

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.003

心血管疾病专题

急性心肌梗死患者血清 NRG1、ACSL1 与冠状动脉狭窄程度及预后的相关性研究

刘海燕, 湛小波, 徐秀兰, 陈凤, 杜巧, 谭丹



基金项目: 重庆市自然科学基金面上项目 (CSTB2022NSCQ-MSX0158)

作者单位: 400037 重庆, 陆军军医大学第二附属医院急诊医学科

通信作者: 谭丹, E-mail: 107284058@qq.com

【摘要】目的 探讨急性心肌梗死 (AMI) 患者血清神经调节素 1 (NRG1)、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 1 (ACSL1) 与冠状动脉狭窄程度及预后的相关性。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 6 月陆军军医大学第二附属医院急诊医学科收治的 AMI 患者 203 例为 AMI 组, 同期健康体检志愿者 105 例为健康对照组, AMI 患者根据 Gensini 评分分为轻度冠脉狭窄亚组 (63 例)、中度冠脉狭窄亚组 (81 例) 和重度冠脉狭窄亚组 (59 例); 根据 1 年预后随访分为不良预后亚组 (52 例) 和良好预后亚组 (151 例)。采用酶联免疫吸附法检测血清 NRG1、ACSL1 水平。Spearman 相关性分析 AMI 患者 Gensini 评分与血清 NRG1、ACSL1 水平的相关性; 多因素非条件 Logistic 回归分析血清 NRG1、ACSL1 水平与 AMI 患者预后的关系; 受试者工作特征曲线分析血清 NRG1、ACSL1 水平对不良预后预测效能。**结果** 与健康对照组比较, AMI 组血清 NRG1、ACSL1 水平升高 ($t/P = 15.801 / < 0.001, 15.824 / < 0.001$)。轻度冠脉狭窄亚组、中度冠脉狭窄亚组、重度冠脉狭窄亚组血清 NRG1、ACSL1 水平依次升高 ($F/P = 277.241 / < 0.001, 423.452 / < 0.001$)。AMI 患者 Gensini 评分与血清 NRG1、ACSL1 水平呈正相关 ($r_s/P = 0.764 / < 0.001, 0.772 / < 0.001$)。随访 1 年, 203 例 AMI 患者不良预后发生率为 25.62% (52/203)。与良好预后亚组比较, 不良预后亚组血清 NRG1、ACSL1 水平升高 ($t/P = 7.040 / < 0.001, 7.865 / < 0.001$)。Gensini 评分高、ACSL1 高、NRG1 高为 AMI 患者不良预后的独立危险因素 [$OR (95\% CI) = 1.041 (1.019 \sim 1.062), 1.272 (1.120 \sim 1.443), 1.337 (1.193 \sim 1.497)$]。血清 NRG1、ACSL1 水平联合预测 AMI 患者不良预后的曲线下面积为 0.899, 大于血清 NRG1、ACSL1 水平单独预测的 0.783、0.786 ($Z/P = 3.730 / < 0.001, 3.329 / < 0.001$)。**结论** AMI 患者血清 NRG1、ACSL1 水平升高, 与冠脉狭窄程度加重和不良预后有关, 血清 NRG1、ACSL1 水平联合预测 AMI 患者预后的效能较高。

【关键词】 急性心肌梗死; 神经调节素 1; 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 1; 冠状动脉狭窄程度; 预后**【中图分类号】** R541.4**【文献标识码】** A

The correlation between serum NRG1, ACSL1 and the degree of coronary stenosis and prognosis in patients with acute myocardial infarction Liu Haiyan, Zhan Xiaobo, Xu Xiulan, Chen Feng, Du Qiao, Tan Dan. Department of Emergency Medicine, Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China

Funding program: Chongqing Natural Science Foundation Project (CSTB2022NSCQ-MSX0158)

Corresponding author: Tan Dan, E-mail: 107284058@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the correlation of serum neuromodulin 1 (NRG1) and acyl-coenzyme A synthetase long chain family member 1 (ACSL1) with the degree of coronary stenosis and prognosis in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** From January 2021 to June 2023, 203 patients with AMI admitted to the Department of Emergency Medicine of the Second Affiliated Hospital of Army Medical University were selected as AMI group and 105 healthy volunteers were selected as healthy control group. According to Gensini score, AMI patients were divided into mild coronary stenosis subgroup (63 cases), moderate coronary stenosis subgroup (81 cases) and severe coronary stenosis subgroup (59 cases). According to 1-year prognosis, they were divided into poor prognosis subgroup (52 cases) and good prognosis subgroup (151 cases). Serum NRG1 and ACSL1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Serum NRG1 and ACSL1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between Gensini score and serum NRG1 and ACSL1 levels in AMI patients. The relationship be-

tween serum NRG1 and ACSL1 levels and the prognosis of AMI patients was determined by multivariate unconditional logistic regression. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive efficiency of serum NRG1 and ACSL1 levels. **Results** Compared with the control group, the serum levels of NRG1 and ACSL1 in the AMI group were increased ($t/P=15.801/ <0.001, 15.824/ <0.001$). The levels of serum NRG1 and ACSL1 in mild coronary stenosis subgroup, moderate coronary stenosis subgroup and severe coronary stenosis subgroup increased in turn ($F/P=277.241/ <0.001, 423.452/ <0.001$). Gensini score was positively correlated with serum NRG1 and ACSL1 levels in AMI patients ($r_s/P=0.764/ <0.001, 0.772/ <0.001$). The incidence of poor prognosis in 203 patients with AMI was 25.62 % (52 / 203) after 1 year of follow-up. Compared with the good prognosis subgroup, the serum levels of NRG1 and ACSL1 in the poor prognosis subgroup were increased ($t/P=7.040/ <0.001, 7.865/ <0.001$). The independent risk factors for poor prognosis in patients with AMI were high Gensini score, high ACSL1 and high NRG1 [$OR(95\% CI)=1.041(1.019 - 1.062), 1.272(1.120 - 1.443), 1.337(1.193 - 1.497)$]. The area under the curve of serum NRG1 and ACSL1 levels combined to predict the poor prognosis of AMI patients was 0.899, which was greater than 0.783 and 0.786 predicted by serum NRG1 and ACSL1 levels alone ($Z/P=3.730/ <0.001, 3.329/ <0.001$). **Conclusion** The levels of serum NRG1 and ACSL1 in AMI patients are increased, which is related to the aggravation of coronary stenosis and poor prognosis. The combination of serum NRG1 and ACSL1 levels is more effective in predicting the prognosis of AMI patients.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Neuregulin-1; Acyl-coenzyme A synthetase long chain family member 1; Coronary artery stenosis degree; Prognosis

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是冠心病最严重类型, 病死率为 138.94/10 万, 给医疗和社会经济造成了巨大负担^[1-2]。AMI 过程中炎症反应、脂质代谢异常等发挥重要作用^[3-4]。神经调节素 1 (neuregulin 1, NRG1) 是一种跨膜生长因子, 能通过其受体 erb-b2 受体酪氨酸激酶 (erb-B2 receptor tyrosine kinase, ErbB) 激活多条细胞内信号通路, 发挥抗炎和保护血管内皮等心血管保护作用^[5]。You 等^[6] 分析发现, NRG1 为 AMI 免疫炎症反应相关的差异表达基因, 对 AMI 具有诊断价值。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 1 (acyl-coenzyme A synthetase long chain family member 1, ACSL1) 是一种同工酶, 能通过催化辅酶 A 和长链脂肪酸参与脂质代谢^[7]。Wu 等^[8] 通过分析发现, ACSL1 为 AMI 脂质代谢相关的差异表达基因, 且在 AMI 患者血清和 AMI 小鼠心肌组织中高表达。但关于 AMI 患者血清 NRG1、ACSL1 与冠状动脉狭窄程度及预后的相关性尚不清楚, 本研究对此进行分析, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 6 月陆军军医大学第二附属医院经急诊医学科收治的 AMI 患者 203 例为 AMI 组, 其中男 119 例, 女 84 例, 年龄 43 ~ 82 (60.04 ± 8.42) 岁; 饮酒者 62 例, 吸烟者 99 例; 罪犯血管: 左前降支 99 例, 左回旋支 22 例, 右冠状动脉 72 例, 左前降支 + 右冠状动脉 7 例, 左回旋支 + 右冠状动脉 3 例; 基础疾病: 高脂血症 64 例, 糖尿病 50 例,

高血压 109 例。另选取同期健康体检者 105 例为健康对照组, 男 64 例, 女 41 例, 年龄 31 ~ 78 (60.12 ± 7.36) 岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (EC2020-048), 全部受试者或家属自愿签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①初次发生 AMI; ②符合 AMI 诊断标准^[9]; ③年龄 ≥ 18 岁; ④临床资料完整; ⑤接受经皮冠状动脉介入治疗。(2) 排除标准: ①先天性心脏病或合并其他心脏疾病; ②妊娠及哺乳期妇女; ③合并急慢性感染; ④严重肝、肾、肺等重要器官功能不全; ⑤精神疾病患者; ⑥自身免疫性疾病患者或近期使用免疫抑制剂; ⑦院内死亡; ⑧恶性肿瘤; ⑨近 3 个月内使用过抗炎、抗凝药物的患者; ⑩其他急重症; ⑪冠状动脉造影禁忌证。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 NRG1、ACSL1 水平检测: 于患者入院时/健康者体检时采集肘静脉血 2 ml, 离心收集上层血清, 使用上海瓦兰生物科技有限公司提供的 NRG1 试剂 (货号: EO6328) 和上海烜雅生物科技有限公司提供的 ACSL1 试剂 (货号: XY2533A), 以酶联免疫吸附法检测 NRG1、ACSL1 水平。

1.3.2 冠状动脉狭窄程度判定和分组: AMI 患者入院后使用荷兰飞利浦 Azurion 7 B20 医用血管造影 X 射线系统行冠状动脉造影, 参考 Gensini 评分^[10] [每处冠状动脉狭窄程度为病变部位计分 (共 7 个冠状动脉病

变部位) × 狭窄程度计分(6 个冠状动脉狭窄程度), 总分为所有病变积分之和,得分越高表示病情越严重]评估冠状动脉狭窄程度。根据冠状动脉狭窄程度将 AMI 患者分为轻度冠脉狭窄亚组(<30 分,63 例)、中度冠脉狭窄亚组(30~60 分,81 例)和重度冠脉狭窄亚组(>60 分,59 例)^[11]。

1.3.3 随访与预后判定:所有患者参考指南[9]进行 PCI 术,出院后通过电话或门诊随访 1 年,统计是否发生血运重建、心源性死亡、再发心绞痛/心肌梗死、恶性心律失常等主要不良心血管事件^[12],并分为不良预后亚组(52 例)和良好预后亚组(151 例)。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验或 F 检验,两两比较采用 LSD 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;Spearman 相关性分析 AMI 患者 Gensini 评分与血清 NRG1、ACSL1 水平的相关性;以 AMI 患者预后为因变量,多因素非条件 Logistic 回归分析血清 NRG1、ACSL1 水平与不良预后的关系;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NRG1、ACSL1 水平对不良预后的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 NRG1、ACSL1 水平比较 与健康对照组比较,AMI 组血清 NRG1、ACSL1 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组和 AMI 组血清 NRG1、ACSL1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum NRG1 and ACSL1 levels between healthy control group and AMI group

组 别	例数	NRG1	ACSL1
健康对照组	105	18.88 ± 3.12	14.45 ± 3.02
AMI 组	203	28.51 ± 7.52	21.56 ± 4.82
t 值		15.801	15.824
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同程度冠状动脉狭窄 AMI 患者血清 NRG1、ACSL1 水平比较 AMI 患者 Gensini 评分 2.43 ~ 97.70 分,中位数 39.91(22.64,61.37)分。轻度冠脉狭窄亚组、中度冠脉狭窄亚组、重度冠脉狭窄亚组血清 NRG1、ACSL1 水平依次升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 AMI 患者 Gensini 评分与血清 NRG1、ACSL1 水平的相关性 Spearman 相关性显示,AMI 患者 Gensini

表 2 不同程度冠状动脉狭窄 AMI 患者血清 NRG1、ACSL1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of serum NRG1 and ACSL1 levels in AMI patients with different degrees of coronary stenosis

组 别	例数	NRG1	ACSL1
轻度冠脉狭窄亚组	63	20.73 ± 5.32	16.20 ± 3.66
中度冠脉狭窄亚组	81	29.53 ± 5.07	22.22 ± 2.23
重度冠脉狭窄亚组	59	35.40 ± 3.98	26.37 ± 2.11
F 值		277.241	423.452
P 值		<0.001	<0.001

评分与血清 NRG1、ACSL1 水平呈正相关($r_s = 0.764, 0.772, P$ 均 < 0.001)。

2.4 不同预后 AMI 患者临床资料比较 随访 1 年,203 例 AMI 患者中不良预后 52 例(25.62%)。与良好预后亚组比较,不良预后亚组 KILLIP 分级 ≥ II 级比例、Gensini 评分、低密度脂蛋白胆固醇、NRG1、ACSL1 均升高($P < 0.05$),2 亚组性别、年龄、AMI 类型、罪犯血管等比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.5 多因素非条件 Logistic 回归分析 AMI 患者预后的效能 以 AMI 患者预后(不良/良好 = 1/0)为因变量,表 3 中有差异项目[KILLIP 分级(≥ II 级/ < II 级 = 1/0)、Gensini 评分(原值录入)、低密度脂蛋白胆固醇(原值录入)、NRG1(原值录入)、ACSL1(原值录入)]为自变量,进行多因素非条件 Logistic 回归分析,结果显示:Gensini 评分高、ACSL1 高、NRG1 高为 AMI 患者不良预后的独立危险因素($P < 0.01$),见表 4。

表 4 多因素非条件 Logistic 回归分析 AMI 患者预后的效能

Tab. 4 Efficacy of multivariate unconditional Logistic regression analysis in predicting AMI patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
KILLIP 分级 ≥ II 级	0.887	0.540	2.702	0.100	2.429	0.843 ~ 6.997
Gensini 评分高	0.040	0.011	14.283	<0.001	1.041	1.019 ~ 1.062
LDL-C 高	1.408	0.757	3.461	0.068	4.088	0.927 ~ 18.021
NRG1 高	0.290	0.058	25.056	<0.001	1.337	1.193 ~ 1.497
ACSL1 高	0.240	0.065	13.830	<0.001	1.272	1.120 ~ 1.443

2.6 血清 NRG1、ACSL1 水平预测 AMI 患者不良预后的效能 绘制血清 NRG1、ACSL1 水平及其二者联合预测 AMI 患者不良预后的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 NRG1、ACSL1 水平及其二者联合预测 AMI 患者不良预后的 AUC 分别为 0.783、0.786、0.899,血清 NRG1、ACSL1 水平联合预测的 AUC 最大($Z = 3.730, 3.329, P$ 均 < 0.001),见表 5、图 1。

表 3 不同预后 AMI 患者临床资料比较
Tab.3 Comparison of clinical data of AMI patients with different prognoses

项 目		良好预后亚组(<i>n</i> = 151)	不良预后亚组(<i>n</i> = 52)	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	86(56.95)	33(63.46)	0.675	0.411
	女	65(43.05)	19(36.54)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		59.38 ± 8.28	61.96 ± 8.63	1.920	0.056
饮酒[例(%)]		43(28.48)	19(36.54)	1.185	0.276
吸烟[例(%)]		69(45.70)	30(57.69)	2.228	0.136
罪犯血管[例(%)]	左前降支	77(50.99)	22(42.31)	0.692	0.140
	左回旋支	19(12.58)	3(5.77)		
	右冠状动脉	50(33.11)	22(42.31)		
	左前降支 + 右冠状动脉	4(2.65)	3(5.77)		
	左回旋支 + 右冠状动脉	1(0.66)	2(3.85)		
基础疾病[例(%)]	高脂血症	45(29.80)	19(36.54)	0.813	0.367
	糖尿病	35(23.18)	15(28.85)	0.669	0.413
	高血压	78(51.66)	31(59.62)	0.986	0.321
AMI 类型[例(%)]	非 ST 段抬高型心肌梗死	85(56.29)	24(46.15)	1.599	0.206
	ST 段抬高型心肌梗死	66(43.71)	28(53.85)		
KILLIP 分级[例(%)]	≥ II 级	17(11.26)	18(34.62)	14.789	<0.001
	< II 级	134(88.74)	34(65.38)		
PCI 术类型[例(%)]	斑块旋切取栓术	17(11.26)	3(5.77)	1.312	0.252
	球囊扩张成形术	122(80.79)	41(78.85)		
	冠状动脉支架植入术	12(7.95)	8(15.38)		
Gensini 评分($\bar{x} \pm s$, 分)		37.88 ± 13.96	59.71 ± 20.92	8.478	<0.001
Hb($\bar{x} \pm s$, g/L)		142.49 ± 48.54	140.19 ± 51.46	0.290	0.772
WBC($\bar{x} \pm s$, × 10 ⁹ /L)		8.23 ± 3.16	9.20 ± 3.23	1.911	0.057
PLT($\bar{x} \pm s$, × 10 ⁹ /L)		180.19 ± 61.37	178.46 ± 59.94	0.176	0.860
SCr($\bar{x} \pm s$, μmol/L)		73.26 ± 26.05	77.30 ± 27.38	0.952	0.342
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		4.54 ± 0.41	4.60 ± 0.21	1.363	0.175
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.64 ± 0.22	1.69 ± 0.22	1.559	0.120
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.17 ± 0.17	1.12 ± 0.22	1.511	0.132
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		3.13 ± 0.32	3.23 ± 0.25	2.310	0.023
出院后应用药物[例(%)]	双联抗血小板治疗	147(97.35)	52(100.00)	1.405	0.236
	血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂	73(48.34)	30(57.69)	1.352	0.245
	血管紧张素受体—脑啡肽酶抑制剂	4(2.65)	4(7.69)	2.599	0.107
	β 受体阻滞剂	127(84.11)	44(84.62)	0.008	0.931
	他汀类药物	150(99.34)	51(98.08)		0.448 *
NRG1($\bar{x} \pm s$, μg/L)		26.55 ± 6.93	34.19 ± 6.20	7.040	<0.001
ACSL1($\bar{x} \pm s$, μg/L)		20.35 ± 4.66	25.07 ± 3.36	7.865	<0.001

注: * Fisher 确切概率法。

表 5 血清 NRG1、ACSL1 水平预测 AMI 患者不良预后的效能
Tab.5 Efficacy of serum NRG1 and ACSL1 levels in predicting poor prognosis in AMI patients

指 标	Cut-off	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
NRG1	30.38 μg/L	0.783	0.720 ~ 0.838	0.923	0.490	0.413
ACSL1	22.97 μg/L	0.786	0.723 ~ 0.840	0.981	0.470	0.451
二者联合		0.899	0.849 ~ 0.937	0.923	0.748	0.671

3 讨 论

AMI 是主要因动脉粥样硬化引起冠状动脉狭窄或阻塞而导致的缺血性心脏病,其起病急、进展快,尽

管近年来区域协同救治体系的逐渐完善和经皮冠状动脉介入治疗术的不断进展降低了 AMI 患者病死率,但仍有较多患者在治疗后短期内出现主要不良心血管事件,影响患者预后^[13]。本研究中,25.62% 的 AMI 患者出现不良预后,与訾嘉等^[12]报道的 32.26% 相近,提示 AMI 患者预后较差。早期准确评估 AMI 患者冠状动脉狭窄程度和预后,对采取更积极的治疗、管理策略和促进预后改善的意义重大。

冠状动脉狭窄或阻塞引起心肌组织缺血缺氧后,能激活免疫细胞释放细胞因子、趋化因子和活性氧等各种炎性介质,进一步加剧心肌组织损伤和细胞凋亡,

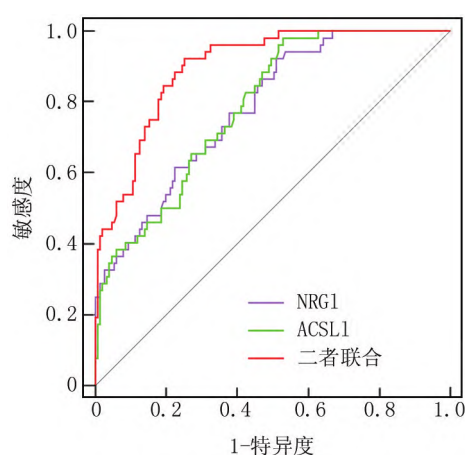


图 1 血清 NRG1、ACSL1 水平预测 AMI 患者不良预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of predicting poor prognosis in AMI patients based on serum NRG1 and ACSL1 levels

而随着炎症反应加重,还能进一步促进心肌凋亡、纤维化和重塑,从而影响预后^[3]。NRG1 是一种源于内皮细胞由应激介导的旁分泌跨膜生长因子,在缺氧、炎症反应、损伤等应激条件下被诱导表达,NRG1 能作为 ErbB 配体或激动剂,与 ErbB 结合并形成“NRG1/ErbB 复合物”,NRG1/ErbB 再通过启动一系列信号通路,参与细胞增殖、分化、炎症反应、纤维化等诸多病理生理过程^[14]。AMI 小鼠模型中,使用装载 NRG1 的聚乳酸-乙醇酸共聚物微粒治疗能阻止巨噬细胞向炎症反应表型进化,从而改善 AMI 后心脏修复性炎症反应,促进心脏组织修复^[15]。另一项实验发现,NRG1 在 AMI 小鼠心脏 M2 样巨噬细胞中表达上调,其受体 ErbB2 和 ErbB4 在梗死区域的心脏成纤维细胞中表达上调,M2 样巨噬细胞分泌的 NRG1 能结合 ErbB2 和 ErbB4 抑制心肌炎症反应、纤维化和凋亡,反之阻断 NRG1/ErbB 信号通路会加剧心肌炎症反应、纤维化和凋亡^[16]。这些实验表明 NRG1 具有重要的心脏保护作用。You 等^[6]发现,NRG1 作为 AMI 免疫炎症反应相关的差异表达基因,在患者外周血样本中高表达。Haller 等^[17]报道,AMI 患者血浆 NRG1 水平在经皮冠状动脉介入治疗后显著下降。然而,关于 NRG1 水平与 AMI 患者冠状动脉狭窄程度和预后的关系尚未可知。本研究中,AMI 患者血清 NRG1 水平升高,符合上述研究报道结果^[6,17]。进一步分析发现,AMI 患者血清 NRG1 水平随着冠状动脉狭窄程度加重而升高,会增加不良预后风险。分析原因,NRG1 是一种应激诱导因子,在受到缺氧、炎症反应、损伤等应激后大量表达,血清 NRG1 水平越高反映 AMI 患者心肌缺血缺氧

损伤和炎症反应更严重,间接提示其冠状动脉狭窄程度更严重。同时 NRG1 水平升高可能是机体的一种代偿反应机制,NRG1 在被诱导表达后能结合 ErbB 通过抗炎、抑制纤维化、抑制细胞凋亡、保护心电信号传导等途径促进心脏损伤后修复作用,因此血清 NRG1 水平越高反而预示着 AMI 患者心脏损伤更严重,需要分泌更多的 NRG1 参与心脏修复,故不良预后风险更高^[18-20]。

异常的脂质代谢不仅能诱导粥样硬化斑块形成导致 AMI 发生,还能通过脂质过氧化物积累诱导铁死亡,并引发炎症反应,从而加重心肌细胞损伤^[4]。ACSL1 是由心脏、肝脏、脂肪组织等表达的一种脂质代谢酶,主要负责催化长链脂肪酸与辅酶 A 结合以形成脂酰辅酶 A,是脂质代谢的关键步骤,当 ACSL1 表达异常则会导致脂酰辅酶 A 过度生成或代谢异常,进而引起细胞内脂质的异常积累,促进脂质代谢异常和铁死亡^[21]。高血糖诱导的载脂蛋白敲除小鼠动脉粥样硬化模型中,敲低 ACSL1 能使巨噬细胞重编程为抗炎表型,从而抑制动脉粥样硬化形成,并增强斑块稳定性^[22]。缺氧诱导的心肌细胞损伤模型中,敲低 ACSL1 能缓解缺氧诱导的心肌细胞凋亡和损伤^[23]。另一项实验发现,ACSL1 在缺氧诱导的心肌细胞损伤模型中高表达,并促进了心肌细胞铁死亡^[24]。上述实验表明 ACSL1 参与心肌细胞损伤。Liu 等^[25]发现,ACSL1 为 AMI 脂质代谢相关的差异表达基因,且对 AMI 具有一定诊断价值。然而,关于 ACSL1 水平与 AMI 患者冠状动脉狭窄程度和预后的关系尚未可知。本研究中,AMI 患者血清 ACSL1 水平升高,符合上述研究报道结果^[25]。进一步分析发现,AMI 患者血清 ACSL1 水平随着冠状动脉狭窄程度加重而升高,会增加不良预后风险。分析原因,ACSL1 主要负责将长链脂肪酸转化为脂酰辅酶 A,高水平的 ACSL1 可使脂肪酸过度活化,增加了细胞内脂质的积累,这会促进动脉粥样硬化形成而加重冠状动脉狭窄程度;同时细胞内脂质积累会加剧脂质过氧化,从而诱发铁死亡,铁死亡不仅能直接加重心肌细胞损伤,还能增强炎症反应扩大心肌细胞损伤,进而增加 AMI 患者不良预后风险^[23-24]。

ROC 曲线显示,血清 NRG1、ACSL1 水平联合预测 AMI 患者不良预后的 AUC 最大。说明血清 NRG1、ACSL1 水平有助于预测 AMI 患者预后,联合检测能提升诊断效能。但本研究样本量相对较小,且随访时间较短,虽然使用多因素 Logistic 回归分析来控制某些混杂因素,但不能排除其他因素对结果的影响。因此还需进一步扩大样本量、延长随访时间,并深入研究

NRG1、ACSL1 影响 AMI 过程的机制。

综上所述,血清 NRG1、ACSL1 水平升高与 AMI 患者冠状动脉狭窄程度加重和不良预后密切相关,血清 NRG1、ACSL1 水平联合检测对 AMI 患者不良预后具有较高的预测效能。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘海燕:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;湛小波:资料搜集整理,分析试验数据;徐秀兰:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;陈凤:进行统计学分析;杜巧:进行文献调研与整理,论文撰写;谭丹:论文审核

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 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612. DOI:10.3969/j. issn. 1000-3614. 2023. 06. 001.
- [2] 杨继,张垚,马腾,等. 1990—2019 年中国心血管疾病流行现状、疾病负担及发病预测分析[J]. 中国全科医学, 2024, 27(2): 233-244, 252. DOI:10.12114/j. issn. 1007-9572. 2023. 0470.
- [3] 杨启娟,苏晓灵. 炎症因子与急性心肌梗死的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(7): 639-644. DOI: 10.20039/j. cnki. 1007-3949. 2023. 07. 013.
- [4] Wu X, Li J, Cheng H, et al. Ferroptosis and lipid metabolism in acute myocardial infarction[J]. Rev Cardiovasc Med, 2024, 25(5): 149. DOI:10.31083/j. rcvm2505149.
- [5] 梁钰. NRG1-ErbB 信号通路的生物学功能及其在各种疾病中的作用[J]. 海南医学, 2021, 32(19): 2546-2550. DOI: 10.3969/j. issn. 1003-6350. 2021. 19. 026.
- [6] You H, Dong M. Identification of immuno-inflammation-related biomarkers for acute myocardial infarction based on bioinformatics[J]. J Inflamm Res, 2023, 8(16): 3283-3302. DOI:10.2147/JIR. S421196.
- [7] 肖可瑞,雷晨怡,熊钟珉,等. ACSL1 促进肝脏脂质积累与炎症发生并参与疾病发展的研究进展[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2023, 44(4): 644-653. DOI:10.7652/jdyxb202304023.
- [8] Wu J, Luo J, Cai H, et al. Expression characteristics of lipid metabolism-related genes and correlative immune infiltration landscape in acute myocardial infarction[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 14095. DOI: 10.1038/s41598-024-65022-3.
- [9] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 421-428. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2019. 04. 003.
- [10] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606. DOI:10.1016/s0002-9149(83)80105-2.
- [11] 谢昊,董阳,莫崇念,等. 不同程度冠脉病变冠心病患者血清亲环素 A、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白、基质金属蛋白酶-29 水平变化及其诊断价值分析[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(7): 949-953. DOI:10.3969/j. issn. 1000-7377. 2024. 07. 018.
- [12] 曾嘉,滕伟东,冷亚南. 急性心肌梗死患者血清 PTEN 和 GSK-3 β 表达水平与心功能及预后的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16(1): 100-103, 107. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-4055. 2024. 01. 21.
- [13] 杨余,卫慧,谭晓,等. 血清 CXCR7、SGK1 水平与急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后预后不良的关系[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(8): 897-901, 912. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2024. 08. 001.
- [14] Wang Y, Wei J, Zhang P, et al. Neuregulin-1, a potential therapeutic target for cardiac repair[J]. Front Pharmacol, 2022, 8(13): 945206. DOI:10.3389/fphar. 2022. 945206.
- [15] Pascual-Gil S, Abizanda G, Iglesias E, et al. NRG1 PLGA MP locally induce macrophage polarisation toward a regenerative phenotype in the heart after acute myocardial infarction[J]. J Drug Target, 2019, 27(5-6): 573-581. DOI:10.1080/1061186X. 2018. 1531417.
- [16] Shiraishi M, Yamaguchi A, Suzuki K. Nrg1/ErbB signaling-mediated regulation of fibrosis after myocardial infarction[J]. FASEB J, 2022, 36(2): e22150. DOI:10.1096/fj. 202101428RR.
- [17] Haller PM, Goncalves IF, Acar E, et al. Relationship between plasma Neuregulin-1 and cardiac function in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. Rev Cardiovasc Med, 2022, 23(2): 63. DOI: 10.31083/j. rcvm2302063.
- [18] Yin Y, Zhang Q, Zhao Q, et al. Tongxinluo attenuates myocardial fibrosis after acute myocardial infarction in rats via inhibition of endothelial-to-mesenchymal transition[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 6595437. DOI:10.1155/2019/6595437.
- [19] Rao P, Liu Z, Duan H, et al. Pretreatment with neuregulin-1 improves cardiac electrophysiological properties in a rat model of myocardial infarction[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(4): 3141-3149. DOI: 10.3892/etm. 2019. 7306.
- [20] Lin Y, Liu H, Wang X. Neuregulin-1, a microvascular endothelial-derived protein, protects against myocardial ischemia-reperfusion injury (Review) [J]. Int J Mol Med, 2020, 46(3): 925-935. DOI: 10.3892/ijmm. 2020. 4662.
- [21] Coleman RA. It takes a village: channeling fatty acid metabolism and triacylglycerol formation via protein interactomes[J]. J Lipid Res, 2019, 60(3): 490-497. DOI:10.1194/jlr. S091843.
- [22] Wang T, Dong Y, Yao L, et al. Adoptive transfer of metabolically reprogrammed macrophages for atherosclerosis treatment in diabetic ApoE $^{-/-}$ mice [J]. Bioact Mater, 2022, 2(16): 82-94. DOI: 10.1016/j. bioactmat. 2022. 02. 002.
- [23] Yan L, Qi H, Zhou W. Silencing of hsa_circ_0055440 alleviates hypoxia-induced cardiomyocyte injury by regulating the miR-499b-5p/ACSL1 axis[J]. Int Heart J, 2023, 64(5): 966. DOI:10.1536/ihj. 64-5_Errata.
- [24] Zhao Y, Cui R, Du R, et al. Platelet-derived microvesicles mediate cardiomyocyte ferroptosis by transferring ACSL1 during acute myocardial infarction[J]. Mol Biotechnol, 2024, 5(11): 1-10. DOI: 10.1007/s12033-024-01094-w.
- [25] Liu ZY, Liu F, Cao Y, et al. ACSL1, CH25H, GPCPD1, and PLA2G12A as the potential lipid-related diagnostic biomarkers of acute myocardial infarction[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(5): 1394-1411. DOI:10.18632/aging. 204542.

(收稿日期:2024-09-05)