

急性冠脉综合征患者血浆 sLRP-1、血清 RANTES 与 GRACE 评分的相关性分析

田雅楠¹, 胡娜², 宋海玖³, 秦巍¹, 丁振江¹

1. 承德医学院附属医院心脏内科, 河北 承德 067000;

2. 承德医学院附属医院南区心脏内科, 河北 承德 067000; 3. 承德市中医院内一科, 河北 承德 067000

摘要: **目的** 探讨急性冠脉综合征(ACS)患者血浆可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(sLRP-1)、血清调节活化正常 T 细胞表达和分泌因子(RANTES)与全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)评分的关系,进一步分析其对 30 d 内发生主要不良心血管事件(MACE)的预测价值。**方法** 选取 2018 年 6 月至 11 月收治的 ACS 患者 120 例,ELISA 法测血浆 sLRP-1 和血清 RANTES 水平,记录 GRACE 评分及危险分层(>140 分为 GRACE 高危组,109~140 分为中危组,<109 分为低危组)。sLRP-1($\mu\text{g/ml}$)水平呈偏态分布,取 lg 转换后呈正态分布,以 lg sLRP-1($\mu\text{g/ml}$) 进行统计分析。根据 lg sLRP-1、RANTES 中位数值分别分为高 lg sLRP-1 组(>0.54 $\mu\text{g/ml}$)和低 lg sLRP-1 组($\leq 0.54 \mu\text{g/ml}$)、高 RANTES 组(>125.47 pg/ml)和低 RANTES 组($\leq 125.47 \text{pg/ml}$)。分析 sLRP-1、RANTES 水平与 GRACE 评分的关系及对预后的评估。**结果** GRACE 评分高危组 lg sLRP-1、RANTES 水平分别高于中危组和低危组(P 均 < 0.05)。高 lg sLRP-1 组、高 RANTES 组 GRACE 评分分别高于低 lg sLRP-1 组、低 RANTES 组(P 均 < 0.01)。ACS 患者血浆 lg sLRP-1、血清 RANTES 水平与 GRACE 评分呈正相关($r = 0.460, P < 0.05; r = 0.626, P < 0.05$)。对于 ACS 30 d 发生 MACE 的患者,lg sLRP-1、RANTES、GRACE 评分以及三者联合预测的 ROC 曲线下面积分别为 0.875、0.787、0.820 和 0.924,以三者联合为高($P < 0.05$)。**结论** sLRP-1、RANTES 水平与 ACS 相关,sLRP-1、RANTES 联合 GRACE 评分能更好地反映 ACS 患者的危险分层。

关键词: 可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1; 调节活化正常 T 细胞表达和分泌因子; 全球急性冠状动脉事件注册评分; 急性冠脉综合征; 预后

中图分类号: R 541.4 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)07-0904-04

Correlation of plasma sLRP-1, serum RANTES and GRACE score in patients with acute coronary syndrome

TIAN Ya-nan*, HU Na, SONG Hai-jiu, QIN Wei, DING Zhen-jiang

* Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China

Corresponding author: DING Zhen-jiang, E-mail: dingzhenjiang@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between plasma soluble low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (sLRP-1), serum regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES) and Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score in the patients with acute coronary syndrome (ACS) and further analyze their impacts on 30 d major adverse cardiac event (MACE). **Methods** A total of 120 ACS patients were selected, in whom plasma sLRP-1 and serum RANTES levels were detected by ELISA. Based on the risk assessment and stratification of GRACE scores, the patients were divided into high-risk group (GRACE score > 140), medium-risk group (109 - 140) and low-risk group (< 109). The statistical analysis was carried out with lg sLRP-1 ($\mu\text{g/ml}$) in a normal distribution after lg conversion. According to the median value of lg sLRP-1 and RANTES, the patients were divided into high lg sLRP-1 group (> 0.54 $\mu\text{g/ml}$), low lg sLRP-1 group ($\leq 0.54 \mu\text{g/ml}$), and high RANTES group (> 125.47 pg/ml), low RANTES group ($\leq 125.47 \text{pg/ml}$), respectively. The associations of sLRP-1 and RANTES levels with GRACE scores and prognosis were analyzed and evaluated. **Results** The levels of lg sLRP-1 and RANTES were significantly elevated in high-risk group compared with those in medium-risk group and low-risk group (all $P < 0.05$). GRACE scores in high lg sLRP-1 group and

high RANTES group were statistically higher than those in low lg sLRP-1 ($P < 0.01$). GRACE score was positively correlated with lg sLRP-1 and RANTES levels, respectively ($r = 0.400, r < 0.05$; $r = 0.626, P < 0.05$). In terms of lg sLRP-1, RANTES, GRACE score and the combination of the three predicting 30 d MACE, the area under the ROC curve (AUC) were 0.875, 0.787, 0.820 and 0.924, respectively, and AUC of the combination of three was the highest ($P < 0.05$). **Conclusions** The sLRP-1 and RANTES are associated with the progress of ACS. Detection of sLRP-1 and RANTES combined with GRACE scores can better reflect the risk stratification of ACS patients.

Key words: Soluble low-density lipoprotein receptor-related protein-1; Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted; Global Registry of Acute Coronary Events score; Acute coronary syndrome; Prognosis

Fund program: Hebei Provincial Government Funded Training Project for Professional Leaders (361008); Chengde Science and Technology and Development Plan Project (201801A055)

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 病情进展迅速且死亡率高,如果能及早对其预后做出评估,有助于临床医生选择及时有效的治疗措施,提高患者的生存率。临床上常用全球急性冠状动脉事件注册 (Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE) 评分对 ACS 患者进行危险分层及预后评估^[1]。然而,ACS 是在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的基础上,涉及炎症反应、氧化应激、神经体液因素等复杂的病理生理过程,GRACE 评分倾向临床因素^[2],缺乏病理生理学指标。国外多项研究表明,低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1) 在 AS 形成和发展中发挥重要作用^[3-6]。近期研究发现,LRP-1 的可溶形式 (soluble LRP-1, sLRP-1) 与冠心病临床事件的发生密切相关^[7]。调节活化正常 T 细胞表达和分泌趋化因子 (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES) 是 ACS 患者近期死亡的独立危险因素^[8]。本研究旨在探讨血浆 sLRP-1、血清 RANTES 与 GRACE 评分的关系,以及其对 ACS 患者进行近期预后评估的价值。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2018 年 6 月至 11 月在承德医学院附属医院心内科住院的 ACS 患者 120 例,包括急性心肌梗死 (AMI) 56 例、不稳定型心绞痛 (UAP) 64 例,男性 82 例,女性 38 例,年龄 (61.5 ± 11.5) 岁。入选标准:ACS 断标准按美国心脏病学会/美国心脏病协会 (ACC/AHA) 制定的诊断标准 (2014 年)。排除标准:入院前 2 个月内服用过抗生素及炎症抑制药;合并急性感染、发热、风湿免疫病、甲状腺疾病、恶性肿瘤、严重肝、肾及其他器官功能不全、脑血管及周围血管疾病、阿尔茨海默病、严重心脏瓣膜病、慢性心力衰竭、心肌炎;合并有外伤手术;合并休克、弥漫性血管内凝血等危重状态。研究经医院伦理委员会同意,患

者签署知情同意书。

1.2 临床资料 记录患者基线特征,检测生化指标。入选患者常规给予负荷量阿司匹林肠溶片及氯吡格雷、阿托伐他汀、低分子肝素,如无禁忌给予 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素受体阻滞剂 (ARB)。依据冠脉病变程度进行血运重建治疗或非血运重建治疗,所有冠脉造影经桡动脉路径,血运重建采用药物洗脱支架植入术。

1.3 sLRP-1、RANTES 测定方法 采集所有入选患者入院次日清晨空腹外周静脉血 4 ml,应用 ELISA 法检测血浆 sLRP-1 和血清 RANTES 水平。sLRP-1、RANTES 的 ELISA 试剂盒购自上海蓝基生物。sLRP-1 ($\mu\text{g/ml}$) 水平呈偏态分布,取 lg 转换后呈正态分布,以 lg sLRP-1 ($\mu\text{g/ml}$) 进行统计分析。lg sLRP-1 的中位数是 0.54 $\mu\text{g/ml}$,RANTES 的中位数是 125.47 pg/ml。根据 lg sLRP-1、RANTES 中位水平分别分为高 lg sLRP-1 组 ($> 0.54 \mu\text{g/ml}$) 和低 lg sLRP-1 组 ($\leq 0.54 \mu\text{g/ml}$)、高 RANTES 组 ($> 125.47 \text{ pg/ml}$) 和低 RANTES 组 ($\leq 125.47 \text{ pg/ml}$)。

1.4 风险评分方法 依据 GRACE 评分得出数值,分为高危组 (> 140 分)、中危组 (109 ~ 140 分) 和 low 危组 (< 109 分)。

1.5 住院观察及随访 住院观察及门诊或电话随访 ACS 患者发病 30 d 内主要不良心脏事件 (MACE),包括心肌梗死、再次靶血管血运重建、心源性死亡、急性左心衰、恶性心律失常 (高度房室传导阻滞、室性心动过速、心室颤动) 和心源性休克。

1.6 统计学方法 统计数据采用 SPSS 21.0 软件分析。所有计量资料进行正态检验,对于偏态分布资料用对数转换成正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验和 t' 检验,多组间比较用方差分析及两两比较的 LSD- t 检验;相关性分析应用线性相关 Pearson 法。使用受试者工作曲线 (ROC) 分析 sLRP-1、RANTES 水平及 GRACE 评分对 ACS 患者发病 30 d

内发生 MACE 预测效能的 ROC 曲线下面积 (AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GRACE 评分各组 sLRP-1、RANTES 水平 高危组 lg sLRP-1、RANTES 水平高于中危组及低危组,中危组 lg sLRP-1、RANTES 水平高于低危组,差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 不同 sLRP-1、RANTES 水平组间 GRACE 评分 高 lg sLRP-1 组 GRACE 评分高于低 lg sLRP-1 组 ($P < 0.01$); 高 RANTES 组 GRACE 评分高于低 RANTES 组 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 sLRP-1、RANTES 水平与 GRACE 评分的相关性分析 lg sLRP-1 水平与 GRACE 评分呈正相关 ($r = 0.460, P < 0.05$), RANTES 水平与 GRACE 评分呈正相关 ($r = 0.626, P < 0.05$), lg sLRP-1 水平与 RANTES 水平呈正相关 ($r = 0.520, P < 0.05$)。

2.4 sLRP-1、RANTES 水平与 GRACE 评分对 ACS

表 1 GRACE 评分各组 lg sLRP-1、RANTES 水平的比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	lg sLRP-1 ($\mu\text{g/ml}$)	RNATES (pg/ml)
低危组	46	0.44 \pm 0.22	106.67 \pm 26.96
中危组	39	0.52 \pm 0.21 ^a	138.29 \pm 27.26 ^a
高危组	35	0.61 \pm 0.27 ^{ab}	149.36 \pm 31.51 ^{ab}
F 值		26.746	25.198
P 值		< 0.001	< 0.001

注:与低危组比较,^a $P < 0.05$;与中危组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 不同 sLRP-1、RANTES 组间 GRACE 评分的比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GRACE 评分	组别	例数	GRACE 评分
低 lg sLRP-1 组	73	107.98 \pm 17.26	低 RANTES 组	71	106.59 \pm 15.67
高 lg sLRP-1 组	47	117.27 \pm 16.72	高 RANTES 组	49	115.34 \pm 14.53
t' 值		2.7996	t 值		2.5984
P 值		0.0062	P 值		0.0057

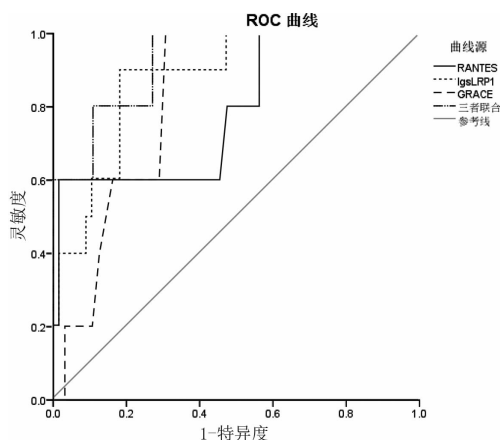


图 1 lg sLRP-1、RANTES、GRACE 评分及三者联合预测 MACE 的 ROC 曲线图

患者发病 30 d 内发生 MACE 者 10 例 (8.33%)。lg sLRP-1、RANTES、GRACE 评分和三者联合检测的 AUC 分别为 0.875、0.787、0.820、0.924, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见图 1。

3 讨论

动脉粥样硬化不稳定斑块破裂或糜烂导致冠状动脉内急性血栓形成,被认为是大多数 ACS 发病的主要病理生理基础,而炎症反应激活是导致斑块不稳定的主要因素之一。LRP-1 是低密度脂蛋白受体家族 (LDL receptor super family, LDLRs) 中功能最多的一员,主要功能是内吞其众多配体如脂蛋白 (极低密度脂蛋白、LDL)、蛋白酶/抑制剂复合物 (MMP9、MMP13、TSP2/MMP2 等)、细胞因子和生长因子 [血小板衍生生长因子 (PDGF)、转化生长因子 (TGF- β) 和调控 PDGF-BB、TGF- β 两个信号通路^[3]。多项研究表明 LRP-1 发挥着促进 AS 进展和拮抗 AS 形成的双重作用^[3-5]。LRP-1 的 β 链细胞膜近端部位可被膜型基质金属蛋白酶 (MT-MMPs) 降解,其完整的 α 链脱落入血浆,称为可溶性 LRP-1 (sLRP-1)^[9]。有研究表明 sLRP-1 参与了 AS 的形成,是一种新型 AS 的标志物^[6]。各种体外模型表明,sLRP-1 是与动脉粥样硬化疾病相关的几种细胞的生物活性介质。Gaultier 等^[10]证明 sLRP-1 抑制 TNF- α 诱导的神经系统细胞中 p38-MAPK 和 ERK/MAPK 的激活。Gorovoy 等^[11]提出,sLRP-1 诱导小鼠巨噬细胞肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、趋化因子配体 (CCL)2 和白细胞介素 (IL)-10 的表达。sLRP-1 促进炎症因子表达的作用得到了证实^[12]。此外,sLRP-1 抑制 LRP-1 对 MMP-2、MMP-9 的内吞清除^[13]。因此,sLRP-1 可能通过调节 AS 相关机制参与冠状动脉粥样硬化性心脏病的发展和随后的心血管事件。

ACS 的风险随着 sLRP-1 水平升高而增加。本研究表明,高 lg sLRP-1 组患者 GRACE 评分、RANTES 水平显著高于低 lg sLRP-1 组,GRACE 评分高危组患者 sLRP-1、RANTES 水平显著高于低危组。GRACE 风险评估体系是目前评估 ACS 患者 MACE 事件的最常用指标^[14]。从本研究观察到,lg sLRP-1 与 GRACE 评分呈正相关,lg sLRP-1 与 RANTES 呈正相关,表明 ACS 患者中存在着强烈的炎症反应,导致 sLRP-1 和 RANTES 的升高。病理生理状态下的炎症反应促使 AS 斑块 LRP-1 的 α 链脱落形成 sLRP-1, sLRP-1 可能作为炎症因子诱导巨噬细胞炎症因子 TNF- α 、MCP-1/CCL2 等炎症因子的表达,进一步加重

斑块的不稳定。

RANTE 是趋化性细胞因子 CC 亚族成员, 该因子由单核/巨噬细胞、T 细胞、平滑肌细胞、血小板和成纤维细胞等在炎症因子 IL-1 β 或 TNF- α 的刺激下产生, 对这些细胞发挥趋化作用, 同时促使其释放多种炎症因子^[15]。国外研究表明, RANTES 在 ACS 患者血清中表达明显升高, 是 ACS 患者近期死亡的独立危险因素^[8,16]。故 RANTES 与 GRACE 评分相关。ACS 患者体内的炎症反应促使 sLRP-1 表达升高, 同时 sLRP-1 促进 TNF- α 等炎症因子的表达, 从而 RANTES 的表达升高。从本研究也观察到, RANTES 与 lg sLRP-1、GRACE 评分呈正相关。

对于 ACS 患者发病 30 d 内发生 MACE 预测的 ROC 曲线分析结果显示, sLRP-1、RANTES、GRACE 评分三项指标和三者联合检测对 MACE 发生的预测都有意义。目前对于 ACS 患者的治疗, 冠状动脉介入治疗和溶栓治疗是血运重建的主要策略, 将 sLRP-1 和 RANTES 纳入到 GRACE 风险评估体系, 可对 ACS 患者心脏事件的发生早期预测、早期预防, 以达到早期血运重建、改善预后和减少病死率。

参考文献

[1] Amsterdam EA, Wenger VK, Brindis RG, 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]. *Circulation*, 2014, 130(25): e344 - e426.

[2] Alnasser SM, Huang W, Gore JM, et al. Late consequences of acute coronary syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) follow-up[J]. *Am J Med*, 2015, 128(7): 766 - 775.

[3] Costales P, Fuentes-Prior P, Castellano J, et al. K Domain CR9 of low density lipoprotein (LDL) receptor-related protein1 (LRP1) is critical for aggregated LDL-induced foam cell formation from human vascular smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(24): 14852 - 14865.

[4] Zhu L, Giunzioni I, Tavori H, et al. Loss of macrophage low-density lipoprotein receptor-related protein 1 confers resistance to the antiatherogenic effects of tumor necrosis factor- α inhibition[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36: 1483 - 1495.

[5] El Asmar Z, Terrand J, Jenty M, et al. Convergent signaling pathways controlled by LRP1 (receptor-related protein 1) cytoplasmic and ex-

[6] de Gonzalo-Calvo D, Cenarro A, Martínez-Bujidos M, et al. Circulating soluble low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (sLRP1) concentration is associated with hypercholesterolemia: a new potential biomarker for atherosclerosis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 20 - 29.

[7] de Gonzalo-Calvo D, Elosua R, Veá A, et al. Soluble low-density lipoprotein receptor-related protein 1 as a biomarker of coronary risk: predictive capacity and association with clinical events[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 287: 93 - 99.

[8] de Jager SC, Bongaerts BW, Weber M, et al. Chemokines CCL3/MIPIa, CCL5/RANTES and CCL18/PARC are independent risk predictors of short-term mortality in patients with acute coronary syndromes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45804.

[9] Rozanov DV, Hahn-Dantona E, Strickland DK, et al. The low density lipoprotein receptor-related protein LRP is regulated by membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) proteolysis in malignant cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(6): 4260 - 4268.

[10] Gaultier A, Arandjelovic S, Li X, et al. A shed form of LDL receptor-related protein-1 regulates peripheral nerve injury and neuropathic pain in rodents[J]. *J Clin Investig*, 2008, 118: 161 - 172.

[11] Gorovoy M, Gaultier A, Campana WM, et al. Inflammatory mediators promote production of shed LRP-1/CD91, which regulates cell signaling and cytokine expression by macrophages[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88(4): 769 - 778.

[12] Brifault C, Gilder AS, Laudati E, et al. Shedding of membrane associated LDL receptor-related protein-1 from microglia amplifies and sustains neuroinflammation. *J. Biol [J]. Chem*, 2017, 292: 18699 - 18712.

[13] Selvais C, D'Auria L, Tyteca D, et al. Cell cholesterol modulates metalloproteinase-dependent shedding of low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP-1) and clearance function[J]. *FASEB J*, 2011, 125(8): 1 - 12.

[14] Omer G, Gokhan A, Adem U, et al. Relation of the aortic stiffness with the GRACE risk score in patients with the non ST segment elevation myocardial infarction[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(9): 3030 - 3036.

[15] Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Lisowska A, et al. Factors Associated with RANTES Concentration in Cardiovascular Disease Patients[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 3026453.

[16] Blanchet X, Cesarek K, Brandt J, et al. Inflammatory role and prognostic value of platelet chemokines in acute coronary syndrome[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(6): 1277 - 1287.

收稿日期: 2019 - 11 - 02 修回日期: 2019 - 12 - 30 编辑: 石嘉莹