

急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后血浆受体相互作用蛋白激酶 3 水平及其与预后的关系

刘莉莉¹, 冯雷², 杜超¹, 王立君¹, 张国瑞¹

(河北省石家庄市第三医院 1. 心内科, 2. 心胸外科, 河北省石家庄市 050011)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 受体相互作用蛋白激酶 3; 预后

[摘要] 目的 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后血浆受体相互作用蛋白激酶 3(RIPK3)水平及其与预后的关系。方法 前瞻性选取 2016 年 11 月—2017 年 11 月接受治疗的 287 例 ACS 患者作为研究对象。采用酶联免疫吸附法检测血浆 RIPK3 水平,并分析其与预后的关系。结果 287 例 ACS 患者随访期间主要不良心血管事件(MACE)发生率为 23.00%。MACE 组患者血浆 RIPK3 水平高于非 MACE 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血浆 RIPK3 预测 ACS 患者预后的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度分别为 0.918、84.85%、95.02%。高 RIPK3 组患者预后不良发生率高于低 RIPK3 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高 RIPK3 组患者中位生存时间低于低 RIPK3 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。COX 回归分析显示慢性阻塞性肺疾病、发病至就诊时间、总胆红素、RIPK3 与 ACS 患者预后关系密切。结论 血浆 RIPK3 与 ACS 患者预后关系密切,检测血浆 RIPK3 水平有助于了解患者预后。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship between plasma receptor interaction protein kinase 3 and prognosis in patients with acute coronary syndrome after PCI

LIU Lili¹, FENG Lei², DU Chao¹, WANG Lijun¹, ZHANG Guorui¹

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Cardiothoracic Surgery, the Third Hospital of Shijiazhuang City, Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050011, China)

[KEY WORDS] acute coronary syndrome; receptor interaction protein kinase 3; prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between plasma receptor interaction protein kinase 3 (RIPK3) and prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 287 ACS patients who were treated from November 2016 to November 2017 were selected as the study objects prospectively. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the level of RIPK3 in plasma and its relationship with prognosis was analyzed. **Results** The incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) during follow-up of 287 patients with ACS was 23.00%. Plasma RIPK3 levels in patients with ACS with MACE were higher than those with non MACE, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC), sensitivity, and specificity of RIPK3 in predicting the prognosis of patients with ACS were 0.918, 84.85%, and 95.02%, respectively. The incidence of poor prognosis in the high RIPK3 group was higher than in the low RIPK3 group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The median survival time of ACS patients in high-RIPK3 group was lower than that in low-RIPK3 group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). COX regression analysis showed that chronic obstructive pulmonary disease, time from onset to consultation, total bilirubin, and RIPK3 were closely related to the prognosis of patients with ACS. **Conclusion** Plasma RIPK3 is closely related to the prognosis of patients with ACS. Detection of plasma RIPK3 level is helpful to understand the prognosis of patients.

[收稿日期] 2020-02-13

[修回日期] 2020-11-04

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题计划(20120435)

[作者简介] 刘莉莉, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心脏康复及心血管危重症的综合治疗, E-mail 为 aiyuediyezi@sina.com。通信作者冯雷, 硕士, 副主任医师, 研究方向为主动脉及外周血管疾病的介入治疗。

中国急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发病率和死亡率呈逐年升高的趋势,已成为威胁公众生命健康安全的主要疾病之一^[1-2]。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是临床用于治疗 ACS 的主要方法,它能快速改善心肌缺血缺氧状态,改善患者预后^[3-4]。然而,PCI 术后仍有部分患者发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)^[5-6]。及早评估 ACS 患者预后对制定治疗方案改善患者预后大有裨益。ACS 的病理基础主要为冠状动脉内不稳定性粥样斑块破裂,而动脉粥样斑块病变与血小板密切相关,血小板可通过诱发炎症反应、介导血管内皮黏附及调节相关脂蛋白的水平等途径参与动脉粥样斑块形成的进程^[7-8]。受体相互作用蛋白激酶 3(receptor interacting protein kinase 3, RIPK3)是一种调节细胞死亡和存活信号分子,可在血浆中稳定存在。Karunakaran 等^[9]研究证实 RIPK3 可通过调节巨噬细胞的程序性死亡参与动脉粥样硬化。此外, RIPK3 可通过与 G 蛋白 $\alpha 13$ (G-protein $\alpha 13$, G $\alpha 13$)作用增强血小板聚集,促进体内血栓形成^[10]。上述结果提示 RIPK3 可能与 ACS 的发生、发展密切相关,但关于 RIPK3 与 ACS 患者 PCI 术后 MACE 的关系鲜有报道。因此本文以 ACS 患者为研究对象,对 RIPK3 与患者预后的关系进行初步探索。

1 资料和方法

1.1 一般资料

前瞻性选取 2016 年 11 月—2017 年 11 月在本院接受治疗的 310 例 ACS 患者作为研究对象,随访期间失联 23 例,最终纳入 287 例患者。纳入标准:(1)符合《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》^[11]中关于 ACS 的诊断标准;(2)发病 24 h 内入院;(3)首次确诊为 ACS;(4)年龄 < 75 岁;(5)均签署知情同意书。排除标准:(1)合并出血性疾病;(2)对双联抗血小板药物及造影剂过敏者;(3)伴有严重钙化者;(4)既往接受 PCI 或血管旁路手术治疗者;(5)合并免疫系统疾病、先天性心脏病、肺心病;(6)合并恶性肿瘤;(7)近期接受外科手术手术治疗者;(8)随访失联者。287 例 ACS 患者中男性 198 例,女性 89 例,年龄 37 ~ 73 岁,平均(58.47 ± 9.02)岁,不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)198 例、非 ST 段抬高型心肌梗死(non ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)24 例、ST 段抬高型心肌梗死(ST

segment elevation myocardial infarction, STEMI) 65 例。本研究获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 资料收集

收集患者年龄、性别、体质量指数、吸烟、高血压、高脂血症、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、病变支数、病变类型、糖化血红蛋白、发病至就诊时间、总胆红素、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.3 血浆 RIPK3 水平测定

采集患者 PCI 术后 12 h 内空腹静脉血 5 mL, 3 500 r/min 离心 15 min, 分离血浆置于 -80 ℃ 冰箱, 待测。采用酶联免疫吸附法检测血浆 RIPK3 水平(试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司)。

1.4 随访方法

采用电话及复诊方式进行随访,了解患者预后情况。随访起始时间为 2016 年 11 月 20 日,截止时间为 2019 年 12 月 4 日,期间每月随访 1 次,中位随访时间为 21 个月。本研究将 MACE 事件作为随访终点。MACE 包括再发心肌梗死、血运重建、不稳定型心绞痛、支架内血栓形成、心源性死亡。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用例或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 RIPK3 预测 ACS 患者预后的价值。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间比较采用 Log-Rank 检验。采用 COX 回归分析影响 ACS 患者预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MACE 组与非 MACE 组基线资料比较

287 例 ACS 患者 MACE 发生率为 23.00% (66/287)。其中, MACE 患者中再发心肌梗死 18 例(27.27%)、血运重建 13 例(19.70%)、不稳定型心绞痛 17 例(25.76%)、支架内血栓形成 10 例(15.15%)、心源性死亡 8 例(12.12%)。MACE 组与非 MACE 组在年龄、性别、体质量指数、吸烟、高血压、高脂血症、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、病变支数、病变类型、糖化血红蛋白方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),在发病至就诊时间、总胆红素、LVEF 方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 1)。

表 1. 两组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between two groups

项目	MACE 组 ($n=66$)	非 MACE 组 ($n=221$)	t/χ^2	P
年龄/岁	58.72±8.92	58.39±9.14	0.259	0.796
男性/[例(%)]	44(66.67)	154(69.68)	0.216	0.642
体质量指数/(kg/m ²)	26.16±3.34	25.87±3.29	0.626	0.532
吸烟/[例(%)]	40(60.61)	123(55.66)	0.507	0.476
高血压/[例(%)]	41(62.12)	138(63.44)	0.002	0.962
高脂血症/[例(%)]	43(65.15)	132(59.73)	0.628	0.428
糖尿病/[例(%)]	19(28.79)	57(25.79)	0.234	0.628
慢性阻塞性肺疾病/[例(%)]	5(7.58)	13(5.88)	0.248	0.619
发病至就诊时间/h	17.63±1.73	12.81±1.52	21.881	<0.001
病变支数/[例(%)]			0.022	0.881
单支	5(7.58)	18(8.14)		
多支	61(92.42)	203(91.86)		
疾病类型/[例(%)]			0.070	0.966
UA	46(69.70)	152(68.78)		
NSTEMI	5(7.58)	19(8.60)		
STEMI	15(22.72)	50(22.62)		
总胆红素/(μmol/L)	10.75±3.46	17.62±4.82	10.774	<0.001
糖化血红蛋白/%	6.53±1.22	6.67±1.30	0.778	0.437
LVEF/%	54.72±4.18	59.64±4.43	8.018	<0.001

2.2 PIPK3 预测 ACS 患者 PCI 术后 MACE 发生的价值

MACE 组患者血浆 RIPK3 水平为 (482.65 ± 52.82) ng/L, 高于非 MACE 组 [(317.09 ± 42.77) ng/L], 差异有统计学意义 ($t = 26.078, P < 0.001$)。血浆 RIPK3 预测 ACS 患者预后的 ROC 曲线下面积 (AUC)、最佳截断点、灵敏度、特异度分别为 0.918 (95% CI: 0.879 ~ 0.947)、385.84 ng/L、84.85%、95.02%。根据血浆 RIPK3 预测 ACS 患者预后的最佳截断点 (385.84 ng/L) 将患者分为高 RIPK3 组 ($\text{RIPK3} \geq 385.84$ ng/L, $n = 67$) 和低 RIPK3 组 ($\text{RIPK3} < 385.84$ ng/L, $n = 220$)。高 RIPK3 组患者预后不良发生率高于低 RIPK3 组, 差异有统计学意义 [58.21% (39/67) 比 12.27% (27/220), $\chi^2 = 61.200, P < 0.001$]。高 RIPK3 组患者中位生存时间低于低 RIPK3 组, 差异有统计学意义 (18 个月比 24 个月, Log-Rank Chi-square = 74.403, $P < 0.001$; 图 1 和图 2)。

2.3 影响 ACS 患者 PCI 术后 MACE 发生的多因素回归分析

将年龄、性别、体质量指数、吸烟、高血压、高脂血症、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、病变支数、病变

类型、发病至就诊时间、糖化血红蛋白、总胆红素、LVEF、RIPK3 作为自变量 (各变量赋值详见表 2), 将 ACS 患者预后作为因变量纳入 COX 回归分析, 结果显示年龄、高脂血症、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、发病至就诊时间、总胆红素、LVEF、RIPK3 可能与 ACS 患者预后存在联系 (表 3)。按照纳入标准 $\alpha \leq 0.10$, 将上述因素纳入 COX 多因素回归分析, 结果显示慢性阻塞性肺疾病、发病至就诊时间、总胆红素、RIPK3 与 ACS 患者预后关系密切 (表 3)。

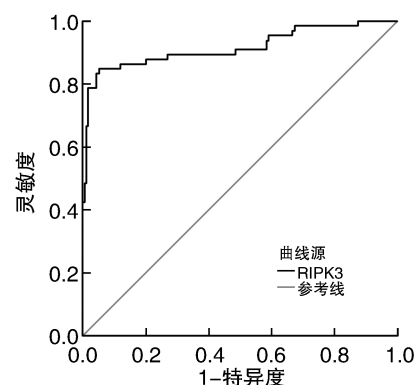


图 1. 血浆 RIPK3 水平预测 ACS 患者预后的 ROC 曲线
Figure 1. ROC curve of plasma RIPK3 in predicting the prognosis of ACS patients

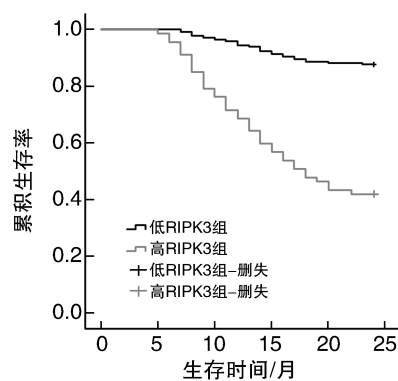


图 2. 不同 RIPK3 水平 ACS 患者生存曲线
Figure 2. Survival curve of ACS patients with different RIPK3 levels

表 2. 各变量赋值
Table 2. Assignment of variables

变量	赋值
性别	女=0,男=1
吸烟	否=0,是=1
高血压	否=0,是=1
高脂血症	否=0,是=1
糖尿病	否=0,是=1
慢性阻塞性肺疾病	否=0,是=1
病变支数	单支=0,多支=1
病变类型	UA/NSTEMI=0,STEMI=1
预后	预后良好=0,预后不良=1

表 3. 影响 ACS 患者预后的 COX 回归分析
Table 3. COX regression analysis affecting the prognosis of ACS patients

因素	COX 单因素			COX 多因素		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄	1.542	1.031 ~ 1.963	0.032	1.006	0.821 ~ 1.582	0.421
性别	0.652	0.582 ~ 1.263	0.684			
体质量指数	0.748	0.633 ~ 1.408	0.496			
吸烟	1.189	0.865 ~ 1.692	0.286			
高血压	1.285	0.911 ~ 1.792	0.153			
高脂血症	2.735	1.430 ~ 7.682	<0.001	2.261	0.985 ~ 6.529	0.057
糖尿病	2.263	1.144 ~ 6.709	0.009	1.752	0.964 ~ 5.083	0.114
慢性阻塞性肺疾病	6.982	2.163 ~ 19.730	<0.001	6.193	1.372 ~ 18.520	0.001
病变支数	1.072	0.824 ~ 1.535	0.339			
病变类型	1.308	0.926 ~ 1.862	0.112			
发病至就诊时间	8.793	3.085 ~ 25.792	<0.001	8.103	1.863 ~ 13.778	<0.001
糖化血红蛋白	0.952	0.726 ~ 1.408	0.426			
总胆红素	0.491	0.389 ~ 0.562	<0.001	0.574	0.466 ~ 0.689	0.041
LVEF	1.753	1.083 ~ 2.364	0.015	1.263	0.923 ~ 3.082	0.276
RIPK3	3.172	1.532 ~ 10.427	<0.001	2.658	1.047 ~ 7.867	0.023

注:表中空白表示不适用。

3 讨论

RIPK3 具有丝氨酸/苏氨酸激酶结构域,可通过磷酸化下游蛋白,影响细胞的凋亡^[12]。近来,研究^[10]发现 RIPK3 具有调节血小板活化的作用,而活化的血小板参与 ACS 的病理生理过程^[13]。活化的血小板作为一种炎症因子在动脉粥样硬化的初期发挥作用,首先活化的血小板通过 P 选择素及 β 整联素与血管内皮细胞相互作用、黏附,同时活化的血小板分泌趋化因子,吸引炎症细胞在血管损伤

部位聚集,进而激活单核细胞/中性粒细胞,促进单核细胞迁入内膜,摄取被氧化修饰的脂蛋白,导致粥样斑块的形成^[14]。此外血小板活化后能够分泌和释放细胞因子白细胞介素 1β,白细胞介素 1β 通过核因子 κB 途径诱导内皮细胞分泌白细胞介素 6、白细胞介素 8^[15],并诱导平滑肌细胞表型改变,加重血管损伤及动脉狭窄,促进动脉粥样硬化进一步发展^[16]。我们推测 RIPK3 可能通过调节血小板活化参与 ACS 的疾病进程,其具体病理生理机制需进一步探究。然而,迄今为止关于 RIPK3 与 ACS 患者

预后的关系尚未明确,因此本研究对其进行探究。

潘文旭等^[17]研究显示,通过对330例ACS患者随访观察,发现MACE发生率约为20.30%。本研究结果显示在随访期间约23.00%的ACS患者发生MACE,结果略高于既往研究,可能与纳入病例的个体差异有关。进一步比较不同预后患者血浆RIPK3水平发现,MACE组患者血浆RIPK3水平高于非MACE组,提示检测血浆RIPK3水平可能有助于评估ACS患者预后。此前,严山等^[18]利用超敏C反应蛋白、血清胱抑素C评估ACS患者预后情况,结果显示二者评估ACS患者预后的AUC分别为0.692、0.630,效能较低,其原因可能为超敏C反应蛋白及胱抑素C均易受炎症等影响,导致二者水平明显波动,影响预测的准确性。本文通过构建RIPK3预测ACS患者预后的ROC曲线,结果显示RIPK3预测ACS患者预后的AUC为0.918,评估价值较高。同时比较高RIPK3组与低RIPK3组患者预后不良发生情况及中位生存时间,结果发现高RIPK3组患者预后不良发生率高于低RIPK3组,而中位生存时间低于低RIPK3组,表明RIPK3可能与ACS患者预后存在联系。为明确RIPK3与ACS患者预后的关系,本研究采用COX回归分析影响ACS患者预后的因素,结果显示慢性阻塞性肺疾病、发病至就诊时间、总胆红素、RIPK3与ACS患者预后关系密切。胆红素可抑制低密度脂蛋白氧化,从而延缓脂质过氧化,减慢动脉粥样硬化进程。发病至就诊的时间越短,患者解除心肌缺血缺氧状态的速度越快,对患者预后康复至关重要。

综上所述,血浆RIPK3与ACS患者预后关系密切,检测血浆RIPK3水平有助于评估患者预后。本研究存在一定不足,下一步将进行基础研究,分析RIPK3影响ACS患者预后的病理生理机制。

[参考文献]

- [1] 万进东,王丹,刘森,等. 血浆致动脉硬化指数对早发急性冠状动脉综合征患者PCI术后预后的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(7): 705-710.
- [2] Yetgin T, Boersma E, Smits PC, et al. One-year efficacy and safety of routine prasugrel in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention: results of the prospective rijmond collective cardiology research study[J]. *Neth Heart J*, 2018, 26(7/8): 393-400.
- [3] Sirker A, Kwok CS, Kontopantelis E, et al. Antiplatelet drug selection in PCI to vein grafts in patients with acute coronary syndrome and adverse clinical outcomes: insights from the British cardiovascular intervention society database[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 92(4): 659-665.
- [4] Cardi T, Kayali A, Ristorto J, et al. Prognostic value of incomplete revascularization after PCI following acute coronary syndrome. Focus on CKD patients[J]. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*, 2018, 10(1): 21-22.
- [5] Nardin M, Verdoia M, Barbieri L, et al. Radial vs femoral approach in acute coronary syndromes: a Meta-analysis of randomized trials[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 16(1): 79-92.
- [6] Nakashima H, Mashimo Y, Kurobe M, et al. Impact of morning onset on the incidence of recurrent acute coronary syndrome and progression of coronary atherosclerosis in acute myocardial infarction[J]. *Circ J*, 2017, 81(3): 361-367.
- [7] Chirumamilla AP, Maehara A, Mintz GS, et al. High platelet reactivity on clopidogrel therapy correlates with increased coronary atherosclerosis and calcification: a volumetric intravascular ultrasound study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(5): 540-549.
- [8] Poursafa P, Kelishadi R. Air pollution, platelet activation and atherosclerosis[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2010, 9(5): 387-392.
- [9] Karunakaran D, Geoffron M, Wei L, et al. Targeting macrophage necroptosis for therapeutic and diagnostic interventions in atherosclerosis[J]. *Sci Adv*, 2016, 2(7): e1600224.
- [10] Zhang Y, Zhang J, Yan R, et al. Receptor-interacting protein kinase 3 promotes platelet activation and thrombosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(11): 2964-2969.
- [11] 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]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2016, 9(2): 73-80.
- [12] Cruz S, Qin Z, Stewart A, et al. Dabrafenib, an inhibitor of RIP3 kinase-dependent necroptosis, reduces ischemic brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(2): 252-256.
- [13] Garcia C, Montée N, Faccini J, et al. Acute coronary syndrome remodels the antiplatelet aggregation properties of high-density lipoprotein particle subclasses[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(5): 933-945.
- [14] Carrier É, Houde M, Grandbois M, et al. Inhibition of platelet aggregation ex vivo is repressed in apolipoprotein E deficient mice[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(8): 954-960.
- [15] Jin R, Xiao AY, Song Z, et al. Platelet CD40 mediates leukocyte recruitment and neointima formation after arterial denudation injury in atherosclerosis-prone mice[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(1): 252-263.
- [16] Pinegina N, Louinova M, Vagida M, et al. Different subpopulations of monocytes in platelet-monocyte complexes in patients with acute coronary syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263: e164-e165.
- [17] 潘文旭, 成小凤, 何云, 等. 入院GRACE评分及血管内皮功能对ACS患者PCI术后中远期预后的预测价值[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(12): 1031-1038.
- [18] 严山, 张学锋, 田晓沂, 等. 血清胱抑素C与介入治疗非ST段抬高型急性冠状动脉综合征预后的相关性[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(1): 10-13.

(此文编辑 许雪梅)