

- 796.
- [15] SHINE S, MUHAMUD S, DEMELASH A. Prevalence and associated factors of bronchial asthma among adult patients in Debre Berhan Referral Hospital, Ethiopia 2018; a cross-sectional study[J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1):608.
- [16] GOMEZ J L, CRISAFI G M, HOLM C T. Genetic variation in chitinase 3-like 1 (CHI3L1) contributes to asthma severity and airway expression of YKL-40[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(1):51-58.
- [17] GÖRGENS S W, HJORTH M, ECKARDT K, et al. The exercise-regulated myokine chitinase-3-like protein 1 stimulates human myocyte proliferation[J]. Acta Physiol (Oxf), 2016, 216(3):330-345.
- [18] 石惠玲, 芦爱萍. 骨膜蛋白在支气管哮喘中的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(17):3105-3107.
- [19] SHIRAI T, HIRAI K, GON Y, et al. Combined Assessment of Serum Periostin and YKL-40 May Identify Asthma-COPD Overlap[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(1):134-145.
- [20] 栾斌, 黄先杰, 乔俊英. SDF-1 及 CXCR4 在哮喘小鼠肺组织中的表达及布地奈德的干预作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(3):215-218.
- (收稿日期:2020-09-02 修回日期:2021-01-29)
- 短篇论著 •

血清 Netrin-1、CCL2 与老年急性冠脉综合征患者预后的相关性分析*

赵晓静¹, 刘霄岩², 代江娜²

保定市第二医院:1. 老年病科;2. 重症医学科, 河北保定 071000

摘要:目的 探讨老年急性冠脉综合征(ACS)患者血清神经轴突导向因子-1(Netrin-1)、CC 趋化因子配体 2(CCL2)水平与其预后关系的相关性。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月该院收治的经确诊为 ACS 的老年患者 125 例为观察组,另选该院 100 例体检健康者为对照组。125 例老年患者出院后随访 6 个月,根据患者有无发生不良心血管事件(MACE)分为 MACE 组 37 例和无 MACE 组 88 例。检测各组血清 Netrin-1、CCL2 水平、Gensini 评分及左室射血分数(LVEF)。采用多因素 Logistic 回归分析影响患者 MACE 发生的危险因素;采用 ROC 曲线分析血清 Netrin-1、CCL2 对 ACS 患者 MACE 发生的预测价值。结果 观察组 Netrin-1、CCL2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);MACE 组血清 Netrin-1、CCL2 水平、Gensini 评分、LVEF 与无 MACE 组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示,血清 Netrin-1、CCL2 与 Gensini 评分呈正相关关系,与 LVEF 呈负相关关系($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示:血清 Netrin-1、CCL2 是影响 ACS 患者 MACE 发生的重要危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线提示:血清 Netrin-1、CCL2 联合检测预测 ACS 患者 MACE 发生的 AUC 为 0.910(95%CI:0.867~0.971),灵敏度和特异度为 0.902 和 0.863。结论 老年 ACS 患者血清 Netrin-1、CCL2 水平明显升高,与患者 MACE 发生密切相关,血清 Netrin-1、CCL2 升高是 ACS 患者预后不良的重要危险因素。联合检测血清 Netrin-1、CCL2 可作为老年 ACS 患者预后判断的潜在治疗。

关键词:急性冠脉综合征; 神经轴突导向因子-1; CC 趋化因子配体 2; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.029 **中图法分类号:**R541.4

文章编号:1673-4130(2021)14-1789-04 **文献标志码:**A

急性冠脉综合征(ACS)是严重的冠状动脉粥样硬化性心脏病类型,具有起病急、预后差和病死率高等特点,对患者生命健康产生严重影响^[1]。近几年来,随着医疗技术的不断进步,特别是经皮冠脉介入治疗(PCI)的应用,ACS 患者近远期预后已得到明显改善^[2]。但研究发现,部分 ACS 患者在接受正规治疗后仍会发生不良心血管事件(MACE),甚至猝死,严重影响着患者的预后生存^[3]。神经轴突导向因子-1(Netrin-1)是 Netrins 家族的成员之一,是一种类

似层粘连蛋白的蛋白,可参与神经及血管系统的发育。据报道^[4],在心血管领域 Netrin-1 可以促进血管生成,加速动脉粥样硬化,同时也可以保护心脏免受缺血再灌注损伤,并减少梗死面积。CC 趋化因子配体 2(CCL2)可由多种活化的细胞产生,如内皮细胞、巨噬细胞等,其作为具有趋化活性的细胞因子,可参与血管生成、炎症反应、损伤修复等过程^[5]。研究表明,脑出血患者血清 CCL2 水平明显升高,其可用于脑出血患者脑损伤严重程度的判断及临床预后评

* 基金项目:河北省保定市科学技术研究与发展指导计划(18ZF289)。

本文引用格式:赵晓静,刘霄岩,代江娜. 血清 Netrin-1、CCL2 与老年急性冠脉综合征患者预后的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(14):1789-1792.

估^[6]。目前,关于血清 Netrin-1、CCL2 在 ACS 患者预后关系中的报道较少。因此,本研究旨在探讨 Netrin-1、CCL2 在 ACS 患者血清中表达,并分析其与 ACS 患者临床预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月本院收治的经确诊为老年 ACS 患者 125 例作为观察组,其中男 75 例,女 50 例;年龄 60~81 岁,平均(67.28±9.41)岁;体质量指数(BMI)21~26 kg/m²,平均 BMI(24.55±1.93) kg/m²;吸烟史 49 例、饮酒史 55 例。同期,另选本院 100 例体检健康者作为对照组,其中男 50 例,女 50 例;年龄 60~70 岁,平均(65.26±9.13)岁;BMI 21~25 kg/m²,平均 BMI(24.29±1.70) kg/m²;吸烟史 44 例、饮酒史 51 例。两组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)所有患者均符合 2014 年美国心脏学会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)指南关于 ACS 的诊断标准^[7];(2)均行冠状动脉造影检查明确诊断,均行 PCI 治疗;(3)临床随访资料完整;(4)所有受试者及其家属均签署知情同意书。排除标准:(1)合并急性病毒性心肌炎、心脏病、先天性心脏病、严重心脏瓣膜病等严重心脏疾病者;(2)严重肝肾等器官功能不全者;(3)存在恶性肿瘤者;(4)既往存在冠状动脉多支血管病变及冠状动脉旁路移植术病史;(5)存在自身免疫性疾病及血液系统疾病者;(6)入院前服用糖皮质激素者;(7)临床资料不完整者。本研究已获得本院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 血清 Netrin-1、CCL2 检测 ACS 患者及健康志愿者分别于入院 24 h 内及体检时空腹状态下抽取外周静脉血 5 mL,于 4℃条件下 3 000 r/min 离心 15 min,离心后取上层血清,置于一 80℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 Netrin-1、CCL2 水平。血清 Netrin-1 试剂盒购自上海远慕生物科技有限公司,血清 CCL2 试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司。所有操作均按照试剂盒说明书

进行。

1.2.2 Gensini 评分标准和左室射血分数(LVEF)检测 所有患者均在入院后采用冠状动脉造影对每支冠状动脉病变狭窄程度进行定量评定^[8]。所有患者均在入院后行心脏彩色超声检查,记录患者 LVEF。

1.3 随访 通过电话、门诊和(或)再住院的方式完成随访,记录患者出院后 6 个月内不良心血管事件(MACE)的发生率。MACE 包括严重的充血性心力衰竭、严重的恶性心律失常、再次发生的非致命性 ACS、行冠状动脉支架植入术或者冠状动脉旁路移植术、心源性猝死。根据患者出院后 6 个月内是否发生 MACE 分为 MACE 组 37 例和无 MACE 组 88 例。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料采用例数或者百分率来表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 积距相关分析法;采用多因素 Logistic 回归分析影响 ACS 患者 MACE 发生危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Netrin-1、CCL2 对 ACS 患者出院后 6 个月内发生 MACE 的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清 Netrin-1、CCL2 比较 观察组血清 Netrin-1、CCL2 水平高于对照组血清 Netrin-1、CCL2 水平,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 观察组与对照组血清 Netrin-1、CCL2 比较($\bar{x}\pm s$)			
分组	<i>n</i>	Netrin-1(pg/mL)	CCL2(pg/mL)
观察组	125	2.35±0.81 ^a	107.11±19.43 ^a
对照组	100	1.02±0.37	30.46±5.02

注:与对照组相比,^a $P<0.05$ 。

2.2 MACE 组与无 MACE 组不同指标的比较 MACE 组血清 Netrin-1、CCL2 水平、Gensini 评分分别高于无 MACE 组,LVEF 低于无 MACE 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 MACE 组与无 MACE 组不同指标的比较($\bar{x}\pm s$)					
分组	<i>n</i>	Netrin-1(pg/mL)	CCL2(pg/mL)	Gensini 评分(分)	LVEF(%)
MACE 组	37	4.19±1.33 ^b	143.20±24.65 ^b	82.16±13.45 ^b	50.12±10.26 ^b
无 MACE 组	88	1.57±0.61	80.61±15.39	51.04±8.26	58.63±14.70

注:与无 MACE 组相比,^b $P<0.05$ 。

2.3 相关性分析 Pearson 相关性分析示:血清 Netrin-1、CCL2 与 Gensini 评分呈正相关关系($r=0.519,0.427$,均 $P<0.05$),与 LVEF 呈负相关关系($r=-0.483,P<0.05$)。

2.4 影响 ACS 患者 MACE 发生多因素 Logistic 回

归分析 以患者年龄、性别、BMI、LVEF、Gensini 评分、血清 Netrin-1 和 CCL2 为自变量,以其随访 6 个月期间是否发生 MACE 为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析结果显示,Gensini 评分、血清 Netrin-1 和 CCL2 是 ACS 患者随访 6 个月发生 MACE 的独立

危险因素,见表 3。

表 3 影响 ACS 患者 MACE 发生多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.035	0.027	0.418	0.631	1.110	0.846~1.512
性别	-0.116	0.450	0.737	0.412	0.609	0.331~0.970
BMI	1.041	0.263	0.529	0.504	1.154	1.007~1.843
LVEF	-0.328	0.549	2.112	0.076	0.406	0.215~0.716
Gensini 评分	1.072	0.515	5.842	0.001	2.328	1.672~4.529
Netrin-1	1.104	0.186	6.931	0.001	3.105	2.114~7.062
CCL2	0.251	0.372	5.650	0.001	2.741	1.893~5.235

2.5 血清 Netrin-1、CCL2 对 ACS 患者发生 MACE 的预测价值 ROC 曲线结果显示,血清 Netrin-1 预测 ACS 患者 MACE 发生的 AUC 为 0.841(95%CI: 0.776~0.936),最佳截断值为 3.85 pg/mL,灵敏度和特异度为 0.765 和 0.734;血清 CCL2 预测 MACE 发生的 AUC 为 0.865(95%CI:0.786~0.941),最佳截断值为 139.24 pg/mL,灵敏度和特异度为 0.768 和 0.793;联合检测预测 MACE 发生的 AUC 为 0.910(95%CI:0.867~0.971),灵敏度和特异度为 0.902 和 0.863,见图 1。

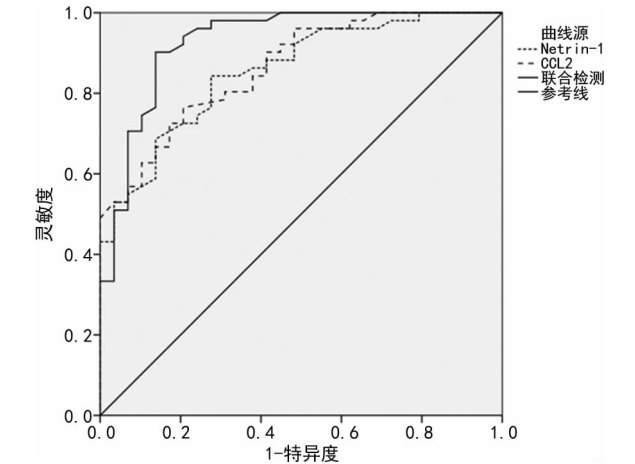


图 1 血清 Netrin-1、CCL2 预测 ACS 患者发生 MACE 的 ROC 曲线

3 讨 论

ACS 是临床常见的心血管疾病之一,是一组以冠状动脉粥样硬化斑块破裂继发不完全闭塞性血栓形成的临床综合征,表现为胸骨后闷痛、恶心、呼吸困难、窒息感等,严重者可出现晕厥,该病起病急,病情进展迅速,如不能及时治疗,将严重影响着患者的生命安全。目前,随着人口老龄化和生活水平的提高,ACS 发病率也呈现出上升趋势,已成为威胁人类健康的主要疾病之一。目前,尽管 PCI 术已经取得了新的进展,但仍有患者经 PCI 治疗后出现心绞痛、再发心肌梗死及心源性猝死等 MACE,严重影响患者的生存预后及生活质量,并给患者及其家庭带来沉重的经济负担和精神压力。因此,积极寻找能够预测 ACS 患

者治疗后 MACE 发生指标,尽早进行干预,对改善患者生存预后意义重大。

Netrin-1 作为一种层黏连蛋白,由 6 个可识别结构域组成,对神经细胞轴突导向和细胞迁移有重要的促进作用,其也可介导多种细胞内信号通路的传导,并参与细胞凋亡、增殖、侵袭、血管生成及蛋白合成等过程^[9-10]。Netrin-1 也可通过增强血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子的活性,来促进内皮细胞和血管平滑肌细胞的黏附,在血管生成和缺血再灌注损伤中起重要作用。NGUYEN 等^[11]报道 Netrin-1 可通过激活内皮细胞的生长和迁移来增加一氧化碳的释放并诱导血管生成。吕丹阳等^[12]报道急性心肌梗死患者血清 Netrin-1 水平明显升高,与冠状动脉病变程度密切相关,对急性心肌梗死早期诊断及术后评估有重要临床意义。炎症反应在 ACS 病情进程中扮演着重要角色。研究表明,斑块内局部炎症反应可促进不稳定斑块破裂或糜烂,同时促进斑块破裂后血小板活化及聚集,继而形成血栓,加速 ACS 发生^[13]。CCL2 是引发机体炎症的重要因素之一,是炎症反应中的启动因子,其可促进单核细胞趋化性和向炎症区域的迁移,并诱导平滑肌细胞增殖和金属蛋白酶合成。研究发现,CCL2 可通过诱导血液循环中血小板活化促使血小板内炎症介质的释放,导致血液中各种炎细胞的大量聚集并触发炎症级联反应,加速了血小板与炎症介质的相互作用,并在动脉粥样硬化和血栓形成过程中起到重要作用^[14]。付群等^[15]报道,老年急性脑梗死患者血清 CCL2 水平明显升高,且与患者脑梗死体积、神经功能缺损程度有关。PAOLA 等^[16]研究表明,血清 CCL2 是 ACS 患者预后不良的独立危险因素。

本次研究结果显示,观察组血清 Netrin-1、CCL2 水平高于对照组,MACE 组血清 Netrin-1、CCL2 水平均高于无 MACE 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),提示血清 Netrin-1、CCL2 可能参与 ACS 患者病情的发生发展过程,并与 ACS 患者的预后不良密切相关,与既往报道相似^[16-17]。研究证实,在发生心肌梗死后的最初 24 h 以及出现 MACE 的患者中,患者血清 CCL2 浓度会明显升高^[18]。Gensini 评分、LVEF 是衡量冠状动脉病变严重程度及评估心脏功能的常用指标,在预测患者临床预后中也起到重要作用。Pearson 相关性分析所示:血清 Netrin-1、CCL2 与 Gensini 评分呈正相关关系,与 LVEF 呈负相关关系,提示血清 Netrin-1、CCL2 水平升高,ACS 患者的冠脉病变严重程度及心功能越差,说明血清 Netrin-1、CCL2 可用于评估 ACS 患者的病情变化及预后。多因素 Logistic 回归分析所示,血清 Netrin-1、CCL2 升高是 ACS 患者不良预后的重要危险因素,表明血清 Netrin-1、CCL2 异常升高与 ACS 患者 PCI 治疗后发生 MACE 有关。LEOCÁDIO 等^[19]报道称,血清 Ne-

Netrin-1 升高是老年 ACS 患者预后不良的独立预测因子,其可作为 ACS 患者的预后指标。BUYUKKAYA 等^[20]报道称,ACS 患者较高的血清 CCL2 水平与患者较差的生存预后密切相关。ROC 曲线分析提示,血清 Netrin-1、CCL2 预测 ACS 患者 MACE 发生的 AUC 均大于 0.5,联合检测血清 Netrin-1、CCL2 预测患者 MACE 发生的 AUC 均高于单独检测,说明血清 Netrin-1、CCL2 联合检测能更准确反映机体在 ACS 起病后的状态,进而对 ACS 术后患者发生 MACE 的预测价值更高,并有助于指导临床进行早期治疗,以改善患者病情和预后。

综上所述,老年 ACS 患者血清 Netrin-1、CCL2 水平明显升高,与患者 MACE 发生密切相关,血清 Netrin-1、CCL2 升高是 ACS 患者预后不良的重要危险因素。联合检测血清 Netrin-1、CCL2 可作为老年 ACS 患者预后判断的潜在治疗。然而,本研究为单中心的前瞻队列性研究,随访时间有待进一步延长,且样本数量也相对较少,结果可能存在偏倚,今后尚需多中心、大规模前瞻性随机研究加以研究证实。

参考文献

[1] BALLO P, BETTI I, BARCHIELLI A, et al. Prognostic role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in asymptomatic hypertensive and diabetic patients in primary care: impact of age and gender[J]. Clin Res Cardiol, 2016, 105(5): 421-431.

[2] MAJUMDAR M, KANSARA T, JAIN A, et al. Meta-analysis of the role of cangrelor for patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2019, 123(7): 1069-1075.

[3] KLEIN M D, WILLIAMS A K, LEE C R, et al. Clinical utility of CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy in patients with an acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(4): 647-652.

[4] 杨卉, 莫显刚, 王兰, 等. NHE1、netrin-1 在动脉粥样硬化中的作用[J]. 医学综述, 2020, 26(11): 2122-2127.

[5] 郭春艳. 复发性流产患者血液流变学及血清 CC 型趋化因子配体 2、白细胞介素-12、干扰素- γ 水平变化及意义[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(8): 94-96.

[6] 吴大号, 王常贞, 庞晓飞, 等. 血清 CCL2、CXCL 10 在脑出血患者病情及预后评估中的价值分析[J]. 医学临床研究, 2019, 36(5): 1010-1012.

[7] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, et al. 2014 AHA /ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American

Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(24): e139-139e228.

[8] 张清. 血清前清蛋白与急性冠脉综合征相关性的研究[J]. 中国心血管病研究, 2017, 42(15): 68-70.

[9] 刘淑珍, 万大国, 马军, 等. Netrin-1 对心肌细胞 H9c2 缺氧复氧损伤中的保护作用研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(8): 945-949.

[10] 黄昭前, 姚红霞, 林丽娥, 等. Netrin-1 在多发性骨髓瘤患者骨髓细胞中的表达水平和临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(21): 45-48.

[11] NGUYEN A, CAI H. Netrin-1 induces angiogenesis through a DCC-dependent ERK1/2-eNOS feed-forward mechanism[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103: 6530-6535.

[12] 吕丹阳, 曾凡丹, 王立波. NETRIN-1 在急性心肌梗死缺血再灌注期间的水平变化及意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(14): 1738-1740.

[13] 任天琪, 郭文玲. 急性冠脉综合征抗炎治疗的新进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(6): 719-723.

[14] 曹禹, 乔锐, 张效林, 等. 趋化因子 CCL2 对小鼠动脉血栓形成影响[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(1): 18-20.

[15] 付群, 刘尊敬, 崔丹. 老年急性脑梗死患者血清 CCL2、CCL3 表达水平与脑梗死体积、神经功能缺损程度的关系[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(1): 8-12.

[16] PAOLA C, PENÉLOPE L, MELISSA T, et al. Low serum levels of CCL2 are associated with worse prognosis in patients with Acute Coronary Syndrome: 2-year survival analysis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1411-1416.

[17] HUSEYIN M, NAZIRE A, BASAR C, et al. Effect of Serum Netrin-1 Levels on Diagnosis and Prognosis in Patients Admitted to the Emergency Service for Acute Coronary Syndrome[J]. Cureus, 2020, 12(4): e7741.

[18] LUIS C, BRUNO B A, VALÉRIA M B, et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(7-8): 540-545.

[19] LEOCÁDIO P, MENTA P, DIAS M, et al. High Serum Netrin-1 and IL-1 β in Elderly Females with ACS: Worse Prognosis in 2-years Follow-up[J]. Arq Bras Cardiol, 2020, 114(3): 507-514.

[20] BUYUKKAYA E, POYRAZ F, KARAKAS M F, et al. Usefulness of monocyte chemoattractant protein-1 to predict no-reflow and three-year mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2013, 112(2): 187-93.

(收稿日期: 2020-11-05 修回日期: 2021-01-29)

勘误:本刊 2021 年 6 月第 42 卷第 11 期《血小板/淋巴细胞比值与维持性血液透析患者预后的关系》一文摘要第 2 行“回顾性选择 2013 年 10 月至 2018 年 7 月……”应为“回顾性选择 2013 年 10 月至 2018 年 5 月……”, 特此更正。