

• 论 著 •

血清 PCSK9、ICAM-1 与 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后心肌损伤及预后的关系*

姚天宇¹, 王植荣¹, 马 静¹, 路 陆¹, 宋 朕¹, 张振山², 刘 润³

沧州中西医结合医院: 1. 心内三科; 2. 放化疗三科; 3. 输血科, 河北沧州 061000

摘要:目的 探讨血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 与急性冠脉综合征 (ACS) 合并糖尿病患者经皮冠状动脉介入 (PCI) 术后心肌损伤及预后的关系。方法 将 2020 年 1 月至 2022 年 3 月该院收治的 58 例 ACS 合并糖尿病患者纳入研究。患者行 PCI 手术后, 根据是否发生心肌损伤, 分为心肌损伤组 ($n=24$) 和心肌未损伤组 ($n=34$)。对患者术后进行 12 个月的随访, 根据是否发生主要不良心血管事件 (MACE) 分为预后不良组 ($n=20$) 和预后良好组 ($n=38$)。比较不同组别的患者血清 PCSK9、ICAM-1 水平; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 PCSK9、ICAM-1 水平对 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后心肌损伤及预后不良的预测价值。结果 心肌损伤组患者血清 PCSK9、ICAM-1 水平高于心肌未损伤组 ($P<0.05$)。预后不良组患者血清 PCSK9、ICAM-1 水平高于预后良好组 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 PCSK9 联合血清 ICAM-1 的预测价值最高, 其用于预测 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后心肌损伤及预后不良的曲线下面积 (AUC) 最大, 分别为 0.865 和 0.820。结论 血清 PCSK9、ICAM-1 水平与 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后心肌损伤及预后密切相关, 两者联合检测对患者心肌损伤及预后不良的预测价值最高。

关键词: 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 细胞间黏附分子-1; 急性冠脉综合征; 糖尿病; 经皮冠状动脉介入; 心肌损伤; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.016

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2024)05-0589-04

文献标志码: A

The relationship between serum PCSK9 and ICAM-1 and myocardial injury and prognosis in ACS patients with diabetes mellitus after PCI*

YAO Tianyu¹, WANG Zhirong¹, MA Jing¹, LU Lu¹, SONG Zhen¹, ZHANG Zhenshan², LIU Run³

1. Third Department of Cardiology; 2. Third Department of Radiotherapy; 3. Department of Blood Transfusion, Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and myocardial injury after percutaneous coronary intervention (PCI) and prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) complicated with diabetes. **Methods** A total of 58 ACS patients with diabetes admitted to this hospital from January 2020 to March 2022 were enrolled in the study. After PCI, the patients were divided into myocardial injury group ($n=24$) and non-myocardial injury group ($n=34$) according to the presence or absence of myocardial injury. The patients were followed up for 12 months after surgery. According to the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE), the patients were divided into poor prognosis group ($n=20$) and good prognosis group ($n=38$). The levels of serum PCSK9 and ICAM-1 in different groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum PCSK9 and ICAM-1 levels for myocardial injury and poor prognosis in ACS patients with diabetes after PCI. **Results** The serum levels of PCSK9 and ICAM-1 in the myocardial injury group were higher than those in the non-myocardial injury group ($P<0.05$). The serum levels of PCSK9 and ICAM-1 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that serum PCSK9 combined with ICAM-1 had the highest predictive value, and the area under the curve (AUC) for predicting myocardial injury and poor prognosis after PCI in ACS patients with diabetes was the largest, which was 0.865 and 0.820, respectively. **Conclusion** Serum PCSK9 and ICAM-1 levels are closely related to myocardial injury and prognosis in

* 基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2023255)。

作者简介: 姚天宇, 男, 主治医师, 主要从事老年医学的相关研究。

ACS patients with diabetes after PCI. The combined detection of PCSK9 and ICAM-1 has the highest predictive value for myocardial injury and poor prognosis.

Key words: proprotein convertase subtilisin/kexin type-9; intercellular adhesion molecule-1; acute coronary syndrome; diabetes mellitus; percutaneous coronary intervention; myocardial injury; prognosis

急性冠脉综合征(ACS)是一种心血管疾病,是冠心病的一种常见急症。经皮冠状动脉介入(PCI)治疗是 ACS 患者最主要的治疗手段,其目的在于改善心肌组织缺氧、缺血等状况^[1],可以有效降低病死率,但也有可能导致心肌损伤,对患者预后产生不良影响。糖尿病是一种慢性代谢病,也是导致心血管疾病的一个重要原因^[2]。有研究表明,与没有糖尿病的 ACS 患者相比^[3],有糖尿病的 ACS 患者有更高的心血管并发症风险和病死率。因此,寻找一些能有效评估 ACS 合并糖尿病患者病情的生物标志物,对临床诊断、治疗及预后具有重要意义。血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)通过促进溶酶体对肝脏低密度脂蛋白受体进行降解,从而导致心血管疾病的发生发展^[4]。细胞间黏附分子-1(ICAM-1)是一种与冠心病相关的炎症因子,可以促使炎症细胞黏附在血管壁上,还可以促进炎症的发生发展^[5]。因此,本研究旨在通过检测血清 PCSK9、ICAM-1 表达水平,探讨其与 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后心肌损伤及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 1 月至 2022 年 3 月本院收治的 58 例 ACS 合并糖尿病患者纳入研究。纳入标准:(1)符合 ACS 的临床诊断标准^[6];(2)符合糖尿病临床诊断标准^[7]或有糖尿病史;(3)临床资料完整;(4)首次行 PCI 术治疗^[8]。排除标准:(1)近 3 个月服用过影响研究结果的药物;(2)存在心、脑、肝、肾等的严重器官功能障碍;(3)合并恶性肿瘤;(4)合并自身免疫性疾病;(5)妊娠期或哺乳期女性;(6)有精神疾病;(7)中途退出研究。根据患者 PCI 术后是否发生心肌损伤,将其分为心肌损伤组($n=24$)和心肌未损伤组($n=34$)。心肌损伤组中,男 14 例、女 10 例,年龄 54~72 岁、平均 (61.08 ± 5.39) 岁,体重指数 $19.82 \sim 27.84 \text{ kg/m}^2$ 、平均 $(23.46 \pm 2.52) \text{ kg/m}^2$ 。心肌未损伤组中,男 18 例、女 16 例,年龄 55~65 岁、平均 (59.94 ± 3.25) 岁,体重指数 $20.88 \sim 25.38 \text{ kg/m}^2$ 、平均 $(23.17 \pm 1.43) \text{ kg/m}^2$ 。两组患者性别、年龄、体重指数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患者及家属均签署知情同意书。本研究经医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 血清 PCSK9、ICAM-1 检测 所有纳入研究者于 PCI 手术后次日清晨采集空腹静脉血 3~5 mL,离心后取血清标本置于-70℃条件下冷冻保存备用。血清 PCSK9、ICAM-1 水平的检测采用酶联免疫吸附

法,检测试剂盒均购自上海生物工程技术有限公司。

1.2.2 随访 对 ACS 合并糖尿病患者进行 PCI 术后随访,每隔 3 个月进行一次,为期 12 个月。通过电话或来院复查方式进行,随访时间截至 2023 年 3 月,记录患者不良心血管事件(MACE)发生情况。MACE 主要包括心源性死亡、心力衰竭、再发急性心肌梗死、心绞痛、再次入院。根据是否发生 MACE 将患者分为预后不良组($n=20$,发生 MACE 的患者)和预后良好组($n=38$,未发生 MACE 的患者)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学处理。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 PCSK9、ICAM-1 水平对 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后心肌损伤及预后不良的预测价值,计算曲线下面积(AUC), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌损伤组与心肌未损伤组血清 PCSK9、ICAM-1 水平比较 心肌损伤组血清 PCSK9、ICAM-1 水平均高于心肌未损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

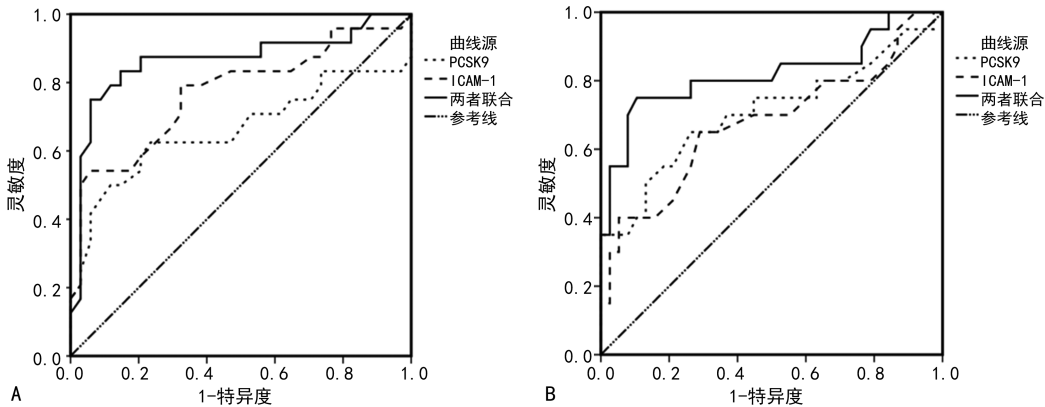
表 1 心肌损伤组与心肌未损伤组血清 PCSK9、ICAM-1 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)			
组别	n	PCSK9	ICAM-1
心肌损伤组	24	0.36 ± 0.07	0.39 ± 0.08
心肌未损伤组	34	0.17 ± 0.04	0.23 ± 0.04
t		13.653	10.660
P		<0.001	<0.001

2.2 预后不良组和预后良好组一般资料及血清 PCSK9、ICAM-1 水平比较 预后不良组患者血清 PCSK9、ICAM-1 水平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 PCSK9、ICAM-1 水平对 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后心肌损伤及预后不良的预测价值 预测心肌损伤的 ROC 曲线分析显示:特异度最高的是血清 PCSK9,为 76.5%,血清 ICAM-1 的准确度和灵敏度最高,分别为 69.5%、62.5%,血清 PCSK9、ICAM-1 的 AUC 分别为 0.662、0.770,两者联合的 AUC 最大,为 0.865,对 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后心肌损伤的预测价值最高。将 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后随访结果作为状态变量(预后不良即发生 MACE=1,预后良好即未发生 MACE=0),血清 PC-

SK9、ICAM-1 水平作为检验变量,绘制 ROC 曲线。预测预后不良的 ROC 曲线分析显示:特异度最高的是血清 PCSK9,为 73.7%,准确度最高的是血清 ICAM-1,为 69.4%,两者灵敏度同为 65.0%。血清

PCSK9、ICAM-1 的 AUC 分别为 0.709、0.678,两者联合的 AUC 值最高,为 0.820,对 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后预后不良的预测价值最高。见表 3,图 1。



注:A 为血清 PCSK9、ICAM-1 水平预测心肌损伤的 ROC 曲线;B 为血清 PCSK9、ICAM-1 水平预测预后不良的 ROC 曲线。

图 1 血清 PCSK9、ICAM-1 水平预测 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后心肌损伤及预后不良的 ROC 曲线

表 2 预后不良组和预后良好组一般资料及血清 PCSK9、ICAM-1 水平比较[n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 n(%)]

项目	预后不良组 (n=20)	预后良好组 (n=38)	t/χ ²	P
性别(男/女)	12/8	20/18	0.288	0.591
年龄(岁)	62.25±5.13	59.45±3.41	2.488	0.016
体重指数(kg/m ²)	24.16±2.14	22.83±1.68	2.604	0.011
高血压	14(70.00)	28(73.68)	0.089	0.765
血清 PCSK9(μg/mL)	0.40±0.06	0.18±0.05	14.684	<0.001
血清 ICAM-1(μg/mL)	0.41±0.07	0.24±0.04	11.848	<0.001

表 3 血清 PCSK9、ICAM-1 水平预测 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后心肌损伤及预后不良的价值

预测项目	检测指标	AUC	准确度 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
心肌损伤	PCSK9	0.662	69.5	62.5	76.5
	ICAM-1	0.770	73.4	79.2	67.6
	两者联合	0.865	84.3	83.3	85.3
预后不良	PCSK9	0.709	69.4	65.0	73.7
	ICAM-1	0.678	68.4	65.0	71.1
	两者联合	0.820	82.3	75.0	89.5

3 讨 论

动脉粥样硬化伴随者慢性炎症反应。ACS 是一种临床综合征,主要表现为冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵入,并且伴有完全或不完全闭塞性血栓形成^[9]。糖尿病既是一种代谢紊乱,又是一种炎症为介导的慢性全身性疾病。糖尿病患者在冠状动脉造影术中更容易出现弥漫性多支血管病变,与无糖尿病患者相比,预后更差^[10]。PCI 因具有创伤小、疗效好、并发症少等优点,已经成为 ACS 患者治疗的一种有效

方法。但是,PCI 术中的机械损伤,会对患者的血管内皮功能造成影响,还会激发炎症因子的释放,从而使血管内皮的炎症反应更加严重,在手术后容易导致心血管系统的不良事件,对患者预后不利^[11]。血清 PCSK9 可以直接抑制动脉粥样硬化的发展,其主要表达于肝脏、肾脏以及小肠,是 kexin 样前转化酶枯草杆菌蛋白酶家族的第 9 个成员^[12-13]。有研究发现,血清 PCSK9 不仅是 ACS 一种可能的生物标志物,而且是心血管疾病患者不良预后的重要风险因子^[14]。ICAM-1 又叫做 CD54,是黏附分子中免疫球蛋白超家族中的成员,是介导黏附反应重要的一个黏附分子^[15],在炎症反应、免疫识别等方面都起到了重要的作用。ICAM-1 可与透明质酸及纤维蛋白原进行结合,从而对细胞增殖及迁移产生影响,与此同时,ICAM-1 还可以介导白细胞黏附,促进白细胞渗出,参与心脑血管疾病的炎症损伤^[16]。本研究结果显示,心肌损伤组患者血清 PCSK9、ICAM-1 水平显著高于心肌未损伤组,提示血清 PCSK9、ICAM-1 与心肌代谢有一定的关联,与代玉涵^[17]的研究结果相似。血清 PCSK9 与血小板活化、血栓形成、炎症反应、应激反应及脂代谢等密切相关。预后不良组患者血清 PCSK9、ICAM-1 水平显著高于预后良好组,表明血清 PCSK9、ICAM-1 水平与 ACS 合并糖尿病患者治疗后发生 MACE 有关,但 MACE 的具体类别需要进一步分析。通过 ROC 曲线分析,用于预测心肌损伤:特异度最高的是血清 PCSK9 为 76.5%,血清 ICAM-1 的准确度和灵敏度最高,分别为 69.5%、62.5%。血清 PCSK9、ICAM-1 的 AUC 分别为 0.662、0.770,两者联合的 AUC 值最高,为 0.865,对 ACS 合并糖尿病 PCI 术后心肌损伤的诊断价值最高。用于预测预后不良:特异度最高的是血清 PCSK9,为 73.7%,准确度最高的是血清 ICAM-1,为 69.4%,两者灵敏度同

为 65.0%。血清 PCSK9、ICAM-1 的 AUC 值分别为 0.709、0.678,两者联合的 AUC 最高,为 0.820,对 ACS 合并糖尿病 PCI 术后预后不良的诊断价值最高。

血清 PCSK9、ICAM-1 水平与 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后心肌损伤及预后的关系密切,对 ACS 合并糖尿病患者的诊断、治疗和预后都具有重要意义,可以为临床诊治提供一定的参考。但是本研究有一定的局限性。第一,本研究纳入的 ACS 合并糖尿病患者的样本量较少,若要为患者的临床诊治提供更加科学的依据,则需要扩大样本量,继续研究和观察;第二,对于血清 PCSK9、ICAM-1 的表达水平的影响因素有很多,可能存在未考虑到的因素,不能排除其他因素对研究结果的影响。因此,还需进一步验证并构建更加准确的关系模型。

参考文献

[1] 谢学良,王呼萍.经皮冠状动脉介入治疗术后患者生存质量的研究进展[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(1):160-162.

[2] 孙艺红,陈康,陈歆,等.糖尿病患者合并心血管疾病诊治专家共识[J].中华内科杂志,2021,60(5):421-437.

[3] WINZAP P, DAVIES A, KLINGENBERG R, et al. Diabetes and baseline glucose are associated with inflammation, left ventricular function and short- and long-term outcome in acute coronary syndromes: role of the novel biomarker Cyr 61[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 142.

[4] YURTSEVEN E, URAL D, BAYSAL K, et al. An update on the role of PCSK9 in atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2020, 27(9): 909-918.

[5] BUI T M, WIESOLEK H L, SUMAGIN R. ICAM-1: a master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis [J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(3): 787-799.

[6] 中国医师协会心血管内科医师分会,中国医院协会心脏康复管理专业委员会.慢性冠状动脉综合征患者运动康

复分级诊疗中国专家共识[J].中国介入心脏病学杂志, 2021,29(7):361-370.

[7] 李梓荣,刘尚建.基于国内外新版糖尿病指南中糖尿病前期的中西医诊疗依据研究[J].世界中西医结合杂志, 2023,18(3):472-477.

[8] 沈迎,王伟民,张奇,等.经皮冠状动脉介入治疗 2022 年度临床研究进展[J].中国介入心脏病学杂志,2023,31(1):25-32.

[9] 王娟,范西真,吴晓飞.急性冠脉综合征的诊治与管理 [J].中华全科医学,2021,19(7):1073-1074.

[10] 姚峰,朱磊,程波,等.非靶血管病变早期介入对急性冠状动脉综合征合并糖尿病患者预后的影响[J].心肺血管病杂志,2021,40(2):139-142.

[11] 尹锐,贾国渠,陈巍,等. ACS 患者 PCI 术前后血管内皮功能及炎症因子变化的临床意义[J].中国实验诊断学, 2021,25(2):304-307.

[12] DUPREZ D A, HANDELSMAN Y, KOREN M. Cardiovascular outcomes and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: current data and future prospects [J]. Vasc Health Risk Manag, 2020, 16: 403-418.

[13] 朱琪,贾海波,季梅丽.冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9、载脂蛋白 M 与冠状动脉病变程度的关系 [J]. 中国医刊, 2021, 56(10): 1068-1071.

[14] 张峰,金琴花.急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识[J].中国循环杂志,2020,35(10):941-947.

[15] 冷慧层,尹榕,刘璇,等.细胞间黏附分子 1 与血管性认知障碍的研究进展[J].西北国防医学杂志,2021,42(6):574-578.

[16] YIN D L, ZHAO X H, ZHOU Y, et al. Association between the ICAM-1 gene polymorphism and coronary heart disease risk: a meta-analysis [J]. Biosci Rep, 2019, 39(2): BSR20180923.

[17] 代玉涵.急性冠脉综合征患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 表达情况及其临床意义[J].中国临床医生杂志, 2022,50(10):1186-1189.

(收稿日期:2023-08-28 修回日期:2023-12-16)

(上接第 588 页)

inducible nitric oxide synthase to an animal model of pulmonary hypertension[J]. Hum Gene Ther, 2022, 33(17/18):959-967.

[15] ZHANG Y, MAITIKUERBAN B, CHEN Y, et al. Correlation between classical transient receptor potential channel 1 gene polymorphism and microalbuminuria in patients with primary hypertension [J]. Clin Exp Hypertens, 2021, 43(5): 443-449.

[16] LE T H. GSTM1 gene, diet, and kidney disease: implication for precision medicine, recent advances in hypertension [J]. Hypertension, 2021, 78(4): 936-945.

[17] ZHANG W, ZHANG J, JIN F, et al. Efficacy of felodipine

and enalapril in the treatment of essential hypertension with coronary artery disease and the effect on levels of Salusin-β, Apelin, and PON1 gene expression in patients [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 67(6): 174-180.

[18] YANG Z, YALING W, TAO L, et al. Cardioprotective effect of NRG-4 gene expression on spontaneous hypertension rats and its mechanism through mediating the activation of ErbB signaling pathway [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 68(1): 89-101.

(收稿日期:2023-08-25 修回日期:2023-12-27)