

血清可溶性信号素 4D 水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者近期预后的相关性

李月亮 张国奇 林海利

【摘要】 目的:观察分析血清可溶性信号素 4D(Sema4D)水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者近期预后的相关性。 方法:选取 2017 年 6 月至 2018 年 6 月收治的 100 例接受经皮冠状动脉介入术(PCI)的 STEMI 患者,依据基线血清 Sema4D 中位数水平,将患者分为 Sema4D 低值组(≤ 9.14 ng/mL)57 例和 Sema4D 高值组(>9.14 ng/mL)43 例。收集两组一般资料,比较两组随访期间心血管不良事件发生率,分析预后影响因素。 结果:Sema4D 低值组的收缩压和左室射血分数均高于 Sema4D 高值组($P<0.05$);Sema4D 高值组心血管不良事件发生率明显高于 Sema4D 低值组($P<0.05$);Sema4D >9.14 ng/mL、左室射血分数是影响 STEMI 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。 结论:血清可溶性 Sema4D 水平升高对行 PCI 的 STEMI 患者预后具有重要预测价值。

【关键词】 急性 ST 段抬高型心肌梗死;信号素 4D;预后;心血管不良事件

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.01.014

Association between Sema4D level and short-term prognosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction LI Yueliang, ZHANG Guoqi, LIN Haili Department of Cardiology, Sixth Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Guangdong 511518, China

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship between serum soluble semaphorin 4D (Sema4D) level and short-term prognosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods:** From June 2017 to June 2018, one hundred patients with STEMI undergoing percutaneous coronary intervention in our hospital were included. According to the median serum soluble Sema4D level, the enrolled patients were divided into low value Sema4D group (≤ 9.14 ng/mL, $n = 57$) and high value Sema4D group (>9.14 ng/mL, $n = 43$). The general data of all the patients were collected. The incidence of cardiovascular adverse events during the follow-up period were compared between the two groups, and the prognostic factors were analyzed. **Results:** Compared with the low value Sema4D group, the high value Sema4D group suffered higher incidence of cardiovascular adverse events, with lower systolic blood pressure and left ventricular ejection fraction ($P<0.05$). Sema4D >9.14 ng/mL, left ventricular ejection fraction were independent risk factors for prognosis in patients with STEMI ($P<0.05$). **Conclusions:** Elevated serum soluble Sema4D level has important predictive value for the prognosis of patients with STEMI undergoing PCI.

【Key words】 Acute ST-segment elevation myocardial infarction; Semaphorin 4D; Prognosis; Cardiovascular adverse events

急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)为急性心肌梗死(AMI)的常见类型,其病理基础主要是冠状动脉斑块损伤诱发急性闭塞性血栓^[1]。随着经皮冠状动脉介入术(PCI)的广泛开展,AMI 患者预后得到明显改善,但不同患者的预后仍存在一定差异^[2]。既往研究表明,肌钙蛋白、脑钠肽等指标与 AMI 病情严重程度有关,但对预测患者预后存在局限性^[3]。信号素 4D(Sema4D)为 I 型跨膜糖蛋白分子,表达于血小板表面,随血小板活化裂解脱落而形成可溶性 Sema4D^[4]。有研究显示,血清可溶性 Sema4D 与动脉粥样硬化的发生发展密切相关^[5]。本研究旨在探讨血清可溶性 Sema4D 与 STEMI 患者近期预后的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 6 月至 2018 年 6 月清远市人民医院收治的 100 例接受 PCI 的 STEMI 患者,所有患者符合 2015 年《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》的诊断标准^[6],均为首次诊断 STEMI,且均于发病 12 h 内完成 PCI。

排除合并严重心肾功能障碍、肝癌、慢性肝炎、肝硬化、急性肝胆疾病者,既往有心源性休克、心力衰竭等病史者。

依据患者基线血清可溶性 Sema4D 中位数水平,将其分为 Sema4D 低值组(≤ 9.14 ng/mL)57 例和 Sema4D 高值组(> 9.14 ng/mL)43 例。Sema4D 低值组男性 31 例,女性 26 例;年龄 39~71 岁,平均(51.86 ± 9.24)岁;高血压 39 例,糖尿病 18 例。Sema4D 高值组男性 19 例,女性 24 例;年龄 42~

69 岁,平均(52.44 ± 13.06)岁;高血压 34 例,糖尿病 15 例。本研究经医院伦理学委员会审批,入组患者及其家属均知情同意。

1.2 方法

收集两组患者性别、年龄、既往病史及住院期间的病理资料、治疗情况、用药情况等临床资料。于患者入院即刻采集 5 mL 外周静脉血,经离心后取上清液,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中待检。采用酶联免疫吸附法检测血清中 Sema4D 水平,试剂盒购自赛默飞世尔科技公司,均严格按照试剂盒说明书进行操作。采用彩色多普勒超声仪测量左室射血分数(LVEF)。

1.3 随访

于治疗后进行随访,随访截至 2019 年 6 月 30 日,比较两组心血管不良事件发生率,心血管不良事件定义为心肌梗死再次复发、再次血运重建、心力衰竭及心源性死亡。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料采用 t 检验,非正态分布的计量资料采用 Kruskal-Wallis 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用卡方检验,危险因素分析采用 Cox 回归分析法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

两组性别、年龄、舒张压、心率、高血压、糖尿病、双支及三支血管病变的差异均无统计学意义;Sema4D 低值组收缩压和 LVEF 高于 Sema4D 高值组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般临床资料比较

项目	Sema4D 低值组($n = 57$)	Sema4D 高值组($n = 43$)	t/χ^2	P 值
性别			1.020	0.312
男性/例	31	19		
女性/例	26	24		
年龄/岁	51.86 ± 9.24	52.44 ± 13.06	0.248	0.805
收缩压/mmHg	137.69 ± 41.83	121.99 ± 29.64	2.196	0.031
舒张压/mmHg	74.82 ± 9.73	72.09 ± 10.33	1.341	0.183
LVEF/%	47.19 ± 11.68	42.33 ± 8.94	2.357	0.020
心率/次 \cdot min ⁻¹	78.25 ± 8.49	81.54 ± 10.92	1.637	0.106
高血压/例	39	34	1.410	0.235
糖尿病/例	18	15	0.121	0.728
双支血管病变/例	13	7	0.653	0.419
三支血管病变/例	6	10	2.955	0.086

2.2 随访情况

截至 2019 年 6 月 30 日,100 例患者中 91 例配合随访,随访时间为 11~23 个月,平均随访时间为(15.27±4.63)个月。Sema4D 低值组 6 例(10.53%)发生心血管不良事件,均为新发心力衰竭;Sema4D 高值组 12 例(27.91%)发生心血管不良事件,其中新发心力衰竭 9 例,死亡 3 例。Sema4D 高值组心血管不良事件发生率明显高于 Sema4D 低值组($\chi^2=5.016,P=0.025$)。

2.3 单因素分析

单因素分析结果显示,Sema4D>9.14 ng/mL、收缩压、LVEF 及心率可能是影响 STEMI 患者预后的危险因素,见表 2。

2.4 多因素分析

对可能影响 STEMI 患者预后的单因素进行 Cox 回归分析,结果显示,Sema4D>9.14 ng/mL、LVEF 是影响急性 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 2 影响 STEMI 患者预后的危险因素的单因素分析

变量	<i>b</i>	SE	Wald χ^2	<i>P</i> 值	RR	95%CI
Sema4D>9.14 ng/mL	1.016	0.503	6.705	<0.001	2.104	1.317~11.478
性别	0.702	0.349	0.674	0.387	0.711	0.109~0.483
年龄	0.493	0.217	0.709	0.116	0.473	0.074~0.196
收缩压	1.098	0.323	3.085	0.003	1.513	0.827~8.412
舒张压	0.643	0.389	0.496	0.683	0.763	0.114~0.519
LVEF	1.183	0.409	4.281	0.000	1.776	1.152~10.169
心率	1.024	0.514	2.075	0.012	1.143	0.679~5.747
高血压	0.328	0.078	0.812	0.113	0.474	0.152~0.419
糖尿病	0.293	0.247	0.763	0.085	0.245	0.041~0.391

表 3 影响 STEMI 患者预后的危险因素的多因素分析

变量	<i>b</i>	SE	Wald χ^2	<i>P</i> 值	RR	95%CI
Sema4D>9.14 ng/mL	1.077	0.517	4.816	<0.001	1.897	1.203~13.146
收缩压	0.743	0.421	1.139	0.097	0.205	0.196~1.827
LVEF	1.346	0.459	3.617	0.001	1.629	0.847~8.019
心率	0.349	0.196	0.827	0.215	0.136	0.124~0.949

3 讨论

Sema4D 主要表达于 B 细胞、NK 细胞、骨髓细胞等,其分子结构包括多聚 A 尾、Ig 结构域、sema 结构域、延长区及跨膜区,其受体主要有 CD72 和 plexin-B1,当 Sema4D 与 plexin-B1 结合时,可参与细胞迁移、组织胶原纤维化形成、新生血管生成等生物学过程^[7-8]。既往研究发现,Sema4D 与恶性肿瘤^[9]、神经系统疾病^[4]等有一定关系。有研究报道,急性冠脉综合征患者血清可溶性 Sema4D 水平上升,且随 STEMI 患者冠状动脉血运重建而降低^[10],提示 Sema4D 可能与心肌缺血存在相关性。

本研究发现 Sema4D 低值组与 Sema4D 高值组患者的收缩压和 LVEF 的比较有差异显著,推测 Sema4D 可能与 STEMI 患者病情有关,具体机制有待深入研究。值得注意的是,Sema4D 可被膜型金属蛋白酶 1(MT1-MMP)、解离素-金属蛋白酶 17

(ADAM17)等基质金属蛋白酶切割,将分泌的可溶性片段通过细胞释放到血液中^[11-12]。有研究报道,心脏疾病患者外周血淋巴细胞表面基质金属蛋白酶表达上调,AMI 时,T 细胞表面的基质金属蛋白酶可能会促进 Sema4D 的切割,使可溶性 Sema4D 的表达增加^[13]。

既往研究显示,Sema4D 可促进动脉粥样硬化时血小板的活化及血栓的形成,其作用机制可能为 Sema4D 通过心肌信号通路直接参与,或通过心肌非依赖途径间接参与^[14]。临床动物实验表明,敲除大鼠 Sema4D 基因可降低发生心肌缺血再灌注损伤的风险^[15-16]。本研究显示,Sema4D 高值组心血管不良事件发生率明显高于 Sema4D 低值组,且预后较差。有研究发现,抑制 Sema4D 可改善卒中后血脑屏障损伤及患者预后,Sema4D 可能是卒中急性期治疗的新型治疗靶点^[16]。Cox 分析结果显示,Sema4D>

9.14 ng/mL, LVEF 是影响急性 STEMI 患者预后的独立危险因素。既往研究发现, 高水平可溶性 Sema4D 是冠状动脉粥样硬化性心脏病发生的危险因素^[17]。

综上所述, 血清可溶性 Sema4D 水平升高对行 PCI 的 STEMI 患者预后具有重要预测价值。由于本研究样本量偏小, 结论有待后续大样本多中心研究证实。

参 考 文 献

- [1] 曹隽, 葛梓, 邵江伟, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死急诊临床路径的实践分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(1): 104-106.
- [2] 李彦明, 何瑞利, 钟晓鸣, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后预后评价模型的建立与研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(1): 71-75.
- [3] 付英姿, 赵岸松, 苏维彪, 等. N 末端脑钠肽前体, 超敏 C 反应蛋白和肌钙蛋白 I 检测对急性冠脉综合征临床治疗, 危险分层的意义[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(24): 5892-5895.
- [4] 李岚, 王姣, 余昌胤, 等. Sema 4D 与神经系统疾病相关性的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(2): 172-174.
- [5] Motani K, Kosako H. Activation of stimulator of interferon genes (Sting) induces Adam17-mediated shedding of the immune semaphorin SEMA4D[J]. J Biol Chem, 2018, 293(20): 7717-7726.
- [6] 沈卫峰, 张奇, 张瑞岩. 2015 年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南解析[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 30(4): 217-219.
- [7] 张宜江, 曹继华, 徐兴东. Sema4D 在肿瘤新生血管形成中的作用及其机制研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(48): 94-96.
- [8] Zhou H, Yang YH, Basile JR. Characterization of the effects of semaphorin 4D signaling on angiogenesis[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1493(93): 429-441.
- [9] 赵艳红, 王帆荣, 陈芸, 等. 信号素 4D 在结直肠癌组织中的表达及其与微血管密度的关系[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(6): 1177-1183.
- [10] 韩良富. MPV、PDW、sSema4D 与 ACS 严重程度及预后的临床研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [11] Kuklina EM, Nekrasova IV, Valieva YV. Involvement of semaphorin (Sema4D) in T-dependent activation of B cells[J]. Bull Exp Biol Med, 2017, 163(4): 447-450.
- [12] 涂俊, 刘克俭, 旷聃, 等. 职业性氟接触人群氟负荷与血清中可溶性 Sema4D 水平的相关性研究[J]. 工业卫生与职业病, 2017, 43(6): 438-441.
- [13] 唐俊燕, 杨国杰, 李栋博, 等. 血清可溶性 Sema4D 水平与扩张型心肌病心室重构的相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(1): 63-66.
- [14] Nishide M, Nojima S, Ito D, et al. Semaphorin 4D inhibits neutrophil activation and is involved in the pathogenesis of neutrophil-mediated autoimmune vasculitis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(8): 1440-1448.
- [15] Wada T, Sawano T, Tanaka T, et al. Absence of Sema4D improves oligodendrocyte recovery after cerebral ischemia/reperfusion injury in mice[J]. Neurosci Res, 2016, 108: 6-11.
- [16] Zhou YF, Li YN, Jin HJ, et al. Sema4D/PlexinB1 inhibition ameliorates blood-brain barrier damage and improves outcome after stroke in rats[J]. FASEB J, 2018, 32(4): 2181-2196.
- [17] 匡龙. 血清可溶性 Sema4D 水平与冠心病的相关研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.

(收稿: 2019-07-22 修回: 2019-09-17)

(本文编辑: 丁媛媛)