周血 CC 家族趋化因子配体 21、CXC 趋化因子受体 7 与阵发性房颤射频消融术后早期复发的相关性分析[J]. *安徽医药*, 2023, 27(11): 2233-2236.
- HAN X, BAI L, JEONG M H, et al. Higher long-term mortality in patients with non-ST-elevation myocardial infarction than ST-elevation myocardial infarction after discharge[J]. *Yonsei Med J*, 2021, 62(5): 400-408.
- ELENDU C, AMAECHI D C, ELENDU T C, et al. Comprehensive review of ST-segment elevation myocardial infarction: understanding pathophysiology, diagnostic strategies, and current treatment approaches [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(43): 687-691.
- ABDELMEGID M A F, BAKR M M, SHAMS-EDDIN H, et al. Effect of reperfusion strategy on QT dispersion in patients with acute myocardial infarction: Impact on in-hospital arrhythmia[J]. *World J Cardiol*, 2023, 15(3): 106-115.
- ARNESEN J S, STROM K H, BONAA K H, et al. Treatment of ST-elevation myocardial infarction: an observational study[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2019, 139(17): 45-73.
- DORAFSHAN S, RAZMI M, SAFAEI S, et al. Periostin: biology and function in cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 315-334.
- YANG L, GUO T, CHEN Y, et al. The multiple roles of periostin in non-neoplastic disease[J]. *Cells*, 2022, 12(1): 50-67.
- BRUNTON-O'SULLIVAN M M, HOLLEY A S, HALLY K E, et al. A combined biomarker approach for characterising extracellular matrix profiles in acute myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 12705-12731.
- DE O C R, ABUAL'ANAZ B, RATTAN S G, et al. Novel factors that activate and deactivate cardiac fibroblasts: a new perspective for treatment of cardiac fibrosis[J]. *Wound Repair Regen*, 2021, 29(4): 667-673.
- CHEN X, ZHANG F, HU G, et al. LRRC8A critically regulates myofibroblast phenotypes and fibrotic remodeling following myocardial infarction [J]. *Theranostics*, 2022, 12(13): 5824-5835.
- BALBI C, MILANO G, FERTIG T E, et al. An exosomal-carried short periostin isoform induces cardiomyocyte proliferation[J]. *Theranostics*, 2021, 11(12): 5634-5649.
- LOUNSBURY N. *Advances in CXCR7 modulators* [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(2): 33-51.
- HUYNH C, DINGEMANSE J, MEYER Z S H E, et al. Relevance of the CXCR4/CXCR7-CXCL12 axis and its effect in pathophysiological conditions [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161(1): 5092-5131.
- HUANG H, XU Z, QI Y, et al. Exosomes from SIRT1-overexpressing ADSCs restore cardiac function by improving angiogenic function of EPCs[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21(1): 737-750.
- ZHANG S, YUE J, GE Z, et al. Activation of CXCR7 alleviates cardiac insufficiency after myocardial infarction by promoting angiogenesis and reducing apoptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127(1): 168-176.
- ZHANG J, ZHANG Y, XIN S, et al. CXCR7 suppression modulates macrophage phenotype and function to ameliorate post-myocardial infarction injury [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(5): 523-532.
- CHATTERJEE M. Atypical roles of the chemokine receptor ACKR3/CXCR7 in platelet pathophysiology [J]. *Cells*, 2022, 11(2): 213-234.