

· 临床论著 ·

血小板凝溶胶蛋白及血瘀证计分与急性冠脉综合征患者临床预后的相关性研究

梁 芳^{1,2} 刘 玥^{1,2} 田晋帆³ 田 锐³ 梁家祺^{1,2} 吕树铮³ 史大卓^{1,2}

摘要 **目的** 分析血小板凝溶胶蛋白(gelsolin)水平及血瘀证计分与急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者临床预后的相关性。**方法** 连续入选 175 例 ACS 患者,术前收集血清标本,检测血小板 gelsolin 浓度;计算血瘀证计分;随访期 6 个月,记录主要心血管不良事件(major cardiovascular events, MACE)的发生情况。分析血小板 gelsolin 水平、血瘀证计分与 ACS 患者临床预后的相关性,并预测 ACS 不同亚组患者 6 个月内发生 MACE 的最佳界值。**结果** (1)多因素 Logistic 回归分析提示血小板 gelsolin 水平、血瘀证计分是 ACS 患者 6 个月内发生 MACE 的危险因素。(2)当血小板 gelsolin 水平为 282.75、253.20、324.30 $\mu\text{g/mL}$ 时,分别为预测 ACS、不稳定性心绞痛(UA)及急性心肌梗死(AMI)患者 6 个月内发生 MACE 的最佳界值。(3)当血瘀证计分为 30、26 及 35 分时,分别为预测 ACS、UA 及 AMI 患者 6 个月内发生 MACE 的最佳界值。(4)血小板 gelsolin 联合血瘀证计分预测 ACS 预后的 ROC 曲线下面积为 0.901(95%CI:0.815–0.987, $P < 0.01$),说明血小板 gelsolin 水平联合血瘀证计分对 ACS 患者 6 个月内发生 MACE 具有较高的预测价值。**结论** 血小板 gelsolin 水平与血瘀证计分可作为 ACS 患者短期临床预后的预测指标;血小板 gelsolin 水平联合血瘀证计分判断 ACS 预后,具有更高的可靠性。

关键词 凝溶胶蛋白;急性冠脉综合征;血瘀证;预后价值

Correlations between Platelet Gelsolin Level and Blood Stasis Syndrome Score with the Clinical Prognosis of Acute Coronary Syndrome LIANG Fang^{1,2}, LIU Yue^{1,2}, TIAN Jin-fan³, TIAN Rui³, LIANG Jia-qi^{1,2}, LV Shu-zheng³, and SHI Da-zhuo^{1,2} 1 Department of Cardiology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (10091); 2 Cardiovascular Disease Center, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 3 Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing (100029)

ABSTRACT **Objective** To explore the correlations of platelet gelsolin level and blood stasis syndrome score with the prognosis for acute coronary syndrome(ACS) patients, so as to provide reference for clinical prognosis of ACS in combination of TCM and Western medicine. **Methods** A total of 175 ACS patients were successively enrolled, the serum specimens were collected preoperatively, the platelet gelsolin concentrations were detected, and the blood stasis syndrome scores in patients were evaluated. The patients were followed up for 6 months, and the occurrence of major cardiovascular events (MACE) was recorded. To investigate the correlation between platelet gelsolin level, blood stasis syndrome score and clinical prognosis of patients with different subgroups of ACS. **Results** (1) Multivariate Logistic regression analysis revealed that the platelet gelsolin level and blood stasis syndrome score were the risk factors of the occurrence of MACE within 6 months in ACS patients. (2) When the platelet gelsolin level of 282.75, 253.20 and 324.30 $\mu\text{g/mL}$ were selected as the optimal threshold. (3) When the blood stasis syndrome score of 30, 26 and 35 were selected as the optimal threshold. (4) The

基金项目:北京科技新星人才计划资助项目(No. Z171100001117027)

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院心血管病研究所(北京 100091); 2. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091); 3. 首都医科大学附属北京安贞医院(北京 100029)

通讯作者:刘 玥, Tel: 010-62835342, E-mail: liuyue@188.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20190107. 033

AUC of the platelet gelsolin level combined with blood stasis syndrome score in predicting the ACS prognosis was 0.901 (95% CI: 0.854–0.949, $P < 0.01$), suggesting that the combination of the two indexes displayed a higher predicting value for ACS prognosis. **Conclusions** It is speculated that, the platelet gelsolin level and blood stasis syndrome score are positively correlated with the prognosis for ACS. In addition, the combination of platelet gelsolin level with TCM blood stasis syndrome score shows a higher predicting value for ACS prognosis.

KEYWORDS gelsolin; acute coronary syndrome; blood stasis syndrome score; clinical prognosis

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 因其发病急、进展快、预后差等临床特点,成为引起心血管疾病死亡的主要原因之一^[1]。近几十年来介入治疗的发展,使 ACS 患者的入院死亡率明显降低。然而,ACS 患者仍具有很高的主要心血管不良事件 (major cardiovascular events, MACE) 发生率。如何早期评价 ACS 患者的预后、减少 MACE 的发生成为心血管领域研究的热点之一。

凝溶胶蛋白 (gelsolin) 是一种多功能的肌动蛋白结合蛋白,可切割、封端肌动蛋白 (actin)^[2]。有研究表明,血浆 gelsolin 含量不仅与急危重症疾病明显相关,与该类病的预后亦具有相关性^[3,4]。血小板 gelsolin 水平及血瘀证计分是否与 ACS 患者的临床预后具有相关性尚未见相关报道。本研究通过分析 ACS 患者的血小板 gelsolin 水平及血瘀证计分水平,探讨两者在 ACS 患者短期临床预后评估中的应用价值。

资料与方法

1 诊断标准 不稳定性心绞痛 (unstable angina, UA) 诊断标准参照 2007 年的《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南》^[5] 标准。急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 诊断标准参照 2015 年的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南》^[6]。冠心病血瘀证的诊断标准参照 2016 年中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的《冠心病血瘀证诊断标准》^[7]。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合 ACS (不稳定性心绞痛或急性心肌梗死) 西医诊断标准;冠心病中医血瘀证计分 ≥ 19 分者^[7];年龄 25~80 岁;配合中医四诊信息调查采集者;签署知情同意书。排除标准:NYHA 心功能 IV 级;先天性心脏病、严重瓣膜性心脏病、心肌病、合并恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫性疾病、急性或慢性肝、肾疾病;妊娠期或哺乳期女性;参加其他临床研究。

3 一般资料 病例来源于 2016 年 1 月—2017 年 6 月间中国中医科学院西苑医院 (51 例)、首都医科大学

附属北京安贞医院 (124 例) 的急诊或心内科住院的 175 例 ACS 患者,其中不稳定性心绞痛组 85 例 (男性 65 例,女性 20 例)、急性心肌梗死组 90 例 (男性 73 例,女性 17 例)。不稳定性心绞痛组年龄 37~78 岁,平均 (60.35 ± 9.26) 岁;急性心肌梗死组年龄 27~78 岁,平均 (58.38 ± 10.73) 岁。本研究通过首都医科大学附属北京安贞医院医学伦理委员会的批准 (No. 2012001)。

4 观察指标及方法

4.1 检测血小板 gelsolin 水平 两组均于行冠状动脉造影前,入院 24 h 内空腹通过肘静脉抽取静脉血并测定血小板 gelsolin 水平。采用酶联免疫吸附法 (ELISA 法) 检测血小板 gelsolin 浓度。人凝溶胶蛋白 ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司 (批号: LSF34666),具体实验步骤按说明书进行。

4.2 血瘀证计分 入院后 6 h 内对患者进行血瘀证计分;计分标准参照 2016 年中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的《冠心病血瘀证诊断标准》^[7]。

4.3 随访信息采集 出院后 6 个月门诊随访或电话随访,记录是否发生 MACE,包括心源性死亡、新发生心肌梗死或再梗死、再次血运重建、再发心绞痛再住院等。

5 统计学方法 所有数据采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析。多因素 Logistic 回归分析,以 ACS 患者的血小板 gelsolin 水平、血瘀证计分为自变量, MACE 为因变量,分析两者与预后的关系;通过 ROC 曲线计算血小板 gelsolin 水平、血瘀证计分预测 ACS 患者 6 个月内发生 MACE 的最佳界值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 研究过程无脱落患者。UA 组 9 例患者发生 MACE,9 例 MACE 患者中 6 例为再发心绞痛;3 例再次 PCI 术治疗。AMI 组 12 例患者发生 MACE,其中 2 例心源性死亡;4 例再发心绞痛;2 例因心绞痛再次入院治疗;4 例再次血运重建。

2 血小板 gelsolin 水平与 ACS 患者 6 个月临床

预后的相关性分析(表1) 利用多因素 *Logistic* 回归分析两者相关性,结果显示:血小板 gelsolin 水平为 ACS 患者 6 个月内发生 MACE 的独立危险因素。

3 血瘀证计分为 ACS 患者 6 个月临床预后的相关性分析(表2) 利用多因素 *Logistic* 回归分析两者相关性,结果显示:血瘀证计分为 ACS 患者 6 个月内发生 MACE 的独立危险因素。

因在多因素回归分析中,纳入回归模型的多种因素之间会产生交互影响,故当回归模型分别纳入血小板 gelsolin 水平与传统危险因素、血瘀证计分为传统危险因素时,表 1 和表 2 两个回归模型中的传统危险因素 OR 值有所不同。

4 血小板 gelsolin 水平对 ACS 不同亚组患者预后的预测价值分析(图 1~3) 利用 ROC 曲线分析血小板 gelsolin 水平预测 ACS 患者预后的价值,发现曲线下面积为 0.891(95%CI:0.8-0.982, $P<0.01$),选血小板 gelsolin 水平为 282.75 $\mu\text{g/mL}$ 为最佳界值时,对预测 ACS 患者 6 个月内发生 MACE 的敏感度为 81.2%,特异度为 90.1%。采用同样的方法分别分析血小板 gelsolin 水平预测 UA、AMI 组患者预后的价值,得到血小板 gelsolin 水平 =253.20、324.30 $\mu\text{g/mL}$ 时,为预测 UA、AMI 患者 6 个月内发生 MACE 的最佳界值。

5 血瘀证计分为 ACS 不同亚组患者预后的预测价值分析(图 4~6) 利用 ROC 曲线分析血瘀证计分为预测 ACS 患者预后的价值,发现曲线下面积为 0.808(95%CI:0.702-0.915, $P<0.01$),选血瘀证计分为 30 分为最佳界值时,对预测 ACS 患者 6 个月

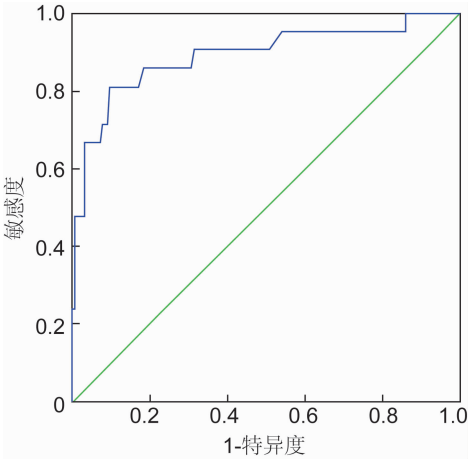


图1 血小板 gelsolin 水平预测 ACS 患者预后的 ROC 曲线

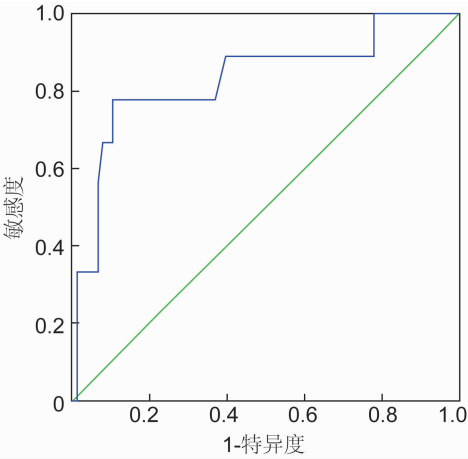


图2 血小板 gelsolin 水平预测 UA 患者预后的 ROC 曲线

表 1 血小板 gelsolin 水平与 ACS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析							
项目	B	S E	Wald	df	Sig.	OR	95% EXP(B)
血小板 gelsolin 水平	0.021	0.004	35.297	1	0.000	1.021	1.014-1.028
血运重建治疗	1.024	0.722	2.009	1	0.156	2.784	0.676-11.471
年龄	0.034	0.025	1.840	1	0.175	1.034	0.985-1.086
糖尿病史	0.029	0.469	0.387	1	0.534	1.339	0.534-3.357
吸烟史	-0.159	0.484	0.108	1	0.743	0.853	0.330-2.203
高血压病史	-0.191	0.528	5.079	1	0.024	0.304	0.108-0.856
常量	-7.826	2.323	11.348	1	0.001	0.000	—

表 2 血瘀证计分为 ACS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析							
项目	B	S E	Wald	df	Sig.	OR	95% EXP(B)
血瘀证计分	0.334	0.055	37.090	1	0.000	1.396	1.254-1.554
血运重建治疗	0.990	0.746	1.760	1	0.185	2.690	0.623-11.606
年龄	-0.009	0.023	0.158	1	0.691	0.991	0.947-1.036
高血压病史	-0.697	0.496	1.973	1	0.160	0.498	0.188-1.317
糖尿病史	0.174	0.466	0.139	1	0.709	1.190	0.477-2.965
吸烟史	-0.061	0.482	0.016	1	0.899	0.941	0.366-2.418
常量	-9.824	2.381	17.027	1	0.000	0.000	—

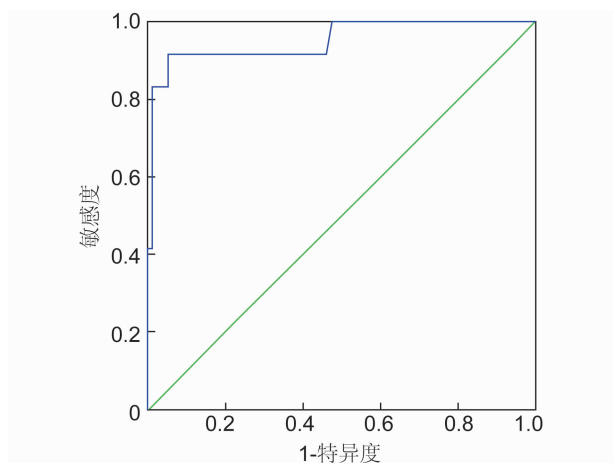


图3 血小板 gelsolin 水平预测 AMI 患者预后的 ROC 曲线

内发生 MACE 的敏感度为 61.9%, 特异度为 88.7%。采用同样的方法分别分析血瘀证计分预测 UA、AMI 组患者预后的价值, 得到血瘀证计分为 26、35 分时, 为预测 UA、AMI 患者 6 个月内发生 MACE 的最佳界值。

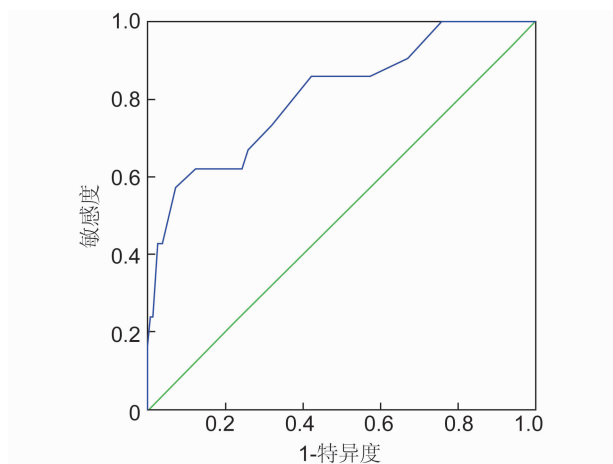


图4 血瘀证计分预测 ACS 患者预后的 ROC 曲线

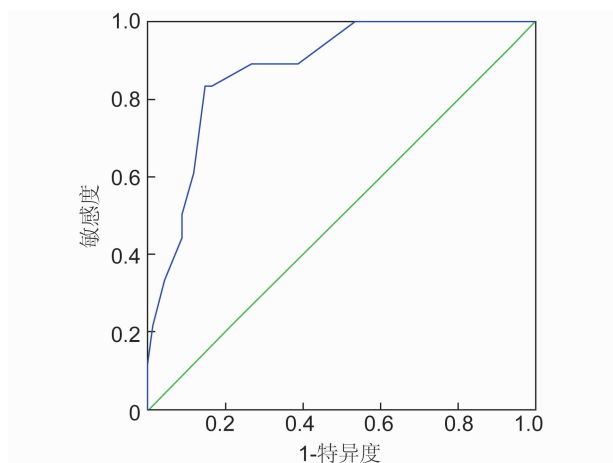


图5 血瘀证计分预测 UA 患者预后的 ROC 曲线

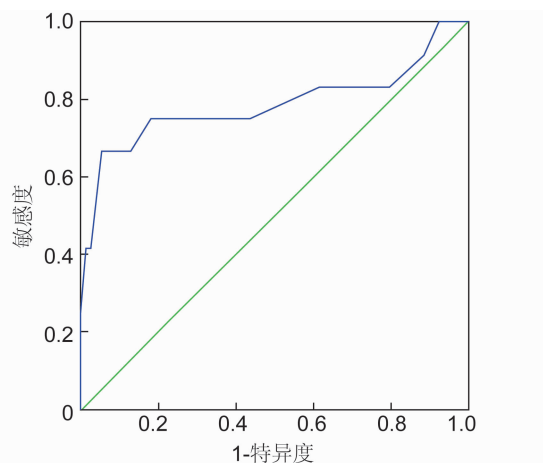


图6 血瘀证计分预测 AMI 患者预后的 ROC 曲线

6 血小板 gelsolin 水平联合血瘀证计分对 ACS 患者预后的预测价值分析(图 7) 血小板 gelsolin 水平联合血瘀证计分曲线下面积为 0.901 (95% CI: 0.815 - 0.987, $P < 0.01$)。提示与血小板 gelsolin 水平、血瘀证计分单一指标相比, 血小板 gelsolin 水平联合血瘀证计分对 ACS 患者的 6 个月预后价值较高。

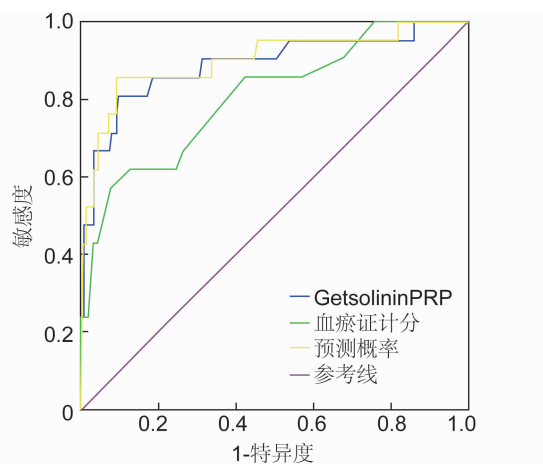


图7 血小板 gelsolin 水平联合血瘀证计分预测 ACS 患者预后的 ROC 曲线

讨 论

急性心肌损伤的病理基础主要涉及细胞骨架蛋白的功能及结构破坏。有研究表明血浆 gelsolin 在急性心肌梗死患者中的表达明显降低, 并与预后具有相关性^[8-10]。课题组前期研究显示, 在冠心病血瘀证患者中血浆 gelsolin 含量明显降低, 而血小板 gelsolin 含量明显升高, 推测血小板 gelsolin 含量升高是由于血浆 gelsolin 消耗而引起血小板骨架蛋白反应性重组^[11,12]。

本研究采用多因素 *Logistic* 回归分析发现血小板 gelsolin 水平是 ACS 患者 6 个月内发生 MACE 的独立预测因子,并计算出血小板 gelsolin 预测 ACS 及其不同亚组患者 6 个月内发生 MACE 的最佳界值。提示临床上检测其水平或许可能为 ACS 患者的早期诊断和治疗提供指导,也为疾病预后提供新的评价指标。近年来研究发现不同中医证候要素在疾病的预后中可能也扮演了重要角色^[13-15]。郝瑞席等^[16]研究纳入 805 例 ACS 介入治疗术后患者,分析各因素对介入术后 ACS 患者 1 年内发生终点事件的影响。结果提示血瘀证等是介入术后 ACS 患者预后的危险因素。本研究采用多因素 *Logistic* 回归分析发现血瘀证计分是 ACS 患者 6 个月内发生 MACE 的独立预测因子,并计算出血瘀证计分预测 ACS 及其不同亚组患者 6 个月内 MACE 发生的最佳界值,提示血瘀证计分或许可作为临床上评价 ACS 患者预后的指标。目前国际对 ACS 高危人群的早期识别诊断,主要使用危险分层评价方法,如 GRACE 评分、PURSUIT 危险评分等,积极寻求中西医结合方法预判 ACS 患者的临床预后成为中西医结合心血管病临床研究的重要问题之一。本研究联合血小板 gelsolin 水平及血瘀证计分分析 ACS 患者 6 个月内 MACE 的发生情况,结果发现血小板 gelsolin 水平联合血瘀证计分对 ACS 的预后具有更高的预测价值。

综上,血小板 gelsolin 或许可为 ACS 的危险分层提供一个有价值的病情预警及预后血清生物标记物,血瘀证计分联合血小板 gelsolin 或许能为中西医结合方法预判 ACS 患者的临床预后及指导其中西医结合诊疗方案的制定提供新的参考。本研究的局限性为样本量较小,随访时间较短,未来可进一步扩大样本量,延长随访时间,观察血小板 gelsolin 水平及血瘀证计分与 ACS 患者的远期预后的相关性,为中西医结合预判 ACS 患者临床预后提供高水平的循证医学依据。

利益冲突:所有作者均声明,未从对研究结果感兴趣的任何组织获得经济或其他方面的支持,也没有任何其他关系或活动可能对研究结果产生影响。

参 考 文 献

- [1] 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告 2017 [M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2018: 1-3.
- [2] 刘玥, 蒋跃绒, 殷惠军, 等. 凝溶胶蛋白与心血管疾病 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2011, 11(1): 50-53.
- [3] Huang F, Yao M, Li F, et al. Reduction of plasma

gelsolin levels correlates with development of multiple organ dysfunction syndrome and fatal outcome in burn patients [J]. PLoS One, 2011, 6 (11): e25748.

- [4] Jin Y, Li BY, Qiu LL, et al. Decreased plasma gelsolin is associated with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury [J]. J Crit Care, 2012, 27(5): 527. e1-527. e6.
- [5] 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. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [6] 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 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.
- [7] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 冠心病血瘀证诊断标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1162.
- [8] Liu Y, Yin HJ, Jiang YR, et al. Correlation between platelet gelsolin levels and different types of coronary heart disease [J]. Chinese Science Bulletin, 2012, 57(6): 631-638.
- [9] 陈云宪, 唐良秋, 陈兆基, 等. 血浆凝溶胶蛋白在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的水平及意义 [J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(5): 375-379.
- [10] 梁家荣, 唐良秋, 陈云宪, 等. 血浆凝溶胶蛋白在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的表达及意义 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(9): 506-510.
- [11] 李雪峰, 蒋跃绒, 吴彩凤, 等. 冠心病血小板功能蛋白与证候相关性研究 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2009, 9(6): 326-331.
- [12] Liu Y, Yin HJ, Chen KJ. Research on the correlation between platelet gelsolin and blood-stasis syndrome of coronary heart disease [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(8): 587-592.
- [13] 徐峥, 张并璇, 宋庆桥, 等. 真实世界下不同中医证候要素慢性心力衰竭患者远期预后的比较分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(9): 635-640.
- [14] 徐良, 张伟骏, 陶水良, 等. 基于中医证候要素的重症急性脑血管病的预后相关性研究 [J]. 中国中医急症, 2014, 23(10): 1860-1862.
- [15] 谷丰. 急性冠脉综合征患者介入治疗后中医证候要素与预后的相关性研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [16] 郝瑞席, 陈可冀, 史大卓, 等. 介入术后冠心病中医证候诊断标准的评价 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(8): 1036-1041.

(收稿: 2018-10-10 在线: 2019-02-06)

责任编辑: 白霞