

· 论 著 ·

急性冠脉综合征患者 LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ 表达与病情严重程度的关系分析*

常兴芳, 许 倩, 吴文锋, 刘玮琳, 路 康[△]

河北省第八人民医院/河北省老年病医院检验科, 河北石家庄 050011

摘 要:目的 探讨急性冠脉综合征(ACS)患者氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)、纤维蛋白原(FIB)、血浆纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)表达与病情严重程度的相关性。**方法** 随机选取该院 2019 年 10 月至 2020 年 10 月收治的 117 例 ACS 患者为观察组, 同期选取 117 例体检健康者为对照组。检测 LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ 水平, 分析其表达与病情严重程度的关系。**结果** 观察组血清 LOX-1、FIB、PAI-1 水平高于对照组, 血清 AT-Ⅲ 水平低于对照组($P<0.05$); 与轻度、中度病变患者比较, 重度病变患者血清 LOX-1、FIB、PAI-1 水平升高, AT-Ⅲ 水平降低($P<0.05$)。相关性分析结果显示, ACS 患者 LOX-1、FIB、PAI-1 水平与病情严重程度呈正相关, AT-Ⅲ 水平与病情严重程度呈负相关($P<0.05$)。LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ 为 ACS 发生的影响因素($P<0.05$)。**结论** LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ 水平变化与 ACS 的发生、发展相关, 其可有效评估疾病进展, 有望成为 ACS 诊断及预后评估的生物标志物。

关键词:氧化低密度脂蛋白受体-1; 纤维蛋白原; 血浆纤溶酶原激活物抑制物-1; 抗凝血酶Ⅲ; 急性冠脉综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.010

中图法分类号:R541.4

文章编号:1673-4130(2022)03-0301-04

文献标志码:A

Analysis of the relationship between the expression of LOX-1, FIB, PAI-1 and AT-Ⅲ and the severity of the disease in patients with acute coronary syndrome*

CHANG Xingfang, XU Qian, WU Wenfeng, LIU Weilin, LU Kang[△]

Department of Clinical Laboratory, the Eighth People's Hospital of Hebei Province/Hebei Province Geriatrics Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050011, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between the expression of oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1), fibrinogen (FIB), plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and antithrombin Ⅲ (AT-Ⅲ) and the severity of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 117 ACS patients admitted to our hospital from October 2019 to October 2020 were randomly selected as the observation group, and 117 healthy individuals who underwent physical examination were selected as the control group during the same period. The levels of LOX-1, FIB, PAI-1 and AT-Ⅲ were detected, and the relationship between their expression and the severity of the disease was analyzed. **Results** The serum levels of LOX-1, FIB and PAI-1 in the observation group were higher than those in the control group, and the serum AT-Ⅲ level was lower than that in the control group ($P<0.05$). Compared with patients with mild and moderate lesions, the levels of serum LOX-1, FIB and PAI-1 in patients with severe lesions were increased, and the level of AT-Ⅲ was decreased ($P<0.05$). The correlation analysis showed that the levels of LOX-1, FIB, and PAI-1 in ACS patients were positively correlated with the severity of the disease, and the level of AT-Ⅲ was negatively correlated with the severity of the disease ($P<0.05$). LOX-1, FIB, PAI-1 and AT-Ⅲ were the influencing factors of ACS ($P<0.05$). **Conclusion** The changes of LOX-1, FIB, PAI-1 and AT-Ⅲ levels are related to the occurrence and development of ACS. They can be used to assess the disease progression effectively and are expected to be biomarkers for the diagnosis and prognosis of ACS.

* 基金项目:河北医学科学研究课题(20201256)。

作者简介:常兴芳,女,主管技师,主要从事医学检验相关研究。[△] 通信作者, E-mail: lukang098@163.com。

本文引用格式:常兴芳,许倩,吴文锋,等.急性冠脉综合征患者 LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ 表达与病情严重程度的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(3): 301-304.

Key words:oxidized low density lipoprotein receptor-1; fibrinogen; plasma plasminogen activator inhibitor-1; antithrombin Ⅲ; acute coronary syndrome

由冠状动脉血管受阻、不稳定斑块破裂并形成血栓引发的心肌急性缺血性临床综合征称为急性冠状动脉综合征(ACS)^[1]。ACS 以心肌梗死、心源性猝死、不稳定性心绞痛为主要发病形式,对心血管疾病患者生存率产生影响,威胁患者生命健康及生活质量^[2]。流行病学研究显示,ACS 发病率呈逐年上升趋势,且发病人群有年轻化趋势,因此,早期诊断 ACS 对提高治疗效果、改善预后具有重要意义^[3]。研究提示,ACS 在其发生、发展中涉及炎症反应、细胞凋亡,而炎症反应可促进动脉管壁粥样硬化过程,从而导致心肌供血不足。由此提示,对其相关因子水平进行检测,可有效评估 ACS 病情发展^[4-5]。基于此,本研究探讨了 ACS 患者血清氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)、纤维蛋白原(FIB)、血浆纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)水平变化情况,对其水平及与病情严重程度的相关性进行分析,旨在为 ACS 病情的准确判断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取本院 2019 年 10 月至 2020 年 10 月收治的 117 例 ACS 患者为观察组,其中男 67 例,女 50 例;年龄 40~69 岁,平均(54.5±12.3)岁。选取同期 117 例体检健康者为对照组,其中男 63 例,54 例;年龄 39~70 岁,平均(54.5±13.2)岁。根据 SYNTAX 评分^[6] 标准将 ACS 患者分为轻度病变组 37 例、中度病变组 42 例、重度病变组 38 例。观察组和对照组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者或家属自愿参与本研究且均签署知情同意书。纳入标准:符合《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》中 ACS 诊断标准^[7]。排除标准:肝、肾等脏器功能障碍者;合并有心肌病、结构性心脏病者;外周血管疾病、炎症性疾病、甲状腺疾病者;慢性心力衰竭者;合并恶性肿瘤者;半年内存在重大外伤、手术史者;半年内存在心肌梗死、心力衰竭、经皮冠状动脉形成术、冠状动脉旁路移植术史者;合并免疫性疾病、慢性感染性疾病者;对比剂过敏者。

1.2 仪器与试剂 LOX-1 试剂盒及相匹配抗体(美国 ADL 公司);FIB 试剂盒及相匹配抗体(成都壹科医疗器械有限公司);CA-7000 全自动凝血分析仪(日本希森美康株式会社);PAL-1 试剂盒及相匹配抗体(福建太阳生物技术公司);AT-Ⅲ试剂盒(德国 Siemens 公司)。

1.3 方法

1.3.1 LOX-1、PAI-1、AT-Ⅲ水平检测 抽取所有

研究对象空腹静脉血 6 mL 于抗凝试管中,以 3 000 r/min 离心处理 10 min,分离上清液,-20℃下低温保存待检。双抗体夹心法测定 LOX-1、PAI-1、AT-Ⅲ水平,常温下标记酶标板,制备标准品,稀释样品,试剂盒每孔内加入 100 μL 待测血清、标准品,37℃恒温箱内湿育 2 h,重复洗涤反应板,按 1:100 加入 100 μL 抗体工作液,二次湿育 45 min,洗涤反应板,每孔内加入 LOX-1、PAI-1、AT-Ⅲ溶液 100 μL,湿育 45 min,加入 100 μL 终止液终止反应。于 450 nm 波长测定吸光度值,颜色深浅与水平呈正比。

1.3.2 FIB 水平检测 采用散射比浊法检测 FIB 水平,观察待测血清标本凝固的过程中发生的散射光变化情况,在光探测器为 90°的单色光源中向血清标本中加凝血激活剂,标本凝块散射光强度随之增加,完全凝固后,根据光探测器的变化,描出凝固曲线,检测 FIB 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理和分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验数据是否呈正态分布,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ水平比较 观察组血清 LOX-1、FIB、PAI-1 水平高于对照组,血清 AT-Ⅲ水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LOX-1 (ng/mL)	FIB (g/L)	PAI-1 (U/L)	AT-Ⅲ (mmol/L)
对照组	117	1.99±0.78	2.22±0.11	7.60±2.22	94.26±4.13
观察组	117	4.15±0.68	2.76±0.54	13.15±2.58	85.55±9.25
<i>t</i>		7.262	10.600	10.310	9.300
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度患者血清 LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ水平比较 与轻度病变组比较,中、重度病变组患者血清 LOX-1、FIB、PAI-1 水平升高,AT-Ⅲ水平降低($P<0.05$);与中度病变组比较,重度病变组患者血清 LOX-1、FIB、PAI-1 水平升高,AT-Ⅲ水平降低($P<0.05$)。见表 2。

2.3 LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ水平与病情严重程度的相关性分析 结果显示 ACS 患者 LOX-1、FIB、PAI-1 水平与病情严重程度呈正相关,AT-Ⅲ水平与

病情严重程度呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 2 不同病情严重程度患者血清 LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	LOX-1 (ng/mL)	FIB (g/L)	PAI-1 (U/L)	AT-Ⅲ (mmol/L)
轻度病变组	37	3.81±1.22	2.62±0.11	11.35±2.45	88.18±4.29
中度病变组	42	4.55±1.67 ^a	2.81±0.33 ^a	15.33±2.01 ^a	85.70±4.33 ^a
重度病变组	38	5.15±2.01 ^{ab}	3.03±0.50 ^{ab}	17.15±2.58 ^{ab}	81.25±2.58 ^{ab}
<i>F</i>		15.312	8.126	10.234	11.348
<i>P</i>		<0.001	0.002	0.001	0.001

注：与轻度病变组比较，^a $P<0.05$ ；与中度病变组比较，^b $P<0.05$ 。

表 3 LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ水平与病情严重程度相关性分析		
指标	<i>r</i>	<i>P</i>
LOX-1	0.639	<0.001
FIB	0.584	<0.001
PAI-1	0.712	<0.001
AT-Ⅲ	-0.633	<0.001

2.4 影响 ACS 发生的多因素 Logistic 回归分析 将 ACS 发生(轻度 = 0, 中重度 = 1)作为因变量,将 LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ水平作为自变量,赋值升高设为 1,正常设为 0,纳入二分类多因素 Logistic 回归模型分析,结果显示,LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ水平为 ACS 发生的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响 ACS 发生的多因素 Logistic 回归分析						
变量	回归系数	标准误	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
LOX-1	1.542	0.511	7.001	<0.001	0.763	0.710~0.831
FIB	1.578	0.546	6.853	<0.001	0.761	0.736~0.844
PAI-1	1.553	0.584	7.147	<0.001	0.752	0.717~0.886
AT-Ⅲ	1.616	0.535	7.216	<0.001	1.777	1.742~1.918

3 讨 论

近年来,ACS 发病率呈逐年上升趋势,且发病人群趋于年轻化,对人们的健康造成严重影响^[8]。研究表明,血管炎症与凝血系统密切相关,而凝血因子可抑制动脉粥样硬化,但通过炎症因子预测 ACS 的灵敏度较低,故寻求更加准确的生物学标志物对评估 ACS 具有重要作用^[9]。

LOX-1 是动脉粥样硬化形成、发展中的重要作用因子,可通过细胞凋亡、脂质沉积等参与动脉粥样硬化的发生^[10]。LOX-1 参与动脉粥样硬化全部过程,且其水平随危险因素的增多而升高^[11]。在早期 ACS 中 LOX-1 水平异常升高,比心脏其他指标灵敏度更高,由此认为其可作为心血管疾病的重要预测指标^[12]。孙秀全等^[13]报道,在 ACS 早期阶段 LOX-1

可作为诊断指标。李如意等^[14]在研究中证实,LOX-1 与血栓形成存在重要关联,可能成为防治 ACS 的新途径,具有较高的临床价值。本研究发现,ACS 患者血清 LOX-1 水平高于体检健康者,且随病情加重 LOX-1 水平升高。结果提示 LOX-1 可有效评估 ACS 病情,是早期诊断 ACS 的有效指标,与上述研究内容相符,但因标本纳入量、研究内容不同,研究结果可能存在偏倚,具有一定局限性。

本研究结果显示,FIB、PAI-1 在 ACS 患者外周血中呈异常高表达,且与 ACS 疾病进展存在一定相关性。血栓的形成是导致 ACS 发生的关键因素,所以在早期诊断中对血栓形成的指标检测尤为重要^[15]。FIB 作为凝血因子,在血栓形成中扮演重要角色。研究表明,FIB 可介导血小板聚集,促进心脑血管疾病及动脉粥样硬化的发生^[16-17]。本研究结果显示,ACS 患者血清 FIB 水平明显高于体检健康者,且随病情加重 FIB 水平升高。提示 FIB 水平可有效评估 ACS 病情发展,对降低患者病死率及改善预后具有重要意义,与吴炎等^[18]研究结果相符。而 PAI-1 作为纤溶系统主要抑制因子,可对纤溶原激活物、尿激酶型纤溶原激活物具有抑制效果^[19]。研究表明,PAI-1 水平变化在 ACS 血管炎症、斑块的稳定中发挥重要作用,并与疾病进展存在一定联系^[20-21]。本研究发现体检健康者 PAI-1 水平低于 ACS 患者,且 PAI-1 水平随病情严重程度变化而变化,且 PAI-1 水平可对 ACS 患者冠状动脉病变程度做出反应,具有重要预后判断价值。凝血纤溶活性、炎症因子等与血管内皮功能紊乱具有密切关系。本研究结果显示,高表达 PAI-1 可促进 ACS 疾病进展,并与疾病严重程度呈正相关,通过对其水平检测可有效评估 ACS 疾病进展,对提高临床疗效和改善预后具有重要意义。

AT-Ⅲ作为重要抗凝因子。正常情况下其占抗凝活性的 50%,当其活性降低时提示机体存有血栓风险^[22]。相关学者指出,AT-Ⅲ消耗增加或减少可导致机体处于高凝状态,而高凝状态是动脉粥样硬化、血栓形成的主要病理生理因素^[23]。本研究结果显示,ACS 患者 AT-Ⅲ水平低于体检健康者,且与病情进展有关,由此提示,AT-Ⅲ可有效评估 ACS 患者血栓形成情况,帮助临床医生对病情做出准确判断。

综上所述,ACS 患者血清 LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ水平的检测结果可为病情准确判断提供重要依据,有助于临床医生了解患者病变程度,对预后进行准确判断。但本研究中因样本纳入量较少,观察时间有限,未对 ACS 患者 LOX-1、FIB、PAI-1、AT-Ⅲ水平与预后的关系进行深入研究,导致研究结果可能存在偏倚,需进一步增加样本量进行多中心研究证实。

参考文献

[1] 李海玲,侯攀,郭显,等.急性冠状动脉综合征患者替格瑞洛相关呼吸困难的危险因素分析[J].第二军医大学学报,2020,41(1):11-17.

[2] KIMURA K,KIMURA T,ISHIHARA M,et al. Japanese circulation society joint working group. JCS 2018 guideline on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome[J]. Circ J,2019,83(5):1085-1196.

[3] 刘晓川,于海初,孙桂霞,等. PLR 与急性冠状动脉综合征病变严重程度及预后关系的 Meta 分析[J]. 青岛大学学报(医学版),2020,56(4):444-450.

[4] 尼菲拉·甫拉提,菲尔凯提·玉山江,袁玉娟,等. 急性冠状动脉综合征患者外周血内皮细胞及红细胞微粒水平分析[J]. 临床心血管病杂志,2020,36(5):459-463.

[5] LEOPOULOU M,MISTAKIDI V C,OIKONOMOU E, et al. Acute coronary syndrome with non-ruptured plaques (NONRUPLA): novel ideas and perspectives [J]. Curr Atheroscler Rep,2020,22(6):21.

[6] 陈红,李吉祥,王欢,等. 冠心病 SYNTAX 评分与超声指导的脑梗死分型的相关性研究[J]. 中国循环杂志,2021,36(2):144-148.

[7] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会. 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.

[8] AGEWALL S. Antiplatelet treatment in acute coronary syndrome. Still an issue[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother,2019,5(3):125-126.

[9] 何汉康,叶巍,陈剑,等. 血清脑钠肽、氨基末端脑钠肽前体、血管紧张素(1-7)水平与急性冠状动脉综合征患者心功能和预后的关系[J]. 中华高血压杂志,2020,28(5):470-474.

[10] HAUDE M,RUPPRECHT H J,SCHUSTER S,et al. A-cute coronary syndrome with ST-elevation [J]. Herz, 2019,44(1):16-21.

[11] 刘凯东,陈彩明,黄林贤,等. 老年急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术前负荷剂量瑞舒伐他汀对心肌标志物的影响[J]. 中国老年学杂志,2016,36(18):4467-4468.

[12] 韩荣胜. PCI 术前负荷剂量瑞舒伐他汀对老年非 ST 段抬

高急性冠状动脉综合征患者近期预后的影响[J]. 解放军预防医学杂志,2018,36(6):710-712.

[13] 孙秀全,孟英杰,杨辉. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者经 PCI 术前负荷量瑞舒伐他汀对 Lox-1、sd-LDL 水平及预后的影响[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(19):233-234.

[14] 李如意,齐晓勇. 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 与急性冠状动脉综合征关系的研究进展[J]. 心血管病学进展,2009,30(6):1009-1012.

[15] SULZGRUBER P,NIESSNER A. Prasugrel vs. ticagrelor after acute coronary syndrome: a critical appraisal of the ISAR-REACT 5 trial[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother,2020,6(5):273-274.

[16] 王明杰. NLR、FIB 及脂蛋白 A 与冠脉病变程度的关系[J]. 上海医药,2020,41(5):54-56.

[17] ABROUG H,EL HRAIECH A,MEHREZ O,et al. A-cute coronary syndrome: factors predicting smoking cessation[J]. East Mediterr Health J,2020,26(3):315-322.

[18] 吴炎,刘一飞,徐培,等. 纤维蛋白原对肿瘤合并急性冠状动脉综合征患者远期预后预测价值分析[J]. 临床军医杂志,2020,48(11):1261-1264.

[19] 龙芙蓉,易星航. 强化降脂方案对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者纤溶系统影响的分析[J]. 心脑血管病防治,2018,18(4):295-297.

[20] 安国霞,柴颖儒,蔡恒,等. 尼可地尔对非急诊 PCI 急性冠脉综合征病人心肌保护作用的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(9):1206-1210.

[21] 王新成. 替罗非班对非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后凝血-纤溶系统的影响[J]. 血栓与止血学,2018,24(3):459-460.

[22] 李燕平,李雪,王珍. 血清 AT-Ⅲ、Lp-PLA2 水平与急性冠脉综合征患者冠脉狭窄程度的关系分析[J]. 分子诊断与治疗杂志,2020,12(10):1388-1391.

[23] 李亚伟,韩静,江平,等. 血清载脂蛋白 CⅢ水平与老年急性冠脉综合征病人冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 实用老年医学,2017,31(9):862-865.

(收稿日期:2021-05-10 修回日期:2021-11-08)

(上接第 300 页)

using chemometric techniques[J]. J Pharm Biomed Anal, 2005,38(3):397-407.

[17] ZHOU Z,LI Q,HUANG H,et al. A microbial-enzymatic strategy for producing chondroitin sulfate glycosaminoglycans[J]. Biotechnol Bioeng,2018,115(6):1561-1570.

[18] NESHER G,MARGALIT R,ASHKENAZI Y J. Anti-nuclear envelope antibodies: clinical associations[J]. Semin Arthritis Rheum,2001,30(5):313-320.

[19] IVANOVA V V,KHAIBOULLINA S F,CHERENKO-

VA E E,et al. Differential immuno-reactivity to genomic DNA, RNA and mitochondrial DNA is associated with auto-immunity[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(6): 2200-2208.

[20] KATTAH N H,KATTAH M G,UTZ P J. The U1-snRNP complex: structural properties relating to autoimmune pathogenesis in rheumatic diseases[J]. Immunol Rev,2010,233(1):126-145.

(收稿日期:2021-06-12 修回日期:2021-11-08)