

• 论 著 •

血清 α1-抗胰蛋白酶与 ACS 患者冠状动脉病变程度及预后的关系

吴 军, 张燕燕, 徐大文

四川省攀枝花市中心医院心内科, 四川攀枝花 617067

摘 要:目的 探讨急性冠脉综合征(ACS)患者血清 α1-抗胰蛋白酶(AAT)与冠状动脉病变程度及预后的关系。方法 选择 2018 年 1 月至 2020 年 3 月在该院心内科住院的 ACS 患者 188 例为 ACS 组,另选 188 例体检健康人群作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 AAT 水平;采用修正 Gensini 积分和冠状动脉病变支数评价患者冠状动脉病变程度;记录随访 1 年患者预后情况。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估血清 AAT 水平对 ACS 患者诊断及预后的评估价值;采用多因素 Cox 风险回归模型分析 ACS 患者预后的相关因素。结果 ACS 组高血压患者所占比例和血清 AAT 水平显著高于对照组($P<0.05$);随着 ACS 病变程度的加重,血清 AAT 水平逐渐升高($P<0.05$);血清 AAT 诊断 ACS 的 ROC 曲线下面积为 0.88,灵敏度为 88.8%,特异度为 89.9%,截断值为 1 085.21 ng/mL。随访发现,21 例 ACS 患者出现主要不良心血管事件(预后不良组),预后不良组患者血清 AAT 水平显著高于预后良好组($P<0.05$);血清 AAT 评估 ACS 患者预后的 ROC 曲线下面积为 0.83,灵敏度为 85.7%,特异度为 89.2%,截断值为 1 347.62 ng/mL;多因素 Cox 回归分析结果显示,有高血压($HR=3.72, 95\%CI:1.97\sim7.04$)和血清 AAT 水平 $\geq 1\,347.62$ ng/mL($HR=4.13, 95\%CI:2.12\sim8.06$)均是影响 ACS 患者预后的危险因素($P<0.05$)。结论 ACS 患者血清 AAT 水平升高,且随冠状动脉病变程度的加重而升高,血清 AAT 水平升高为影响 ACS 患者预后的危险因素。

关键词: α1-抗胰蛋白酶; 急性冠脉综合征; 病变程度; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.022

中图法分类号:R543.3

文章编号:1673-4130(2022)12-1508-04

文献标志码:A

The relationship between serum α1-antitrypsin and the severity and prognosis of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome

WU Jun, ZHANG Yanyan, XU Dawen

Department of Cardiology, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, Sichuan 617067, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum α1-antitrypsin (AAT) and the severity and prognosis of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 188 ACS patients who were hospitalized in the department of cardiology of the hospital from January 2018 to March 2020 were selected as the ACS group, and 188 healthy people who underwent physical examination persons were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to detect the level of AAT in serum, and the Gensini score and the number of coronary artery disease were revised to evaluate the degree of coronary artery disease, and the prognosis of the patient who were followed up for 1 year was recorded. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the value of serum AAT in the diagnosis and prognosis of ACS patients, and the multivariate Cox risk regression model was used to assess the risk factors affecting the prognosis of ACS patients. **Results** The prevalence of hypertension and serum AAT levels in the ACS group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). With the deepening of the disease degree of ACS, the expression of serum AAT gradually increased ($P<0.05$). The area under the ROC curve for the diagnosis of ACS by serum AAT was 0.88, the sensitivity was 88.8%, the specificity was 89.9%, and the cut-off value was 1 085.21 ng/mL. A total of 21 cases with ACS had a major adverse cardiovascular events (poor prognosis group). The serum AAT expression level of poor prognosis group was significantly higher than that of good prognosis group ($P<0.05$). The area under the ROC curve of serum AAT assessing the prognosis of ACS patients was 0.83, and the sensitivity was 85.7%, the specificity was 89.2%, and the cutoff value was 1 347.62 ng/mL. The results of multivariate Cox regression analysis showed that hypertension ($HR=3.72, 95\%CI:1.97-7.04$), serum AAT level $\geq 1\,347.62$ ng/mL ($HR=4.13, 95\%CI:2.12-8.06$) were risk factors affecting the prognosis of ACS

patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum AAT level in ACS patients is elevated, and it is positively correlated with the degree of coronary artery disease. Elevated serum AAT level is prognostic risk factors for ACS patients.

Key words: α 1-antitrypsin; acute coronary syndrome; disease degree; prognosis

急性冠脉综合征(ACS)是全世界疾病和经济负担增加的主要原因,每年全世界有超过 250 万患者住院治疗^[1]。约 15% 的 ACS 患者在 1 年内反复发生主要不良心血管事件(MACE)^[2]。该病的病因和发病机制复杂,发病率随着年龄的增长及高血压和吸烟等危险因素的存在而增加^[3]。有研究表明,先天免疫和炎症反应在 ACS 的发生和发展中起着重要作用^[4]。 α 1-抗胰蛋白酶(AAT)是一种急性期蛋白,主要在肝脏产生,在中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、肺泡巨噬细胞、肠上皮细胞、癌细胞和角膜细胞中表达^[5]。它也是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,在健康者中可检测到,在 ACS 患者中显著增加,当发生炎症反应时, AAT 可能会增加 3~5 倍^[6]。AAT 水平的提高也可能有助于促炎细胞因子和黏附分子(如脂多糖、肿瘤坏死因子- α)的产生和信号因子的释放,同时激活中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和肺泡巨噬细胞释放白细胞介素(IL)-1 和 IL-6,进而激活先天免疫和炎症反应^[7]。相关研究表明, AAT 与慢性肝炎、肝硬化、慢性阻塞性肺疾病、动脉粥样硬化、肿瘤和自身免疫性疾病的发生有关,同时血清 AAT 水平已被证明与稳定型心绞痛(SA)患者冠状动脉狭窄的严重程度相关^[8]。然而,目前,关于血清 AAT 水平与 ACS 严重程度和预后之间关系的研究较少。血清 AAT 的升高或降低是否是 ACS 患者冠状动脉粥样硬化严重程度的独立预测因子仍不清楚。因此,本研究检测 ACS 患者血清 AAT 的表达水平,同时进一步探讨 ACS 患者血清 AAT 水平与冠状动脉 Gensini 评分及预后情况的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2020 年 3 月在本医院内科住院的 ACS 患者 188 例为 ACS 组,其中男 106 例,女 82 例;年龄 55~81 岁,平均(62.76 $\pm$ 5.85)岁。另选 188 例体检人群作为对照组,其中男 98 例,女 90 例;年龄 55~79 岁,平均(61.53 $\pm$ 5.71)岁。本研究已取得患者及家属知情同意,且通过本院医学伦理委员会审批。(1)纳入标准:ACS 患者均符合文献^[9]的诊断标准;有完整的临床资料。(2)排除标准:患有急性心力衰竭等疾病;伴有严重脑、肺、肝、肾等重要器官功能障碍;恶性肿瘤患者;患者曾接受冠状动脉介入治疗;急性感染或免疫系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 血清 AAT 的检测 住院当天清晨采用非抗凝采血管抽取研究对象空腹外周静脉血 3 mL, 4 $^{\circ}$ C、4 500 r/min 离心 30 min,取上清液于 1 支新的离心

管中,置于一 80 $^{\circ}$ C 冰箱保存,备用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 AAT 水平。根据 ELISA 试剂盒(上海优宁维生物有限公司,批号:4568971)说明书,对血清标本进行处理后,采用全自动酶标仪(美国伯乐公司)在 450 nm 波长处检测样本吸光度,并根据标准曲线计算样品中 AAT 水平。

1.2.2 ACS 病变程度评价 采用修正 Gensini 积分^[9]和冠状动脉病变支数对病变程度进行评价,具体评分规则如下:1 分,管腔狭窄程度为 0%~25%;2 分,管腔狭窄程度>25%~50%;3 分,管腔狭窄程度>50%~75%;4 分,管腔狭窄程度>75%~99%。冠状动脉病变支数分为 1 支、2 支、3 支和多支病变。最后将 Gensini 积分 $\times$ 冠状动脉病变支数,即得出 ACS 的病变总分,将 ACS 病变程度分为 4 期:G1 期,1~4 分;G2 期,5~9 分;G3 期,10~19 分;G4 期, $\geq$ 20 分。分数越高则代表病变程度越严重。

1.2.3 随访 以门诊或电话随访的方式对本研究纳入的所有观察者进行 12 个月随访,随访周期为每 3 个月 1 次,观察出院患者是否出现 MACE,包括再次血管血运重建、心肌梗死、恶性心律失常、心源性死亡、全因死亡,随访终点为患者出院后 12 个月结束或患者出现 MACE。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件对所有数据进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验或单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估各指标对 ACS 患者预后的评估价值,预后相关因素分析采用 Cox 风险回归模型分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料对比 ACS 组高血压患者所占比例高于对照组($P < 0.05$);两组其他指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组血清 AAT 水平比较 ACS 组血清中 AAT 水平[(1 281.54 $\pm$ 129.51)ng/mL]高于对照组[(492.71 $\pm$ 51.28)ng/mL],差异有统计学意义($t = 29.581, P < 0.05$)。

2.3 不同病变程度 ACS 患者血清 AAT 水平比较 结果显示,随着 ACS 病变程度的加重, AAT 水平明显增加($P < 0.05$),见表 2。

2.4 血清 AAT 对 ACS 的诊断价值分析 ROC 曲线分析结果显示,血清 AAT 诊断 ACS 的 ROC 曲线下面积为 0.88,灵敏度为 88.8%,特异度为 89.9%,

截断值为 1 085.21 ng/mL。

2.5 不同预后 ACS 患者血清 AAT 水平比较 以患者出院后是否发生 MACE 作为预后指标,188 例 ACS 患者中,有 21 例出现预后不良(预后不良组);与预后良好组[(1 219.19±132.87)ng/mL]比较,预后不良组 AAT 水平[(1 416.77±146.65)ng/mL]显著升高($P<0.05$)。

2.6 血清 AAT 对 ACS 患者预后的评估价值分析

表 1 两组一般资料比较

组别	n	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	性别[n(%)]		糖尿病[n(%)]		高血压[n(%)]		家族肿瘤史[n(%)]	
			男	女	有	无	有	无	有	无
ACS 组	188	62.76±10.85	106(56.38)	82(43.62)	14(7.45)	174(92.55)	84(44.68)	104(55.32)	20(10.64)	168(89.36)
对照组	188	61.53±9.71	98(52.13)	90(47.87)	8(4.26)	180(95.74)	12(6.38)	176(93.62)	10(5.32)	178(94.68)
t/χ^2		0.621	0.343		0.869		36.257		1.811	
P		0.252	0.558		0.351		<0.001		0.178	

表 2 不同病变程度 ACS 患者血清 AAT 水平比较
(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

ACS 病变程度	n	AAT
G1 期	20	1 031.94±124.36
G2 期	96	1 202.91±131.84 [*]
G3 期	58	1 353.51±150.10 ^{*#}
G4 期	14	1 442.18±146.29 ^{*#△}
F		42.457
P		<0.001

注:与 G1 期比较,^{*} $P<0.05$;与 G2 期比较,[#] $P<0.05$;与 G3 期比较,[△] $P<0.05$ 。

表 3 影响 ACS 患者预后的多因素 Cox 回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
高血压	1.315	0.325	13.159	<0.001	3.72(1.97~7.04)
血清 AAT 水平高表达	1.418	0.341	18.219	<0.001	4.13(2.12~8.06)

3 讨 论

冠心病是一种血管慢性炎症性疾病,该病的发生、发展过程中受多种因素综合影响^[10]。目前,已经确定了部分与冠心病相关的危险因素,包括年龄、吸烟、糖尿病、高血压、肥胖和血脂异常及高脂肪或高胆固醇饮食^[11]。本研究结果显示,ACS 组中高血压患者所占比例显著高于对照组($P<0.05$),提示冠心病患者血压水平较高。然而冠心病发病的分子机制尚不完全清楚。有研究表明,炎症因子在冠心病及 ACS 发病的分子机制中起着重要作用^[12]。ACS 是一种冠状动脉粥样硬化、糜烂、血栓形成等因素导致冠状动脉阻塞和血流运行不畅的综合征^[13]。ACS 是常见的心内科疾病,炎症因子导致动脉粥样硬化斑块发展并

ROC 曲线分析结果显示,血清 AAT 评估 ACS 患者预后的 ROC 曲线下面积为 0.83,灵敏度为 85.7%,特异度为 89.2%,截断值为 1 347.62 ng/mL。

2.7 影响 ACS 患者预后的多因素 Cox 回归分析 根据结果 2.6,将 AAT 水平 $\geq 1 347.62$ ng/mL 定义为高表达。经多因素 Cox 分析得出,有高血压和血清 AAT 水平 $\geq 1 347.62$ ng/mL 均是影响 ACS 患者预后危险因素($P<0.05$),见表 3。

变得不稳定,导致血栓形成并使冠状动脉发生阻塞^[14]。研究表明,ACS 是一种炎症介导的动脉粥样硬化疾病,炎症和免疫反应在动脉粥样硬化的各个阶段都有重要作用^[15]。

AAT 主要在肝脏产生,它是由肝细胞合成的丝氨酸蛋白酶抑制剂,也可能由单核细胞、肺泡巨噬细胞和上皮细胞合成^[16]。其相对分子质量为 52×10^3 ,人体内 AAT 的水平随蛋白酶表型的抑制而变化。AAT 能够抑制正常血浆中 80%~90%以上的蛋白酶活性,它是人体蛋白酶抑制剂家族中最重要的成员之一,能够抑制许多以丝氨酸为中心的蛋白酶,特别是中性粒细胞弹性蛋白酶,以及胰蛋白酶、糜蛋白酶、尿激酶、肾素、胶原酶、纤溶酶和凝血酶释放酶^[17]。AAT 能够在炎症反应期间抑制蛋白酶诱导的组织损伤^[18]。由于 AAT 是一种急性期反应蛋白,ACS 患者血浆 AAT 水平升高可能是机体处于炎症状态的结果。有研究证实,急性心肌梗死患者血浆 AAT 水平升高,同时有研究者检测到不稳定型心绞痛患者血浆中 AAT 水平升高^[19]。ZHAO 等^[20]发现,稳定型心绞痛患者的血浆 AAT 水平显著高于健康对照人群,并与冠状动脉狭窄的严重程度呈正相关。

本研究结果显示,ACS 组 AAT 水平显著高于对照组($P<0.05$),说明 ACS 的发生可能会引起机体 AAT 的异常升高,这与上述研究内容基本一致。同时,本研究采用 Gensini 评分和冠状动脉病变支数对病变程度进行分级,结果显示,随着 ACS 疾病程度的加重,AAT 水平逐渐升高,提示 AAT 水平与 ACS 的病变程度密切相关,AAT 的表达水平可在一定程度上反映患者的疾病严重程度,为 ACS 的治疗提供参考。ROC 曲线分析结果显示,血清 AAT 诊断 ACS 的 ROC 曲线下面积为 0.88,灵敏度为 88.8%,特异度为 89.9%,截断值为 1 085.21 ng/mL,表明 AAT

对于 ACS 患者预后具有较高的评估价值,可作为临床预测 ACS 预后的指标之一。对于患者的预后情况,本研究通过电话或门诊随访的方式观察 ACS 患者 MACE 的发生情况,结果显示,188 例患者治疗出院后,有 21 例患者出现 MACE,出现 MACE 患者的血清中 AAT 水平显著高于预后较好的患者,提示 AAT 升高可能会导致 ACS 患者的预后不良;同时 ROC 曲线分析结果显示,血清 AAT 评估 ACS 患者预后的 ROC 曲线下面积为 0.83,灵敏度为 85.7%,特异度为 89.2%,截断值为 1 347.62 ng/mL;多因素 Cox 回归分析,结果显示,血清 AAT 水平 $\geq 1\ 347.62$ ng/mL 为影响 ACS 患者预后的危险因素,因此对于 AAT 水平较高的 ACS 患者应予以更多的关注,防止 MACE 的发生。

然而,本研究也存在一定的不足之处:AAT 是一种急性时相反应蛋白,炎症发生时其水平也可能增加,在疾病早期炎症反应发生时,AAT 水平发生显著增加,但是当疾病趋于稳定时,AAT 水平可能会出现一定程度的降低,因此可能会导致对于疾病程度的误判;其次,本研究的主要局限是样本量小,下一步研究中应尽可能的收集到更多的 ACS 患者进行分析,以确保研究结果的可靠性。

综上所述,在 ACS 患者的血清中 AAT 水平异常升高,且随冠状动脉病变程度的加重而升高,血清 AAT 水平升高为 ACS 患者预后相关因素,血清 AAT 有望作为 ACS 患者诊断和预后评估的生物标志物。

参考文献

- [1] WELLS S, KERR A, EADIE S, et al. Development and validation of a cardiovascular risk score for patients in the community after acute coronary syndrome[J]. *Heart*, 2019, 96(9):506-511.
- [2] CANIVELL S, MULLER O, GENCER B, et al. Prognosis of cardiovascular and non-cardiovascular multimorbidity after acute coronary syndrome[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0195174.
- [3] COLLET J P, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14):1289-1367.
- [4] BAHIRU E, AGARWAL A, BERENDSEN M A, et al. Hospital-based quality improvement interventions for patients with acute coronary syndrome: a systematic review[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2019, 12(9):e005513.
- [5] BRISTOW C L, WINSTON R. $\alpha 1$ -Antitrypsin Causing CD8 downregulation during thymocyte differentiation[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(3):177-178.
- [6] JAGGER A M, WAUDBY C A, IRVING J A, et al. High-resolution ex vivo NMR spectroscopy of human Z $\alpha 1$ -antitrypsin[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):6371-6380.
- [7] SHIMI G, SOHRAB G, POURVALI K, et al. Correlation of low levels of $\alpha 1$ antitrypsin and elevation of neutrophil to lymphocyte ratio with higher mortality in severe COVID-19 patients[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021:5555619.
- [8] YANG C, CHAPMAN K R, WONG A, et al. $\alpha 1$ -Antitrypsin deficiency and the risk of COVID-19: an urgent call to action[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(4):337-339.
- [9] MORAN C A, SOUTHMAYD G, DEVIREDDY C M, et al. Clinical and procedural characteristics of persons living with HIV presenting with acute coronary syndrome[J]. *AIDS*, 2020, 34(1):81-90.
- [10] KHERA A V, KATHIRESAN S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation[J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18:331-344.
- [11] KHERA A V, EMDIN C A, DRAKE I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24):2349-2358.
- [12] FRIEDRICH O, KUNSCHITZ E, PONGRATZ L, et al. Classification of illness attributions in patients with coronary artery disease[J]. *Psychol Health*, 2021, 7:1-16.
- [13] ZORLU C, KOSEOGU C. Comparison of the relationship between inflammatory markers and contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome after coronary angiography[J]. *Angiology*, 2019, 71(3):249-255.
- [14] HEGER L A, HORTMANN M, ALBRECHT M, et al. Inflammation in acute coronary syndrome: expression of TLR2 mRNA is increased in platelets of patients with ACS[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10):e0224181.
- [15] WANG H, LIU Z, SHAO J, et al. Immune and Inflammation in acute coronary syndrome: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020:4904217.
- [16] AIELLO M, FRIZZELLI A, PISI R, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency is significantly associated to atopy in asthmatic patients[J]. *J Asthma*, 2020, 19:1-9.
- [17] SARABHAI T, PETER C, BÄR A K, et al. Serum $\alpha 1$ antitrypsin (AAT) antagonizes intrinsic apoptosis induction in neutrophils from patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177450-e0177467.
- [18] LUBRANO V, VERGARO G, MALTINTI M, et al. $\alpha 1$ Antitrypsin as a potential biomarker in chronic heart failure[J]. *J Cardiovasc Med*, 2020, 21(3):209-215.
- [19] YANG F, ZOU J, LI X, et al. Chinese herbal injections for unstable angina pectoris: a protocol for systematic review and network meta-analyses[J]. *Medicine*, 2018, 97(12):e0142.
- [20] ZHAO H, LIU H, CHAI L, et al. Plasma $\alpha 1$ -antitrypsin: a neglected predictor of angiographic severity in patients with stable angina pectoris[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(6):755-761.