

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 03. 004

心血管疾病专题

血清 Syndecan-4、TIMP-1 与 STEMI 患者冠状动脉病变血管支数、超声心动图参数的关系

杨晓妍 唐玉洁 梁颖 唐念中 张敏

作者单位: 200433 上海 海军军医大学第一附属医院健康管理中心检验科(杨晓妍、唐玉洁) 心内科(梁颖、唐念中) 超声科(张敏)
通信作者: 张敏 E-mail: 1499540845@qq.com

【摘要】 目的 分析多配体蛋白聚糖 4 (Syndecan-4)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 与 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者冠状动脉病变血管支数、超声心动图参数的关系。方法 选取 2021 年 1—12 月海军军医大学第一附属医院心内科诊治的 STEMI 患者 67 例作为 STEMI 组,将同期确诊为慢性心绞痛的 72 例患者作为慢性心绞痛组,另选取同期冠状动脉造影结果正常的 50 例患者作为对照组。依据冠状动脉造影检查 Gensini 积分结果将 STEMI 患者再分为 A 亚组 25 例(0~20 分,1 支血管病变)、B 亚组 23 例(21~40 分,2 支血管病变)和 C 亚组 19 例(40 分以上,3 支及以上血管病变)。比较各组血清 Syndecan-4 和 TIMP-1 水平,超声心动图参数[左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、舒张早期二尖瓣血流速度/舒张晚期二尖瓣血流速度(E/A)、心肌缺血指标[心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)]、心力衰竭指标[N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)]。Pearson 法分析 STEMI 患者血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平与 Gensini 积分和超声心动图参数之间的关系,受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 Syndecan-4、TIMP-1 预测 STEMI 的价值。结果 血清 Syndecan-4、TIMP-1 及 LVESD 水平比较,STEMI 组 > 慢性心绞痛组 > 对照组 ($F = 253.293, 67.612, 917.20, 563$, P 均 < 0.001); LVEF 水平比较,STEMI 组 < 慢性心绞痛组 < 对照组 ($F = 28.194$, $P < 0.001$)。3 组 LVEDD、LVEDV、LVESV 和 E/A 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); STEMI 组 cTnI、CK-MB 和 NT-proBNP 水平高于慢性心绞痛组和对照组 ($F = 1809.343, 1352.872, 2289.851$, P 均 < 0.001),慢性心绞痛组 cTnI 和 NT-proBNP 水平高于对照组 ($P < 0.05$); Gensini 积分比较, C 亚组 > B 亚组 > A 亚组 ($F = 951.801$, $P < 0.001$); A、B、C 亚组患者血清 Syndecan-4、TIMP-1 及 LVESD 水平依次升高 ($F/P = 4.405/0.016, 2965.986/ < 0.001, 3.520/0.035$),而 LVEF 水平依次降低 ($F/P = 5.385/0.007$)。3 亚组 LVEDD、LVEDV、LVESV 和 E/A 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); STEMI 患者血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平与 Gensini 积分、LVESD 均呈正相关 (Gensini 积分: $r/P = 0.418/ < 0.001$, $\rho.375/ < 0.001$; LVESD: $r/P = 0.391/ < 0.001$, $\rho.278/0.004$),与 LVEF 均呈负相关 ($r/P = -0.492/ < 0.001$, $-0.436/ < 0.001$),与 LVEDD、LVEDV、LVESV 和 E/A 无明显相关性 ($P > 0.05$); 血清 Syndecan-4、TIMP-1 及二者联合预测 STEMI 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.849、0.917、0.927,二者联合预测价值高于单项指标 ($Z = 18.623, 11.736$, P 均 < 0.001)。结论 血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平与冠状动脉病变血管支数和超声心动图参数高度相关,可作为 STEMI 患者冠状动脉病变程度和心肌损伤检测的重要生物标志物。

【关键词】 ST 段抬高型心肌梗死; 多配体蛋白聚糖 4; 基质金属蛋白酶抑制剂-1; 冠状动脉病变血管支数; 超声心动图参数; 相关性

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A

The relationship between serum Syndecan-4, TIMP-1 and the number of coronary artery lesions and echocardiographic parameters in STEMI patients Yang Xiaoyan*, Tang Yujie, Liang Ying, Tang Nianzhong, Zhang Min.* Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China
Corresponding author: Zhang Min, E-mail: 1499540845@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between multi-ligand proteoglycan-4 (Syndecan-4), matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) and the number of coronary artery lesions and echocardiographic parameters in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** Sixty-seven patients with STEMI diagnosed and treated by the Department of Cardiology of the First Affiliated Hospital of the Naval Military Medical University from January 2021 to December 2021 were selected as the STEMI group, 72 patients with chronic angina pectoris diagnosed at the same time were selected as

the chronic angina pectoris group, and 50 patients with normal coronary angiography results at the same time were selected as the control group. According to the Gensini score of coronary angiography, STEMI patients were divided into 25 patients in subgroup A (0-20 points, 1 vessel lesion), 23 patients in subgroup B (21-40 points, 2 vessel lesions) and 19 patients in subgroup C (more than 40 points, 3 vessel lesions and more). Compare the levels of serum Syndecan-4 and TIMP-1, the parameters of echocardiography (left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), early diastolic mitral flow velocity/late diastolic mitral flow velocity (E/A)) Myocardial ischemia index [cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB)], heart failure index [N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)], Pearson method was used to analyze the relationship between serum Syndecan-4 and TIMP-1 levels and Gensini score and echocardiographic parameters in patients with STEMI, and the value of serum Syndecan-4 and TIMP-1 in predicting STEMI was analyzed by subject working characteristic curve (ROC). **Results** Compared with the serum levels of Syndecan-4, TIMP-1 and LVESD, STEMI group > chronic angina pectoris group > control group ($F = 253.293, 67\ 612.917, 20.563, P < 0.001$). LVEF level: STEMI group < chronic angina pectoris group < control group ($F = 28.194, P < 0.001$), there was no significant difference in LVEDD, LVEDV, LVESV and E/A among the three groups ($P > 0.05$). The levels of cTnI, CK-MB and NT-proBNP in STEMI group were higher than those in chronic angina pectoris group and control group ($F = 1809.343, 1352.872, 2289.851, P < 0.001$). The levels of cTnI and NT-proBNP in chronic angina pectoris group were higher than those in control group ($P < 0.05$). Gensini score comparison: subgroup C > subgroup B > subgroup A ($F = 951.801, P < 0.001$). The serum levels of Syndecan-4, TIMP-1 and LVESD in subgroups A, B and C increased in turn ($F/P = 4.405/0.016, 2965.986/ < 0.001, 3.520/0.035$), while the LVEF level decreased in turn ($F/P = 5.385/0.007$). There was no statistically significant difference between LVEDD, LVEDV, LVESV and E/A in subgroups 3 ($P > 0.05$). The serum levels of Syndecan-4 and TIMP-1 in STEMI patients were positively correlated with Gensini score and LVESD (Gensini score: $r/P = 0.418/ < 0.001, 0.375/ < 0.001$; LVESD: $r/P = 0.391/ < 0.001, 0.278/0.004$), and negatively correlated with LVEF ($r/P = -0.492/ < 0.001, -0.436/ < 0.001$), but not with LVEDD, LVEDV, LVESV and E/A ($P > 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum Syndecan-4, TIMP-1 and their combination to predict STEMI were 0.849, 0.917 and 0.927, respectively. The combined predictive value of the two indexes was higher than that of the single index ($Z = 18.623, 11.736, P < 0.001$). **Conclusion** The serum levels of Syndecan-4 and TIMP-1 are highly correlated with the number of coronary artery lesions and echocardiographic parameters, and can be used as important biomarkers for the detection of coronary artery lesion degree and myocardial injury in STEMI patients.

【Key words】 ST-segment elevation myocardial infarction; Syndecan-4; Tissue inhibitor of metalloproteinase-1; Coronary artery lesion vessel number; Echocardiographic parameters; Correlation

ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是由于冠状动脉完全闭塞引起的心肌损伤累及心室壁全层^[1-3], 临床表现为心绞痛、心律失常、低血压甚至心力衰竭, 重者可能导致猝死。尽快恢复心肌血流灌注, 防止心肌梗死区域扩大, 是 STEMI 治疗原则^[4]。多配体蛋白聚糖 4 (Syndecan-4) 是硫酸乙酰肝素类跨膜转运蛋白多糖家族的一员, 由羟基末端胞质结构域、跨膜疏水结构和链接糖胺聚糖链的细胞外结构域共同组成, 可反映机体血管组织损伤、炎症反应程度^[5]。基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 属于 TIMP 家族成员之一, 广泛表达于家兔、小鼠和人体等多种生物体组织中, 作为糖蛋白参与介导细胞外基质降解过程, 影响血管损伤和细胞凋亡等生物过程^[6]。然而目前尚不清楚血清 Syndecan-4、TIMP-1 与 STEMI 之间的关联, 基于此, 现观察 STEMI 患者血

清 Syndecan-4、TIMP-1 水平的变化, 及其与患者冠状动脉病变血管支数、超声心动图参数之间的关系, 希望为 STEMI 的早期诊断和治疗提供可靠依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1—12 月海军军医大学第一附属医院心内科诊治的 STEMI 患者 67 例作为 STEMI 组, 男 41 例, 女 26 例, 年龄 42 ~ 79 (58.73 ± 6.94) 岁; 体质指数 (BMI) 21 ~ 28 (24.53 ± 1.26) kg/m²; 基础疾病: 高血压 32 例, 糖尿病 27 例; 吸烟 29 例, 饮酒 21 例; 有冠心病住院史 8 例。医院同期确诊为慢性心绞痛患者 72 例作为慢性心绞痛组, 男 43 例, 女 29 例, 年龄 43 ~ 78 (59.11 ± 7.02) 岁; BMI 20 ~ 29 (24.49 ± 1.33) kg/m²; 基础疾病: 高血压 29 例, 糖尿病 20 例; 吸烟 22 例, 饮酒 18 例; 有冠心病住院史 11 例。另选同期冠状动脉造影结果正常者 50 例作为对

对照组 男 32 例,女 18 例,年龄 41 ~ 79(59. 20 ± 6. 86) 岁; BMI 21 ~ 29(24. 45 ± 1. 21) kg/m²; 基础疾病: 高血压 22 例,糖尿病 17 例; 吸烟 19 例,饮酒 19 例; 有冠心病住院史 6 例。3 组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0. 05$), 具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准, 受试者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ① STEMI 组患者符合 STEMI 相关诊断标准^[7]; ② 慢性心绞痛组患者符合冠心病慢性心绞痛相关诊断标准^[8]; ③ 临床资料完整。(2) 排除标准: ① 原发性心肌病、瓣膜型心脏病者; ② 合并自身免疫性疾病者; ③ 合并恶性肿瘤及血液系统疾病者; ④ 合并急性感染性疾病者; ⑤ 近 3 个月内接受过外科手术者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平检测: 于冠状动脉造影检查前晨起抽取所有受试者空腹外周静脉血 3 ml, 高速离心留取上清液, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平, 严格按照试剂盒 (购自瑞士罗氏公司) 说明书要求进行操作。

1.3.2 超声心动图检查: 采用超声诊断仪 (德国西门子子公司 ACUSON Sequoia512) 对所有受试者进行超声心动图检查, 记录左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVESD)、左心室舒张末期容积 (LVEDV)、左心室收缩末期容积 (LVESV) 和舒张早期二尖瓣血流速度/舒张晚期二尖瓣血流速度 (E/A) 等参数。

1.3.3 冠状动脉造影检查: 受试者均采用冠状动脉造影定量分析 (QCA) 对冠状动脉病变程度进行评价, 依据其病变范围分为 1 支血管病变、2 支血管病变 (左主干病变也记为 2 支血管病变) 和多支血管病变 (3 支及以上血管病变)。依据冠状动脉造影检查结果及 Gensini 积分^[9] 将 Gensini 积分为 0 ~ 20 分、1 支血管病变的 STEMI 患者 25 例设为 A 亚组, Gensini 积分为 21 ~ 40 分、2 支血管病变的 STEMI 患者 23 例设为 B 亚组, Gensini 积分 > 40 分、≥ 3 支血管病变的 STEMI 患者 19 例设为 C 亚组。

1.3.4 实验室生化指标检查: 行冠状动脉造影检查前抽取所有受试者晨起空腹外周静脉血 3 ml, 离心留取上层清液, 采用全自动生化分析仪 (迈瑞公司) 检测血糖指标 [空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})]、血脂指标 [三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)]、心肌缺血指标 [心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工

酶 MB(CK-MB)]、心力衰竭指标 [N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)] 和肾功能指标 [血肌酐 (SCr)、尿酸 (UA)] 试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行处理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较采用重复测量方差分析; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关系数分析 STEMI 患者血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平与 Gensini 积分、超声心动图参数之间的相关性; 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 Syndecan-4、TIMP-1 及二者联合对 STEMI 的预测价值。 $P < 0. 05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平比较 血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平比较, STEMI 组 > 慢性心绞痛组 > 对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0. 01$), 见表 1。

表 1 3 组血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum Syndecan-4 and TIMP-1 levels in three groups

组别	例数	Syndecan-4	TIMP-1
对照组	50	948.65 ± 54.76	51 450.85 ± 489.53
慢性心绞痛组	72	1 231.97 ± 125.84	86 794.43 ± 673.56
STEMI 组	67	1 570.56 ± 208.95	100 125.31 ± 894.21
F 值		253.293	67 612.917
P 值		< 0.001	< 0.001

2.2 3 组超声心动图参数比较 LVEF 水平比较, STEMI 组 < 慢性心绞痛组 < 对照组; LVESD 水平比较, STEMI 组 > 慢性心绞痛组 > 对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0. 01$); 而 3 组 LVEDD、LVEDV、LVESV 和 E/A 比较差异无统计学意义 ($P > 0. 05$), 见表 2。

2.3 3 组实验室相关指标比较 cTnI、NT-proBNP 水平比较, STEMI 组 > 慢性心绞痛组 > 对照组 ($P < 0. 01$), STEMI 组 CK-MB 水平高于对照组和慢性心绞痛组 (P 均 < 0. 05); 而 3 组 FPG、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C、HDL-C、SCr 和 UA 比较差异均无明显统计学意义 ($P > 0. 05$), 见表 3。

2.4 冠状动脉造影检查 STEMI 患者中, A 亚组 Gensini 积分为 (13.85 ± 2.05) 分, B 亚组 Gensini 积分为 (29.43 ± 3.01) 分, C 亚组 Gensini 积分为 (51.31 ± 3.41) 分, A 亚组 < B 亚组 < C 亚组, 差异均有统计学意义 ($F = 951.801$, $P < 0. 001$)。

2.5 各亚组血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平及超声心动

图参数比较 血清 Syndecan-4、TIMP-1、LVESD 水平比较, A 亚组 < B 亚组 < C 亚组 (P 均 < 0.05), LVEF 水平比较, A 亚组 > B 亚组 > C 亚组 (P < 0.01); 而 3 亚组 LVEDD、LVEDV、LVESV 和 E/A 水平比较差异均无明显统计学意义 (P > 0.05), 见表 4。

2.6 STEMI 患者血清 Syndecan-4、TIMP-1 与 Gensini 积分及超声心动图参数的相关性 STEMI 患者血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平与 LVEF 均呈负相关 (P < 0.01) 与 Gensini 积分及 LVESD 均呈正相关 (P < 0.01) 与 LVEDD、LVEDV、LVESV 和 E/A 无明显相关性 (P > 0.05), 见表 5。

2.7 血清 Syndecan-4、TIMP-1 预测 STEMI 的价值 绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 Syndecan-4、TIMP-1 及二者联合预测 STEMI 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.849、

表 5 STEMI 患者血清 Syndecan-4、TIMP-1 与 Gensini 积分及超声心动图参数的相关性

Tab. 5 Correlation between serum Syndecan-4, TIMP-1, Gensini score and echocardiographic parameters in STEMI patients

指 标	Syndecan-4		TIMP-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值
Gensini 积分	0.418	<0.001	0.375	<0.001
LVEF	-0.492	<0.001	-0.436	<0.001
LVEDD	0.125	0.207	0.183	0.112
LVESD	0.391	<0.001	0.278	0.004
LVEDV	0.116	0.182	0.054	0.609
LVESV	0.126	0.211	0.214	0.063
E/A	0.087	0.495	0.181	0.114

0.917、0.927, 二者联合预测 STEMI 的价值高于单项指标 ($Z = 18.623, 11.736, P$ 均 < 0.001), 见表 6、图 1。

表 2 3 组超声心动图参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of three groups of echocardiography parameters

组 别	例数	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEDV(ml)	LVESV(ml)	E/A
对照组	50	63.05 ± 8.41	45.12 ± 6.23	26.98 ± 4.46	86.88 ± 15.46	39.48 ± 6.95	0.89 ± 0.24
慢性心绞痛组	72	61.46 ± 7.52	45.84 ± 5.84	27.41 ± 3.21	85.31 ± 14.23	37.15 ± 7.31	0.88 ± 0.21
STEMI 组	67	53.79 ± 6.33	46.23 ± 6.75	31.26 ± 4.75	90.56 ± 16.75	40.12 ± 8.78	0.90 ± 0.26
F 值		28.194	0.452	20.563	2.065	2.776	0.124
P 值		<0.001	0.637	<0.001	0.130	0.065	0.883

表 3 3 组实验室相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of three groups of laboratory related indicators

项 目		对照组 (n = 50)	慢性心绞痛组 (n = 72)	STEMI 组 (n = 67)	F 值	P 值
血糖	FPG (mmol/L)	5.24 ± 1.25	5.87 ± 1.41	5.63 ± 1.78	2.555	0.080
	HbA _{1c} (%)	5.92 ± 0.98	6.25 ± 0.94	6.13 ± 0.89	1.850	0.160
血脂	TG (mmol/L)	1.55 ± 0.31	1.41 ± 0.29	1.46 ± 0.35	2.878	0.059
	TC (mmol/L)	5.07 ± 1.38	4.92 ± 1.49	5.44 ± 1.21	2.611	0.076
	LDL-C (mmol/L)	3.45 ± 0.86	3.26 ± 1.01	3.31 ± 0.98	0.594	0.553
	HDL-C (mmol/L)	1.19 ± 0.33	1.23 ± 0.15	1.17 ± 0.23	1.155	0.317
心肌缺血指标	cTnI (μg/L)	0.03 ± 0.01 ^{ab}	0.06 ± 0.02 ^a	25.93 ± 4.75	1 809.343	<0.001
	CK-MB (μg/L)	0.72 ± 0.15 ^a	0.68 ± 0.12 ^a	74.25 ± 15.61	1 352.872	<0.001
心力衰竭指标	NT-proBNP (ng/L)	54.31 ± 8.77 ^{ab}	68.75 ± 9.41 ^a	843.92 ± 126.84	2 289.851	<0.001
肾功能指标	SCr (μmol/L)	79.68 ± 9.92	83.77 ± 10.75	84.15 ± 11.41	2.910	0.057
	UA (μmol/L)	349.65 ± 50.68	351.78 ± 47.83	336.94 ± 45.23	1.883	0.155

注: 与 STEMI 组比较, ^a P < 0.05; 与慢性心绞痛组比较, ^b P < 0.05

表 4 STEMI 患者 3 亚组血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平及超声心动图参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of serum Syndecan-4, TIMP-1 levels and echocardiographic parameters in 3 subgroups

项 目	A 亚组 (n = 25)	B 亚组 (n = 23)	C 亚组 (n = 19)	F 值	P 值
Syndecan-4 (ng/L)	1 481.62 ± 241.98	1 572.73 ± 227.45	1 684.95 ± 215.60	4.405	0.016
TIMP-1 (ng/L)	89 410.76 ± 974.61	96 472.50 ± 1 225.33	118 645.31 ± 1 636.48	2 965.986	<0.001
LVEF (%)	56.14 ± 6.11	53.95 ± 5.46	50.50 ± 5.24	5.385	0.007
LVEDD (mm)	45.95 ± 5.33	46.30 ± 4.95	46.51 ± 5.02	0.068	0.934
LVESD (mm)	30.35 ± 3.21	31.09 ± 2.46	32.66 ± 2.91	3.520	0.035
LVEDV (ml)	90.21 ± 8.46	90.98 ± 10.23	90.51 ± 9.77	0.040	0.961
LVESV (ml)	40.23 ± 5.06	39.75 ± 4.24	40.42 ± 3.98	0.128	0.880
E/A	0.88 ± 0.05	0.92 ± 0.09	0.90 ± 0.06	2.025	0.140

表 6 血清 Syndecan-4、TIMP-1 及二者联合对 STEMI 诊断价值比较

Tab.6 Comparison of the diagnostic value of serum Syndecan-4 , TIMP-1 and their combination for STEMI

指 标	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
Syndecan-4	1 394.478 ng/L	0.849	0.778 ~0.904	0.703	0.908	0.611
TIMP-1	89 087.799 ng/L	0.917	0.858 ~0.957	0.906	0.882	0.788
二者联合	—	0.927	0.871 ~0.964	0.922	0.868	0.790

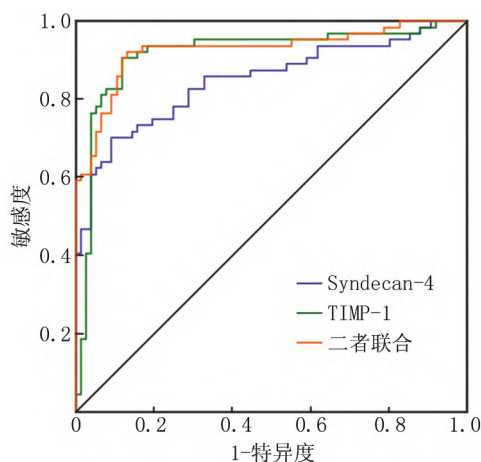


图 1 血清 Syndecan-4、TIMP-1 及二者联合预测 STEMI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum Syndecan-4 , TIMP-1 and their combined prediction of STEMI

3 讨论

STEMI 作为急性心肌梗死的主要类型之一 ,临床危害性极大 ,可在极短时间内致使患者死亡 ,即使抢救及时致残率也极高^[10]。经皮冠状动脉介入治疗是现阶段临床治疗 STEMI 的主要方式 ,但术后仍有一定比例出现心室颤动、室性心动过速等不良心血管事件^[11] ,因此在早期寻找简单、有效的指标评估冠状动脉病变程度及心功能对改善患者预后意义重大。

cTnI、CK-MB 和 NT-proBNP 是近年来公认的心肌坏死和心力衰竭标志物 ,在诊断急性心肌梗死方面具有较高敏感度和特异度 ,可作为预测心力衰竭、心肌梗死、心功能障碍及死亡的重要指标^[12]。本研究中 STEMI 组的 cTnI、CK-MB 和 NT-proBNP 等心肌缺血指标高于对照组和慢性心绞痛组 ,且超声心动图参数 LVEF 明显降低 ,LVESD 明显升高。提示 STEMI 患者心功能障碍重于慢性心绞痛者及冠状动脉造影正常者 ,分析原因为:与心功能正常人群和非 STEMI 的慢性心绞痛患者比较 ,STEMI 患者白细胞在局部缺血浸润、活化后黏附于血管内皮细胞上 ,释放大炎症细胞

因子 ,刺激巨噬细胞、血管平滑肌细胞和血管内皮细胞降解纤维帽胶原 ,加速凝血和血栓形成 ,影响冠状动脉扩张 ,加重血管阻力和组织缺血坏死过程 ,导致 cTnI、CK-MB 和 NT-proBNP 水平显著升高 ,心功能显著下降^[13]。超声心动图参数 LVEF 明显降低 ,LVESD 明显升高 ,表现出典型的 STEMI 特征。

本研究 A、B、C 亚组 STEMI 患者 LVEF 水平依次降低 ,而血清 Syndecan-4、TIMP-1 和 LVESD 水平依次升高。Syndecan-4 是心肌细胞膜的重要组成部分 ,不仅可结合肌动蛋白等细胞骨架成分 ,还可与细胞外基质、血管内皮生长因子、趋化因子、成纤维生长因子等结合 ,参与组织重构、细胞间信号传递及炎症反应等多种生物学过程^[14]。TIMP-1 是调节细胞间基质金属蛋白酶的重要活性成分 ,以往研究证实其可促进人主动脉平滑肌细胞的有丝分裂过程 ,影响动脉粥样硬化相关平滑肌细胞增殖^[15]。随着 STEMI 患者冠状动脉病变病程的延长 ,梗死后心肌细胞损伤加剧 ,冠状动脉病变血管支数越多 ,LVEF 越低 ,LVESD 越高 ,血管内皮黏附性、血管通透性和血液凝固性均发生明显改变 ,导致大量炎症细胞因子、趋化因子的快速合成分泌 ,促使心肌血管壁发生一系列变化并引起血管壁结构改变 ,进而影响心肌组织重塑和纤维帽中各种基质蛋白的降解过程 ,使得心肌细胞中基质金属蛋白酶水平发生改变 ,最终使血清中 Syndecan-4 和 TIMP-1 水平升高。

本研究进一步采用 Pearson 和 ROC 曲线分析 ,结果显示 STEMI 患者血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平与 Gensini 积分、LVESD、LVEF 均呈线性相关 ,且分别对 STEMI 具有显著预测效能 ,其中二者联合诊断的预测效能最高。考虑与血清 Syndecan-4 和 TIMP-1 的生物学活性有关 ,在急性心肌梗死后心肌重塑过程中 ,高水平的 Syndecan-4 和 TIMP-1 不仅延缓了新生血管再生和心肌组织重构过程 ,还延长了受损血管修复时间^[16] ,进而加速冠状动脉进一步病变 ,促进心肌肥大 ,影响心肌梗死后心脏功能的恢复。因此 ,血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平与患者 Gensini 积分、LVESD 呈正相关 ,与 LVEF 呈负相关。血管中 Syndecan-4 的主要功能是维持血管弹性、通透性及血管壁的完整性以浸润血管壁或防止血管内容物的丢失 ,Syndecan-4 随冠状动脉病变程度增加而升高 ,因此其对 STEMI 有预测效能。冠状动脉病变及心肌梗死过程均伴随血管内皮损伤 ,而 TIMP-1 作为糖蛋白参与介导细胞外基质降解过程 ,参与血管损伤与细胞凋亡过程 ,因此 TIMP-1 对 STEMI 具有预测价值。而 Syndecan-4 和 TIMP-1 与冠状动脉病变程度相关 ,二者联合检测可减少慢性心绞

痛或非 ST 段抬高型心肌梗死的误诊率,因此二者联合诊断对 STEMI 的预测效能最高。

综上所述 STEMI 患者血清 Syndecan-4、TIMP-1 水平与其冠状动脉病变血管支数和超声心动图参数之间具有高度相关性,血清 Syndecan-4、TIMP-1 可作为 STEMI 患者冠状动脉病变程度和心肌损伤检测的重要生物标志物,监测其水平的变化并在早期加以控制,可延缓冠状动脉病变,保护心功能,值得临床推广使用。但本研究也存在一定的不足之处,如入选病例较少,未能完善明确血清 Syndecan-4 与 TIMP-1 水平相关关系的具体机制,后续会进一步补充。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨晓妍:实施研究,分析数据,文章撰写;唐玉洁:技术和材料支持;梁颖、唐念中:研究指导;张敏:文章撰写及审阅

参考文献

- [1] Jonas R ,Earls J ,Marques H ,et al. Relationship of age ,atherosclerosis and angiographic stenosis using artificial intelligence [J]. *Open Heart* 2021 ,8(2) : e001832. DOI: 10. 1136/openhrt-2021-001832.
- [2] Wu X ,Reboll MR ,Korf-Klingebiel M ,et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res* ,2021 ,117(5) : 1257-1273. DOI: 10. 1093/cvr/cvaa287.
- [3] Mehta S ,Grines CL ,Botelho R ,et al. STEMI telemedicine for 100 million lives [J]. *Catheter Cardiovasc Interv* ,2021 ,98(6) : 1066-1071. DOI: 10. 1002/ccd. 29896.
- [4] Puymirat E ,Cayla G ,Simon T ,et al. Multivessel PCI guided by FFR or angiography for myocardial infarction [J]. *N Engl J Med* ,2021 ,385(4) : 297-308. DOI: 10. 1056/NEJMoa2104650.
- [5] Warner H ,Wu Y ,Wagner WD. Syndecan-4 functionalization of tissue regeneration scaffolds improves interaction with endothelial progenitor cells [J]. *Regen Biomater* 2021 ,8(6) : rbab070. DOI: 10. 1093/rb/rbab070.
- [6] Forsblom E ,Tervahartiala T ,Ruotsalainen E ,et al. Matrix metalloproteinase MMP-8 ,TIMP-1 and MMP-8/TIMP-1 ratio in plasma in methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. *PLoS One* ,2021 ,16(5) : e0252046. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0252046.
- [7] Thygesen K ,Alpert JS ,Jaffe AS ,et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. *J Am Coll Cardiol* ,2018 ,72(18) : 2231-2264. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2018. 08. 1038.
- [8] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志* 2018 ,46(9) : 680-694. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2018. 09. 004. Interventional Cardiology Group of Society of Cardiology of Chinese Medical Association , Atherosclerosis and Coronary Heart Disease Group of Society of Cardiology of Chinese Medical Association , Thrombus Prevention and Treatment Professional Committee of Branch of Cardiovascular Physicians of Chinese Medical Doctor Association , et al. Guidelines for diagnosis and treatment of stable coronary heart disease [J]. *Chin J Cardiol* 2018 ,46(9) : 680-694. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2018. 09. 004.
- [9] He Q ,Zhang P ,Li Y ,et al. The application of Gensini score and IL-1ra in assessing the condition and prognosis of patients with coronary artery disease [J]. *Am J Transl Res* ,2021 ,13(9) : 10421-10427.
- [10] Govea A ,Lipinski J ,Patel MP. Prehospital evaluation , ED management , transfers , and management of inpatient STEMI [J]. *Interv Cardiol Clin* ,2021 ,10(3) : 293-306. DOI: 10. 1016/j. iccl. 2021. 03. 002.
- [11] Rathod KS ,Comer K ,Casey-Gillman O ,et al. Early hospital discharge following PCI for patients with STEMI [J]. *J Am Coll Cardiol* ,2021 ,78(25) : 2550-2560. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2021. 09. 1379.
- [12] Gong X ,Zhang T ,Feng S ,et al. Association between N-terminal pro-BNP and 12 months major adverse cardiac events among patients admitted with NSTEMI [J]. *Ann Palliat Med* ,2021 ,10(5) : 5231-5243. DOI: 10. 21037/apm-20-2538.
- [13] Sögüt Ö ,Akdemir T ,Çan MM. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Turk J Med Sci* 2021 ,51(3) : 1281-1288. DOI: 10. 3906/sag-2003-488.
- [14] Szabo K ,Varga D ,Vegh AG ,et al. Syndecan-4 affects myogenesis via Rac1-mediated actin remodeling and exhibits copy-number amplification and increased expression in human rhabdomyosarcoma tumors [J]. *Cell Mol Life Sci* ,2022 ,79(2) : 122. DOI: 10. 1007/s00018-021-04121-0.
- [15] 荣钰,董莉. 血清 MMP-9 ,TIMP-1 及 VEGF 水平检测对冠状动脉支架内再狭窄诊断的研究进展 [J]. *现代检验医学杂志* 2021 ,36(1) : 161-164. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7414. 2021. 01. 039. Rong Y ,Dong L. Research progress of serum MMP-9 ,TIMP-1 and VEGF levels in the diagnosis of coronary in-stent restenosis [J]. *J Mod Lab Med* 2021 ,36(1) : 161-164. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7414. 2021. 01. 039.
- [16] 颜蕾,袁航,曹燕,等. 缬沙坦联合阿托伐他汀对冠心病患者冠状动脉病变程度及血清 APN、chemerin、TIMP-1 的影响 [J]. *疑难病杂志* 2019 ,18(10) : 981-985. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 10. 003. Yan L ,Sai H ,Cao Y ,et al. Effect of valsartan combined with atorvastatin on the severity of coronary artery disease and serum APN , chemerin and TIMP-1 in patients with coronary heart disease [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas* ,2019 ,18(10) : 981-985. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 10. 003.

(收稿日期:2022-09-30)