

非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者血清 CD137 水平及其与预后的关系

王小东, 寇玲

(江苏大学附属医院心内科, 江苏省镇江市 212001)

[关键词] 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征; 白细胞分化抗原 137; GRACE 评分; 心肌肌钙蛋白 I; 脑利钠肽; 预后

[摘要] **目的** 探讨非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)患者血清白细胞分化抗原 137(CD137)水平,评估其在 NSTE-ACS 患者预后中的价值。**方法** 将 122 例住院患者分成两组:NSTE-ACS 组($n=93$)和对照组($n=29$)。根据 GRACE 评分将 NSTE-ACS 组分为 3 个亚组:低危组、中危组、高危组。检测各组心肌肌钙蛋白(cTnI)、脑利钠肽(BNP)及其他生化指标;采用酶联免疫吸附测定法检测血清 CD137 水平。随访所有患者 1 年内主要不良心脏事件(MACE)。使用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 CD137 水平对 NSTE-ACS 患者中期预后的价值。**结果** 与对照组相比,NSTE-ACS 组各亚组血清 CD137 水平均明显增高($P<0.01$)。NSTE-ACS 组各亚组中,高危组血清 CD137 水平较低危组、中危组显著升高($P<0.05$)。血清 CD137 水平与 GRACE 评分呈正相关($r=0.867, P<0.01$),与 cTnI、BNP 水平亦呈正相关(r 值分别为 0.942、0.945,均 $P<0.01$)。NSTE-ACS 组 1 年 MACE 发生率较对照组明显增加($P<0.01$),血清 CD137 水平与 MACE 发生率呈正相关($r=0.324, P<0.01$)。CD137 预测 NSTE-ACS 患者中期发生 MACE 的 ROC 曲线下面积为 0.847(95% CI 0.718~0.918, $P<0.01$),敏感度和特异度分别为 80.0%和 79.4%。**结论** 检测血清 CD137 水平有助于对 NSTE-ACS 患者进行危险分层,对 NSTE-ACS 患者的预后判断有一定的临床价值。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Serum level and prognostic significance of CD137 in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

WANG Xiaodong, KOU Ling

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[KEY WORDS] non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; cluster of differentiation 137; GRACE score; cardiac troponin I; brain natriuretic peptide; prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the serum level of cluster of differentiation 137 (CD137) in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) and evaluate its prognostic value in patients with NSTE-ACS. **Methods** 122 hospitalized patients were divided into two groups: NSTE-ACS group ($n=93$) and control group ($n=29$). According to GRACE score, NSTE-ACS group was divided into three subgroups: low-risk group, medium-risk group and high-risk group. Cardiac troponin I (cTnI), brain natriuretic peptide (BNP) and other biochemical indicators were measured in each group. The serum level of CD137 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Major adverse cardiac events (MACE) were followed up for 1 year in all patients. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the value of serum CD137 level in mid-term prognosis of NSTE-ACS patients. **Results** Compared with the control group, the serum CD137 level increased significantly in each subgroup of NSTE-ACS group ($P<0.01$). Among the subgroups of NSTE-ACS group, the serum CD137 level in high-risk group was significantly higher than that in low-risk group and medium-risk group ($P<0.05$). Serum CD137 level was positively correlated with GRACE score ($r=0.867, P<$

[收稿日期] 2017-12-01

[修回日期] 2018-11-15

[基金项目] 镇江市重点研发计划社会发展项目(SH2017031)

[作者简介] 王小东, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病与心力衰竭的发病机制、诊断与治疗, E-mail 为 wangxd43102405@sina.com。

0.01), and it was also positively correlated with cTnI and BNP levels (r value was 0.942 and 0.945, respectively, both $P < 0.01$). The incidence of MACE in NSTEMI-ACS group was significantly higher than that in control group in one year ($P < 0.01$), and serum CD137 level was positively correlated with the incidence of MACE ($r = 0.324$, $P < 0.01$). The area under the ROC curve of CD137 predicting mid-term MACE in NSTEMI-ACS patients was 0.847 (95% CI 0.718-0.918, $P < 0.01$), and the sensitivity and specificity were 80.0% and 79.4% respectively. **Conclusion** Detection of serum CD137 level is helpful for risk stratification of patients with NSTEMI-ACS and has certain clinical value for prognosis judgement of patients with NSTEMI-ACS.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠心病的一种严重类型,是导致心血管疾病患者死亡的重要原因。多年来,用于诊断 ACS 及评估其预后的生物标记物,一直是研究的热点。近年来研究已经明确白细胞分化抗原 137 及其配体(cluster of differentiation 137 and ligand, CD137-CD137L)轴在动脉粥样硬化斑块的形成及进展中扮演着重要角色^[1-3],已然成为一种新兴的心血管疾病生物标记物。近期有研究表明 CD137 作为一种炎症因子可能在不稳定斑块的破裂中起着举足轻重的作用^[4-5]。本研究通过全球急性冠状动脉事件注册研究(global registry of acute coronary events, GRACE)评分对非 ST 段抬高型 ACS(non-ST-segment elevation ACS, NSTEMI-ACS)患者进行分组,分析血清 CD137 水平与 NSTEMI-ACS 的相关性,探讨其在 NSTEMI-ACS 患者危险分层、预后评估方面的临床价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 1 月至 2016 年 6 月在江苏大学附属医院心内科住院的患者 122 例,分为 2 组:(1) NSTEMI-ACS 组 93 例,其中男性 56 例,按照 GRACE 评分结果,分为 3 个亚组:低危组 30 例,中危组 35 例,高危组 28 例;入选病例均符合美国心脏协会(American Heart Association, AHA)/美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)关于 NSTEMI-ACS 诊断指南的诊断标准;(2) 对照组 29 例,均经冠状动脉造影证实冠状动脉 3 支血管无狭窄或狭窄程度 $< 50\%$ 。排除标准:合并其他心血管疾病,如瓣膜性心脏病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病等;严重肝肾功能不全患者;排除其他重病、预期存活寿命 < 1 年者。

1.2 研究方法

患者入院后收集详细病史,采集静脉血,常规完善血常规分析、心肌损伤标志物心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、脑利钠肽(brain natriuretic

peptide, BNP) 及血生物化学指标如甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、肌酐等检查。另取 3 mL 静脉血,离心后收取血清,按序编号后 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 储存。采用酶联免疫吸附测定法检测血清 CD137 水平,所用试剂购自上海明睿生物技术公司。所有 NSTEMI-ACS 患者均依据指南给予规范化药物治疗。所有入选患者随访 1 年,随访的内容包括指导患者改善生活方式、规范用药,观察主要不良心脏事件(major adverse cardiac event, MACE),包括急性心肌梗死、心绞痛、严重心律失常、心力衰竭、心源性死亡等。

1.3 统计分析

采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 直线相关分析法行相关性分析。使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析 CD137 对 NSTEMI-ACS 患者中期预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者临床资料比较

对照组、NSTEMI-ACS 组及其亚组临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

2.2 各组 CD137、cTnI、BNP 水平、GRACE 评分、MACE 发生率比较

与对照组相比,NSTEMI-ACS 各亚组血清 CD137 水平明显增高($P < 0.01$)。NSTEMI-ACS 各亚组中,高危组血清 CD137 水平与中危组、低危组相比,均明显升高($P < 0.05$)。随访 1 年时间,中危组及高危组 MACE 发生率明显高于对照组及低危组($P < 0.01$),高危组 MACE 发生率显著高于中危组($P < 0.01$;表 2)。

2.3 相关性分析

NSTEMI-ACS 组血清 CD137 水平与 GRACE 评分

呈正相关($r=0.867, P<0.01$;图 1),与 cTnI、BNP 水平亦呈正相关(r 值分别为 0.942、0.945, 均 $P<$

0.01)。血清 CD137 水平与 MACE 发生率呈正相关($r=0.324, P<0.01$)。

表 1. 各组患者临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data in each group

项目	对照组($n=29$)	NSTE-ACS 组($n=93$)			P
		低危组($n=30$)	中危组($n=35$)	高危组($n=28$)	
年龄(岁)	62.28±3.89	63.20±3.21	63.23±3.60	63.50±4.76	0.649
男/女(例)	18/11	19/11	21/14	16/12	0.966
高血压[例(%)]	11(37.9)	11(36.7)	14(40.0)	12(42.9)	0.966
糖尿病[例(%)]	2(6.9)	2(6.7)	3(8.6)	4(14.3)	0.725
吸烟[例(%)]	7(24.1)	7(26.7)	13(37.1)	9(33.3)	0.662
BMI(kg/m^2)	23.71±3.12	24.13±2.78	24.06±3.38	25.13±2.94	0.437
TG(mmol/L)	1.71±1.01	1.85±0.87	1.79±1.09	1.76±1.10	0.841
TC(mmol/L)	4.92±0.98	5.13±1.21	5.17±1.12	5.33±1.07	0.369
LDLC(mmol/L)	3.02±0.43	3.03±0.56	3.20±0.45	3.23±0.47	0.184
HDLc(mmol/L)	1.06±0.33	1.15±0.41	1.26±0.49	1.18±0.36	0.476
肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	79.32±12.68	83.45±13.69	88.72±12.45	89.95±15.32	0.324

表 2. 各组 CD137、cTnI、BNP 水平、GRACE 评分、MACE 发生率比较

Table 2. Comparison of CD137, cTnI, BNP level, GRACE score and MACE incidence in each group

项目	对照组($n=29$)	NSTE-ACS 组($n=93$)		
		低危组($n=30$)	中危组($n=35$)	高危组($n=28$)
CD137($\mu\text{g}/\text{L}$)	8.79±1.71	29.48±4.67 ^a	41.10±2.44 ^{ab}	63.82±3.94 ^{abc}
cTnI($\mu\text{g}/\text{L}$)	0.26±0.18	2.48±0.79 ^a	4.21±0.70 ^{ab}	6.18±0.53 ^{abc}
BNP(ng/L)	64.55±23.83	202.37±48.14 ^a	350.34±61.16 ^{ab}	417.32±58.03 ^{abc}
GRACE 评分	-	83.90±8.69	120.29±5.17 ^b	149.07±6.23 ^{bc}
MACE[例(%)]	0(0.0)	0(0.0)	3(8.6) ^{ab}	7(25.0) ^{abc}

a 为 $P<0.001$, 与对照组比较; b 为 $P<0.001$, 与低危组比较; c 为 $P<0.001$, 与中危组比较。

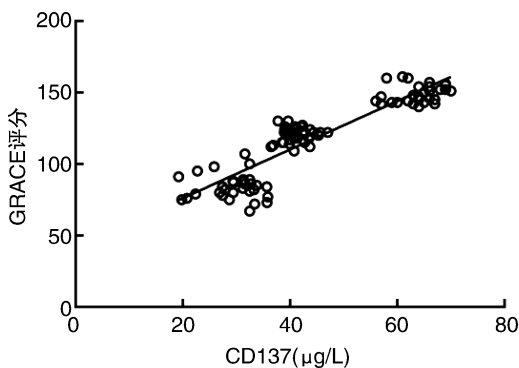


图 1. 血清 CD137 水平与 GRACE 评分的相关性
Figure 1. The correlation between serum CD137 level and GRACE score

2.4 血清 CD137 水平预测 NSTE-ACS 患者发生 MACE 的价值

CD137 预测 NSTE-ACS 患者中期发生 MACE 的 ROC 曲线下面积为 0.847(95%CI 为 0.718~0.918, $P<0.01$), CD137 在 ROC 曲线上最佳截断点为 44.86

$\mu\text{g}/\text{L}$, 敏感度和特异度分别为 80.0% 和 79.4% (图 2)。

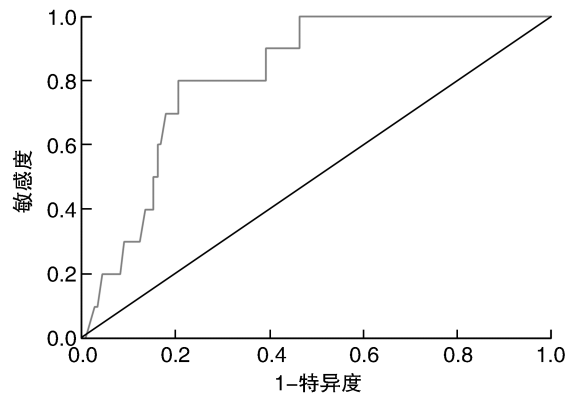


图 2. CD137 预测 NSTE-ACS 患者 MACE 的 ROC 曲线
Figure 2. ROC curve of CD137 for predicting MACE in patients with NSTE-ACS

3 讨论

CD137 是肿瘤坏死因子受体-配体超家族成员,

与其配体 CD137L 结合可以进行双向信号传导,在 T 细胞抗原应答过程中起着重要作用,能调节多种免疫细胞的功能^[6]。研究显示,CD137-CD137L 共刺激分子能促进动脉粥样硬化斑块的形成和发展,阻断该轴作用能显著抑制斑块形成,促使斑块稳定甚至消退^[7];提示 CD137 在动脉粥样硬化斑块形成和进展中有重要作用。CD137 主要表达在动脉粥样硬化斑块的 T 细胞和内皮细胞,部分临床研究表明 CD137 与动脉粥样硬化斑块的稳定性丢失密切相关^[1]。ACS 患者血清和单核细胞的 CD137 浓度均较稳定型心绞痛患者及对照组高^[8]。有研究表明,CD137-CD137L 信号通路可能是通过激活内皮 Smad1/5-NFATc1 途径促进斑块内新生血管的形成而发挥作用的^[9-10]。ACS 的病理基础为斑块的不稳定性,CD137 如可作为评估斑块稳定性的敏感及特异性指标,指导临床诊断和治疗,降低急性冠状动脉事件的发生率,将使病人的预后大大改善,减少家庭、社会经济负担。

根据指南,对于 NSTEMI-ACS 患者要求高危患者尽早行冠状动脉造影及必要的介入治疗,从而开通血管,改善预后。因此在临床上识别高危患者尤为重要。目前对于 NSTEMI-ACS 主要采用 GRACE 评分并根据评分选择合适的血运重建策略^[11],该评分亦可用于评估该类患者院内病死率、出院后病死率等。GRACE 评分的高低主要与以下因素相关:年龄、心率、收缩压、肌酐、Killip 分级、有无心脏骤停、心肌损伤标志物水平及 ST 段偏移。本研究探讨了 CD137 与 GRACE 评分的相关性,结果表明 NSTEMI-ACS 患者血清 CD137 水平与 GRACE 评分呈正相关,随着 GRACE 评分的升高,血清 CD137 水平也逐渐升高,这为进一步研究 GRACE 评分的相关因素及评估 NSTEMI-ACS 患者预后的生物学标记物提供了新的方向。

多项研究表明:cTnI、BNP 与 ACS 患者预后密切相关,可作为评估该类患者预后的重要预测指标^[12-13]。本研究显示,NSTEMI-ACS 组及其亚组中的血清 CD137、cTnI、BNP 水平均明显增高;这与文献^[14]报道是一致的。但目前尚无 CD137 对 NSTEMI-ACS 预后评估方面的报道。本研究随访 1 年的结果表明,NSTEMI-ACS 组 MACE 发生率随 GRACE 评分逐级增加,而且 CD137 水平与 MACE 发生率亦呈正相关。以上结果结合在 ROC 分析中发现,CD137 在 NSTEMI-ACS 患者中期发生 MACE 事件方面表现出良好的预测价值。

本研究的局限性在于总体样本量较少,随访时间较短,因此需要进一步扩大样本量并延长随访观

察的时间,以进行更深入的观察和探讨,以期找到敏感性、特异性更高的 CD137 水平临界点来评估 NSTEMI-ACS 患者预后。

综上所述,血清 CD137 水平能更好的帮助识别 NSTEMI-ACS 高危患者,评估该类患者的中期预后,为临床更精确、更迅速的对 NSTEMI-ACS 患者进行危险分层和危险评估,提供了一种新的有潜力的生物学标记物。

[参考文献]

- [1] Junq IH, Oh GT. The roles of CD137 signaling in atherosclerosis [J]. Korean Circ J, 2016, 46(6): 753-761.
- [2] Jeon HJ, Choi JH, Jung IH, et al. CD137 (4-1BB) deficiency reduces atherosclerosis in hyperlipidemic mice [J]. Circulation, 2010, 121(9): 1124-1133.
- [3] Li Y, Yan J, Wu C, et al. CD137-CD137L interaction regulates atherosclerosis via cyclophilin A in apolipoprotein E-deficient mice [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88563.
- [4] Yan J, Gong J, Liu P, et al. Positive correlation between CD137 expression and complex stenosis morphology in patients with acute coronary syndromes [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(11-12): 993-998.
- [5] Dongming L, Zuxun L, Liangjie X, et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD137 levels in patients with acute coronary syndromes [J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(5-6): 406-410.
- [6] Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis [J]. Annu Rev Pathol, 2006, 1: 297-329.
- [7] Olofsson PS, Soderstrom LA, Wagsater D, et al. CD137 is expressed in human atherosclerosis and promotes development of plaque inflammation in hypercholesterolemic mice [J]. Circulation, 2008, 117(10): 1292-1301.
- [8] 张录平, 严金川, 王中群, 等. 急性冠状动脉综合征患者 CD137 水平的变化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(4): 389-391.
- [9] Weng J, Wang C, Zhong W, et al. Activation of CD137 signaling promotes angiogenesis in atherosclerosis via modulating endothelial Smad1/5-NFATc1 pathway [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(3): e004756.
- [10] Weng JY, Yan JC, Chen Y, et al. CD137-CD137L signaling promotes angiogenesis in atherosclerosis plaque of mice through activating nuclear factor of activated T cells c1 [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2016, 44(12): 1040-1046.
- [11] Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. Clin Chem, 2013, 59(10): 1497-1505.
- [12] Pemberton CJ, Frampton CM, Aldous S, et al. B-type natriuretic peptide signal peptide (BNPsp) in patients presenting with chest pain [J]. Clin Biochem, 2016, 49(9): 645-650.
- [13] Wang J, Tan GJ, Han LN, et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction [J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(2): 135-150.
- [14] Yan J, Wang C, Chen R, et al. Clinical implications of elevated serum soluble CD137 levels in patients with acute coronary syndrome [J]. Clinics (Sao Paulo), 2013, 68(2): 193-198.

(此文编辑 曾学清)