

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 03. 001

心血管疾病专题

血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 与 ACS 合并 T2DM 患者冠状动脉病变程度及 PCI 术后主要不良心血管事件的关系

杨彦杰 李聪 段丽军 张敬



基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心课题(W2021ZT073)

作者单位: 100176 北京,首都医科大学附属北京同仁医院急诊科

通信作者: 张敬 E-mail: zhangjing68519@sohu.com

【摘要】 目的 探讨血浆血管生成素样蛋白(ANGPTL) 3、ANGPTL8 与急性冠状动脉综合征(ACS) 合并 2 型糖尿病(T2DM) 患者冠状动脉病变程度及经皮冠状动脉介入(PCI) 术后主要不良心血管事件(MACE) 的关系。方法 选取 2021 年 1 月—2023 年 6 月首都医科大学附属北京同仁医院急诊科收治的 ACS 合并 T2DM 患者 200 例(合并症组) 和 100 例单纯 ACS 患者 100 例(单纯 ACS 组) ,另选取同期体检健康志愿者 100 例作为健康对照组。ACS 合并 T2DM 患者根据冠状动脉病变程度分为轻度亚组 62 例、中度亚组 80 例、重度亚组 58 例,根据 PCI 术 1 年后是否发生 MACE 分为 MACE 亚组 71 例和非 MACE 亚组 129 例。采用酶联免疫吸附法检测血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平;多因素 Logistic 回归分析 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后发生 MACE 的影响因素;受试者工作特征(ROC) 曲线分析血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平对 PCI 术后发生 MACE 的预测价值。结果 血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平合并症组 > 单纯 ACS 组 > 健康对照组($F/P = 225.251 / < 0.001, 166.309 / < 0.001$);轻度亚组、中度亚组、重度亚组血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平依次升高($F/P = 410.079 / < 0.001, 390.246 / < 0.001$)。ACS 合并 T2DM 患者血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平与 Gensini 评分呈正相关($r_s/P = 0.803 / < 0.001, 0.814 / < 0.001$);与非 MACE 亚组比较, MACE 亚组 cTnI、CK-MB、HbA_{1c}、ANGPTL3、ANGPTL8 水平及 Gensini 评分升高($t/P = 2.720 / 0.007, 3.005 / 0.003, 3.790 / < 0.001, 7.914 / < 0.001, 8.249 / < 0.001, 7.048 / < 0.001$);多因素 Logistic 回归分析发现 Gensini 评分升高、ANGPTL3 升高、ANGPTL8 升高为 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后 MACE 的独立危险因素[$OR(95\% CI) = 1.053(1.030 \sim 1.077), 1.244(1.120 \sim 1.381), 1.017(1.010 \sim 1.024)$];血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平及二者联合预测 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后 MACE 的 AUC 分别为 0.780、0.790、0.886,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P = 3.638 / < 0.001, 3.756 / < 0.001$)。结论 ACS 合并 T2DM 患者血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平升高,与冠状动脉病变加重和 PCI 术后 MACE 发生有关,血浆 ANGPTL3 联合 ANGPTL8 对 PCI 术后 MACE 具有较高的预测价值。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 2 型糖尿病; 血管生成素样蛋白 3; 血管生成素样蛋白 8; 冠状动脉病变; 主要不良心血管事件

【中图分类号】 R541.4; R587.1

【文献标识码】 A

Study on the relationship between plasma ANGPTL3 , ANGPTL8 , coronary artery lesions , and major adverse cardiovascular events after PCI in patients with ACS complicated by T2DM Yang Yanjie , Li Cong , Duan Lijun , Zhang Jing. Department of Emergency , Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University , Beijing 100176 , China
Funding program: National Health Commission Medical and Health Science and Technology Development Research Center Project (W2021ZT073)

Corresponding author: Zhang Jing , E-mail: zhangjing68519@sohu.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between plasma angiopoietin-like (ANGPTL) 3 , ANGPTL8 , coronary artery lesions , and major adverse cardiovascular events (MACE) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS) complicated by type 2 diabetes mellitus (T2DM) . **Methods** A total of 200 patients with ACS complicated by T2DM (comorbidity group) and 100 patients with pure ACS (pure ACS group) were selected from the Emergency Department of Beijing Tongren Hospital , Capital Medical University , from January 2021 to June 2023. Additionally , 100 healthy volunteers were selected as the healthy control group. According to the severity of coronary artery lesions , the ACS complicated by T2DM patients were divided into mild (62 cases) , moderate (80 cases) , and severe

(58 cases) subgroups. Based on whether MACE occurred one year after PCI, the patients were divided into the MACE subgroup (71 cases) and the non-MACE subgroup (129 cases). The levels of plasma ANGPTL3 and ANGPTL8 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of MACE in ACS complicated by T2DM after PCI. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of plasma ANGPTL3 and ANGPTL8 levels for MACE after PCI. **Results** Plasma levels of ANGPTL3 and ANGPTL8 in the comorbidity group were higher than those in the pure ACS group, which were higher than those in the healthy control group ($F/P = 225.251 / <0.001, 166.309 / <0.001$). Plasma levels of ANGPTL3 and ANGPTL8 increased sequentially from mild to moderate to severe subgroups ($F/P = 410.079 / <0.001, 390.246 / <0.001$). Plasma ANGPTL3 and ANGPTL8 levels in ACS complicated by T2DM were positively correlated with the Gensini score ($r_s/P = 0.803 / <0.001, 0.814 / <0.001$). Compared with non-MACE subgroup, cTnI, CK-MB, HbA_{1c}, ANGPTL3, ANGPTL8 and Gensini score were increased in MACE subgroup ($t/P = 2.720 / 0.007, 3.005 / 0.003, 3.790 / <0.001, 7.914 / <0.001, 8.249 / <0.001, 7.048 / <0.001$). Multivariable Logistic regression analysis showed that increased Gensini score, elevated ANGPTL3, and elevated ANGPTL8 were independent risk factors for MACE after PCI in ACS complicated by T2DM [$OR(95\% CI) = 1.053(1.030 - 1.077), 1.244(1.120 - 1.381), 1.017(1.010 - 1.024)$]. The area under the curve (AUC) for predicting MACE after PCI in ACS complicated by T2DM using plasma ANGPTL3, ANGPTL8, and their combination were 0.780, 0.790, and 0.886, respectively. The combined use of ANGPTL3 and ANGPTL8 was superior to each individual prediction ($Z/P = 3.638 / <0.001, 3.756 / <0.001$). **Conclusion** Elevated plasma ANGPTL3 and ANGPTL8 levels in ACS complicated by T2DM are associated with increased coronary artery lesions and the occurrence of MACE after PCI. The combination of ANGPTL3 and ANGPTL8 has a high predictive value for MACE after PCI.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Type 2 diabetes mellitus; ANGPTL3; ANGPTL8; Coronary artery lesions; Major adverse cardiovascular events

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是构成心血管疾病死亡的重要原因^[1-2],尽管越来越多患者能及时接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI),但主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率依然较高^[3]。我国 ACS 患者中约 45% 合并 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)这也是导致患者 PCI 术后 MACE 的重要原因^[4]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是 T2DM 患者发生 ACS 的重要原因^[5]。血管生成素样蛋白(angiotensin-like protein, ANGPTL)3 和 ANGPTL8 是一类糖蛋白,二者可通过调节脂质代谢和炎症反应等促进 AS^[6]。赵宇明等^[7]报道,血清 ANGPTL3 水平升高导致冠心病患者冠状动脉狭窄程度加重。宋思育等^[8]报道,血清 ANGPTL8 水平升高与冠心病发生及冠状动脉狭窄程度加重有关。同时有研究指出^[9-10],ANGPTL3、ANGPTL8 参与了 T2DM 患者 AS 过程,是 T2DM 患者心血管疾病的危险因素。因此,推测血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 参与了 ACS 合并 T2DM 患者的病情进展,目前尚缺乏相关分析的报道,本研究基于此展开分析,以期改善 ACS 合并 T2DM 患者的预后提供参考依据,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 月首都医科大学附属北京同仁医院急诊科收治的 ACS 合并

T2DM 患者 200 例(合并症组)和单纯 ACS 患者 100 例(单纯 ACS 组)。合并症组女 44 例,男 156 例,年龄 40~78(61.26±8.05)岁;T2DM 病程 1~15(5.36±2.90)年;ACS 类型:ST 段抬高型心肌梗死(ST elevation myocardial infarction, STEMI)94 例,非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI)85 例,不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)21 例。单纯 ACS 组女 28 例,男 72 例,年龄 40~74(60.20±7.83)岁;ACS 类型:STEMI 45 例, NSTEMI 40 例, UAP 15 例;另选取同期健康体检志愿者 100 例(健康对照组),女 30 例,男 70 例,年龄 42~72(59.91±7.75)岁。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会批准(TREC2020-KY184),受试者或家属知情同意并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 ACS,符合《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》^[11]诊断标准,T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[12]诊断标准;②ACS 合并 T2DM 患者接受急诊 PCI 术治疗;③年龄≥18 岁,有完整的临床资料;④病变血管成功再通。(2) 排除标准:①其他糖尿病类型;②自身免疫性疾病患者;③合并脂肪肝等其他代谢疾病或急性心包炎、心脏瓣膜病、先天性

心脏病等心脏疾病;④主动脉夹层、急性肺栓塞、张力性气胸;⑤血液系统疾病;⑥造影剂过敏、严重肝肾功能不全、电解质紊乱等 PCI 术禁忌证;⑦恶性肿瘤患者;⑧冠状动脉造影禁忌证。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平检测: 采集 ACS 合并 T2DM 患者入院时、单纯 T2DM 患者入院次日和健康体检志愿者体检时静脉血 3 ml,枸橼酸钠抗凝后离心留取血浆,使用上海泽叶生物科技有限公司提供的 ANGPTL3 酶联免疫吸附法试剂(货号: H-EL-ANGPTL3)和深圳市科润达生物工程有限公司提供的 ANGPTL8 酶联免疫吸附法试剂(货号: 27795)检测 ANGPTL3、ANGPTL8 水平,使用 Multi-skan™ FC 酶标仪(赛默飞世尔科技)在 450 nm 波长下测量各孔吸光度,根据曲线计算样本中 ANGPTL3、ANGPTL8 水平。

1.3.2 冠状动脉病变程度判定及分组^[13]: ACS 合并 T2DM 患者入院后使用 Artis zee III ceiling 医用血管造影 X 射线机(德国西门子)行冠状动脉造影,根据 Gensini 评分评估冠状动脉狭窄程度^[13-14]。冠状动脉病变部位评分: 主干冠状动脉、前降支、对角支和侧支、次级分支、其他支路分别计 5 分、2.5 分、1.5 分、1 分、0.5 分;狭窄程度评分: 完全闭塞、>75%~99%、50%~75%、25%~49%、<25% 分别计 32 分、16 分、8 分、4 分、1 分;总分 = 每处冠状动脉病变部位评分 × 狭窄程度评分。根据冠状动脉病变程度将 ACS 合并 T2DM 患者分为轻度亚组(<30 分,62 例)、中度亚组(30~60 分,80 例)、重度亚组(>60 分,58 例)。

1.3.3 记录 MACE: ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后通过电话、门诊定期复查随访 1 年,并根据是否发生 MACE(非计划内血运重建、心力衰竭、恶性心律失常、再次心肌梗死/UAP、全因死亡)分为 MACE 亚组(71 例)和非 MACE 亚组(129 例)^[15]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 27.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 Student's *t* 检验,多组间比较采用单因素 ANOVA 分析;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较行 χ^2 检验;Spearman 相关分析 ACS 合并 T2DM 患者血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平与 Gensini 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后发生 MACE 的影响因素;受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平对 PCI 术后 MACE 的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平比较 血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平合并症组 > 单纯 ACS 组 > 健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 3 组血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of plasma ANGPTL3 and ANGPTL8 levels in three groups

组别	例数	ANGPTL3(μg/L)	ANGPTL8(ng/L)
健康对照组	100	29.81 ± 4.58	340.32 ± 42.34
单纯 ACS 组	100	36.42 ± 5.66 ^a	400.54 ± 52.54 ^a
合并症组	200	45.50 ± 7.36 ^{ab}	497.79 ± 87.91 ^{ab}
<i>F</i> 值		225.251	166.309
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与单纯 ACS 组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.2 血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平与冠状动脉病变程度的关系 轻度亚组、中度亚组、重度亚组血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平依次升高($P < 0.01$),见表 2。Spearman 相关性分析显示,ACS 合并 T2DM 患者血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平均与 Gensini 评分呈正相关($r_s/P = 0.803 / <0.001$ 、 $0.814 / <0.001$)。

表 2 不同冠状动脉病变程度 ACS 合并 T2DM 患者血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of plasma ANGPTL3 and ANGPTL8 levels in ACS patients with different degrees of coronary artery disease and T2DM

组别	例数	ANGPTL3(μg/L)	ANGPTL8(ng/L)
轻度亚组	62	38.12 ± 4.16	391.17 ± 51.55
中度亚组	80	45.06 ± 2.61 ^a	510.00 ± 58.48 ^a
重度亚组	58	52.16 ± 4.67 ^{ab}	593.931 ± 57.68 ^{ab}
<i>F</i> 值		410.079	390.246
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与轻度亚组比较,^a $P < 0.01$;与中度亚组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.3 不同病情 ACS 合并 T2DM 患者临床资料和血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平比较 随访 1 年,ACS 合并 T2DM 患者 200 例中 MACE 发生率为 35.50%(71/200)。与非 MACE 亚组比较,MACE 亚组 Gensini 评分、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、ANGPTL3、ANGPTL8 水平均升高($P < 0.01$),见表 3。

2.4 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后发生 MACE 的多因素 Logistic 回归分析 以 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后是否发生 MACE 为因变量(是“1”;否“0”),

表 3 不同病情 ACS 合并 T2DM 患者临床资料和血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平比较

Tab. 3 Comparison of clinical data and plasma ANGPTL3 and ANGPTL8 levels in ACS patients with T2DM of different conditions

项 目	非 MACE 亚组 (n = 129)	MACE 亚组 (n = 71)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例(%)]				
男	103(79. 84)	53(74. 65)	0. 721	0. 396
女	26(20. 16)	18(25. 35)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60. 44 \pm 7. 63	62. 75 \pm 8. 62	1. 951	0. 052
T2DM 病程($\bar{x} \pm s$, 年)	5. 29 \pm 2. 61	5. 49 \pm 2. 28	0. 538	0. 591
吸烟史 [例(%)]	68(52. 71)	42(60. 00)	0. 768	0. 381
饮酒史 [例(%)]	58(44. 96)	35(49. 30)	0. 346	0. 556
ACS 类型 [例(%)]				
STEMI	58(44. 96)	36(50. 70)	1. 576	0. 455
NSTEMI	55(42. 64)	30(42. 25)		
UAP	16(12. 40)	5(7. 04)		
卒中史 [例(%)]	12(9. 30)	12(16. 90)	2. 504	0. 114
高血压 [例(%)]	67(51. 94)	46(64. 79)	3. 077	0. 079
高脂血症 [例(%)]	32(24. 81)	20(28. 17)	0. 269	0. 604
心房颤动 [例(%)]	44(34. 11)	33(46. 48)	2. 960	0. 085
罪犯血管 [例(%)]				
左前降支	58(44. 96)	29(40. 85)	10. 660	0. 059
左回旋支	12(9. 30)	3(4. 23)		
右冠状动脉	49(37. 98)	25(35. 21)		
左前降支 + 右冠状动脉	8(6. 20)	7(9. 86)		
左回旋支 + 右冠状动脉	2(1. 55)	4(5. 63)		
左前降支 + 左回旋支 + 右冠状动脉	0	3(4. 23)		
入院至球囊扩张时间($\bar{x} \pm s$, min)	86. 01 \pm 14. 09	89. 21 \pm 13. 42	1. 565	0. 119
Gensini 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	26. 69 \pm 21. 83	49. 90 \pm 23. 11	7. 048	<0. 001
支架数量($\bar{x} \pm s$, 个)	1. 55 \pm 0. 59	1. 58 \pm 0. 60	0. 310	0. 757
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4. 48 \pm 0. 37	4. 54 \pm 0. 25	1. 334	0. 184
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1. 62 \pm 0. 25	1. 63 \pm 0. 24	0. 395	0. 693
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1. 15 \pm 0. 20	1. 10 \pm 0. 31	1. 216	0. 227
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3. 18 \pm 0. 29	3. 19 \pm 0. 19	0. 278	0. 781
cTnI($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	14. 94 \pm 10. 81	19. 36 \pm 11. 31	2. 720	0. 007
CK-MB($\bar{x} \pm s$, U/L)	154. 62 \pm 99. 62	206. 46 \pm 125. 16	3. 005	0. 003
FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	8. 78 \pm 0. 66	8. 96 \pm 0. 66	1. 800	0. 073
HbA _{1c} ($\bar{x} \pm s$, %)	7. 70 \pm 0. 62	8. 06 \pm 0. 64	3. 790	<0. 001
ANGPTL3($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	42. 56 \pm 5. 42	49. 34 \pm 6. 43	7. 914	<0. 001
ANGPTL8($\bar{x} \pm s$, ng/L)	461. 18 \pm 83. 64	563. 51 \pm 84. 50	8. 249	<0. 001

表 4 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后发生 MACE 的多因素非条件 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate unconditional Logistic regression analysis of MACE after PCI in ACS patients with T2DM

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
Gensini 评分高	0. 052	0. 011	20. 533	<0. 001	1. 053	1. 030 ~ 1. 077
cTnI 高	0. 567	0. 326	3. 027	0. 082	1. 762	0. 931 ~ 3. 337
CK-MB 高	0. 004	0. 002	2. 739	0. 098	1. 004	0. 999 ~ 1. 009
HbA _{1c} 高	1. 144	0. 617	3. 439	0. 064	3. 138	0. 937 ~ 10. 512
ANGPTL3 高	0. 228	0. 053	16. 650	<0. 001	1. 244	1. 120 ~ 1. 381
ANGPTL8 高	0. 015	0. 004	22. 153	<0. 001	1. 017	1. 010 ~ 1. 024

以上述结果中 $P < 0. 05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示: Gensini 评分升高及 ANGPTL3、ANGPTL8 水平升高为 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后发生 MACE 的独立危险因素 ($P < 0. 01$),见表 4。

2. 5 血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平对 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后发生 MACE 的预测价值 绘制血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平预测 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后发生 MACE 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示: 血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平及二者联合预测 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后发生 MACE 的 AUC 分别为 0. 780、0. 790、0. 886,二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P = 3. 638 / < 0. 001, 3. 756 / < 0. 001$),见表 5、图 1。

3 讨 论

ACS 与 T2DM 之间存在密切联系,T2DM 引起持续高血糖能损伤血管内皮促进冠状动脉斑块形成和破裂,ACS 通过应激反应和代谢

表 5 血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平对 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后发生 MACE 的预测价值

Tab. 5 The predictive value of plasma ANGPTL3 and ANGPTL8 levels for MACE after PCI in ACS patients with T2DM

指 标	Cut-off	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
ANGPTL3	47. 48 μ g/L	0. 780	0. 716 ~ 0. 834	0. 648	0. 853	0. 501
ANGPTL8	558. 13 ng/L	0. 790	0. 727 ~ 0. 844	0. 930	0. 504	0. 434
二者联合		0. 886	0. 833 ~ 0. 926	0. 831	0. 798	0. 629

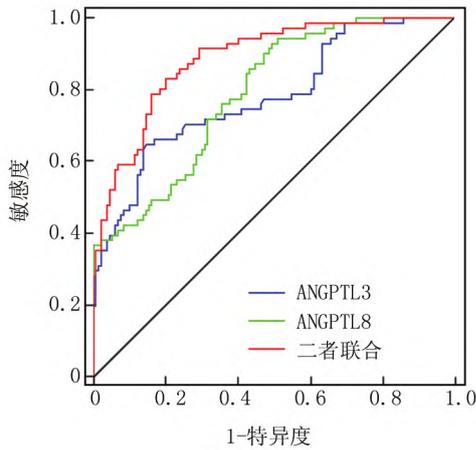


图 1 血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平预测 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后 MACE 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of predicting MACE after PCI in ACS patients with T2DM based on plasma ANGPTL3 and ANGPTL8 levels

紊乱进一步影响糖代谢,两者相互促进发展,进一步加剧心功能的损害及冠状动脉病变加重。PCI 术虽然能疏通阻塞血管,重建血运,但合并 T2DM 的 ACS 患者由于持续高血糖对 AS 的促进作用,其 MACE 风险较未合并 T2DM 的 ACS 患者更高^[5],本研究 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后 MACE 发生率为 35.50%,与姚天宇等^[16]报道的 34.48% 相近,说明 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后 MACE 发生风险较高。近年来,随着分子生物学,特别是基因组学与蛋白质组学的发展,一些生物标志物被揭示参与了 ACS 和 T2DM 的疾病进展,然而 ACS 合并 T2DM 的发病机制复杂且有着交互的病理生理基础,探寻可用于评估 ACS 合并 T2DM 患者的病情进展及预后的分子标志物仍然有着重要的临床价值。

T2DM 持续高血糖引起的炎症反应、血管内皮损伤、氧化应激、脂质代谢紊乱等促进 AS 形成导致 ACS 发生,同时 AS 形成还能加重冠状动脉病变影响 PCI 后血流再灌注效果,导致心肌损伤而增加 MACE 风险^[17]。ANGPTL 是一个结构类似于血管生成素的蛋白质家族,其中 ANGPTL3 是由肝脏合成和分泌的分泌性糖蛋白,通过抑制脂蛋白脂酶的活性来升高血脂水平导致血脂异常,并通过激活炎症反应信号通路促进炎症反应^[18]。如 ANGPTL3 能通过磷酸化蛋白激酶 B 激活 Toll 样受体/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,促进小鼠 AS 发展^[19];敲除 ANGPTL3 基因能改善血脂紊乱和炎症反应抑制 AS 发

展^[20],说明 ANGPTL3 参与 AS 形成。梁艳芳等^[21]报道,血浆 ANGPTL3 水平升高与 T2DM 患者颈动脉粥样有关。宋昕等^[22]报道,血清 ANGPTL3 水平升高与冠心病患者心功能损伤加重和预后不良有关,推测 ANGPTL3 可能参与 ACS 合并 T2DM 发病。本研究中,ACS 合并 T2DM 患者血浆 ANGPTL3 水平升高,并随着冠状动脉病变加重而升高,且与 PCI 术后 MACE 风险增加有关,推测 ANGPTL3 升高能抑制脂蛋白脂酶,上调三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇促进 AS 发展,加重冠状动脉病变并影响缺血心肌再灌注效果,增加 PCI 术后 MACE 风险^[18];ANGPTL3 升高能激活 NF- κ B 信号通路,增强促炎细胞因子释放,炎症反应抑制胰岛素信号传导,促进糖脂代谢紊乱进程,进而导致冠状动脉病变加重和 PCI 术后 MACE 风险增加^[23-25]。

ANGPTL8 是由肝脏和脂肪组织合成并分泌的一种分泌性糖蛋白,其功能与 ANGPTL3 类似,也能通过抑制脂蛋白脂酶活性和激活炎症反应信号通路促进脂代谢紊乱、炎症反应,但同时 ANGPTL8 还能作为受胰岛素调节的脂蛋白脂酶抑制剂,直接促进胰岛素抵抗^[26]。如 ANGPTL8 能通过增强泡沫细胞形成和胆固醇积累,促进小鼠 AS 发展^[27];在肿瘤坏死因子- α 刺激下 ANGPTL8 上调能激活 NF- κ B 信号通路,促进炎症细胞因子释放,影响脂质代谢^[28-29];敲除 ANGPTL8 能改善脂代谢和胰岛素抵抗^[30],说明 ANGPTL8 影响 AS 形成和胰岛素抵抗。保吉燕^[10]报道,血清 ANGPTL8 水平升高与 T2DM 患者胰岛素抵抗增强和 AS 加重有关。宋思育等^[8]报道,血清 ANGPTL8 水平是冠心病发生的独立危险因素,且与冠状动脉狭窄程度加重密切相关。本研究中,ACS 合并 T2DM 患者血浆 ANGPTL8 水平升高,并随着冠状动脉病变加重而升高,且与 PCI 术后 MACE 风险增加有关,推测 ANGPTL8 升高可以抑制脂蛋白脂酶和激活 NF- κ B 信号通路,通过脂代谢紊乱和炎症反应促进 AS 形成,加重冠状动脉病变程度,从而增加 PCI 术后 MACE 风险^[18];ANGPTL8 通过影响炎症反应、脂肪代谢和抑制肝脏的胰岛素敏感性来阻断胰岛素信号传导,加剧高血糖对 AS 的促进作用和对心肌的损伤作用,从而增加 PCI 术后 MACE 风险^[26]。

本研究相关性分析发现,ACS 合并 T2DM 患者血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平与 Gensini 评分呈正相关,提示 ANGPTL3 和 ANGPTL8 可能同时影响 ACS 合并 T2DM 患者冠状动脉病变程度,既往实验也证实^[31],ANGPTL3 和 ANGPTL8 均参与脂质代谢调节,

两者能结合形成复合物增强对脂蛋白脂酶的抑制作用,从而促进脂代谢紊乱,增加冠状动脉粥样硬化病变发生风险^[32-33]。最后本研究 ROC 曲线显示,血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平对 ACS 合并 T2DM 患者 MACE 预测的曲线下面积为 0.886,大于血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平单独预测的 0.780、0.790。这表明联合检测血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平能够更准确地评估 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后 MACE 风险,提示二者具有较好的临床价值,有助于早期识别高风险患者并优化管理策略。

综上所述,血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平升高与 ACS 合并 T2DM 患者冠状动脉病变加重和 PCI 术后 MACE 发生密切相关,血浆 ANGPTL3、ANGPTL8 水平联合预测 ACS 合并 T2DM 患者 PCI 术后 MACE 的价值较高。本研究为 ACS 合并 T2DM 患者的病情进展及预后的评估提供了具有一定临床价值的分子标志物,但其适用性及应用价值仍然需要多中心大样本的研究进一步验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨彦杰:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;李聪:实施研究过程,资料搜集整理;段丽军:进行统计学分析;张敬:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

[1] 国家心血管病中心,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 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2024.07.001.

[2] 《急性冠状动脉综合征患者院外长期随访管理共识》专家组.急性冠状动脉综合征患者院外长期随访管理共识[J].中国介入心脏病学杂志,2023,31(8):561-569. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2023.08.001.

[3] Zhou S, Zhang Y, Dong X, et al. Regional variations in management and outcomes of patients with acute coronary syndrome in China: Evidence from the national chest pain center program [J]. Sci Bull (Beijing), 2024, 69(9): 1302-1312. DOI: 10.1016/j.scib.2024.03.010.

[4] 中国医疗保健国际交流促进会心血管病分会.冠心病合并 2 型糖尿病患者的血糖管理专家共识[J].中国循环杂志,2024,39(4):342-352. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2024.04.003.

[5] 李钦雪,夏经钢.急性冠状动脉综合征合并糖尿病共病的研究进展[J].中国医师进修杂志,2022,45(1):83-88. DOI: 10.3760/cma.j.cn115455-20211015-01223.

[6] 陈琛,李燕,申婷婷,等.2 型糖尿病白内障患者房水 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 与术后黄斑水肿的关系及其预测效能分析[J].现代生物医学进展,2024,24(18):3539-3543. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.18.026.

[7] 赵宇明,赵树媛,侯鹏,等.冠状动脉 CT 血管造影及血清指标对冠心病冠状动脉狭窄程度的评价[J].中国医学装备,2024,21

(3):48-52. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8270.2024.03.010.

[8] 宋思育,何廉旗,胡庆薇,等.血清 Lp-PLA2 和 ANGPTL8 水平对冠心病及冠状动脉病变程度的诊断价值研究[J].重庆医学,2023,52(16):2459-2464. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2023.16.011.

[9] 夏翠萍,岳菊,乔叶红,等.血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平在 2 型糖尿病大血管病变中的诊断价值[J].检验医学与临床,2023,20(14):2006-2011. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.14.005.

[10] 保吉燕.血清 ANGPTL8 水平和初治 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的相关性研究[D].兰州:兰州大学,2021.

[11] 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.

[12] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108.

[13] 宣玲,唐碧,康品方,等.冠心病病人血清清环素 A 与冠状动脉病变程度的关系[J].蚌埠医学院学报,2021,46(8):1014-1016,1022. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.08.007.

[14] 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.

[15] 孙宗祺,孙磊,章福彬,等.急性 ST 段抬高型心肌梗死合并 2 型糖尿病患者 PCI 术预后与平均血糖波动幅度的相关性[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2023,18(5):587-591. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2023.05.006.

[16] 姚天宇,王植荣,马静,等.血清 PCSK9、ICAM-1 与 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后心肌损伤及预后的关系[J].国际检验医学杂志,2024,45(5):589-592. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.016.

[17] 刘宁,吕晓虹,张祥林,等.多层螺旋 CT 联合血多指标对 2 型糖尿病合并冠状动脉狭窄的评价研究[J].锦州医科大学学报,2023,44(1):75-80. DOI: 10.13847/j.cnki.lnmu.2023.01.010.

[18] 曹玲,周华.血管生成素样蛋白在脂质代谢和心血管疾病中功能和机制的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(24):4295-4298. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.24.016.

[19] Zhang Y, Yan C, Dong Y, et al. ANGPTL3 accelerates atherosclerotic progression via direct regulation of M1 macrophage activation in plaque [J]. J Adv Res, 2024, S2090-1232(24):201-207. DOI: 10.1016/j.jare.2024.05.011.

[20] Geladari E, Tsamadia P, Vallianou NG. ANGPTL3 inhibitors-their role in cardiovascular disease through regulation of lipid metabolism [J]. Circ J, 2019, 83(2):267-273. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0442.

[21] 梁艳芳,钟惠菊,徐娟娟,等.2 型糖尿病患者血浆血管生成素样蛋白 3 的变化及其与颈动脉内膜-中层厚度相关性的研究[J].中国糖尿病杂志,2013,21(11):969-972. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2013.11.003.

(下转 273 页)

- study [J]. Clin J Am Soc Nephrol ,2023 ,18(1) : 17-27. DOI: 10. 2215/CJN. 05080422.
- [10] Jang J ,Song G ,Pettit SM ,et al. Epicardial HDAC3 promotes myocardial growth through a novel microRNA pathway [J]. Circ Res ,2022 ,131 (2) : 151-164. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 122. 320785.
- [11] Wang YY ,Gao B ,Yang Y ,et al. Histone deacetylase 3 suppresses the expression of SHP-1 via deacetylation of DNMT1 to promote heart failure [J]. Life Sci ,2022 ,292(1) : 152-161. DOI: 10. 1016/J. LFS. 2021. 119552.
- [12] 中国医师协会心律学专业委员会心房颤动防治专家工作委 ,中华医学会心电生理和起搏分会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议-2015 [J]. 中华心律失常学杂志 ,2015 ,19(5) : 321-384. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-6638. 2015. 05. 001.
- [13] 李芸 ,马育鹏. 冠心病合并肺部感染患者血清 Cys C、MIP-1 α 水平变化及临床意义 [J]. 中国病原生物学杂志 ,2024 ,19(9) : 1083-1087. DOI: 10. 13350/j. cjpb. 240919.
- [14] 冯逸清 ,李飞. 依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗早发冠心病急性心肌梗死的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志 ,2020 ,18(16) : 2639-2642. DOI: 10. 12102/j. issn. 1672-1349. 2020. 16. 018.
- [15] 张拯华. 甘露聚糖肽联合左氧氟沙星治疗老年心衰合并肺部感染的疗效分析 [J]. 淮海医药 ,2023 ,41(6) : 616-619. DOI: 10. 14126/j. cnki. 1008-7044. 2023. 06. 018.
- [16] 任琳琳 ,张峰 ,王振东 ,等. 温经通络运瘀熏洗方辅助治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 实用临床医药杂志 ,2023 ,27(7) : 93-98. DOI: 10. 7619/jcmp. 20223619.
- [17] 朱洪松 ,潘飞 ,胡梦婷 ,等. 血清 Neu5Ac、MIP-1 α 与阵发性心房颤动患者左心房重构和射频消融术后复发的关系分析 [J]. 疑难病杂志 ,2023 ,22(8) : 829-834. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 08. 008.
- [18] Amaravadi KSS ,Nalisetty P ,Vadlamani N ,et al. Impact of elevated fibroblast growth factor 23 (FGF23) on the cardiovascular system: A comprehensive systematic literature review [J]. Cureus ,2024 ,16(5) : 427-436. DOI: 10. 7759/cureus. 59820.
- [19] 马亚鹏 ,方万春. CEACAM1、FGF-23、miR-499 在急性心肌梗死中的表达及其与冠状动脉狭窄程度的相关性 [J]. 中外医学研究 ,2022 ,20(19) : 60-64. DOI: 10. 14033/j. cnki. cfmr. 2022. 19. 015.
- [20] 刘金金 ,郝亚杰 ,付振强. 冠心病患者血清 perilipin-5、RBP-4、FGF-23 水平变化及其与冠状动脉狭窄程度的相关性 [J]. 医学临床研究 ,2024 ,41(7) : 1013-1016. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7171. 2024. 07. 015.
- [21] 霍立巍 ,刘军 ,郑彬彬 ,等. 血清 FGF-23 对心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值 [J]. 天津医药 ,2023 ,51(1) : 74-77. DOI: 10. 11958/20220317.
- [22] 赵立新 ,朱清. 血清 sST2、FGF-23、GDF-15 对阵发性房颤的预测价值探讨 [J]. 临床医学进展 ,2024 ,14(9) : 745-757. DOI: 10. 12677/acm. 2024. 1492525.
- [23] Yue Z ,Zhang Y ,Zhang W ,et al. Kaempferol alleviates myocardial ischemia injury by reducing oxidative stress via the HDAC3-mediated Nrf2 signaling pathway [J]. J Adv Res ,2024. DOI: 10. 1016/j. jare. 2024. 10. 037.
- [24] Weng L ,Ye J ,Yang F ,et al. TGF- β ₁/SMAD3 regulates programmed cell death 5 that suppresses cardiac fibrosis post-myocardial infarction by inhibiting HDAC3 [J]. Circ Res ,2023 ,133(3) : 237-251. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 123. 322596.
- [25] 郝静宇 ,王金萍 ,管斌斌 ,等. 血清组蛋白去乙酰化酶 3 和热休克蛋白 90 水平与急性心肌梗死患者心室重构的相关性及预后评估价值 [J]. 中国心血管病研究 ,2023 ,21(9) : 853-857. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5301. 2023. 09. 015.
- [26] 师彦虎 ,荣鹏 ,张智伟 ,等. 血清 HDAC3、CysC 与冠心病患者介入治疗后支架内再狭窄的关系 [J]. 心血管康复医学杂志 ,2022 ,31(5) : 597-601. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-0074. 2022. 05. 14.
- [27] 何康丽 ,王丽岳 ,张弛 ,等. 慢性心力衰竭合并心房颤动患者血清 ROCK1、HDAC3 的表达及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展 ,2024 ,24(10) : 1878-1882. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2024. 10. 016.

(收稿日期: 2024 - 10 - 30)

(上接 262 页)

- [22] 宋昕 ,王佳 ,付群 ,等. 冠心病患者血清 CT-1、ANGPTL3、sTNFR1 与心功能分级和预后的关系分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志 ,2023 ,15(4) : 477-480. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2023. 04. 20.
- [23] Zhang Y ,Zhang ZT ,Wan SY ,et al. ANGPTL3 negatively regulates IL-1 β -induced NF- κ B activation by inhibiting the IL1R1-associated signaling complex assembly [J]. J Mol Cell Biol ,2024 ,15(8) : mjad053. DOI: 10. 1093/jmcb/mjad053.
- [24] Park JE ,Han JS. Improving the effect of ferulic acid on inflammation and insulin resistance by regulating the JNK/ERK and NF- κ B pathways in TNF- α -treated 3T3-L1 adipocytes [J]. Nutrients ,2024 ,16(2) : 294. DOI: 10. 3390/nu16020294.
- [25] 韩雨杰 ,胡朝伟 ,于华惠 ,等. 血管生成素样蛋白 8 在心血管疾病发病中作用的研究进展 [J]. 基础医学与临床 ,2024 ,44(4) : 544-547. DOI: 10. 16352/j. issn. 1001-6325. 2024. 04. 0544.
- [26] Jiao X ,Yang Y ,Li L ,et al. Angiotensin-like protein 8 accelerates atherosclerosis in ApoE-/- mice [J]. Atherosclerosis ,2020 ,251(12) : 63-71. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2020. 06. 014.
- [27] Abu-Farha M ,Madhu D ,Hebbar P ,et al. The proinflammatory role of ANGPTL8 R59W variant in modulating inflammation through NF- κ B signaling pathway under TNF α stimulation [J]. Cells ,2023 ,12(21) : 2563. DOI: 10. 3390/cells12212563.
- [28] Izumi R ,Kusakabe T ,Noguchi M ,et al. CRISPR/Cas9-mediated Angptl8 knockout suppresses plasma triglyceride concentrations and adiposity in rats [J]. J Lipid Res ,2018 ,59(9) : 1575-1585. DOI: 10. 1194/jlr. M082099.
- [29] Landfors F ,Chorell E ,Kersten S. Genetic mimicry analysis reveals the specific lipases targeted by the ANGPTL3-ANGPTL8 complex and ANGPTL4 [J]. J Lipid Res ,2023 ,64(1) : 100313. DOI: 10. 1016/j. jlr. 2022. 100313.

(收稿日期: 2024 - 10 - 31)