

# 急性冠脉综合征患者 PCI 术后血浆 CLEC-2 水平与预后的关系

郝明辉 郭明 唐宇 杨婧 柳子静 闫蕊 李萍 郭金成

**【摘要】** 目的:探讨急性冠脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后血浆 C 型凝集素样受体 2(CLEC-2)水平与预后的关系。 方法:前瞻性选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月在首都医科大学附属北京潞河医院就诊的 150 例 ACS 患者作为研究对象。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CLEC-2 评估 ACS 患者预后的最佳截断点。根据 CLEC-2 评价 ACS 患者预后的最佳截断点将患者分为高 CLEC-2 组( $n=32$ )和低 CLEC-2 组( $n=118$ )。采用酶联免疫吸附法检测 ACS 患者血浆中 CLEC-2 水平,并通过 Cox 回归分析其与 ACS 患者预后的关系。 结果:血浆 CLEC-2 评价 ACS 患者预后的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.885(95%CI:0.812~0.958),最大约登指数为 0.643,最佳截断点为 158.63 pg/mL,敏感度为 71.87%,特异度为 92.37%。两组在年龄、ACS 家族史、CLEC-2 水平及左室射血分数(LVEF)等方面的差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。高 CLEC-2 组主要不良血管事件(MACE)的发生率明显高于低 CLEC-2 组(71.88%对 7.63%, $P<0.001$ ),平均生存时间明显低于低 CLEC-2 组[17.25(15.40~19.10)个月对 23.34(22.91~23.77)个月, $P<0.001$ ]。Cox 单因素及多因素分析结果显示慢性阻塞性肺疾病及 CLEC-2 水平与 ACS 患者 MACE 发生密切相关。 结论:高 CLEC-2 是 ACS 患者 PCI 后发生 MACE 的独立危险因素。

**【关键词】** 急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入术;C 型凝集素样受体 2;预后

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.02.013

## Relationship between plasma CLEC-2 level and prognosis in patients with acute coronary syndrome after PCI

HAO Minghui, GUO Ming, TANG Yu, YANG Jing, LIU Zijing, YAN Rui, LI Ping, GUO Jincheng Department of Cardiology, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101100, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the relationship between plasma C-type lectin-like receptor 2 (CLEC-2) level and prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) following percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** A total of 150 patients with ACS who were admitted to Beijing Luhe Hospital affiliated to Capital Medical University from January 2016 to June 2017 were prospectively included. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the best cutoff point for CLEC-2 to evaluate the prognosis in patients with ACS. The patients were divided into high CLEC-2 group ( $n=32$ ) and low CLEC-2 group ( $n=118$ ), according to the best cutoff point value of CLEC-2. The plasma CLEC-2 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Cox regression was used to analysis the relationship between CLEC-2 level and the prognosis of patients with ACS. **Results:** The area under ROC curve (AUC) was 0.885 (95%CI 0.812-0.958). The Youden index was the largest (0.390) when CLEC-2 level was 158.63 pg/mL, and the sensitivity was 71.87%, and the specificity was 92.37%. There were significant differences in age, ACS family history, CLEC-2 level, and left

ventricular ejection fraction (LVEF) between the two groups (all  $P < 0.05$ ). The incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) in the high CLEC-2 group was higher than that in the low CLEC-2 group (71.88% vs. 7.63%,  $P < 0.001$ ), and the survival time of the high CLEC-2 group was lower than that of the low CLEC-2 group (17.25 (15.40, 19.10) months vs. 23.34 (22.91, 23.77) months,  $P < 0.001$ ). Cox univariate and multivariate analysis showed that chronic obstructive pulmonary disease and CLEC-2 levels were closely associated with MACE in patients with ACS. **Conclusions:** High CLEC-2 is an independent risk factor for MACE after PCI in patients with ACS.

**【Key words】** Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; C-type lectin-like receptor 2; Prognosis

急性冠脉综合征(ACS)包括急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、急性非 ST 段抬高型心肌梗死和不稳定心绞痛,后者又称为非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)。经皮冠状动脉介入术(PCI)可改善 ACS 患者心肌供血及供氧情况,有效降低了 ACS 的死亡率<sup>[1-3]</sup>。目前,临床主要在 PCI 后 1 年时行冠状动脉造影了解 ACS 患者的预后,但费用较高且耗时较长,寻找易于检验且费用较低的生物标志物将有利于 ACS 患者的 PCI 预后评估。研究发现,C 型凝集素样受体 2(CLEC-2)与血小板活化关系密切,在急性缺血性卒中时增加,并与卒中进展和预后相关<sup>[4]</sup>。本研究探讨 CLEC-2 在 ACS 患者中的表达情况及与 PCI 预后的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

连续入选 2016 年 1 月至 2017 年 6 月在首都医科大学附属北京潞河医院就诊的 150 例 ACS 患者。纳入标准:(1)符合《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》<sup>[5]</sup>中的诊断标准,且经冠状动脉造影确诊为 ACS;(2)接受 PCI 治疗;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)既往有冠状动脉旁路移植术或 PCI 史;(2)合并胸主动脉瘤、扩张型心肌病、心肌炎、肥厚型心肌病、心脏瓣膜病等;(3)严重肝、肾功能障碍;(4)合并自身免疫性疾病;(5)合并恶性肿瘤;(6)随访失联。本研究经首都医科大学附属北京潞河医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 临床资料收集

收集 ACS 患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、既往史、ACS 家族史、ACS 类型、卒中、冠状动脉病变支数、糖化血红蛋白(HbA1c)及左室射血分数(LVEF)等临床资料。

### 1.3 血浆指标检测

抽取 ACS 患者 PCI 后次日空腹静脉血 5 mL,室温下 3 500 转/min 离心 15 min,提取上清液,−20℃冰箱中保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)

检测 ACS 患者血浆中 CLEC-2 水平,试剂盒购自英国 biorbyt 公司(批号 305229),实验过程严格按照试剂盒及仪器说明书。

### 1.4 PCI 后随访

采用复诊及电话随访等方式了解 ACS 患者主要不良心血管事件(MACE)的发生情况,每月随访 1 次,随访截止时间为 2019 年 6 月 28 日。MACE 包括不稳定型心绞痛、再发心肌梗死、恶性心律失常、支架内血栓形成、靶血管再次血运重建、心力衰竭、重大出血事件及全因死亡<sup>[6]</sup>。

### 1.5 统计学分析

采用 PASS 15 软件进行样本量计算,通过 Log-Rank 法比较两组生存时间差异,试验计划患者入组 12 个月,随访 24 个月,在 32 例患者发生 MACE 时进行最终分析。

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资料服从正态分布,用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料用例和百分率表示,组间比较采用卡方检验。用受试者工作特征(ROC)曲线评价 CLEC-2 对 ACS 预后的判断价值。用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线,并用 Log-Rank 法分析 CLEC-2 水平对患者预后的影响。采用 Cox 单因素及多因素回归分析影响 ACS 患者预后的相关因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ACS 患者 PCI 术后预后情况

本研究 150 例 ACS 患者中有 32 例(21.33%)发生 MACE,其中 9 例(6.00%)不稳定型心绞痛发作,5 例(3.33%)支架内血栓形成,4 例(2.67%)心源性死亡,9 例(6.00%)再发心肌梗死,4 例(2.67%)恶性心律失常,1 例(0.67%)接受冠状动脉旁路移植术。血浆 CLEC-2 评价 ACS 患者预后的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.885(95%CI:0.812~0.958),最大约登指数为 0.643,最佳截断点为 158.63 pg/mL,敏感度为 71.87%,特异度为 92.37%,见图 1。以 CLEC-2 评价

ACS 患者预后的最佳截断点为界,将患者分为高 CLEC-2 组(>158.63 pg/mL, $n=32$ )和低 CLEC-2 组( $\leq 158.63$  pg/mL, $n=118$ )。

2.2 两组基线资料比较

两组在性别、BMI、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、慢性阻塞性肺疾病、外周动脉疾病、ACS 类型、HbA1c、卒中及冠状动脉病变支数等方面的差异均无统计学意义;两组在年龄、ACS 家族史、CLEC-2 水平及 LVEF 等方面的差异有统计学意义( $P$  均 $\leq 0.05$ ),见表 1。

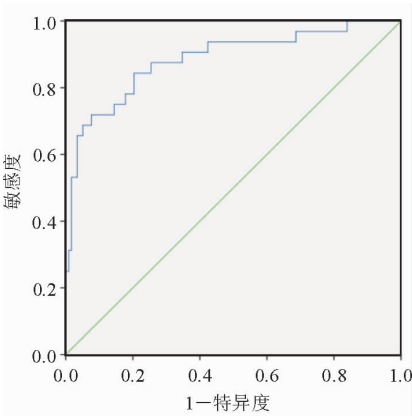


图 1 CLEC-2 评价 ACS 患者预后的 ROC 曲线

表 1 两组基线资料比较

项目	高 CLEC-2 组( $n=32$ )	低 CLEC-2 组( $n=118$ )	$t/\chi^2$	$P$ 值
年龄/岁	69.50 $\pm$ 7.94	51.12 $\pm$ 11.05	10.600	<0.001
男性/例(%)	20(62.50)	92(77.97)	3.183	0.074
BMI/kg $\cdot$ m <sup>-2</sup>	25.92 $\pm$ 3.03	26.44 $\pm$ 3.02	0.861	0.391
吸烟/例(%)	17(53.13)	59(50.00)	0.098	0.754
ACS 家族史/例(%)	7(21.88)	9(7.63)	5.363	0.021
高血压/例(%)	18(56.25)	68(57.63)	0.020	0.889
糖尿病/例(%)	9(28.13)	29(24.58)	0.168	0.682
高脂血症/例(%)	20(62.50)	64(54.24)	0.698	0.404
慢性阻塞性肺疾病/例(%)	2(6.25)	2(1.69)	2.012	0.156
外周动脉疾病/例(%)	2(6.25)	2(1.69)	2.012	0.156
ACS 类型/例(%)			0.044	0.833
STEMI	23(71.88)	87(73.73)		
NSTEMI-ACS	9(28.13)	31(26.27)		
CLEC-2/pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup>	174.22 $\pm$ 13.97	127.26 $\pm$ 18.12	15.757	<0.001
HbA1c/%	6.40 $\pm$ 1.40	6.81 $\pm$ 1.37	1.512	0.133
LVEF/%	57.00 $\pm$ 3.89	60.01 $\pm$ 3.01	4.062	<0.001
卒中/例(%)	6(18.75)	9(7.63)	3.460	0.063
病变支数/例(%)			0.002	0.961
单支	8(25.00)	30(25.42)		
多支	24(75.00)	88(74.58)		

2.3 两组预后分析

高 CLEC-2 组 MACE 的发生率明显高于低 CLEC-2 组(71.88%对 7.63%, $P$  均 $\leq 0.001$ )。高 CLEC-2 组的平均生存时间明显低于低 CLEC-2 组[17.25(15.40~19.10)个月对 23.34(22.91~23.77)个月,Log-Rank Chi-square = 76.744, $P$  均 $\leq 0.001$ ],见图 2。

2.4 血浆 CLEC-2 对 ACS 患者 PCI 术后 MACE 的预测价值

Cox 单因素分析结果显示,年龄、ACS 家族史、糖尿病、高脂血症、慢性阻塞性肺疾病、外周动脉疾病、卒中、LVEF 及 CLEC-2 水平可能与 ACS 患者 MACE 发生有关。按  $\alpha\leq 0.1$ ,将上述因素纳入 Cox 多因素分析,结果显示慢性阻塞性肺疾病及 CLEC-2

水平与 ACS 患者 MACE 发生密切相关( $P$  均 $\leq 0.05$ ),见表 2。

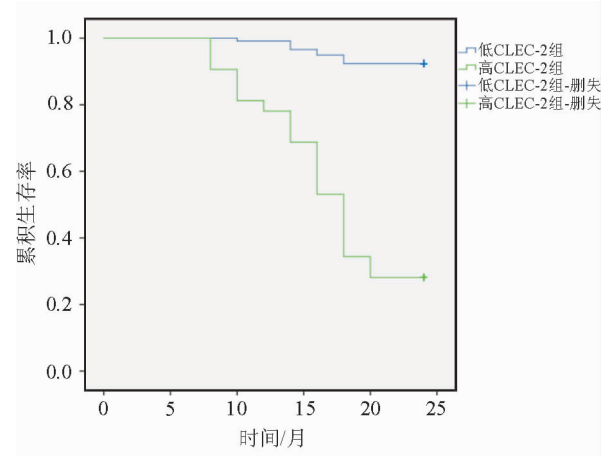


图 2 两组 ACS 患者预后生存曲线

表 2 影响 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的相关因素

因素	Cox 单因素分析			Cox 多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	1.052	1.025~1.079	<0.001	1.001	0.964~1.040	0.951
性别	0.767	0.365~1.614	0.487	—	—	—
BMI	0.977	0.869~1.098	0.694	—	—	—
吸烟	1.284	0.641~2.573	0.483	—	—	—
ACS 家族史	3.723	1.677~8.266	0.001	1.849	0.754~4.532	0.181
高血压	0.954	0.476~1.911	0.894	—	—	—
糖尿病	2.119	1.050~4.278	0.037	0.976	0.435~2.190	0.953
高脂血症	3.061	1.329~7.049	0.009	2.540	0.994~6.489	0.053
慢性阻塞性肺疾病	8.996	2.726~29.691	<0.001	9.175	1.979~42.543	0.005
外周动脉疾病	6.227	2.012~21.827	0.002	1.087	0.241~4.907	0.914
卒中	5.187	2.395~11.232	<0.001	0.895	0.301~2.663	0.843
ACS 类型	1.628	0.673~3.939	0.282	—	—	—
病变支数	1.270	0.604~2.672	0.531	—	—	—
HbA1c	0.947	0.741~1.212	0.669	—	—	—
LVEF	0.884	0.803~0.973	0.013	1.051	0.942~1.173	0.376
CLEC-2	1.061	1.045~1.078	<0.001	1.068	1.041~1.096	<0.001

3 讨论

冠状动脉粥样硬化斑块破裂是 ACS 的主要发病原因之一<sup>[7]</sup>。冠状动脉粥样硬化性斑块可在外界环境刺激下破裂,并随血液循环至冠状动脉,堵塞冠状动脉管腔,致使心肌缺血、缺氧,诱发心肌梗死,若不及时救治,多数患者会死亡<sup>[8]</sup>。目前,全球 ACS 的发病率和死亡率仍较高<sup>[9]</sup>。PCI 作为治疗 ACS 的有效手段之一,已极大地降低了 ACS 的死亡率。由于 PCI 后缺乏有效的监测指标,仍有部分 ACS 患者在 PCI 后发生 MACE。用于评估 ACS 患者预后的生物标志物如肌酸激酶同工酶、C 反应蛋白及肌红蛋白等的临床价值有限<sup>[10]</sup>,因此,探索用于 ACS 患者 PCI 后预后监测的生物标志物意义重大。CLEC-2 是在血小板中高度表达的 C 型凝集素 II 型跨膜受体,与血小板的活化及血栓形成关系密切<sup>[11-13]</sup>。

本研究中血浆 CLEC-2 评价 ACS 患者预后的 ROC 曲线显示,AUC 为 0.885,提示 CLEC-2 评价 ACS 患者预后的价值较高。对两组进行比较发现,高 CLEC-2 组 MACE 发生率高于低 CLEC-2 组,平均生存时间低于低 CLEC-2 组,进一步说明 CLEC-2 与 ACS 患者 PCI 后的预后关系密切。采用 Cox 单因素及多因素分析方法研究影响 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的相关因素,显示慢性阻塞性肺疾病及

CLEC-2 水平是 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的独立危险因素。

血小板在机体凝血、出血等方面发挥着重要作用。冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的发病及疾病进展与血小板关系密切。研究显示,动脉粥样硬化病变中有 CLEC-2 表达,且表达水平随病变程度加重而增高,表明 CLEC-2 与动脉粥样硬化的发生及发展关系密切<sup>[14-15]</sup>。CLEC-2 在多种免疫细胞中低表达,但在血小板中高表达<sup>[16]</sup>。血管平滑肌细胞可通过调节 CLEC-2 诱发血小板活化,进而促使血栓形成<sup>[17]</sup>。CLEC-2 可通过与其内源性配体足突细胞膜黏蛋白结合,共同诱发血小板活化<sup>[18-20]</sup>。此外,CLEC-2 还可以与血小板膜糖蛋白 VI 发挥协同作用,促进血栓形成<sup>[21]</sup>。笔者推测,血管平滑肌细胞在处于炎性环境时,可通过调节 CLEC-2 促进血小板活化、聚集,诱发血栓形成,最终导致 MACE。

综上所述,血浆 CLEC-2 水平与经 PCI 治疗的 ACS 患者的预后关系密切,高 CLEC-2 水平是 ACS 患者 PCI 后 MACE 发生的独立危险因素,应引起临床医师重视。本研究仍有一定不足,下一步将动态观察 ACS 患者血浆 CLEC-2 水平变化,分析 CLEC-2 与 MACE 发生的关系与机制。

参 考 文 献

[1] 刘胜聪,易铁慈,翁浩宇,等. 基线血浆髓过氧化物酶水平

- 对急性冠状动脉综合征患者预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(4):284-291.
- [2] Jiang J, Ji HY, Xie WM, et al. Could platelet-to-lymphocyte ratio be a predictor for contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome? A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(32):e16801.
- [3] 许连军, 宋莹, 许晶晶, 等. 直接胆红素对行介入治疗的急性冠状动脉综合征患者远期预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(5):352-358.
- [4] Skarpengland T, Skjelland M, Kong XY, et al. Increased levels of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(2):1-10.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(4):397-404.
- [6] 申文彬, 白静, 杨霞, 等. 血小板高反应性对冠状动脉钙化患者介入术后发生主要不良心血管事件的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(2):153-157.
- [7] Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA, et al. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T [J]. *Am J Med*, 2015, 128(4):369-379.
- [8] Niccoli G, Scalone G, Lerman A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(13):1024-1033.
- [9] Yao K, Wang Y, Xu D, et al. Effect of combined testing of ceramides with high-sensitive troponin T on the detection of acute coronary syndrome in patients with chest pain in China: a prospective observational study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(7):e028211.
- [10] 李瑞娜, 李红, 李博, 等. 血小板分布宽度与急性心肌梗死患者严重程度及预后的相关性分析[J]. 中国急救医学, 2018, 38(5):399-402.
- [11] Martyanov AA, Kaneva VN, Pantelev MA, et al. CLEC-2 induced signalling in blood platelets[J]. *Biomed Khim*, 2018, 64(5):387-396.
- [12] Tsukiji N, Osada M, Sasaki T, et al. Cobalt hematoporphyrin inhibits CLEC-2-podoplanin interaction, tumor metastasis, and arterial/venous thrombosis in mice [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(17):2214-2225.
- [13] Tsukiji N, Inoue O, Morimoto M, et al. Platelets play an essential role in murine lung development through Clec-2/podoplanin interaction [J]. *Blood*, 2018, 132(11):1167-1179.
- [14] Inoue O, Hokamura K, Shirai T, et al. Vascular smooth muscle cells stimulate platelets and facilitate thrombus formation through platelet CLEC-2: implications in atherothrombosis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0139357.
- [15] Hatakeyama K, Kaneko MK, Kato Y, et al. Podoplanin expression in advanced atherosclerotic lesions of human aortas [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(4):e70-e76.
- [16] Navarro-Núñez L, Langan SA, Nash GB, et al. The physiological and pathophysiological roles of platelet CLEC-2 [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(6):991-998.
- [17] 费敏. 可溶性凝集素样受体 2 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的诊断作用及变化机制的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [18] Kerrigan AM, Dennehy KM, Mourão-Sá D, et al. CLEC-2 is a phagocytic activation receptor expressed on murine peripheral blood neutrophils[J]. *J Immunol*, 2009, 182(7):4150-4157.
- [19] Chaipan C, Soilleux EJ, Simpson P, et al. DC-SIGN and CLEC-2 mediate human immunodeficiency virus type 1 capture by platelets[J]. *J Virol*, 2006, 80(18):8951-8960.
- [20] Fuller GL, Williams JA, Tomlinson MG, et al. The C-type lectin receptors CLEC-2 and Dectin-1, but not DC-SIGN, signal via a novel YXXL-dependent signaling cascade[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(17):12397-12409.
- [21] Bender M, May F, Lorenz V, et al. Combined in vivo depletion of glycoprotein VI and C-type lectin-like receptor 2 severely compromises hemostasis and abrogates arterial thrombosis in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(5):926-934.

(收稿:2019-08-11 修回:2019-12-25)

(本文编辑:胡晓静)