

血浆 PCSK9 水平预测急性 ST 段抬高型心肌梗死 近期 MACEs 的临床价值

仇冬霞, 赵忠平, 周文杰

(南通大学附属如皋市人民医院心血管内科, 江苏 如皋 226500)

[摘要] 目的 探讨前枯草溶菌素前蛋白转换酶 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)水平预测急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者近期主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACEs)的临床价值。方法 连续招募 STEMI 患者 90 例,所有患者入院后均接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI),抽取静脉血采用酶联免疫吸附实验法检测外周血 PCSK9 水平,同时依据 PCSK9 中位数将患者分为高 PCSK9 组($n=45$)及低 PCSK9 组($n=45$),所有患者出院后均规律随访,记录患者 MACEs,最长随访时间为 30 d,通过 ROC 曲线评价 PCSK9 预测 STEMI 患者近期 MACEs 的临床价值。结果 高 PCSK9 组年龄、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTn I)水平、MACEs 发生率高于低 PCSK9 组,无事件生存时间短于低 PCSK9 组($P<0.05$)。PCSK9 水平与 LDL-C 和 cTn I 呈正相关,与无事件生存时间呈负相关($P<0.05$)。PCSK9 预测 STEMI 患者 MACEs 的曲线下面积为 0.843, 95%CI: 0.722~0.964。高 PCSK9 水平是影响 STEMI 患者 30 d 内 MACEs 的独立危险因素($P<0.05$)。结论 高 PCSK9 水平患者 MACEs 发生率高,无事件生存时间短,且 PCSK9 与机体炎症指标及血脂紊乱程度有关,其是预测 STEMI 患者介入术后 30 d 内 MACEs 的潜在标记物,也是影响 MACEs 发生的独立危险因素。

[关键词] ST 段抬高型心肌梗死;前枯草溶菌素前蛋白转换酶 9;主要不良心血管事件 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.01.011

[中图分类号] R542.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)01-0053-05

Clinical value of plasma PCSK9 level in predicting short-term MACEs in STEMI

QIU Dong-xia, ZHAO Zhong-ping, ZHOU Wen-jie

(Department of Cardiovascular Medicine, Rugao People's Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu Province, Rugao 226500, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) level in predicting the short-term major adverse cardiovascular events (MACEs) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** A total of 90 STEMI patients were recruited consecutively. All patients received percutaneous coronary intervention (PCI) after admission. Venous blood was obtained and PCSK9 levels in peripheral blood were determined by enzyme-related immunosorbent assay (ELISA). In the meantime, patients were divided into high PCSK9 group ($n=45$) and low PCSK9 group ($n=45$) according to the median PCSK9. All patients were regularly followed up after discharge, and MACEs of patients were recorded. The maximum duration of follow-up was 30 d. **Results** Age, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and cardiac troponin I (cTn I) levels, and incidence of MACEs in high PCSK9 group were higher than in low PCSK9 group, while the event-free survival (EFS) was shorter than that in low PCSK9 group ($P<0.05$). PCSK9 level

[收稿日期]2023-02-13

[基金项目]江苏省自然科学基金青年项目(BK20190601)

[作者简介]仇冬霞(1988-),女,江苏如皋人,南通大学附属如皋市人民医院主治医师,医学硕士,从事心内科疾病诊治研究。

was positively correlated with LDL-C and negatively correlated with EFS ($P < 0.05$). The area under curve (AUC) of PCSK9 in predicting MACEs in STEMI patients was 0.843 (95% CI: 0.722–0.964). High PCSK9 level was an independent risk factor for MACEs within 30 days in STEMI patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with high levels of PCSK9 have a high incidence of MACEs and a short EFS, and PCSK9 is related to inflammatory indicators and lipid disorders, which is a potential marker for predicting MACEs within 30 days after intervention in STEMI patients, and is also an independent risk factor for the occurrence of MACEs.

[Key words] ST-segment elevation myocardial infarction; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; major adverse cardiovascular events

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是心肌梗死的常见类型,多由于冠状动脉粥样硬化斑块破裂导致血栓形成,引起心肌组织急剧且持续的心肌缺血缺氧^[1-2],临床主要治疗措施为再灌注治疗,包括经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI),但是由于 PCI 术中球囊扩张等操作导致内皮撕裂及微血栓导致冠状动脉远端血流受到影响,导致围术期心血管不良事件^[2-3],甚至 STEMI 患者介入术后近期及远期预后均受到显著影响。回顾近年研究可知,STEMI 患者外周血中前枯草溶菌素前蛋白转换酶 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 水平升高,可能通过多个途径及多个机制调节心血管系统,提高心血管不良事件的发生风险^[4],最主要的机制是通过细胞内及细胞外调控低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 代谢,增加外周血 LDL-C 水平,具体调控机制为 PCSK9 竞争性结合细胞表面的低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptors, LDLR) 并进入细胞内溶酶体室代谢分析,降低机体清除 LDL-C 的能力^[5],因此 PCSK9 可能是影响 STEMI 患者临床预后转归的因素,Werner 等^[6]研究证实,循环 PCSK9 浓度是预测冠心病患者出现主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACEs) 的新型生物标志物。虽然有学者发现,PCSK9 水平与伴发糖尿病的冠心病患者不良心血管事件有相关性,PCSK9 水平越高,临床不良结局发生风险越高^[7],但是此研究结论并非有临床普遍适用性。因此,本研究拟通过分析 STEMI 患者外周血 PCSK9 水平及 PCSK9 与介入术后 30 d 临床预后转归的相关性,阐明 PCSK9 在 STEMI 患者预后评估中的价值。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2020 年 1 月—2022 年 10 月

我院心血管内科收治的 STEMI 患者 90 例,所有患者入院后均接受 PCI,男性 56 例,女性 34 例,年龄 45~75 岁,平均 (54.81±5.37) 岁。STEMI 患者的诊断标准依据中华医学会心血管病学分会制定的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)》^[8]。纳入标准:①以 STEMI 为首要诊断;②典型胸痛持续时间 12 h;③入组后均接受 PCI;④入组前未接受降血脂等药物治疗。排除标准:①既往存在心肌梗死病史;②合并其他类型的心肌病,如先天性心脏病;③因自身原因自动出院或转院患者;④在院治疗期间出现死亡事件;⑤存在冠心病二级药物预防治疗禁忌;⑥合并严重肝脏或肾脏疾病终末期。

1.2 方法

1.2.1 PCI 所有患者入组后均接受 PCI,术前常规给予阿司匹林肠溶片 300 mg、替格瑞洛片 180 mg 及瑞舒伐他汀钙片 20 mg,常规通过右侧桡动脉或股动脉作为手术入路实施 PCI,根据术中冠状动脉造影术中血管病情情况,由冠状动脉介入团队制定冠状动脉介入策略,所有患者 PCI 术后均恢复 TIMI3 级血流,且生命体征平稳;PCI 术后受试者均接受冠心病二级药物预防,包括双联抗血小板、他汀调脂稳定斑块、硝酸酯类药物扩张冠状动脉血管、受体阻滞剂控制心室率,合并心力衰竭患者给予螺内酯联合血管紧张素转换酶抑制剂 (或血管紧张素受体拮抗剂) 或沙库巴曲缬沙坦胶囊等。

1.2.2 临床资料 通过医院电子病历系统收集受试者临床基本资料,包括性别、年龄、高血压、吸烟史、2 型糖尿病、高脂血症及冠心病家族史等病史;同时抽取患者空腹静脉血,检测 LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 及三酰甘油 (triglycerides, TG);根据患者病情需要动态检测受试者心肌损伤指标 [包括肌酸激酶同工酶 (creatine kinase-MB, CK-MB) 及心肌肌钙蛋白 I

(cardiac troponin I, cTn I)],并提取2个指标的峰值。

1.2.3 酶联免疫吸附实验检测 PCSK9 水平 入院即刻抽取患者静脉血约5 mL检测PCSK9水平,离心(2 000 r/min 15 min)血液标本抽取上层血清冻存于-80℃保存备用实验,具体检测步骤依据PCSK9试剂盒(上海碧云天生物技术公司,货号WL03068)说明书进行。依据PCSK9中位数将患者分为高PCSK9组($n=45$)及低PCSK9组($n=45$)。

1.2.4 出院后随访 所有受试者出院前均构建STEMI疾病档案,并进行规律随访,最长随访时间为30 d,其中出现主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACEs)即为随访终点,终止随访并记录无事件生存时间;其中MACEs包括全因性死亡、心因性死亡、靶血管血运重建、非计划再入院、恶性心律失常、新发心力衰竭及非致死

性再梗死。随访方式为电话随访或者门诊随访。

1.3 统计学方法 应用SPSS 25.0统计软件分析数据。计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;采用Pearson相关性分析PCSK9与STEMI患者临床指标间的相关性;通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价PCSK9诊断STEMI患者出院后30 d内MACEs的临床价值;通过Logistic回归分析对STEMI患者MACEs危险因素进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床资料比较 高PCSK9组年龄、LDL-C和cTn I水平、MACEs发生率高于低PCSK9组,无事件生存时间短于低PCSK9组,差异有统计学意义($P<0.05$);2组其余临床指标差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 2组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between two groups

($n=45$)

组别	男性 (例数,%)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	高血压 (例数,%)	高脂血症 (例数,%)	胸痛时间 ($\bar{x}\pm s$,h)	单支血管病变 (例数,%)
高PCSK9组	26(57.78)	54.92±8.14	23(51.11)	11(24.44)	8.36±2.18	31(68.89)
低PCSK9组	30(66.67)	51.03±7.29	31(68.89)	14(31.11)	9.07±2.27	27(60.00)
χ^2/t 值	0.105	2.388	2.963	0.498	1.513	0.776
P 值	0.746	0.019	0.085	0.480	0.134	0.378
组别	吸烟史 (例数,%)	2型糖尿病 (例数,%)	冠心病家族史 (例数,%)	前壁心肌梗死 (例数,%)	LDL-C ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HDL-C ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
高PCSK9组	17(37.78)	9(20.00)	5(11.11)	24(53.33)	3.22±0.93	1.21±0.25
低PCSK9组	22(48.89)	13(28.89)	7(15.56)	28(62.22)	2.80±0.88	1.16±0.26
χ^2/t 值	1.323	0.963	0.385	0.729	2.201	0.930
P 值	0.250	0.327	0.535	0.393	0.030	0.355
组别	TC ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	TG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	CK-MB ($\bar{x}\pm s$,U/L)	cTn I ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	MACEs (例数,%)	无事件生存时间 ($\bar{x}\pm s$,d)
高PCSK9组	5.21±1.33	1.55±0.61	89.42±11.89	13.82±3.52	15(33.33)	19.37±4.16
低PCSK9组	4.98±1.41	1.77±0.65	84.51±13.22	10.73±3.66	5(11.11)	22.82±5.29
χ^2/t 值	0.796	1.656	1.785	4.082	5.239	3.479
P 值	0.428	0.101	0.078	<0.001	0.025	<0.001

2.2 Pearson相关性分析 Pearson相关性分析结果显示,PCSK9水平与LDL-C($r=0.721$, $P=0.029$)及cTn I($r=0.696$, $P<0.001$)呈正相关,且与无事件生存时间呈负相关($r=-0.737$, $P=0.042$)。

2.3 PCSK9预测STEMI患者MACEs的临床价值 通过ROC曲线评价PCSK9预测MACEs的价值,结果显示,曲线下面积(area under curve, AUC)为0.843,95%CI:0.722~0.964,最佳诊断界值为42.17 μ g/L,敏感度为0.841,特异度为0.763(图1)。

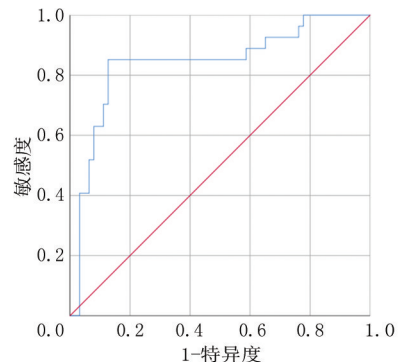


图1 PCSK9预测STEMI患者MACEs的临床价值

Figure 1 The clinical value of PCSK9 in predicting MACEs in

patients with STEMI

2.4 STEMI 患者 MACEs 的危险因素分析 以 MACEs (是 = 0, 否 = 1) 为因变量, 以 PCSK9 (PCSK9 > 中位数 = 1, PCSK9 ≤ 中位数 = 0)、年龄 (年龄 > 中位数 = 1, 年龄 ≤ 中位数 = 0) 及 cTn I

(cTn I > 中位数 = 1, cTn I ≤ 中位数 = 0) 为自变量进行二元 Logistic 回归分析, 结果显示, PCSK9、年龄及 cTn I 均是 STEMI 患者 MACEs 的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 二元 Logistic 回归分析影响 STEMI 患者 MACEs 的危险因素

Table 2 Binary Logistic regression analysis of risk factors affecting MACEs in STEMI patients

自变量	回归系数	标准差	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
PCSK9	0.256	0.031	2.072	<0.001	1.941	1.216~3.462
年龄	0.423	0.164	3.286	0.034	3.574	1.863~5.294
cTn I	0.097	0.005	1.135	0.041	1.339	1.048~2.612

3 讨 论

在普通人群、家族性高胆固醇血症患者、稳定型冠状动脉粥样硬化性心脏病患者、心房颤动患者和接受 PCI 治疗的患者中, 均观察到 PCSK9 水平与不良心血管事件呈正相关, 高水平 PCSK9 均显著增加了不良心血管事件的风险, 也可能是影响冠心病患者出现左心室肥厚等心肌重构等进程^[9-10]。外周血中 PCSK9 水平越高, 伴发糖尿病的 STEMI 患者介入术后不良心血管事件发生率越高, 其是此类患者临床预后不佳的独立危险因素^[7]。Pearson 相关性分析证实, PCSK9 与高敏 C 反应蛋白、sP-选择素、sCD40L 和血小板反应性标志物呈显著正相关关系, 说明高水平 PCSK9 能影响机体炎症反应、提升血小板活性, 增加机体内活性因子如 sP-选择素浓度, 促进机体血栓形成及疾病恶化^[8]。但是也有研究持不同观点, 基线 PCSK9 水平升高并非是影响 STEMI 患者的 1 年内不良事件包括死亡的因素, 也不具备预测 STEMI 患者临床预后不良的价值^[11]。

本研究结果显示, 与低 PCSK9 组相比, 高 PCSK9 组患者 cTn I 及 LCL-C 水平、MACEs 发生率较高, 无事件生存时间较低。进一步的 Pearson 相关性分析提示 PCSK9 水平与 LDL-C 和 cTn I 呈正相关, 与无事件生存时间呈负相关; 说明 PCSK9 与心肌损伤面积可能有一定相关性, PCSK9 水平越高, 心肌损伤面积越大, 其机制可能与 PCSK9 影响机体炎症, 促进心肌面积扩大。既往研究发现, PCSK9 与 hs-CRP 有显著相关性^[7], 而炎症贯穿了 STEMI 患者的全程, 参与心肌损伤过程, 因此 STEMI 患者强化降脂在临床具备重要治疗价值。临床研究证实, PCSK9 抑制剂(阿利西尤单抗)能够降低急性 NSTEMI 患者血脂水平(LDL-C 及 TC)、超敏 C 反应蛋白, 最重要的是能够降低临床随访期

间 MACEs 的发生率, 且治疗安全性高, 说明通过外源性抑制 PCSK9 水平能够改善 NSTEMI 的临床转归^[12]。

此外, PCSK9 在血栓形成途径的激活中发挥了作用, 动物实验证实敲除 PCSK9 后小鼠动脉血栓形成明显减少, 成功构建了动脉损伤小鼠模型, 敲除 PCSK9 后小鼠机体血小板活化程度明显受到抑制, 体外实验也证实, 加入重组 PCSK9 增强剂后人体血小板细胞活性明显增强^[13], PCSK9 不仅在调节血脂及炎症方面发挥作用, 同样影响机体血栓形成情况。因此, PCSK9 可能是预测 STEMI 患者近远期不良心血管事件的新型生物学标记物。

基于此, 通过 ROC 曲线证实 PCSK9 预测 STEMI 患者 MACEs 的 AUC 为 0.843, 95%CI: 0.72~0.96, 最佳诊断界值为 42.17 $\mu\text{g/L}$, 敏感度为 0.841, 特异度为 0.763; 说明 PCSK9 具备预测 MACEs 的临床价值, 与既往研究结论存在一致性^[14-15]。通过二元 Logistic 回归分析进一步证实, 高 PCSK9 水平是影响 STEMI 患者 30 d 内 MACEs 的独立危险因素, 说明临床上能够通过应用 PCSK9 抑制剂降低高危 STEMI 患者院外主要不良心血管事件的发生风险。但是本研究作为一项单中心、小样本研究可能存在统计学偏倚, 这是本研究的局限性所在, 因此后续笔者及团队拟开展多中心大样本临床研究, 证实上述结论的临床适用性。

综上所述, 高水平 PCSK9 患者 MACEs 发生率高, 无事件生存时间短, PCSK9 与机体炎症指标及血脂紊乱程度有关, 并且是预测 STEMI 患者介入术后 30 d 内 MACEs 的潜在标记物, 也是影响 MACEs 发生的独立危险因素。

[参考文献]

[1] Sabatasso S, Mangin P, Fracasso T, et al. Early markers for myocardial ischemia and sudden cardiac death[J]. Int J I Egal Med, 2016, 130(5): 1265-1280.

- [2] 卢昊阳,戎成振,肖慧,等.冠脉内注射用尼可地尔联合稳心颗粒对 STEMI 患者 PCI 术后 MACE 发生率及相关预后指标的影响[J].安徽医科大学学报,2022,57(8):1323-1327.
- [3] 李学明,李宇明,李波.尼可地尔分别联合氯吡格雷、替格瑞洛对 STEMI 患者 PCI 术后冠状动脉血流的影响[J].数理医学杂志,2022,35(5):735-737.
- [4] Ding Z, Pothineni NVK, Goel A, et al. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1 [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(5): 908-915.
- [5] 王斐斐,蓝县武,张爱东,等.PCSK9 抑制剂对心肌梗死小鼠心肌血管新生的影响及机制研究[J].中国心血管病研究,2022,20(6):571-576.
- [6] Werner C, Hofmann MM, Winkler K, et al. Risk prediction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in patients with stable coronary disease on statin treatment [J]. *Vascul Pharmacol*, 2014, 62(2): 94-102.
- [7] Peng J, Liu MM, Jin JL, et al. Association of circulating PCSK9 concentration with cardiovascular metabolic markers and outcomes in stable coronary artery disease patients with or without diabetes: a prospective, observational cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 167.
- [8] 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,2019,47(10):766-783.
- [9] Song L, Zhao X, Chen R, et al. Association of PCSK9 with inflammation and platelet activation markers and recurrent cardiovascular risks in STEMI patients undergoing primary PCI with or without diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 80.
- [10] 明志红,陈勇华.冠心病合并高血压患者血清游离脂肪酸、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平与患者左心室肥厚的相关性[J].心脑血管病防治,2022,22(1):93-96.
- [11] Gencer B, Montecucco F, Nanchen D, et al. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(6): 546-553.
- [12] 张倩倩,王同,王丰云,等.阿利西尤单抗早期应用对急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后心血管结局的影响[J].中国急救医学,2022,42(9):742-746.
- [13] Camera M, Rossetti L, Barbieri SS, et al. PCSK9 as a positive modulator of platelet Activation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(8): 952-954.
- [14] 马蕾蕾,王贵峰,卢家忠.血浆 PCSK9 联合 VWF 水平预测急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 MACE 发生的价值[J].山东医药,2022,62(16):23-28.
- [15] 马利军,刘亚东,王丽萍.急性心肌梗死患者血清 LDL-C 及血浆 PCSK9 浓度对临床不良心脑血管事件的预测价值[J].岭南心血管病杂志,2021,27(3):248-253.

(本文编辑:赵丽洁)