

• 论 著 •

急性冠脉综合征患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 表达变化及临床意义\*

王晓英, 刘 盼, 韩 丹  
广元市第一人民医院心血管内科, 四川广元 628007

**摘 要:****目的** 探讨急性冠脉综合征(ACS)患者血浆 N-乙酰神经氨酸(Neu5Ac)、可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(sLRP-1)水平变化与预后的关系。**方法** 选取 124 例接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的 ACS 患者为 ACS 组,根据 Gensini 积分分为重度狭窄组( $n=49$ )、中度狭窄组( $n=34$ )、轻度狭窄组( $n=41$ ),根据 PCI 后 1 年是否发生主要不良心血管事件(MACE)分为 MACE 组( $n=37$ )和无 MACE 组( $n=87$ );另选取同期该院 62 例体检健康者作为对照组。比较各组血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平, Spearman 相关性分析 ACS 患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平与 Gensini 积分的相关性,多因素 Logistics 回归分析 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生影响因素,受试者工作特征曲线分析血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平对 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的预测价值。**结果** 与对照组比较, ACS 组血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平升高,轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平依次升高( $P<0.05$ )。ACS 患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平与 Gensini 积分呈正相关( $P<0.05$ )。发病至就诊时间( $OR=1.854, 95\%CI:1.240\sim2.771$ )、高 Neu5Ac( $OR=1.720, 95\%CI:1.040\sim2.843$ )、高 sLRP-1( $OR=1.670, 95\%CI:1.354\sim2.059$ )为 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的独立危险因素,高左心室射血分数( $OR=0.835, 95\%CI:0.737\sim0.947$ )为独立保护因素( $P<0.05$ )。Neu5Ac+sLRP-1 预测 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的曲线下面积明显大于 Neu5Ac、sLRP-1 单独预测( $P<0.05$ ),灵敏度和特异度分别为 83.78%、79.31%。**结论** ACS 患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平明显提升,与冠状动脉病变程度和 PCI 后 MACE 发生密切相关,可作为 ACS 患者不良预后预测指标。

**关键词:**急性冠脉综合征; 冠状动脉病变; N-乙酰神经氨酸; 可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白-1; 主要不良心血管事件

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.08.009      中图法分类号:R541.4  
文章编号:1673-4130(2022)08-0934-06      文献标志码:A

Changes and clinical significance of plasma Neu5Ac and sLRP-1 expression  
in patients with acute coronary syndrome\*  
WANG Xiaoying, LIU Pan, HAN Dan  
Department of Cardiology, the First People's Hospital of Guangyuan City,  
Guangyuan, Sichuan 628007, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between changes in plasma N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac) and soluble low-density lipoprotein receptor-related protein-1(sLRP-1) levels and prognosis in patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** One hundred and 124 patients with ACS who underwent percutaneous coronary intervention(PCI) were selected as the ACS group, and were divided into severe stenosis group( $n=49$ ), moderate stenosis group( $n=34$ ) and mild stenosis group( $n=41$ ) according to Gensini score, and into MACE group( $n=37$ ) and no The MACE group( $n=87$ ) was divided into the MACE group ( $n=37$ ) and the no MACE group( $n=87$ ), another 62 cases of healthy people on physical examination during the same period were selected as the control group. Compare the plasma Neu5Ac and sLRP-1 levels in each group, Spearman correlation analysis of the correlation between plasma Neu5Ac, sLRP-1 levels and Gensini scores in ACS patients, multivariate Logistics regression analysis of the influencing factors of MACE in ACS patients after PCI, ROC curve analysis of plasma Neu5Ac and sLRP-1 levels in predicting the occurrence of MACE in ACS patients after PCI. **Results** Compared with the control group, plasma Neu5Ac and sLRP-1 lev-

\* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(17PJ182)。  
作者简介:王晓英,女,副主任医师,主要从事心血管内科相关研究。  
本文引用格式:王晓英,刘盼,韩丹.急性冠脉综合征患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 表达变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43 (8):934-939.

els were elevated in the ACS group, and plasma levels of Neu5Ac and SLRP-1 in mild stenosis group, moderate stenosis group and severe stenosis group were increased successively ( $P < 0.05$ ). Plasma Neu5Ac and sLRP-1 levels in ACS patients were positively correlated with Gensini score ( $P < 0.05$ ). Time from onset to consultation ( $OR = 1.854, 95\%CI: 1.240-2.771$ ), high Neu5Ac ( $OR = 1.720, 95\%CI: 1.040-2.843$ ), high sLRP-1 ( $OR = 1.670, 95\%CI: 1.354-2.059$ ) was an independent risk factor for MACE after PCI in ACS patients, and high left ventricular ejection fraction ( $OR = 0.835, 95\%CI: 0.737-0.947$ ) was an independent protective factor ( $P < 0.05$ ). The area under curve (AUC) predicted by Neu5Ac+sLRP-1 for MACE after PCI in ACS patients was significantly greater than that predicted by Neu5Ac and sLRP-1 alone ( $P < 0.05$ ), and the sensitivity and specificity were 83.78% and 79.31%. **Conclusion** The plasma levels of Neu5Ac and sLRP-1 in ACS patients are significantly increased, which are closely related to the degree of coronary artery disease and the occurrence of MACE after PCI, and can be used as predictors of poor prognosis in ACS patients.

**Key words:** acute coronary syndrome; coronary artery disease; N-acetylneuraminic acid; soluble low-density lipoprotein receptor-related protein-1; major adverse cardiovascular events

随着社会经济的快速发展,近年来我国心血管疾病危险因素流行趋势愈发明显,患病率持续增长,已成为城乡居民首位死亡原因<sup>[1]</sup>。急性冠脉综合征(ACS)是冠状动脉不稳定粥样斑块糜烂或破裂形成血栓而引起的急性心脏缺血综合征,目前寻找其相关标志物仍然是主要研究方向<sup>[2]</sup>。动脉粥样硬化(AS)是 ACS 病理基础<sup>[3]</sup>。N-乙酰神经氨酸(Neu5Ac)是一种天然碳水化合物,也是多种糖蛋白的基本成分,具有广泛生物学功能<sup>[4]</sup>。近期研究发现,Neu5Ac 可通过刺激血管平滑肌细胞增殖和凋亡<sup>[5]</sup>、增强胰岛素抵抗<sup>[6]</sup>、调节脂蛋白代谢<sup>[7]</sup>、促进免疫炎症反应<sup>[8]</sup>等途径参与 AS。但关于其与 ACS 的关系尚不明确。低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(LRP-1)是一种内吞性受体,在蛋白酶或炎症因子作用下可从细胞表面脱落入血形成可溶性 LRP-1(sLRP-1)<sup>[9]</sup>。研究发现,sLRP-1 参与骨性关节炎患者炎症反应过程<sup>[10]</sup>。而 AS 作为一种具备自身免疫性疾病特点的慢性炎症性疾病<sup>[11]</sup>,sLRP-1 是否也参与了 AS 形成进而参与 ACS 发展尚不明确。本研究旨在分析 ACS 患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平变化,探讨二者与冠状动脉病变程度和经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后预后的关系,以期临床防治 ACS 提供新的思路。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月广元市第一人民医院(简称“本院”)收治的 124 例接受 PCI 的 ACS 患者为 ACS 组。纳入标准:(1)经冠状动脉造影确诊,符合《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》<sup>[12]</sup> ACS 诊断标准;(2)首次确诊,发病至就诊时间  $< 24$  h;(3)具备 PCI 适应证者<sup>[13]</sup>;(4)患者及家属均知情同意;(5)年龄  $\geq 18$  岁;(6)临床资料完整。排除标准:(1)既往血管旁路手术治疗或 PCI 史;(2)近期接受外科手术治疗;(3)不能接受随访;(4)合并恶性肿瘤;(5)肝、肾等重要脏器功能损害;(6)先天性心脏病;(7)合并免疫系统疾病、血液系统疾病。另选取同期本院 62 例体检健康者作为对照组。本研究经广

元市第一人民医院伦理委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 基础资料收集** 收集 ACS 患者基础资料,性别、年龄、体质指数[体质质量(kg)/身高(cm)<sup>2</sup>]、吸烟史( $\geq 1$  支/d,连续  $\geq 6$  个月)、病史、发病至就诊时间、疾病类型、病变支数、KILLIP 分级<sup>[14]</sup>、血压。全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:BS-280)测定入院时血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和次日空腹血糖;彩色多普勒超声诊断仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:DC-N2S)行心脏彩超测定入院时左心室射血分数(LVEF)。

**1.2.2 血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平测定** 采集 ACS 组入院时和对照组体检时静脉血,3 000 r/min 离心 10 min(8 cm),枸橼酸钠抗凝,酶联免疫吸附试验法测定血浆 Neu5Ac、sLRP-1,试剂盒由上海梵态生物科技有限公司提供。所有操作严格参照说明书进行。

**1.2.3 冠状动脉狭窄程度评估** ACS 组入院后行冠脉造影,Seldinger 法常规穿刺股动脉或桡动脉,多体位、多角度照射冠脉血管,采用 Gensini 积分<sup>[15]</sup>评价冠状动脉狭窄程度=冠脉狭窄程度计分 $\times$ 病变部位计分,冠脉狭窄程度计分:狭窄  $< 25\%$  记 1 分;25%~ $< 50\%$  记 2 分;50%~ $< 75\%$  记 4 分;75%~ $< 90\%$  记 8 分;90%~ $< 99\%$  记 16 分;99%~100%记 32 分;病变部位计分:小分支记 0.5 分;右冠状动脉、左回旋支中或远段、左前降支远段记 1 分;左前降支中段记 1.5 分;左前降支或回旋支近段记 2.5 分;左主干记 5 分。总积分为所有病变积分之和。根据 Gensini 积分将 ACS 患者分为重度狭窄组( $\geq 41$  分, $n=49$ )、中度狭窄组(18~ $< 41$  分, $n=34$ )、轻度狭窄组(0~ $< 18$  分, $n=41$ )。

**1.3 观察指标** 所有患者 PCI 后均随访 1 年,截止 2020 年 12 月,统计主要不良心血管事件(MACE)发生情况,包括心源性死亡、支架内血栓形成、再发心绞

痛、血运重建、再发心肌梗死等。根据是否发生 MACE 分为 MACE 组 ( $n=37$ ) 和无 MACE 组 ( $n=87$ )。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数表示,行  $\chi^2$  检验;等级资料  $Z$  检验;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  $t$  检验;偏态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组间比较采用  $Z$  检验,多组间比较采用  $H$  检验,组间两两比较采用 Bonferroni 法校正;相关性采用 Spearman 相关性分析;影响因素采用多因素 Logistics 回归分析;预测价值采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析,曲线下面积(AUC)行  $Z$  检验; $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 ACS 组与对照组一般资料比较** 两组性别、年龄、体质量指数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

| 表 1 ACS 组与对照组一般资料比较 |          |                                |                             |                                                 |
|---------------------|----------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| 组别                  | <i>n</i> | 男/女<br>( <i>n</i> / <i>n</i> ) | 年龄<br>( $\bar{x}\pm s$ , 岁) | 体质量指数<br>( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) |
| ACS 组               | 124      | 83/41                          | 59.27±13.01                 | 23.84±1.56                                      |
| 对照组                 | 62       | 38/24                          | 58.47±12.65                 | 23.64±1.53                                      |
| $\chi^2/t$          |          | 0.579                          | 0.399                       | 0.830                                           |
| <i>P</i>            |          | 0.447                          | 0.345                       | 0.204                                           |

**2.2 ACS 组与对照组血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平比较** ACS 组血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平为 248.33 (191.19,347.64)ng/mL、0.64(0.50,0.76)mg/L,对照组为 146.81(99.47,195.90)ng/mL、0.29(0.18,

0.34)mg/L,ACS 组血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平高于对照组,差异有统计学意义( $Z=-7.532,-10.194, P<0.001$ )。

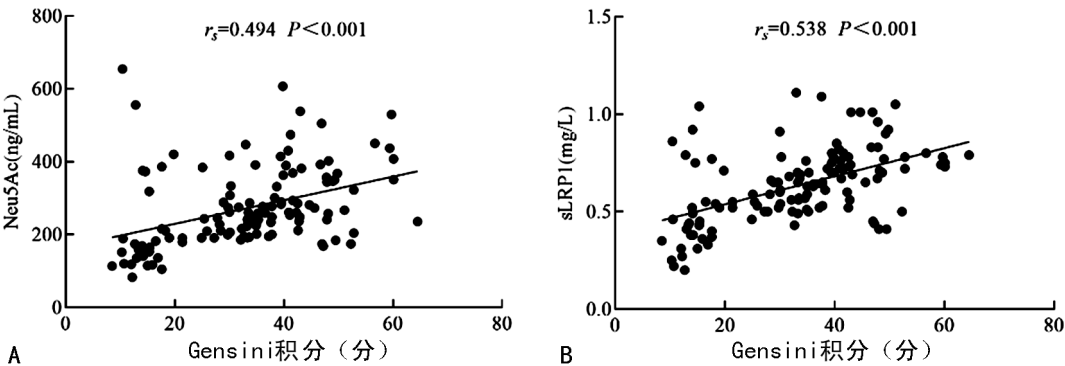
**2.3 不同冠状动脉狭窄程度 ACS 患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平比较** 轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平依次升高( $P<0.05$ )。见表 2。

| 表 2 不同冠状动脉狭窄程度 ACS 患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平比较[M( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )] |          |                                     |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------|-------------------------------|
| 组别                                                                                               | <i>n</i> | Neu5Ac(ng/mL)                       | sLRP-1(mg/L)                  |
| 重度狭窄组                                                                                            | 49       | 367.69(282.46,418.69) <sup>ab</sup> | 0.78(0.72,0.88) <sup>ab</sup> |
| 中度狭窄组                                                                                            | 34       | 259.00(224.54,279.84) <sup>a</sup>  | 0.62(0.56,0.65) <sup>a</sup>  |
| 轻度狭窄组                                                                                            | 41       | 174.52(142.71,191.30)               | 0.44(0.38,0.52)               |
| <i>H</i>                                                                                         |          | 69.627                              | 158.493                       |
| <i>P</i>                                                                                         |          | <0.001                              | <0.001                        |

注:与轻度狭窄组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度狭窄组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.4 ACS 患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平与 Gensini 积分的相关性** Spearman 相关性分析显示,ACS 患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平与 Gensini 积分呈正相关( $r_s=0.494,0.538, P<0.001$ )。见图 1。

**2.5 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生影响因素的单因素分析** 124 例患者 PCI 后 1 年 MACE 发生率为 29.84%(37/124),其中 5 例心源性死亡,5 例支架内血栓形成,9 例再发不稳定心绞痛,7 例血运重建,11 例再发心肌梗死。MACE 组年龄明显大于无 MACE 组,发病至就诊时间明显长于无 MACE 组,空腹血糖、LDL-C、LVEF、Neu5Ac、sLRP-1 水平明显高于无 MACE 组( $P<0.05$ )。见表 3。



注:A 表示 ACS 患者血浆 Neu5Ac 水平与 Gensini 积分的线性散点图;B 表示 ACS 患者血浆 sLRP-1 水平与 Gensini 积分的线性散点图。

图 1 ACS 患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平与 Gensini 积分的线性散点图

**2.6 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生影响因素的多因素 Logistics 回归分析** 以年龄、发病至就诊时间、空腹血糖、LDL-C、LVEF、Neu5Ac、sLRP-1 为自变量,有无 MACE 发生为因变量(有=1,无=0),多因素 Logistics 回归分析显示,发病至就诊时间、高 Neu5Ac、高 sLRP-1 为 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生独立危险因素,高 LVEF 为独立保护因素( $P<$

0.05)。见表 4。

**2.7 血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平对 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的预测价值** ROC 曲线显示,Neu5Ac+sLRP-1 预测 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的 AUC 明显大于 Neu5Ac、sLRP-1 单独预测( $Z=2.074, 2.134, P=0.038,0.033$ )。见表 5、图 2。

表 3 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生影响因素的单因素分析

| 因素                                                                          | MACE 组( <i>n</i> =37) | 无 MACE 组( <i>n</i> =87) | $\chi^2/t/Z$ | <i>P</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------|----------|
| 男/女( <i>n</i> / <i>n</i> )                                                  | 27/10                 | 56/31                   | 0.869        | 0.351    |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                                                      | 64.57±14.37           | 57.02±11.76             | 3.053        | 0.003    |
| 体质量指数( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )                                  | 23.89±1.24            | 23.82±1.69              | 0.246        | 0.806    |
| 吸烟史[ <i>n</i> (%)]                                                          | 22(59.46)             | 38(43.68)               | 2.589        | 0.108    |
| 病史[ <i>n</i> (%)]                                                           |                       |                         |              |          |
| 高血压                                                                         | 23(62.16)             | 45(51.72)               | 1.142        | 0.285    |
| 糖尿病                                                                         | 11(29.73)             | 21(24.14)               | 0.424        | 0.515    |
| 高脂血症                                                                        | 24(64.86)             | 45(51.72)               | 1.816        | 0.178    |
| 发病至就诊时间( $\bar{x}\pm s$ ,h)                                                 | 14.51±1.80            | 13.03±1.46              | 4.815        | <0.001   |
| 疾病类型[ <i>n</i> (%)]                                                         |                       |                         |              |          |
| 不稳定性心绞痛                                                                     | 26(70.27)             | 60(68.97)               | 0.042        | 0.979    |
| ST 段抬高型心肌梗死                                                                 | 8(21.62)              | 19(21.84)               |              |          |
| 非 ST 段抬高型心肌梗死                                                               | 3(8.11)               | 8(9.20)                 |              |          |
| 病变支数[ <i>n</i> (%)]                                                         |                       |                         |              |          |
| 单支                                                                          | 5(13.51)              | 13(14.94)               | -1.569       | 0.117    |
| 双支                                                                          | 19(51.35)             | 58(66.67)               |              |          |
| 多支                                                                          | 13(35.14)             | 16(18.39)               |              |          |
| KILLIP 分级[ <i>n</i> (%)]                                                    |                       |                         |              |          |
| Ⅰ级                                                                          | 5(13.51)              | 14(16.09)               | -1.064       | 0.287    |
| Ⅱ级                                                                          | 27(72.97)             | 68(78.16)               |              |          |
| Ⅲ级                                                                          | 3(8.11)               | 3(3.45)                 |              |          |
| Ⅳ级                                                                          | 2(5.41)               | 2(2.30)                 |              |          |
| 收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)                                                 | 132.12±8.21           | 130.76±8.29             | 0.838        | 0.404    |
| 舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)                                                 | 82.21±11.18           | 81.83±12.54             | 0.159        | 0.874    |
| 空腹血糖( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)                                               | 4.76±1.29             | 1.48±1.19               | 2.421        | 0.017    |
| TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)                                                 | 4.12±0.91             | 3.78±1.16               | 1.586        | 0.115    |
| TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)                                                 | 1.42±0.76             | 1.33±0.70               | 0.639        | 0.524    |
| HDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)                                              | 1.17±0.26             | 1.28±0.34               | 1.760        | 0.081    |
| LDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)                                              | 3.06±0.92             | 2.39±1.08               | 3.307        | 0.001    |
| LVEF( $\bar{x}\pm s$ ,%)                                                    | 55.09±6.02            | 59.55±4.40              | -4.614       | <0.001   |
| Neu5Ac[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ),ng/mL] | 367.69(271.08,418.69) | 228.46(184.43,273.58)   | -5.240       | <0.001   |
| sLRP-1[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ),mg/L]  | 0.75(0.70,0.85)       | 0.56(0.46,0.68)         | -4.987       | <0.001   |

表 4 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生影响因素的多因素 Logistics 回归分析

| 变量      | 回归系数   | 标准误   | <i>Wald</i> | <i>P</i> | <i>OR</i> (95% <i>CI</i> ) |
|---------|--------|-------|-------------|----------|----------------------------|
| 年龄      | 0.064  | 0.026 | 0.117       | 0.732    | 1.066(1.013~1.121)         |
| 发病至就诊时间 | 0.617  | 0.205 | 9.060       | 0.003    | 1.854(1.240~2.771)         |
| 空腹血糖    | 0.009  | 0.003 | 3.601       | 0.058    | 1.009(1.004~1.015)         |
| LDL-C   | 0.188  | 0.323 | 0.337       | 0.562    | 1.206(0.640~2.274)         |
| LVEF    | -0.180 | 0.064 | 7.945       | 0.005    | 0.835(0.737~0.947)         |
| Neu5Ac  | 0.542  | 0.256 | 10.738      | 0.001    | 1.720(1.040~2.843)         |
| sLRP-1  | 0.513  | 0.107 | 10.662      | 0.001    | 1.670(1.354~2.059)         |

表 5 血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平对 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的预测价值

| 指标            | AUC(95%CI)         | 约登指数  | Cut-off      | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
|---------------|--------------------|-------|--------------|--------|--------|
| Neu5Ac        | 0.798(0.717~0.865) | 0.584 | 333.99 ng/mL | 67.57  | 90.80  |
| sLRP-1        | 0.784(0.701~0.853) | 0.601 | 0.66 mg/L    | 86.49  | 73.56  |
| Neu5Ac+sLRP-1 | 0.862(0.788~0.917) | 0.631 | 0.27         | 83.78  | 79.31  |

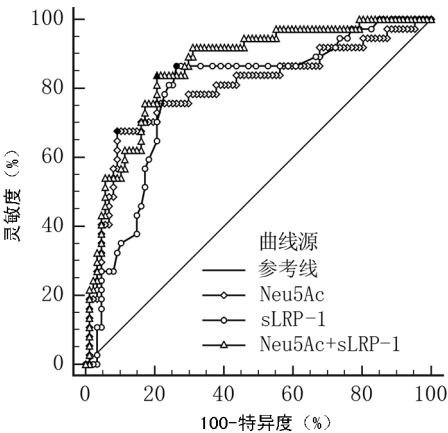


图 2 血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平预测 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的 ROC 曲线

3 讨 论

ACS 是一组急性心肌缺血导致的临床综合征,在全球范围内具有极高的致残和致死风险,1 年内和 5 年内病死率高达 14%、20%<sup>[1]</sup>。虽然近年来 ACS 的诊断和治疗取得了长足进展,PCI 在临床中广泛使用,但患者仍有较大风险发生不良结局,包括恶性心律失常、心源性休克、心脏破裂、死亡,因此,研究参与 ACS 发生发展的关键分子通路,对提升患者危险分层和靶向治疗具有重要意义。

近年来,代谢产物在心血管疾病中的作用引起学者广泛关注,通过全面定量和定性分析心血管疾病患者各种小分子物质已被证实有助于阐明其内源性代谢变化,并促进疾病早期诊断和治疗<sup>[16-17]</sup>。Neu5Ac 是一种唾液酸,能通过增强炎症反应、调节脂蛋白代谢等机制促进 AS 形成<sup>[5-8]</sup>。Ras 同系物 A(RhoA)/Ras 同系物(Rho)转导通路已被证实与 AS 有密切关系,能通过不同途径促进整合素聚集和肌球蛋白轻链磷酸化,增加血管内皮通透性,促进 AS 形成,并引起心肌损伤<sup>[18]</sup>。RhoA/Rho 信号转导通路抑制剂已被用于 ACS 治疗<sup>[19]</sup>。ZHANG 等<sup>[20]</sup>通过功能代谢组学发现,Neu5Ac 能激活 RhoA/Rho 通路诱发心肌损伤,下调 Neu5Ac 表达能显著减轻缺血缺氧诱导的心肌损伤。本研究结果显示,ACS 组血浆 Neu5Ac 水平明显高于对照组,提示 Neu5Ac 可能是 ACS 的代谢标志物。进一步分析发现,轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组血浆 Neu5Ac 水平逐渐提升,ACS 患者血浆 Neu5Ac 水平与 Gensini 积分呈正相关,说明 Neu5Ac 与 ACS 患者冠状动脉病变程度密切相关,分析与 Neu5Ac 表达上调可激活 RhoA/Rho 信号转导通路

加重心肌损伤有关。PCI 是 ACS 常用血管重建方法,可尽快开通梗死相关动脉,恢复缺血心肌血流灌注,但 PCI 后仍有部分患者可发生 MACE,与 AS 形成密切相关,同时也是患者残疾和死亡的重要原因<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,高血浆 Neu5Ac 水平为 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生独立风险因素,说明随着血浆 Neu5Ac 水平升高,PCI 后 MACE 发生概率越高,考虑原因是高 Neu5Ac 表达能通过多种机制参与 AS 形成有关,同时高 Neu5Ac 表达意味着心肌损伤越严重,因此 PCI 后更易出现 MACE。

ACS 由冠状动脉不稳定粥样斑块糜烂或破裂形成血栓而引起,而炎症反应不仅能促进 AS 形成,还能导致斑块不稳定破裂<sup>[3]</sup>。LRP-1 是一种跨膜受体,几乎表达于所有细胞表面,介导众多配体的内吞清除,sLRP-1 具备 LRP-1 所有配体结合位点,是细胞表面 LRP-1 配体清除的竞争性抑制剂<sup>[9]</sup>。研究发现,炎症因子不仅能促使 LRP-1 从细胞表面脱落为 sLRP-1,其本身也能作为炎症因子激活核转录因子- $\kappa$ B、c-Jun 氨基末端激酶、p38 丝裂原活化蛋白激酶等通路,诱导促炎因子表达<sup>[9,21]</sup>。基质金属蛋白酶(MMPs)是一种胶原蛋白水解酶,其能降解 AS 斑块的细胞外基质,促使血管扩张性重塑,导致 AS 斑块破裂<sup>[22]</sup>。研究指出,LRP-1 介导的内吞作用为调控 MMPs 的核心机制,sLRP-1 能抑制 LRP-1 对 MMP-2/9 的内吞清除<sup>[23]</sup>。BROPHY 等<sup>[24]</sup>的研究提示,通过氧化 LDL 处理于上调 LRP-1 表达,可预防炎症反应诱导的 AS。本研究结果显示,ACS 组血浆 sLRP-1 水平明显高于对照组,可能与 ACS 患者炎症反应促使 LRP-1 从细胞表面脱落为 sLRP-1 有关。进一步分析显示,轻度、中度、重度狭窄组血浆 sLRP-1 水平逐渐提升,ACS 患者血浆 sLRP-1 水平与 Gensini 积分呈正相关,说明 sLRP-1 与 ACS 患者冠状动脉病变程度密切相关,推测与 sLRP-1 表达上调会竞争性结合 LRP-1 配体,抑制 LRP-1 对炎症因子、MMPs 的内吞清除,促使炎症因子和 MMPs 加速 AS 斑块不稳定破裂,导致缺血缺氧加重有关。本研究结果显示,高血浆 sLRP-1 水平为 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的独立风险因素,分析也与上述机制有关,同时 sLRP-1 本身也可作为炎症因子加剧机体炎症反应,影响患者预后。本研究结果还显示,发病至就诊时间和 LVEF 为 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的独立风险因素,考虑是发病至就诊时间越长,ACS 患者心肌受损越严重,LVEF 可反

映左心室的射血量,其值越高则说明心功能状态越好。ROC 曲线显示,血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平均对 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生具有一定预测价值,说明二者可作为 ACS 患者不良预后预测指标,且联合预测 AUC 显著增加,说明联合预测价值更高。

综上所述,ACS 患者血浆 Neu5Ac、sLRP-1 水平明显提升,与冠状动脉病变程度和 PCI 后 MACE 发生密切相关,可作为 ACS 患者不良预后预测指标。但目前尚不完全明确二者参与 ACS 发生发展的机制,还有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.
- [2] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 421-428.
- [3] JELLINGER P S, HANDELSMAN Y, ROSENBLIT P D, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease[J]. Endocr Pract, 2017, 23(2): 1-87.
- [4] 李思, 王梦秋, 冯颖, 等. 唾液酸对哺乳动物生殖功能影响的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(10): 864-867.
- [5] KAWANISHI K, DHAR C, DO R, et al. Human species-specific loss of CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase enhances atherosclerosis via intrinsic and extrinsic mechanisms[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(32): 16036-16045.
- [6] KAVALER S, MORINAGA H, JIH A, et al. Pancreatic beta-cell failure in obese mice with human-like CMP-Neu5Ac hydroxylase deficiency[J]. FASEB J, 2011, 25(6): 1887-1893.
- [7] WHITE E J, GYULAY G, LHOTÁK Š, et al. Sialidase down-regulation reduces non-HDL cholesterol, inhibits leukocyte transmigration, and attenuates atherosclerosis in ApoE knockout mice[J]. J Biol Chem, 2018, 293(38): 14689-14706.
- [8] ISRAR M, GUL C, REHMAN A U, et al. Relationship of lipids, c-reactive protein and sialic acid in the healthy individuals[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2018, 30(2): 213-216.
- [9] GOROVY M, GAULTIER A, CAMPANA W M, et al. Inflammatory mediators promote production of shed LRP1/CD91, which regulates cell signaling and cytokine expression by macrophages[J]. J Leukoc Biol, 2010, 88(4): 769-778.
- [10] YAMAMOTO K, SANTAMARIA S, BOTKJAER K A, et al. Inhibition of shedding of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 reverses cartilage matrix degrada-

- tion in osteoarthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(6): 1246-1256.
- [11] MORIYA J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis[J]. J Cardiol, 2019, 73(1): 22-27.
- [12] 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/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2016, 9(2): 73-80.
- [13] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [14] WERNS S W, BATES E R. The enduring value of Killip classification[J]. Am Heart J, 1999, 137(2): 213-215.
- [15] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606.
- [16] VELMURUGAN G, DINAKARAN V, RAJENDHRAN J, et al. Blood microbiota and circulating microbial metabolites in diabetes and cardiovascular disease[J]. Trends Endocrinol Metab, 2020, 31(11): 835-847.
- [17] WESCHENFELDER C, QUADROS A, SANTOS J, et al. Adipokines and adipose tissue-related metabolites, nuts and cardiovascular disease[J]. Metabolites, 2020, 10(1): 32.
- [18] VANIA V, WANG L, TJAKRA M, et al. The interplay of signaling pathway in endothelial cells-matrix stiffness dependency with targeted-therapeutic drugs[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(5): 165645.
- [19] 吴哲乾, 王勇, 路士杰, 等. 法舒地尔对 ACS 低危患者临床症状、心肌酶谱及心功能的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(3): 293-296.
- [20] ZHANG L, WEI T T, LI Y, et al. Functional metabolomics characterizes a key role for N-acetylneuraminic acid in coronary artery diseases[J]. Circulation, 2018, 137(13): 1374-1390.
- [21] MESZAROS M, KUNOS L, TARNOKI A D, et al. The role of soluble low-density lipoprotein receptor-related protein-1 in obstructive sleep apnoea[J]. J Clin Med, 2021, 10(7): 1494.
- [22] 呼岩, 程登峰, 石洪成. 核素标记基质金属蛋白酶抑制剂在动脉粥样硬化斑块显像中的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(1): 45-48.
- [23] SELVAIS C, D'AURIA L, TYTECA D, et al. Cell cholesterol modulates metalloproteinase-dependent shedding of low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP-1) and clearance function[J]. FASEB J, 2011, 25(8): 2770-2781.
- [24] BROPHY M L, DONG Y, TAO H, et al. Myeloid-specific deletion of Epsins 1 and 2 reduces atherosclerosis by preventing LRP-1 downregulation[J/CD]. Circ Res, 2019, 124(4): 6-19.