

C 反应蛋白与高密度脂蛋白胆固醇比值、N 末端脑钠肽前体与射血分数比值对 STEMI 患者 PCI 术后院内 MACE 的预测价值研究

张兆元¹ 马茜钰¹ 张丹¹ 彭石¹ 张锦²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心内科 甘肃省心血管疾病重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】目的 探讨外周血 C 反应蛋白与高密度脂蛋白胆固醇比值 (CHR)、N 末端脑钠肽前体与射血分数比值 (NER) 与首次 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 患者冠状动脉病变严重程度的关系及对急诊经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后院内主要不良心血管事件 (MACE) 的预测价值。**方法** 回顾性纳入 2019 年 8 月—2021 年 2 月在兰州大学第一医院心内科因首次发生 STEMI 住院的 610 例患者, 根据 PCI 术后院内有无发生 MACE 分为 MACE 组和非 MACE 组。比较两组患者临床数据及 CHR、NER 的差异, 采用多元线性回归分析 CHR 和 NER 与冠状动脉病变 Gensini 评分的关系。采用 logistic 回归模型分析 STEMI 患者 PCI 术后住院期间发生 MACE 的影响因素, 并绘制 ROC 曲线评估 CHR、NER 及其二者联合对院内发生 MACE 的预测价值。**结果** MACE 组的 CHR、NER 水平均高于非 MACE 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。CHR、NER 和冠状动脉多支病变与冠状动脉病变 Gensini 评分之间具有线性关系 ($P < 0.001$)。CHR ($OR = 1.021, 95\% CI 1.014 \sim 1.029$)、NER ($OR = 1.011, 95\% CI 1.005 \sim 1.017$) 是患者院内发生 MACE 的独立危险因素。ROC 曲线分析, CHR 预测 MACE 的曲线下面积 (AUC) 为 0.843 ($95\% CI 0.812 \sim 0.871, P < 0.05$), 截点值为 23.904 8, 敏感性为 79.26%, 特异性为 76.42%; NER 预测 MACE 的 AUC 为 0.842 ($95\% CI 0.810 \sim 0.870, P < 0.05$), 截点值为 67.111 1, 敏感性为 69.63%, 特异性为 88.42%; 二者联合预测 MACE 的 AUC 为 0.875 ($95\% CI 0.846 \sim 0.900, P < 0.05$), 截点值为 0.172 3, 敏感性为 78.52%, 特异性为 84.42%。**结论** 外周血 CHR 和 NER 水平与首次 STEMI 患者冠状动脉病变严重程度呈线性关系, 并具有辅助预测 PCI 术后住院期间发生 MACE 的价值。

【关键词】 C 反应蛋白与高密度脂蛋白胆固醇比值; N 末端脑钠肽前体与射血分数比值; 急性 ST 段抬高心肌梗死; 主要不良心血管事件; 影响因素

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.02.020

The Predictive Value of C-Reactive Protein to High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and NT-proBNP to Ejection Fraction Ratio for Hospital MACE in Patients with STEMI After PCI

ZHANG Zhaoyuan¹, MA Qianyu¹, ZHANG Dan¹, PENG Shi¹, ZHANG Jin²

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Department of Cardiology, The First Hospital of Lanzhou University/Gansu Provincial Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】Objective To explore the relationship of C-reactive protein to high density lipoprotein cholesterol ratio (CHR) and NT-proBNP to ejection fraction ratio (NER) with the severity of coronary lesions in patients firstly diagnosed with acute STEMI and their predictive value for MACE (heart failure, cardiogenic shock, cardiac arrest, re-infarction, stroke, and hospital death) in hospital after primary PCI. **Methods** A total of 610 patients with first STEMI hospitalized in the Department of Cardiology, The First Hospital of Lanzhou University from August 2019 to February 2021 were retrospectively enrolled, and divided into MACE and non-MACE groups according to the occurrence of MACE or not in hospital after primary PCI. The differences of clinical data, CHR and NER were compared. Multiple linear regression was used to analyze the relationship of CHR, NER with coronary Gensini score. The influencing factors for MACE were calculated by logistic regression model. The predictive value of CHR, NER or combined both for MACE during hospitalization was assessed by ROC curve. **Results** The levels of CHR and NER were higher in MACE group than non-MACE group (all $P < 0.001$). There was a linear relationship between CHR, NER, multi-vessel lesions and coronary Gensini score (all $P < 0.001$). CHR ($OR = 1.021, 95\% CI 1.014 \sim 1.029$) and NER

基金项目: 兰州大学第一医院 2018 年度院内基金 (ldyyyn2018_39)

通信作者: 张锦, E-mail: chzhangjin@163.com

($OR = 1.011$, 95% CI 1.005 ~ 1.017) were independent risk factors for in-hospital MACE. ROC curve showed the area under curve (AUC) of CHR was 0.843 (95% CI 0.812 ~ 0.871, $P < 0.05$), with the cut-off value of 23.904 8, sensitivity of 79.26% and specificity of 76.42%. The AUC of NER was 0.842 (95% CI 0.810 ~ 0.870, $P < 0.05$), with the cut-off value of 67.111 1, sensitivity of 69.63% and specificity of 88.42%. The AUC of combined CHR and NER was 0.875 (95% CI 0.846 ~ 0.900, $P < 0.05$), with the cut-off value of 0.172 3, sensitivity of 78.52% and specificity of 84.42%. **Conclusion** The levels of CHR and NER in peripheral blood were linear with the severity of coronary lesions in patients with firstly diagnosed STEMI and concurrently of value in predicting MACE during hospitalization after primary PCI.

【Key words】 C-reactive protein to high density lipoprotein cholesterol ratio; N-terminal pro-brain natriuretic peptide to ejection fraction ratio; ST segment elevation myocardial infarction; Major adverse cardiovascular event; Influencing factor

ST 段抬高心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是冠心病极其严重的类型, 发病率逐年增加^[1]。STEMI 的病理生理过程主要为斑块破裂和血栓形成, 其中炎症因子和脂质代谢起着重要的作用。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是急性心肌梗死时重要的炎症因子和炎症标志物, 而高密度脂蛋白胆固醇可抗动脉粥样硬化、抗炎和稳定斑块^[2-3]。近年来, C 反应蛋白与高密度脂蛋白胆固醇比值 (C-reactive protein to high density lipoprotein cholesterol ratio, CHR) 升高已被证实是健康人发生冠心病的独立预测因素, 且 CRP 水平升高可预测 STEMI 患者短期发生主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACE)^[4-5], 但目前关于 CHR 与 STEMI 患者冠状动脉病变严重程度以及对 MACE 预测价值的研究甚少。STEMI 患者 N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 的释放可由坏死心肌张力增高导致的牵拉刺激, 还可通过斑块破裂触发的炎症反应刺激。因此 NT-proBNP 不仅反映心功能不全, 还间接反映了心肌梗死时的炎症状态, 联合心脏射血分数 (ejection fraction, EF) 可更敏感地评估心力衰竭情况。目前尚缺乏探讨 N 末端脑钠肽前体与射血分数比值 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide to ejection fraction ratio, NER) 对 STEMI 患者冠状动脉病变严重程度及 MACE 预测价值的研究, 但 NT-proBNP 水平升高已被证实与 MACE 发生高度相关, 且联合 CRP 可对心肌梗死患者进行很好的危险分层^[6-7]。故笔者提出新指标 CHR 和 NER, 并将二者联合, 可从炎症状态、血脂代谢异常和心功能不全水平全面地评估 STEMI 病情。本研究通过收集首次 STEMI 患者的临床资料, 探讨外周血指标 CHR 和 NER 水平与冠状动脉病变 Gensini 评分的关系及其对急诊经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后院内发生 MACE 的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2019 年 8 月—2021 年 2 月兰州大学第一医院心内科收治的首次发生 STEMI 且在入院时

行急诊 PCI 的 610 例患者为研究对象, 根据住院期间是否发生 MACE 分为 MACE 组和非 MACE 组。610 例患者年龄 26 ~ 86 岁, 平均年龄 (59.66 ± 10.70) 岁, 其中男性 539 例, 女性 71 例。院内 MACE 定义: 急诊 PCI 术后住院期间发生心力衰竭、心源性休克、再梗死、心搏骤停、卒中、院内死亡等。纳入标准: (1) 首次发生心肌梗死并符合 STEMI 诊断标准; (2) 入院时接受急诊 PCI; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 非首次发生心肌梗死或既往接受过 PCI 术者; (2) 入院前即合并严重的急性感染性疾病; (3) 合并慢性心力衰竭、风湿性心脏病、严重的心脏瓣膜病等心脏疾病; (4) 合并严重的肝肾功能不全; (5) 合并恶性肿瘤。本研究经兰州大学第一医院伦理委员会审查通过。

1.2 方法

所有患者均在入院后接受急诊 PCI 手术, 术前均给予负荷量双联抗血小板药 (阿司匹林联合氯吡格雷或替格瑞洛) 口服, 术后均给予冠心病二级预防药物, 并根据患者病情给予美托洛尔、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂及利尿剂等治疗。通过病案系统回顾性收集所有研究对象姓名、性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、血脂异常、既往史 (高血压、糖尿病和脑血管病史)、个人史 (吸烟史和饮酒史)、冠心病家族史、入院收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、心率 (heart rate, HR) 等资料。实验室检验指标为患者行急诊 PCI 术后入住心脏监护病房后 2 h 内首次采集的静脉血标本。包括血常规 [CRP、白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、红细胞 (red blood cell, RBC) 计数、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、红细胞体积分布宽度 (red blood cell volume distribution width, RDW)、血小板 (platelet, PLT) 计数]、生化指标 [总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、尿酸 (uric acid, UA)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、肌酐 (creatinine, Cr) 和首次随机血糖 (blood glucose, Glu)]、凝血指标 [纤维蛋白原

(fibrinogen, Fib) 和 D 二聚体 (D-dimer, D-D)]、NT-proBNP 和术后 24 h 内峰值肌钙蛋白 I (troponin I, TnI) 等。入住心脏监护病房后 2 h 内完成首次心脏彩超检查, 获得 EF 数值。计算 CHR (CHR = CRP/HDL-C) 和 NER (NER = NT-proBNP/EF), 并收集患者院前是否溶栓, 急诊 PCI 是否植入支架, 是否抽吸出血栓, 血运重建是否完全等再灌注治疗资料以及 PCI 术后 48 h 内给予的药物治疗方案等资料。记录所有患者 PCI 后住院期间发生心力衰竭、心源性休克、再梗死、心搏骤停、卒中、院内死亡等 MACE 的情况, 根据住院期间是否发生 MACE 分为 MACE 组和非 MACE 组。

1.3 冠状动脉造影及 Gensini 评分

急诊行冠状动脉造影检查。冠状动脉造影由兰州大学第一医院内科专业医师在标准导管室完成, 所有患者均采用 Judkins 法多体位投影, 选择股动脉或桡动脉路径, 送入导管分别行左、右冠状动脉造影。根据美国心脏病协会的冠状动脉分段评价标准, 由 2 名有经验的临床医师采用 Gensini 评分系统计算研究对象冠状动脉病变总积分^[8]。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析, 正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布计量资料以中位数 (四分位数间

距) [M(QR)] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 两两比较采用 Bonferroni 法校正检验水准; 冠状动脉病变 Gensini 评分与 CHR 和 NER 之间采用多元线性回归分析; 将 CHR 和 NER 纳入二元多因素 logistic 回归模型分析其是否为首次 STEMI 患者 PCI 术后院内发生 MACE 的因素, 并在 logistic 回归的基础上, 绘制 ROC 曲线评估 CHR 和 NER 及其联合因素对首次 STEMI 患者的院内 MACE 的预测价值。各检验方法均采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非 MACE 组和 MACE 组临床资料比较

2.1.1 危险因素比较

610 例研究对象中, 非 MACE 组共 475 例, MACE 组共 135 例 (心力衰竭 111 例、心源性休克 31 例、心搏骤停 36 例、再梗死 5 例、卒中 7 例和院内死亡 8 例)。与非 MACE 组比较, MACE 组年龄、糖尿病患病率和入院首次 HR 明显升高, 而 BMI、入院 SBP 和 DBP 低于非 MACE 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组男性、吸烟史、饮酒史、冠心病家族史、脑血管病史、血脂异常、高血压史比例等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	非 MACE 组 ($n=475$)	MACE 组 ($n=135$)	χ^2/t	P
男性/[$n(\%)$]	422(88.8)	117(86.7)	0.484	0.487
年龄/岁	58.82 \pm 10.56	62.59 \pm 10.69	-3.642	<0.001
吸烟史/[$n(\%)$]	337(70.9)	87(64.4)	2.097	0.148
饮酒史/[$n(\%)$]	203(42.7)	50(37.0)	1.407	0.236
冠心病家族史/[$n(\%)$]	36(7.6)	6(4.4)	1.611	0.204
脑血管病史/[$n(\%)$]	32(6.7)	11(8.1)	0.320	0.572
血脂异常/[$n(\%)$]	359(75.6)	98(72.6)	0.499	0.480
高血压史/[$n(\%)$]	210(44.2)	58(43.0)	0.066	0.797
糖尿病史/[$n(\%)$]	91(19.2)	42(31.1)	8.810	0.003
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	24.77 \pm 3.26	24.14 \pm 3.14	1.985	0.048
SBP/mm Hg	125.44 \pm 20.46	116.91 \pm 25.32	3.594	<0.001
DBP/mm Hg	75.69 \pm 14.22	71.28 \pm 14.82	3.148	0.002
HR/(次 \cdot min $^{-1}$)	75.05 \pm 12.50	85.23 \pm 19.96	-5.621	<0.001

注: 1 mm Hg = 0.133 3 kPa。

2.1.2 实验室检查比较

与非 MACE 组比较, MACE 组 CRP、WBC、Cr、Glu、Fib、D-D 和 NT-proBNP 明显升高, 而 RBC、TG 和 EF 明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 RDW、PLT、TC、LDL-C、HDL-C、UA、Hey 和峰值 TnI ≥ 17 ng/mL 的患者比例等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.1.3 冠状动脉病变及院内治疗资料比较

与非 MACE 组比较, MACE 组的 Gensini 评分、3 支及以上病变患者比例和平均植入支架个数明显升

高, 但院前溶栓率明显降低 ($P < 0.05$)。两组比较, 多支病变、行支架植入术、仅行经皮冠状动脉腔内血管成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)、术中抽出血栓和完全血运重建的比例无统计学差异 ($P > 0.05$)。药物治疗方面, MACE 组中利尿剂的使用率高于非 MACE 组 ($P < 0.05$)。阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、他汀类药物、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂等药物的使用率在两组间无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 两组实验室检查比较

项目	非 MACE 组 (n=475)	MACE 组 (n=135)	χ^2/t	P
CRP/(mg·L ⁻¹)	10.39(19.99)	86.93(110.12)	-12.341	<0.001
WBC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	10.46±3.24	11.61±4.31	-2.883	0.004
RBC/(×10 ¹² ·L ⁻¹)	4.84±0.54	4.63±0.60	4.014	<0.001
RDW/%	13.22±0.82	13.37±0.80	-1.800	0.072
PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	191.45±68.65	188.52±77.42	0.424	0.672
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.54±0.99	4.34±1.30	1.706	0.090
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.51(1.31)	1.14(0.79)	-4.472	<0.001
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	3.03±0.78	2.92±1.05	1.082	0.281
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.00(0.31)	1.01(0.31)	-0.056	0.995
UA/(μmol·L ⁻¹)	351.49±94.70	368.79±108.95	-1.810	0.071
Hcy/(μmol·L ⁻¹)	16.95(13.43)	17.59(13.95)	-1.113	0.266
Cr/(μmol·L ⁻¹)	68.00(17.00)	79.00(31.30)	-5.029	<0.001
Glu/(mmol·L ⁻¹)	6.61(2.84)	8.35(5.46)	-5.442	<0.001
Fib/(g·L ⁻¹)	2.64±1.02	3.22±1.57	-4.044	<0.001
D-D/(μg·mL ⁻¹)	0.45(1.10)	0.79(1.54)	-3.887	<0.001
TnI≥17 ng·mL ⁻¹ /[n(%)]	238(50.1)	73(54.1)	0.663	0.416
NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	1 360.00(1 358)	5 290.00(6 270)	-11.675	<0.001
EF/%	53.78±5.49	45.01±9.46	10.283	<0.001

表 3 两组冠状动脉病变及治疗对比

冠状动脉病变及治疗	非 MACE 组 (n=475)	MACE 组 (n=135)	χ^2/t	P
病变支数/[n(%)]			10.841	0.004
1	210(44.2)	49(36.3)		
2	159(33.5)	37(27.4)		
≥3	106(22.3)*	49(36.3)*		
多支病变/[n(%)]	265(55.8)	86(63.7)	2.695	0.101
Gensini 评分/分	26.00(40.00)	64.00(57.00)	-7.092	<0.001
血运重建				
溶栓/[n(%)]	148(31.2)	22(16.3)	11.550	0.001
支架植入/[n(%)]	459(96.6)	131(97.0)	0.000	1.000
支架/个	1.52±0.96	1.87±1.27	-2.970	0.003
支架>1 个/[n(%)]	167(35.2)	62(45.9)	5.198	0.023
仅行 PTCA/[n(%)]	16(3.4)	4(3.0)	0.000	1.000
术中抽吸出血栓/[n(%)]	182(38.3)	59(43.7)	1.277	0.258
血运重建完全/[n(%)]	350(73.7)	99(73.3)	0.007	0.935
服用药物/[n(%)]				
双联抗血小板药	100(100.0)	100(100.0)		
阿司匹林	100(100.0)	100(100.0)		
氯吡格雷	109(22.9)	29(21.5)	0.129	0.719
替格瑞洛	366(77.1)	106(78.5)	0.129	0.719
他汀类药物	100(100.0)	100(100.0)		
β 受体阻滞剂	362(76.2)	113(83.7)	3.425	0.064
ACEI/ARB	279(58.7)	74(54.8)	0.663	0.415
利尿剂	131(27.6)	109(80.7)	124.493	<0.001

注:ACEI,血管紧张素转化酶抑制剂;ARB,血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂;*列联分析表明两组间血管病变≥3 支的患者比例有显著差异,α=0.05,结果已经过 Bonferroni 法校正。

2.2 非 MACE 组和 MACE 组 CHR 和 NER 比较

MACE 组 CHR 和 NER 值均高于非 MACE 组 (86.53 vs 9.84 和 118.54 vs 24.56),差异均有统计学意义 ($P<0.001$),见表 4。

2.3 CHR 和 NER 与冠状动脉病变严重程度关系

2.3.1 不同 CHR 和 NER 分组间多支病变比例与 Gensini 评分比较

将所有研究对象按 CHR 中位数(13.84)分为高

CHR 组和低 CHR 组,按 NER 中位数(30.82)分为高 NER 组和低 NER 组,分别比较两组的冠状动脉多支病变患者比例和冠状动脉病变 Gensini 评分差异。结果显示,与 CHR 和 NER 低分组比较,高分组冠状动脉病变 Gensini 评分明显升高 ($P<0.05$)。而高 CHR 和高 NER 组多支病变比例与 CHR 和 NER 低分组比较无统计学差异 ($P>0.05$),见表 5、表 6。

表 4 两组 CHR 和 NER 指标对比

组别	例数(<i>n</i>)	CHR	NER
非 MACE 组	475	9.84(18.49)	24.56(28.29)
MACE 组	135	86.53(108.70)	118.54(153.27)
<i>Z</i>		-12.186	-12.122
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3.2 CHR 和 NER 与冠状动脉 Gensini 评分的多元

线性回归分析

将 CHR 和 NER 以及男性、年龄、吸烟史、饮酒史、冠心病家族史、脑血管病史、BMI、高血压史、糖尿病史、LDL-C、HDL-C、TG、Glu 及多支病变比例等作为自变量纳入多元线性回归分析。结果显示 CHR、NER 和多支病变与冠状动脉病变 Gensini 评分具有线性关系,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 7。

表 5 不同 CHR 分组多支病变比例与 Gensini 评分比较

项目	低 CHR 组(<i>n</i> = 305)	高 CHR 组(<i>n</i> = 305)	χ^2/Z	<i>P</i>
多支病变/[<i>n</i> (%)]	173(56.7)	178(58.4)	0.168	0.682
Gensini 评分/分	23.00(39.50)	40.00(60.00)	-5.479	<0.001

表 6 不同 NER 分组多支病变比例与 Gensini 评分比较

项目	低 NER 组(<i>n</i> = 305)	高 NER 组(<i>n</i> = 305)	χ^2/Z	<i>P</i>
多支病变/[<i>n</i> (%)]	166(54.4)	185(60.7)	2.422	0.120
Gensini 评分/分	21.00(38.00)	44.00(60.00)	-7.550	<0.001

表 7 多元线性回归分析

变量	β	标准误	标准系数	<i>t</i>	<i>P</i>	VIF
CHR	0.103	0.028	0.170	3.741	<0.001	1.463
NER	0.059	0.015	0.182	3.923	<0.001	1.521
多支病变	15.591	3.121	0.196	4.996	<0.001	1.081

2.4 二元多因素 logistic 回归分析

以 STEMI 患者住院期间是否发生 MACE 为因变量,将 CHR 和 NER 与男性、年龄、吸烟史、饮酒史、冠心病阳性家族史、既往脑血管病史、BMI、高血压史、糖尿病史、WBC、RBC、PLT、LDL-C、HDL-C、TG、UA、Hcy、Cr、Glu、Fib、D-D、TnI ≥ 17 ng/mL 的比例、入院 SBP、HR、冠状动脉 Gensini 评分、多支病变比例、院前溶栓

比例、血运重建完全比例以及院内应用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂、利尿剂等变量纳入回归模型进行 logistic 回归分析,结果显示高 CHR、高 NER 和首次随机 Glu 水平升高为首次 STEMI 患者急诊 PCI 术后住院期间发生 MACE 的独立危险因素,而使用利尿剂治疗是发生 MACE 的保护因素,见表 8。

表 8 二元多因素 logistic 回归分析

变量	β	标准误	Wald	OR	95% CI	<i>P</i>
CHR	0.021	0.004	34.103	1.021	1.014 ~ 1.029	<0.001
Glu	0.100	0.045	4.930	1.105	1.012 ~ 1.208	0.026
NER	0.011	0.003	11.985	1.011	1.005 ~ 1.017	0.001
利尿剂	-1.445	0.348	17.220	0.236	0.119 ~ 0.466	<0.001

2.5 ROC 曲线评估 CHR 和 NER 及二者联合预测 MACE 的价值

绘制 ROC 曲线分析显示,CHR 预测院内 MACE 的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.843(95% CI 0.812 ~ 0.871),截点值为 23.904 8,敏感性为 79.26%,特异性为 76.42%;NER 预测 MACE 的 AUC 为 0.842(95% CI 0.810 ~ 0.870),截点值为 67.111 1,敏感性为 69.63%,特异性为 88.42%;二者联合预测 MACE 的 AUC 为 0.875(95% CI 0.846 ~ 0.900),敏感性为 78.52%,特异性为 84.42%,见图 1。

3 讨论

STEMI 是一个稳定斑块破裂继发血栓形成的急性病理过程,具有发病急、进展迅速、并发症发生率高、死亡率高和预后差等特点。目前 PCI 已成为 STEMI 的首要治疗手段,但仍有很多患者在住院期间发生 MACE^[9]。寻找可早期、无创评估 STEMI 患者发生 MACE 风险的指标具有重要的临床意义。近年来研究表明各种综合性指标,例如中性粒细胞与淋巴细胞比值、单核细胞与淋巴细胞比值、PLT 与淋巴细胞比值等对急性心肌梗死患者短期内发生 MACE 有很好的预

测价值^[10-12]。但这些指标主要从细胞水平来反映炎症状态,本研究通过检测炎症分子、血脂、心功能指标等多个层面提出联合指标 CHR 和 NER 来综合评估 STEMI 患者的病情。结果提示 CHR 和 NER 与冠状动脉病变 Gensini 评分呈线性关系,且均是发生院内 MACE 的独立危险因素。提示随着 STEMI 病情的逐渐加重,炎症反应、血脂异常和心功能降低情况逐渐加重,CHR 和 NER 可早期很好地评估 STEMI 患者病情。

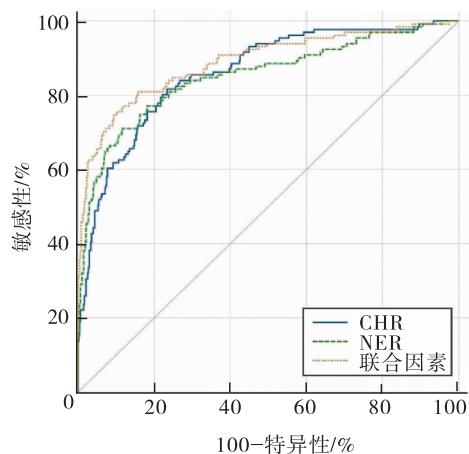


图1 ROC 曲线分析

冠状动脉病变严重程度与冠状动脉血管壁脂质浸润和慢性炎症有关。人血液中天然循环形式的五聚体 CRP 能通过结合多种内源性配体后裂解为不可溶单体 CRP (monomeric CRP, mCRP)^[13]。mCRP 是导致动脉粥样硬化进展的重要介质,可通过以下机制加重动脉粥样硬化:增加内皮细胞黏附分子的表达、促进单核细胞在动脉粥样硬化斑块中的募集、结合低密度脂蛋白、抑制内皮一氧化氮的产生、诱导血管再生和重塑等^[14]。而 HDL-C 则具有抗动脉粥样硬化的作用,其机制与抗氧化、抗血栓、逆向转运胆固醇、保护内皮舒张血管等相关^[15]。CHR 将两种分子整合为单一危险因素,综合反映机体慢性炎症与脂质代谢状态。目前,薛雅芝等^[5]已发现 CHR 与动脉粥样硬化进展显著相关,是健康人群发生冠心病的独立预测因素。朱泽阳等^[16]发现相比单一的 CRP,CHR 对缺血性脑卒中患者颈动脉斑块的易损性更具预测价值。本研究表明外周血 CHR 与 Gensini 评分呈线性关系,CHR 可很好地评估冠状动脉病变的严重程度。

CRP 还可通过以下机制影响和破坏斑块的稳定性、诱导斑块破裂、促进血栓形成从而导致急性心肌梗死:(1)诱导中性粒细胞激活、滚动、黏附、迁移到内皮细胞并产生活性氧,介导中性粒细胞与血管内膜的反应,加重局部炎症,导致斑块失衡并发生破裂^[17];(2)增加单核细胞的组织因子促凝活性促进血栓形

成^[18];(3)诱导 PLT 活化,通过上调 P 选择素促进 PLT 黏附在血管内皮并促进血栓形成^[19-20]。Cheng 等^[21]发现 CRP 可对已确诊心血管疾病的患者进行风险分层,高敏 CRP > 3 mg/L 可预测 1 年内的 MACE。伍佳茹^[22]和史苏娜等^[23]在探索急性心肌梗死患者 PCI 术后住院期间 MACE 的相关性研究中,发现 CRP 是急性心肌梗死 PCI 术后住院期间 MACE 发生的独立危险因素。虽然 CHR 与冠状动脉病变程度相关,但目前尚无研究表明 CHR 对 MACE 有预测价值。本研究提出用 CHR 来预测 MACE,二元多因素 logistic 回归分析发现 CHR 为首次 STEMI 患者 PCI 术后院内发生 MACE 的独立危险因素。CHR 升高时,机体发生更强的炎症、PLT 激活和血栓形成,导致更严重的冠状动脉阻塞并增加 MACE 的发生率。

心肌梗死时外周血 NT-proBNP 的升高可能由多个机制引起。STEMI 可导致心脏的利尿钠肽系统迅速激活从而导致 NT-proBNP 的生成增加,这与心室舒缩功能不全导致的心肌牵拉有关^[24]。此外,研究^[6]表明斑块破裂触发的炎症反应增强及炎症因子释放也可刺激 NT-proBNP 的释放。目前已有大量研究认为 NT-proBNP 水平与急性心肌梗死患者冠状动脉病变严重程度显著相关^[25-27],且 NT-proBNP 水平升高对急性心肌梗死后发生 MACE 有着很强的预测价值^[28-30]。严重的冠状动脉病变可导致梗死面积增加、受损心肌增多,从而导致心肌舒缩障碍、炎症因子刺激的 NT-proBNP 释放增多,并表现为严重的心功能不全。目前尚无研究探讨 NER 对冠状动脉病变程度和 MACE 的预测价值。本研究首次提出新指标 NER,并发现 NER 也与 STEMI 患者的冠状动脉病变程度呈线性关系,同样是 STEMI 患者院内发生 MACE 的独立危险因素。

CRP 与 NT-proBNP 均可很好地预测 MACE,二者联合则具有更强的效能。Zethelius 等^[7]发现,联合应用 NT-proBNP 和 CRP 可显著改善心血管死亡的风险分层,对发生 MACE 的高危患者进行预测。何奔等^[31]通过调整其他心血管疾病危险因素对脑钠肽与 CRP 进行多因素 logistic 回归分析,发现脑钠肽和 CRP 可很好地预测急性冠脉综合征行 PCI 治疗患者的近期死亡率和 MACE 的发生。本研究 ROC 曲线分析提示 CHR 预测 MACE 的 AUC 为 0.843,截点值为 23.904 8,敏感性为 79.26%,特异性为 76.42%;NER 预测 MACE 的 AUC 为 0.842,截点值为 67.111 1,敏感性为 69.63%,特异性为 88.42%;二者联合预测 MACE 的 AUC 为 0.875,截点值为 0.172 3,敏感性为 78.52%,特异性为 84.42%。CHR 的敏感性较高,而 NER 的特异性较高,二者联合时可最大化预测 MACE 发生率。

CHR 和 NER 两指标均具有获取简单、可操作性强和价格低的特点,有利于临床医生早期、无创地评估病情从而尽早进行风险分层管理。

综上所述,本研究探索了 CHR 和 NER 与首次发生 STEMI 患者冠状动脉病变严重程度的关系,也是首个探讨其预测急诊 PCI 术后发生院内 MACE 的研究。结果提示 CHR 和 NER 不仅与冠状动脉病变严重程度呈线性关系,且二者均对 STEMI 患者发生院内 MACE 有着预测价值,二者联合时预测价值更大。但本研究也存在一定不足之处:(1)为单中心回顾性研究,样本量较少,代表性有限,结果可能存在偶然性,仍需大样本、多中心、前瞻性的临床研究来证实;(2)未收集患者近期服用药物情况,可能会对冠状动脉病变程度产生影响。

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 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
- [2] Badimon L, Peña E, Arderiu G, et al. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 430.
- [3] Rosenson RS, Brewer HJ Jr, Barter PJ, et al. HDL and atherosclerotic cardiovascular disease: genetic insights into complex biology[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(1): 9-19.
- [4] Strang F, Schunkert H. C-reactive protein and coronary heart disease: all said—Is not it? [J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 757123.
- [5] 薛雅芝, 曾晓容, 林子祥, 等. C 反应蛋白高密度脂蛋白胆固醇比值、中性粒细胞淋巴细胞比值对冠心病的预测价值研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(25): 3194-3199.
- [6] 谢玉娟, 廖伟. 血浆 NT-proBNP 与急性冠脉综合征后主要不良心血管事件关系[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(15): 3829-3832.
- [7] Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(20): 2107-2116.
- [8] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.
- [10] 颜波, 滕圣敏, 牛家林, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值评估老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉病变程度及预后[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(4): 385-388.
- [11] 赵翎, 唐婧, 赵倩, 等. 单核细胞与淋巴细胞比值与 ACS 患者 PCI 后临床结局的关系[J]. 新疆医科大学学报, 2021, 44(6): 691-695.
- [12] 李凡, 马斌, 闫云峰, 等. 血小板/淋巴细胞比值对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者近期预后的预测价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(12): 1464-1467.
- [13] Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine[J]. Structure, 1999, 7(2): 169-177.
- [14] Thiele JR, Habersberger J, Braig D, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy[J]. Circulation, 2014, 130(1): 35-50.
- [15] Rohatgi A, Westertorp M, von Eckardstein A, et al. HDL in the 21st century: a multifunctional roadmap for future HDL research[J]. Circulation, 2021, 143(23): 2293-2309.
- [16] 朱泽阳, 黄维, 王旭颖, 等. C 反应蛋白与高密度脂蛋白胆固醇比值预测缺血性脑卒中患者颈动脉斑块易损性的诊断价值研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(8): 707-710.
- [17] Singh SK, Thirumalai A, Pathak A, et al. Functional transformation of C-reactive protein by hydrogen peroxide[J]. J Biol Chem, 2017, 292(8): 3129-3136.
- [18] Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor[J]. Blood, 1993, 82(2): 513-520.
- [19] de la Torre R, Pena E, Vilahur G, et al. Monomerization of C-reactive protein requires glycoprotein IIb/IIIa activation: pentraxins and platelet deposition[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(11): 2048-2058.
- [20] Molins B, Peña E, Vilahur G, et al. C-reactive protein isoforms differ in their effects on thrombus growth[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(12): 2239-2246.
- [21] Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, et al. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study)[J]. Am J Cardiol, 2014, 114(10): 1497-1503.
- [22] 伍佳茹. NLR 与急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后住院期间 MACE 的相关性研究[D]. 湖南: 南华大学, 2018: 9.
- [23] 史苏娜, 侯维娜, 李振莲, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后炎症因子的变化对院内主要不良心血管事件的预测价值[J]. 心脏杂志, 2022, 34(4): 422-427.
- [24] Daniels LB, Clopton P, Defilippi CR, et al. Serial measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T for cardiovascular disease risk assessment in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. Am Heart J, 2015, 170(6): 1170-1183.
- [25] 穆利英, 熊德伟, 郭彩霞, 等. 急性冠脉综合征患者 B 型钠尿肽与冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(4): 135-138.
- [26] 全慧杰. 血清 B 型钠尿肽的变化与急性心肌梗死患者冠脉病变程度的相关性[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(1): 113-114.
- [27] 张莉. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、BNP、GRACE 评分与 STEMI 患者冠脉病变程度及短期预后的相关性研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2018: 22.
- [28] Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction[J]. Circulation, 1998, 97(19): 1921-1929.
- [29] Qin Z, Du Y, Zhou Q, et al. NT-proBNP and major adverse cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who received primary percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study[J]. Cardiol Res Pract, 2021, 2021: 9943668.
- [30] 李娟. NT-proBNP 对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者病情及预后评估的价值[D]. 江苏: 苏州大学, 2014: 17.
- [31] 何奔, 丁嵩, 卜军, 等. 脑利钠肽和 C-反应蛋白在急性冠状动脉综合征介入治疗患者的预后价值[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(4): 349-352.

收稿日期: 2022-09-21