

血清膜联蛋白 A1 在早发急性心肌梗死患者中的诊断价值

梁 潇 陈多学 江荣炎 刘 祥

【摘要】目的 探究血清膜联蛋白 A1 (AnxA1) 水平对早发急性心肌梗死 (AMI) 患者的诊断价值, 评估其与早发 AMI 中急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 和急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 患者冠状动脉病变支数的相关性。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2021 年 12 月就诊于亳州市人民医院心内科的早发 AMI 患者 (年龄 ≤ 40 岁) 107 例, 并根据临床诊断分为 STEMI 组 ($n = 68$)、NSTEMI 组 ($n = 39$), 选择同期 40 例冠状动脉造影或冠脉 CT 检查正常, 且无冠心病及心力衰竭病史者 (年龄 ≤ 40 岁) 作为对照组 ($n = 40$)。收集一般资料, 检测 3 组对象血清 AnxA1 水平, 分析 AnxA1 水平与 STEMI 组、NSTEMI 组患者冠状动脉病变支数的相关性, 使用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 AnxA1 对早发 AMI 的诊断效能。**结果** STEMI、NSTEMI 组患者血清 AnxA1 水平高于对照组 ($P < 0.05$), NSTEMI 组高于 STEMI 组患者 ($P < 0.05$)。血清 AnxA1 水平与 STEMI 组患者 ($r = 0.813, P < 0.05$)、NSTEMI 组患者 ($r = 0.832, P < 0.05$) 冠状动脉病变支数呈正相关。ROC 曲线分析显示, 血清 AnxA1 诊断早发 AMI 的 AUC 为 0.872 (95% CI: 0.803 ~ 0.941, $P < 0.05$), 诊断灵敏度为 94.39%, 特异度为 70.00%。AnxA1 鉴别 STEMI 和 NSTEMI 的 AUC 为 0.690 (95% CI: 0.585 ~ 0.783, $P < 0.05$), 诊断灵敏度为 70.00%, 特异度为 68.90%。**结论** 血清 AnxA1 水平与早发 AMI 患者冠状动脉病变支数呈正相关, 对早发 AMI 患者具有一定的诊断价值。

【关键词】 心肌梗死; 膜联蛋白 A1; 诊断

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.07.015

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 发病有年轻化趋势, ≤ 40 岁是早发 AMI 较常见的年龄界限^[1]。早发 AMI 患者与中老年 AMI 患者的危险因素、发病特征和临床结局往往不同^[2], 可表现出非特异性症状, 起病急、预后差。传统标志物肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 作为早发 AMI 的诊断指标具有一定局限性, 可能出现漏诊情况^[3]。AnxA1 是一种抗炎蛋白, 在调节机体炎症反应和组织修复中发挥关键作用。AnxA1 水平升高与心力衰竭患者更差的心功能相关, 有成为心力衰竭患者预后标志物的潜力^[4]。亦有多项临床研究^[5-7]报道, 高水平 AnxA1 与冠状动脉粥样硬化患者冠状动脉狭窄程度呈正相关, 并对病情严重程度具有提示意义。本研究拟分析血清 AnxA1 水平与早发 AMI 患者冠状动脉病变支数的相关性, 并判断其能否作为早发 AMI 的诊断标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2021 年 12 月就

诊于亳州市人民医院心内科的早发 AMI 患者 (年龄 ≤ 40 岁) 107 例, 并根据临床诊断分为 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 组 ($n = 68$)、非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 组 ($n = 39$), 选择 40 例同期冠状动脉造影或冠脉 CT 检查正常且无冠心病及心力衰竭病史者 (年龄 ≤ 40 岁) 作为对照组 ($n = 40$)。根据第 4 版心肌梗死国际诊断标准^[8]纳入 STEMI 和 NSTEMI 患者。排除标准: ①基线资料不全者; ②严重肝肾功能障碍者; ③急慢性感染性疾病急性发作者; ④恶性肿瘤者; ⑤重症心肌炎者; ⑥心力衰竭者; ⑦甲状腺功能亢进者。与对照组相比, STEMI 组和 NSTEMI 组中男性、吸烟史、饮酒史和高脂血症的占比较高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。STEMI 组和 NSTEMI 组患者性别、吸烟史、饮酒史、高脂血症、年龄、高血压史及糖尿病史差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 3 组对象基线资料比较

指标	对照组(<i>n</i> = 40)	STEMI 组(<i>n</i> = 68)	NSTEMI 组(<i>n</i> = 39)	<i>F</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	35.13 ± 5.59	37.85 ± 1.53	36.05 ± 3.96	0.494	0.611
男性[例(%)]	25(62.50)	66(97.10) ^①	34(87.20) ^①	23.828	0.001
吸烟[例(%)]	9(22.50)	50(73.54) ^①	26(66.70) ^①	28.594	0.001
饮酒[例(%)]	5(12.50)	24(35.30) ^①	19(48.72) ^①	12.637	0.002
高脂血症[例(%)]	9(22.50)	32(47.10) ^①	25(64.10) ^①	14.054	0.001
高血压[例(%)]	2(5.00)	5(7.40)	5(8.20)	1.722	0.466
糖尿病[例(%)]	2(5.00)	3(4.40)	3(7.70)	0.539	0.812

注:STEMI 为 ST 段抬高型心肌梗死,NSTEMI 为非 ST 段抬高型心肌梗死;与对照组比较,^①*P* < 0.017。

1.2 血清收集测定 入院次日清晨收集患者空腹肘静脉血约 5 mL,室温下静置 1 h 后,在 3 000 r/min、4 ℃ 条件下离心 10 min 收集血清,−80 ℃ 保存备用。实验室常规检测血清 cTnI 和 B 型利钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)水平;并采用酶联免疫吸附法检测患者血清 AnxA1 水平,试剂盒购自上海纪宁实业有限公司。

1.3 研究内容 比较 3 组对象血清 cTnI、BNP 和 AnxA1 水平;分析血清 AnxA1 水平与 STEMI、NSTEMI 组患者冠状动脉病变支数相关性;评估 AnxA1 对早发 AMI 患者的诊断价值。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。不符合正态分布的以 *M*(*P*₂₅,*P*₇₅)表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,进一步两两比较采用 Bonferroni 法,调整检验水准 *P* < 0.017 为差异有统计

学意义。计数资料以频数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验,进一步两两比较采用卡方分割法,调整检验水准 *P* < 0.017 为差异有统计学意义。满足正态分布的数据使用 Pearson 进行相关性分析,不满足则使用 Spearman 进行相关性分析;受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线用于分析血清 AnxA1 对早发 AMI 患者的诊断价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组对象血清 cTnI、BNP、AnxA1 水平的比较 STEMI 组、NSTEMI 组对象血清 cTnI、BNP 及 AnxA1 水平高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。cTnI 在 STEMI 组患者血清中的表达水平高于 NSTEMI 组(*P* < 0.05),AnxA1 在 STEMI 组患者血清中的表达水平低于 NSTEMI 组(*P* < 0.05),STEMI 组与 NSTEMI 组间 BNP 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 3 组对象血清 cTnI、BNP 及 AnxA1 水平的比较

指标	例数	cTnI(ng/mL)	BNP(pg/mL)	AnxA1(μg/mL)
对照组	40	0.012(0.01,0.05)	53.9(33.50,74.50)	0.859(0.63,1.11)
STEMI 组	68	22.9(7.27,63.50) ^{①②}	647.5(472.25,1 170.25) ^①	1.194(1.10,1.57) ^{①②}
NSTEMI 组	39	1.24(0.35,10.50) ^①	794(657.00,2 450.00) ^①	1.673(1.28,2.17) ^①
<i>H</i> 值		40.744	37.723	56.620
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

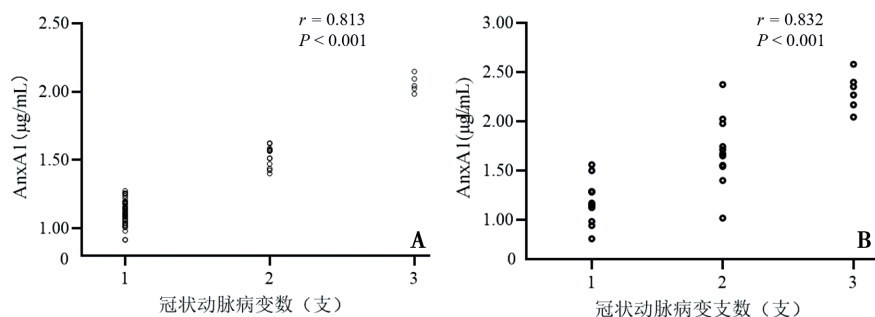
注:cTnI 为肌钙蛋白 I,BNP 为 B 型利钠肽,AnxA1 为膜联蛋白 A1;与对照组比较,^①*P* < 0.017;与 NSTEMI 组相比,^②*P* < 0.017。

2.2 早发 AMI 患者血清 AnxA1 水平与冠状动脉病变支数相关性分析 STEMI 组和 NSTEMI 组中的双支冠状动脉病变者血清 AnxA1 水平高于单支冠状动脉病变者(*P* < 0.05),且多支冠状动脉病变者高于双支冠状动脉病变者(*P* < 0.05)。见表 3。此外,Spearman 相关性分析显示,血清 AnxA1 水平与 STEMI 患者(*r* = 0.813,*P* < 0.001)、NSTEMI 患者(*r* = 0.832,*P* < 0.001)冠状动脉病变支数均呈正相关。见图 1。

表 3 不同冠状动脉病变支数患者血清 AnxA1 水平比较

分组	例数	病变支数	AnxA1(μg/mL)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
STEMI 组	68	单支	1.12 ± 0.09	362.615	0.001
		双支	1.53 ± 0.07 ^{①②}		
		多支	2.06 ± 0.06 ^①		
NSTEMI 组	39	单支	1.18 ± 0.21	36.957	0.001
		双支	1.70 ± 0.35 ^{①②}		
		多支	2.30 ± 0.19 ^①		

注:AnxA1 为膜联蛋白 A1;与单支比较,^①*P* < 0.017;与多支比较,^②*P* < 0.017。

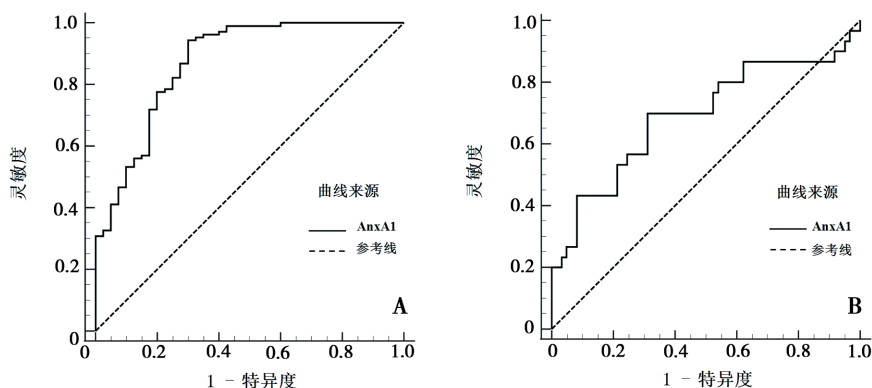


注:A为急性ST段抬高型心肌梗死组;B为急性非ST段抬高型心肌梗死组。

图1 血清AnxA1与早发AMI患者冠状动脉病变支数的相关性

2.3 血清AnxA1水平对早发AMI患者的诊断性能分析 ROC曲线分析显示,血清AnxA1水平诊断早发AMI的AUC为0.872(95%CI:0.803~0.941, $P < 0.001$),截断值为1.002 $\mu\text{g/mL}$,对应的灵敏度为

94.39%,特异度为70.00%。AnxA1鉴别STEMI和NSTEMI的AUC为0.690(95%CI:0.585~0.783, $P = 0.003$),截断值为1.2758 $\mu\text{g/mL}$,对应的灵敏度为70.00%,特异度为68.90%。见图2。



注:A为AnxA1诊断对照和早发AMI的ROC曲线;B为AnxA1鉴别诊断STEMI和NSTEMI的ROC曲线。

图2 血清AnxA1诊断早发AMI以及鉴别诊断STEMI和NSTEMI的ROC曲线

3 讨论

与中老年AMI患者相比,吸烟史、血脂代谢异常、家族史和肥胖是早发AMI患者的重要特征^[9]。诊断方面,早发AMI与中老年AMI患者类似,主要依赖于心肌肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶^[10]。然而,这些传统标志物诊断早发AMI时仍存在特异性及敏感性低等局限性。寻找新的标志物对早发AMI的诊断至关重要。

本研究发现,早发AMI患者血清AnxA1水平高于对照组,并与早发AMI患者的冠状动脉病变支数呈正相关,提示AnxA1水平可能反映早发AMI患者冠状动脉病变严重程度。AnxA1作为一种应激蛋白,抑制机体过度的炎症反应。生理条件下存在于细胞质中,AMI发生后,AnxA1基因及蛋白表达上调,并被细胞排出,释放到循环中对抗AMI诱发的炎症反应。这一机制可能解释了血清AnxA1水平指示早发AMI患者冠

状动脉病变严重程度的特性,AMI病变程度越重,机体应激产生的循环AnxA1水平越高。进一步的ROC曲线分析显示,血清AnxA1诊断早发AMI的AUC为0.872,截断值为1.002 $\mu\text{g/mL}$,对应的灵敏度为94.39%,特异度为70.00%,提示AnxA1可能成为诊断早发AMI的一种重要生物标志物。此外,早发AMI患者中NSTEMI组血清AnxA1水平高于STEMI组,且AnxA1鉴别STEMI和NSTEMI的AUC为0.690,截断值为1.2758 $\mu\text{g/mL}$,对应的灵敏度为70.00%,特异度为68.90%,提示AnxA1可能具有进一步鉴别诊断早发AMI亚型STEMI和NSTEMI的潜力。

从机制上讲,炎症反应与AMI发生前的病理基础(动脉粥样硬化)及发生后的心肌细胞不可逆坏死密切相关。已被证实的AMI发病机制包括钙超载、氧化应激、程序性细胞死亡、自噬及线粒体功能障碍等均可与炎症反应相互影响,造成恶性循环,加重心肌损伤^[11]。AnxA1具有抗炎、抗血管损伤和组织修复功

能,在白细胞、内皮细胞和肥大细胞等多种细胞中表达。既往的研究^[12]报道,AnxA1 可能通过抑制白细胞的黏附和募集及炎症介质的释放来保护心肌组织。一项研究^[13]发现,心肌组织 AnxA1 在基因与蛋白水平都发生了显著变化,提示 AnxA1 可能与 AMI 的发病机制密切相关。此外,研究人员^[14]发现,AnxA1 的衍生肽 Ac2-26 可显著降低炎症因子水平,保护心肌组织,减少梗死面积,提示 AnxA1 可能是治疗 AMI 的潜在靶点。Chen 等^[15]亦发现,重组 AnxA1 可通过调节成纤维细胞和炎症细胞表型缓解心脏舒张功能障碍。总之,AnxA1 与 AMI 的发病密切相关,并可作为 AMI 潜在的治疗靶点。

综上,早发 AMI 患者血清 AnxA1 表达水平升高,与冠状动脉病变支数存在相关性,并可能作为诊断早发 AMI 及区分 STEMI 和 NSTEMI 患者的潜在标志物。但本研究为单中心研究,且样本量较小,仍需多中心、大样本研究进行探索及证实。

参考文献

- [1] ZASADA W, BOBROWSKA B, PLENS K, et al. Acute myocardial infarction in young patients[J]. *Kardiol Pol*, 2021, 79(10): 1093-1098.
- [2] SAGRIS M, ANTONOPOULOS A S, THEOFILIS P, et al. Risk factors profile of young and older patients with Myocardial Infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2021:cvab264.
- [3] TWEET M S. Sex differences among young individuals with myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(42): 4138-4140.
- [4] ADEL F W, RIKHI A, WAN S H, et al. Annexin A1 is a potential novel biomarker of congestion in acute heart failure[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(8): 727-732.
- [5] 赵智凝, 武易, 徐永妮, 等. 血清 AnxA1、RBP4、HN 表达差异与冠状动脉粥样硬化患者冠状动脉狭窄程度的关系[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2021, 21(4): 4100-4103.
- [6] 吴威, 衣欣, 蒙奕兵, 等. 膜联蛋白 A1、sd-LDL、Angptl2 与冠心病及对冠状动脉粥样硬化病变程度的诊断价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(1): 84-88, 98.
- [7] 刘曙艳, 付宝. 2 型糖尿病合并冠心病患者血清膜联蛋白 A1、 γ -谷氨酰转肽酶与冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(1): 54-57.
- [8] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18): 2231-2264.
- [9] 刘欣, 罗瑛. 35 岁以下急性心肌梗死危险因素的研究进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(7): 856-861.
- [10] GONG F F, VAITENAS I, MALAISRIE S C, et al. Mechanical complications of acute myocardial infarction: a review[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(3): 341-349.
- [11] HE J, LIU D, ZHAO L, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6): 430.
- [12] ANSARI J, KAUR G, GAVINS F N E. Therapeutic potential of annexin A1 in ischemia reperfusion injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1211.
- [13] LI Y, WANG C, LI T, et al. The whole transcriptome and proteome changes in the early stage of myocardial infarction[J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5: 73.
- [14] DE JONG R, LEONI G, DRECHSLER M, et al. The advantageous role of annexin A1 in cardiovascular disease[J]. *Cell Adh Migr*, 2017, 11(3): 261-274.
- [15] CHEN J, NORLING L V, MESA J G, et al. Annexin A1 attenuates cardiac diastolic dysfunction in mice with inflammatory arthritis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(38): e2020385118.

(2022-03-06 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)