

血浆核仁素与急性冠脉综合征冠状动脉斑块稳定性、病变程度的相关性研究



扫描二维码
查看原文

张琼丹^{1,2}, 毛卓尼¹, 黄丹¹, 方立^{1*}

1.410005 湖南省长沙市, 中南大学湘雅医学院附属长沙医院 长沙市第一医院

2.415000 湖南省常德市, 中南大学湘雅医学院附属常德医院 常德市第一人民医院

*通信作者: 方立, 主任医师; E-mail: fl20083@sina.com

【摘要】 背景 急性冠脉综合征(ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂,继发完全或不完全闭塞血栓形成的一组病理性临床综合征。选择特异度和灵敏度高的血清学标志物及检测方法对ACS患者进行快速和准确的早期诊断、评估病情并采取救治措施具有重要的临床价值。目的 探讨ACS患者血浆核仁素(NCL)水平与ACS患者冠状动脉斑块稳定性、病变程度之间的关系,以及NCL预测ACS的价值。方法 选取2022年长沙市第一医院心血管内科住院并完成冠状动脉造影的117例患者为研究对象,均符合ACS标准。36例为不稳定性心绞痛(UA组)、36例为非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI组)、45例为ST段抬高型心肌梗死(STEMI组)(以上均视为ACS患者),并选择39例非ACS患者作为对照组。收集患者血样标本及一般临床资料,检测血浆NCL、C反应蛋白(CRP)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。根据冠状动脉造影的结果将ACS患者分为无病变组、单支病变组、双支病变组、多支病变组。根据超声回声特征将ACS患者分为易损斑块组和稳定斑块组,未见粥样硬化斑块者为无斑块组。评估NCL水平与ACS患者各组CRP、LDL-C的相关性;分析NCL与ACS患者冠状动脉病变支数、冠状动脉病变严重程度以及Gensini积分的相关性;采用多因素Logistic回归分析血浆NCL是否为ACS的独立影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估NCL预测ACS发生的最佳截断值。结果 NCL水平与LDL-C、CRP呈正相关($r=0.572$ 、 0.639 , $P<0.05$)。比较不同颈动脉斑块病变程度的患者NCL水平,易损斑块组($n=73$)>稳定斑块组($n=49$)>无斑块组($n=33$),NCL水平与颈动脉斑块病变程度呈正相关($r=0.543$, $P<0.05$)。冠状动脉多支病变组($n=39$)NCL水平高于双支病变组($n=49$)($P<0.05$),冠状动脉双支病变组NCL水平均高于单支病变组($n=29$)($P<0.05$),NCL水平与冠状动脉病变支数呈正相关($r=0.445$, $P<0.05$);Gensini积分高分组的NCL水平明显高于低分组、中分组($P<0.05$),并且冠状动脉病变支数与Gensini积分呈正相关($r=0.799$, $P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示NCL水平升高是ACS的独立危险因素,ROC曲线分析显示NCL最佳截断值为0.765 ng/mL。结论 血浆NCL水平对ACS患者斑块稳定性评价有一定临床意义,对ACS识别、风险分层预测有一定参考价值。血浆NCL水平与冠状动脉病变支数、Gensini积分均呈正相关,血浆NCL水平在一定程度上可作为预测评估冠状动脉病变严重程度的一项参考指标。血浆NCL水平升高可能是ACS发生的独立危险因素,并对ACS有预测诊断价值。

【关键词】 核仁素;急性冠脉综合征;斑块稳定性;冠脉病变程度

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0870

Correlation of Nucleolin with the Stability and Severity of Coronary Plaque in Acute Coronary Syndrome

ZHANG Qiongdan^{1,2}, MAO Zhuoni¹, HUANG Dan¹, FANG Li^{1*}

1.Changsha Hospital, Xiangya School of Medicine, Central South University/The First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China

2.Changde Hospital, Xiangya School of Medicine, Central South University/The First People's Hospital of Changde City,

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(2022JJ30627);湖南省卫生健康委重点指导课题(202203012990);长沙市科技局项目(kq2202001)

引用本文: 张琼丹,毛卓尼,黄丹,等.血浆核仁素与急性冠脉综合征冠状动脉斑块稳定性、病变程度的相关性研究[J].中国全科医学,2024,27(36):4561-4567.DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0870.[www.chinagp.net]

ZHANG Q D, MAO Z N, HUANG D, et al. Correlation of nucleolin with the stability and severity of coronary plaque in acute coronary syndrome [J]. Chinese General Practice, 2024, 27(36): 4561-4567.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

Changde 415000, China

*Corresponding author: FANG Li, Chief physician; E-mail: fl20083@sina.com

【 Abstract 】 Background Acute coronary syndrome (ACS) is a group of pathological clinical syndromes characterized with coronary atherosclerotic plaque rupture or erosion, and secondary complete or incomplete occlusion of thrombosis. The selection of specific and sensitive serological markers and detection methods has an important clinical value for rapid, accurate early diagnosis, assessment, and treatment of ACS. **Objective** To explore the correlation of plasma nucleolin (NCL) with the stability and severity of coronary artery plaques in ACS patients, and to analyze the value of NCL in predicting ACS. **Methods** A total of 117 ACS patients admitted to the Cardiovascular Department of the First Hospital of Changsha in 2022 and examined by coronary angiography were selected as the study subjects, including 36 cases of unstable angina (UA group), 36 cases of non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI group), and 45 cases of ST segment elevation myocardial infarction (STEMI group). During the same period, 39 cases of non-ACS patients were selected as the control group. Blood samples and general clinical data were collected. Plasma levels of NCL, C-reactive protein (CRP), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were measured. According to the results of coronary angiography, ACS patients were divided into non-lesion group, single vessel lesion group, double vessel lesion group, and multi-vessel lesion group. ACS patients were further assigned into the vulnerable plaque group and stable plaque group based on the characteristics of ultrasonic echo. Those without atherosclerotic plaque were classified as plaque-free group. The correlation of NCL levels with CRP and LDL-C levels in different groups of ACS patients was evaluated. The correlation of NCL levels with the number of coronary artery lesions, severity of coronary artery lesions, and the Gensini score in ACS patients was identified. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify whether plasma NCL was an independent risk factor for ACS. The optimal cut-off value of plasma NCL in predicting ACS was determined by the receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Plasma NCL levels were positively correlated with LDL-C and CRP ($r=0.572$, and 0.639 , respectively; both $P<0.05$). Plasma NCL levels were compared in ACS patients with varied degrees of carotid plaque, and they were higher in the vulnerable plaque group ($n=73$), followed by the stable plaque group ($n=49$) and plaque-free group ($n=33$). Plasma NCL was positively correlated with the degree of carotid plaque ($r=0.543$, $P<0.05$). Plasma NCL levels in ACS patients were significantly higher in the multi-vessel lesion group ($n=39$) than the double vessel lesion group ($n=49$) ($P<0.05$), while plasma NCL levels were significantly higher in the double vessel lesion group ($n=49$) than the single vessel lesion group ($n=29$) ($P<0.05$). Plasma NCL was positively correlated with the number of diseased coronary vessels in ACS patients ($r=0.445$, $P<0.05$). Plasma NCL levels were significantly higher in the high Gensini score group than those of the low Gensini score and medium Gensini score groups ($P<0.05$), which were positively correlated with the number of diseased coronary vessels ($r=0.799$, $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased NCL was an independent risk factor for ACS, with the optimal cut-off value of 0.765 ng/mL in ROC curves. **Conclusion** Plasma NCL levels have a certain clinical significances in evaluating plaque stability, recognizing ACS and risk stratification of ACS patients. Plasma NCL level is positively correlated with the number of coronary artery lesions and Gensini score, serving as a reference indicator for predicting and evaluating the severity of coronary artery lesions to a certain extent. Elevated plasma NCL levels may be an independent risk factor for the occurrence of ACS and have predictive diagnostic value for ACS.

【 Key words 】 Nucleolin; Acute coronary syndrome; Patch stability; Degree of coronary artery disease

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀为特征的血栓完全或不完全阻塞冠状动脉的病理性临床综合征^[1]。冠状动脉易损斑块破裂, 继而形成血栓, 是导致死亡的主要原因。目前多数影像学技术仅能对敏感斑块某些特性进行评价, 没有办法分辨出易损斑块并预测其发展^[2]。目前, 许多学者同意这样的观点: 即当身体受到损害时, 会导致动脉粥样硬化, 从而引发一系列的炎症反应^[3]。伴随着检测技术的快速进步和对炎症机制的深入探讨, 众多新颖的血清生物标志物已被确认与 ACS 的形成和进展有关^[4]。常见于 ACS 患者, 除全身动脉系统外,

颈部也可能出现粥样硬化斑块破裂。由于其特殊病理生理变化及与其他疾病之间存在着密切关联, 成为心血管疾病防治中重要的危险因素之一。颈动脉的位置较为浅表, 其活动性相对较低, 经常被选为易损斑块研究的目标血管^[5-6]。因此, 可以考虑观察 ACS 患者颈动脉斑块的稳定性、病变的严重程度以及与其相关的血清生物标志物水平之间的联系; 并探讨 ACS 预测、早期诊断和治疗中新型血清学标志物的作用, 以对急性事件的发生及预后发挥预测作用。

核仁素 (NCL) 是能穿梭于核仁、胞质和细胞膜之间的保守进化蛋白^[7]。体内的 NCL 在调节细胞核功能

的同时,参与了细胞核和细胞质之间多种物质的转运。近年来,NCL在细胞凋亡的发生过程中也扮演着重要的调控角色。目前,关于NCL表达检测在肿瘤组织中的研究较多^[8],但血浆NCL水平与心血管疾病特别是ACS的关系尚未见报道。本研究以上述研究背景和前期研究为基础,拟用酶联免疫吸附试验(ELISA)对ACS患者血浆NCL水平进行检测,分析血浆NCL水平与ACS患者斑块稳定性、病变程度及其与ACS之间的关系,探讨血浆NCL测定在ACS发生和发展过程中的意义和作用,并对其临床应用价值进行判断。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2022年长沙市第一医院心血管内科住院并完成冠状动脉造影的117例患者为研究对象,均符合ACS诊断标准。其中36例为不稳定性心绞痛(UA组)、36例为非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI组)、45例为ST段抬高型心肌梗死(STEMI组)(以上均视为ACS患者);另选择39例非ACS患者作为对照组。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:ACS的诊断参照《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》^[9]诊断标准。排除标准:急慢性炎症疾病、肿瘤、免疫力缺陷患者;妊娠期和哺乳期妇女。本研究经长沙市第一医院伦理委员会批准,伦理审核编号:(2021)伦审【临研】第(32)号;所有参与者签署知情同意书。

1.3 主要仪器与试剂

海门其林贝尔TS-8水平脱色摇床、Thermo FRESKO 17台式高速冷冻离心机、BioTek ELX800酶标仪。人NCL ELISA试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司。

1.4 研究方法

1.4.1 一般资料收集:收集研究对象的性别、年龄、临床症状及高血压病史,糖尿病病史,吸烟史,饮酒史及家族史等,并对心肌酶谱、NCL、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C反应蛋白(CRP)、Gensini积分、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(Cr)、血糖、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等资料进行分析,以病历及原始检查、化验单为准。

1.4.2 标本的收集与处理:于患者住院次日清晨6点抽取患者肘正中静脉3 mL(溶栓或介入的患者治疗前抽取肘正中静脉3 mL),抽取后将其室温下静置1 h,使用离心机离心15 min,设置3 000 r/min,分离血浆置于-70℃冰箱低温保存。采用本院罗氏Modular全自动生化分析仪,测定肘正中静脉血血糖、TC、TG、ALT、Cr、HDL-C、LDL-C、心肌酶谱及CRP。

1.4.3 血浆NCL检测:次日早晨ACS患者抽取空腹静脉血5 mL,分离血浆,然后放于-20℃冰箱保存,临检测前将其解冻。采用ELISA检测血浆NCL水平,具体操作流程严格按照试剂盒说明书进行。待测标本用标本稀释液1:1稀释。稀释好后的标准品50 μL、待测样品50 μL加入到包被有NCL单克隆抗体的96孔板中,37℃孵育2 h,吸弃孔板中的液体。50 μL生物素标记的二抗加入每孔中,37℃反应1 h。甩去孔内液体,0.01 mmol/L TBS洗涤液洗涤3次,1 min/次;50 μL底物溶液加入每孔中,37℃反应30 min,轻轻振荡混匀,37℃温育10 min。避免光照;然后加入终止液终止反应,立即测定结果。经酶标仪在450 nm测定OD值。

1.4.4 Gensini积分系统定量评价冠状动脉病变的程度:在标准导管室下,由心血管内科医生操作和诊断。根据患者的具体情况选择桡动脉或股动脉。右冠状动脉应至少拍摄2个位置,左冠状动脉应拍摄至少4个位置。确定冠状动脉狭窄程度和病变分支数量,并在手术记录中详细描述。计算受试者Gensini积分和冠状动脉病变支数,并进行冠状动脉造影评价。将病变部位所得积分求和,为每位患者的Gensini总积分。按照三分法将患者分类,根据Gensini积分将患者进行分组:Gensini积分0~7分为轻度冠状动脉狭窄组,Gensini积分8~50分为中度冠状动脉狭窄组,Gensini积分52~152分为重度冠状动脉狭窄组。

1.4.5 根据冠状动脉造影的结果将ACS患者分为无病变组、单支病变组、双支病变组、多支病变组。

1.4.6 颈动脉超声检查评估颈动脉斑块:根据超声回声特征将ACS患者分为易损斑块组和稳定斑块组,未见粥样硬化斑块者为无斑块组。颈动脉超声检查:采用飞利浦iE33彩色多普勒超声诊断系统,7~12 MHz超宽频带探头。颈动脉斑块诊断标准:以左右两侧颈动脉平均颈动脉内膜中层厚度(IMT)值作为最终IMT值,IMT≥1.2 mm或比邻近部位厚度增加0.5 mm但未导致血管腔狭窄者判定为斑块。根据斑块二维超声影像特征判定斑块稳定性:突入管腔内,边界清晰,回声均匀的纤维型斑块不易溃破,判定为稳定斑块;斑块内脂质、钙化、出血、血栓等多种组织并存,易溃破,内部回声不均匀,判定为易损斑块。

1.5 统计学方法

采用R软件进行统计分析,符合正态分布的连续变量以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析。分类变量以相对数表示,组间比较采用皮尔逊 χ^2 检验。采用Pearson相关分析探讨NCL与ACS患者冠状动脉病变支数、冠状动脉病变严重程度以及Gensini积分的相关性;采用多因素Logistic回归分析血浆NCL是否为ACS发生的独立影响因素,采用受试者工作特征

(ROC)曲线评价血浆NCL对ACS的临床诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和 ACS 患者一般资料比较

对照组、UA组、NSTEMI组、STEMI组性别、糖尿病病史、饮酒史、NCL、LDL-C、CRP、Gensini积分、Cr、HDL-C比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。4组的年龄、ALT、血糖、TC、TG、高血压病史、吸烟史、家族史比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表1。

2.2 NCL水平、LDL-C、CRP间的相关性分析

经 Pearson 相关性分析,血浆NCL水平与LDL-C、CRP呈正相关 ($r = 0.572, 0.639, P < 0.05$),LDL-C与CRP呈正相关 ($r = 0.456, P < 0.05$)。

2.3 NCL与颈动脉斑块病变程度相关性分析

本研究无斑块组33例、稳定斑块组49例、易损斑块组73例。以上3组患者血浆NCL水平比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$,表2),两两比较显示,易损斑块组血浆NCL水平高于稳定斑块组与无斑块组,稳定斑块组高于无斑块组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表3。经 Pearson 相关分析,血浆NCL水平与颈动脉斑块病变程度呈正相关 ($r = 0.543, P < 0.05$)。

2.4 血浆NCL与冠状动脉病变支数及狭窄程度的相关性分析

本研究轻、中、重度冠状动脉狭窄组患者分别为31、52、34例。以上3组血浆NCL水平比较,差异有

统计学意义 ($F = 23.701, P < 0.001$),两两比较显示,重度冠状动脉狭窄患者血浆NCL水平较中度冠状动脉狭窄患者高,中度冠状动脉狭窄患者血浆NCL水平较轻度冠状动脉狭窄患者高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表3。

本研究无病变组39例、单支病变组36例、双支病变组36例及多支病变组45例。以上4组血浆NCL水平比较,差异有统计学意义 ($F = 28.763, P < 0.001$),两两比较显示,冠状动脉多支病变患者的血浆NCL水平均高于双支病变组,双支病变组高于单支病变组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表4。

经 Pearson 相关分析,冠状动脉病变支数与Gensini积分呈正相关 ($r = 0.799, P < 0.05$)。

2.5 NCL对ACS的影响

以ACS结局为因变量(赋值:ACS患者=1,对照组患者=0),以性别(赋值:男=1,女=0)、年龄、高血压病史(赋值:有=1,无=0)、糖尿病病史(赋值:有=1,无=0)、吸烟史(赋值:有=1,无=0)、饮酒史(赋值:有=1,无=0)、家族史(赋值:有=1,无=0)、NCL、ALT、Cr、血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C、CRP、Gensini积分(连续性变量赋值均为实测值)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示NCL ($OR = 3.195, 95\%CI = 1.131 \sim 10.026$)、Gensini积分 ($OR = 1.188, 95\%CI = 1.112 \sim 1.269$)、CRP ($OR = 1.799, 95\%CI = 0.325 \sim 2.443$)、ALT ($OR = 1.081, 95\%CI = 1.010 \sim 1.156$)水平升高是ACS的危险因素,见表5。

表1 对照组和ACS患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information among the control group and ACS patients

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	高血压病史 [例(%)]	糖尿病病史 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]	饮酒史 [例(%)]	家族史 [例(%)]	NCL (ng/mL)
对照组	39	19/20	64.9 ± 11.7	29 (74.4)	11 (28.2)	13 (33.3)	2 (5.13)	2 (12.5)	0.93 ± 0.41
UA组	36	14/22	71.8 ± 8.5	19 (52.8)	17 (47.2)	14 (38.9)	5 (13.9)	2 (12.5)	1.25 ± 0.67
NSTEMI组	36	27/9	66.2 ± 14.4	22 (61.1)	9 (25)	20 (55.6)	11 (30.6)	3 (18.8)	1.71 ± 0.42
STEMI组	45	25/20	67.7 ± 12.0	23 (51.1)	24 (53.3)	19 (42.2)	13 (28.9)	9 (56.3)	3.11 ± 0.76
$\chi^2 (F)$ 值		10.18	2.38 ^a	1.37	10.38	4.05	11.01	6.77	75.25 ^a
<i>P</i> 值		0.010	0.072	0.712	0.016	0.256	0.012	0.080	<0.001
组别	ALT (U/L)	Cr (μ mol/L)	血糖 (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	CRP (mg/L)	Gensini 积分 (分)
对照组	17.52 ± 11.08	69.00 ± 22.00	6.84 ± 3.11	4.01 ± 1.30	1.63 ± 1.27	1.14 ± 0.29	1.47 ± 0.55	3.05 ± 1.44	13.50 ± 7.65
UA组	27.32 ± 21.43	66.23 ± 32.51	6.83 ± 2.76	3.94 ± 0.96	1.65 ± 0.89	1.08 ± 0.34	1.96 ± 0.84	8.33 ± 3.17	21.65 ± 8.07
NSTEMI组	34.62 ± 21.48	82.32 ± 38.11	6.11 ± 6.01	4.38 ± 0.99	1.74 ± 1.14	1.02 ± 0.29	2.06 ± 0.91	11.24 ± 2.71	34.69 ± 12.04
STEMI组	41.74 ± 9.63	87.34 ± 24.69	6.51 ± 3.52	3.76 ± 0.81	1.48 ± 0.73	0.98 ± 0.23	3.05 ± 1.06	12.65 ± 3.44	61.91 ± 23.32
$\chi^2 (F)$ 值	1.51 ^a	4.52 ^a	0.96 ^a	2.49 ^a	0.47 ^a	2.81 ^a	24.77 ^a	91.30 ^a	86.09 ^a
<i>P</i> 值	0.215	0.005	0.414	0.063	0.703	0.041	<0.001	<0.001	<0.001

注:UA=不稳定型心绞痛,NSTEMI=非ST段抬高型心肌梗死,STEMI=ST段抬高型心肌梗死,NCL=核仁素,LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇,CRP=C反应蛋白,ALT=丙氨酸氨基转移酶,Cr=肌酐,TC=总胆固醇,TG=三酰甘油,HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇;^a为*F*值。

2.6 血浆 NCL 对 ACS 发生的预测价值

绘制血浆 NCL 预测 ACS 的 ROC 曲线，结果显示，血浆 NCL 预测 ACS 的曲线下面积 (AUC) 为 0.818 (95%CI=0.729~0.907, $P<0.05$)，最佳截断值为 0.765 ng/mL，特异度为 0.744，灵敏度为 0.906，约登指数为 0.509，见图 1。

表 2 无斑块组、稳定斑块组、易损斑块组血浆 NCL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 2 Comparison of plasma nucleolin levels among no plaque group, stable plaque group, and vulnerable plaque group

组别	例数	血浆 NCL
无斑块组	33	1.37 ± 0.33
稳定斑块组	49	2.06 ± 0.89 ^a
易损斑块组	73	3.13 ± 0.76 ^{ab}
F 值		32.605
P 值		<0.001

注：^a表示与无斑块组比较 $P<0.05$ ，^b表示与稳定斑块组比较 $P<0.05$ 。

表 3 不同冠状动脉狭窄程度患者血浆 NCL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 3 Comparison of plasma nucleolin levels among patients with different degree of coronary artery stenosis

组别	例数	血浆 NCL
轻度冠状动脉狭窄组	31	1.12 ± 0.42
中度冠状动脉狭窄组	52	2.01 ± 0.91 ^a
重度冠状动脉狭窄组	34	2.89 ± 0.93 ^{ab}
F 值		23.701
P 值		<0.001

注：^a表示与轻度冠状动脉狭窄组比较 $P<0.05$ ，^b表示与中度冠状动脉狭窄组比较 $P<0.05$ 。

表 4 不同冠状动脉病变支数患者血浆 NCL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 4 Comparison of plasma nucleolin levels among patients with different number of coronary artery lesions

组别	例数	血浆 NCL
无病变组	39	0.93 ± 0.02
单支病变组	36	1.25 ± 0.01
双支病变组	36	1.72 ± 0.01 ^a
多支病变组	45	3.57 ± 0.13 ^{ab}
F 值		28.763
P 值		<0.001

注：^a表示与单支病变组比较 $P<0.05$ ，^b表示与双支病变组比较 $P<0.05$ 。

3 讨论

NCL 是真核细胞在进化中，具有多功能的磷酸化蛋白质^[10-11]，在 1973 年被 ORRICK 等^[11]发现。NCL 在细胞内有广泛的亚定位，其亚定位发生变化，分布于不同的细胞部位，功能也就不同，当细胞受到刺激后可能

参与生物过程，如细胞凋亡、增殖、分化、炎性免疫、血管化生等^[12-14]。研究证明，NCL 具有更高的表达能力，在增殖迅速的组织 and 细胞中有表达。研究显示，细胞的分裂速率与 NCL 水平呈正相关，NCL 在肿瘤中的表达水平较高，且 NCL 水平在非分裂细胞中很低，故可作为有效标志之一，表示细胞的增殖程度^[15]。有研究发现，血管紧张素 (Ang) II 能诱导 NCL 在细胞内的表达显著增加，并使细胞核向细胞质和细胞膜移位，同时 NCL 在血管平滑肌细胞 (VSMCs) 表型转化中起到

表 5 ACS 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of ACS

变量	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
性别 (男)	0.156	1.131	0.019	0.890	1.169	0.127~1.169
年龄 (岁)	0.04	0.048	0.674	0.412	1.04	0.947~1.143
高血压病史	-1403	1.235	1.290	0.256	0.246	0.022~2.767
糖尿病病史	2.136	1.13	3.575	0.059	8.466	0.925~77.511
吸烟史	-0.705	1.102	0.409	0.522	0.494	0.057~4.286
饮酒史	0.635	2.344	0.073	0.787	1.887	0.019~186.677
家族史	0.775	2.398	0.105	0.746	2.171	0.020~238.679
ALT	0.078	0.034	5.108	0.024	1.081	1.010~1.156
Cr	-0.001	0.016	0.006	0.936	0.999	0.968~1.030
血糖	-0.036	0.078	0.209	0.647	0.965	0.829~1.124
TC	-0.46	0.498	0.851	0.356	0.631	0.238~1.677
TG	-0.313	0.439	0.507	0.477	0.731	0.309~1.730
HDL-C	0.561	1.525	0.136	0.713	1.753	0.088~34.792
心肌酶谱	1.920	1.044	3.382	0.066	6.823	0.881~52.808
NCL	1.161	0.530	4.804	0.028	3.195	1.131~9.026
LDL-C	0.816	0.611	1.784	0.182	2.262	0.683~7.491
CRP	0.587	0.156	14.177	<0.001	1.799	1.325~2.443
Gensini 积分	1.720	0.340	26.357	<0.001	1.188	1.112~1.269

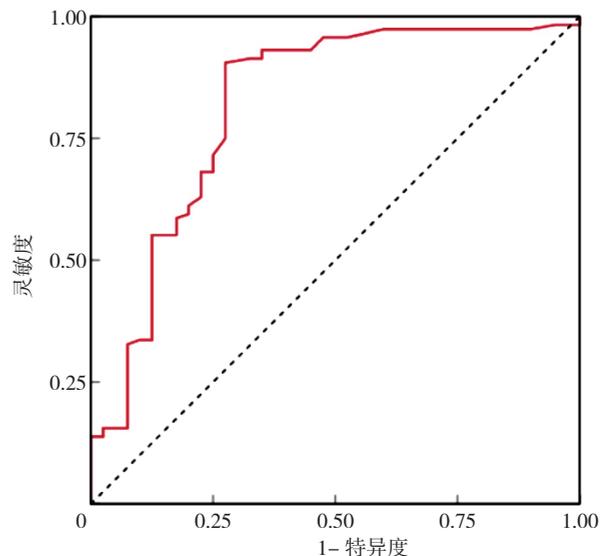


图 1 血浆 NCL 诊断 ACS 的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve of plasma NCL for diagnosing ACS

正性调节作用,即 NCL 能促进 VSMCs 表型转化或增殖,参与调节血管重构过程,提示血浆 NCL 参与冠状动脉粥样硬化的发生、发展过程。促进血管重建可能是影响 ACS 的危险因素。

ACS 患者存在全身炎症时,巨噬细胞很可能作用于斑块纤维帽的破裂。参与斑块破裂的促炎因子主要有 CRP、黏附分子、肿瘤坏死因子(TNF) α 等,其中 CRP 水平高低能反映机体全身炎症状态,与动脉粥样硬化炎症的进程有很大的关联^[16]。TORZEWSKI 等^[17]研究表明冠心病组 CRP 水平高于对照组,尤其是急性梗死组。另有一项前瞻性研究表明^[18],在 CRP 水平升高的 ACS 患者中,严重心脏不良事件的发生率较高,CRP 参与了 ACS 的发生和发展,并与 ACS 的严重程度呈正相关。LDL-C 与斑块稳定性有一定关系,LDL-C 能导致动脉粥样硬化,是 ACS 的重要原因之一。研究显示 LDL-C 能通过促进炎因子的释放,加快动脉粥样硬化的速度^[19]。

多项研究结果提示 NCL 参与炎症反应,并且具有促炎作用。因此推断 NCL 很可能是一个非常重要的促炎因子^[20-21]。本研究结果表明 ACS 患者血浆 NCL、LDL-C、CRP 水平共同升高,进一步通过 Pearson 相关性分析表明三者之间两两呈正相关,表示 NCL 与炎症因子相关。由于 CRP、LDL-C 水平升高代表着炎症状态,间接说明 ACS 患者炎症反应严重程度较对照组高。提示 NCL 可能直接参与促进 ACS 易损斑块炎症反应或间接调控炎症因子参与 ACS 发生、发展。有研究证明人单核细胞白血病(THP-1)等炎症细胞膜表面 NCL 参与 LPS 介导的炎症反应,而 NCL 抗体抑制 LPS 所致 TNF- α 、IL-1 β 和高迁移率组蛋白 1 的分泌以及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)炎症信号通路 P38、JNK、ERK 的磷酸化^[22]。另有研究证实肺泡巨噬细胞膜 NCL 可能是 LPS 的一种新的膜结合受体,其参与了 LPS 的内化,可诱导炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的产生和释放,即 NCL 参与了 LPS 致伤作用的信号传导^[23]。另有研究表明 NCL 在心肌细胞中促进 IL-1 β 和 TNF α 的表达,提示 NCL 在心肌损伤中具有促炎作用^[24]。NCL 是否通过 MAPK 炎症信号通路途径参与调控 ACS 炎症反应,是否通过调控 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子参与 ACS 进程需要进一步研究。通过比较不同性质颈动脉斑块患者的血浆 NCL 水平,易损斑块组 > 稳定斑块组 > 无斑块组,结合 NCL 与 ACS 患者炎症因子 CRP、LDL-C 的相关研究结果,可以认为血浆 NCL 对 ACS 患者斑块的稳定性评价有一定的临床意义。

上述结果已经初步提示血浆 NCL 表达水平对 ACS 患者斑块稳定性评价有一定临床意义,本研究进一步分析了血浆 NCL 水平是否与冠脉病变支数、冠脉狭窄程

度是否存在相关性,结果发现血浆 NCL 水平与冠脉病变支数呈正相关,冠状动脉病变支数与 Gensini 积分呈正相关。冠状动脉多支病变患者的血浆 NCL 水平比双支病变以及单支病变患者高,重度狭窄的患者血浆 NCL 水平高于中度、轻度的患者。结果均提示血浆 NCL 水平升高与冠脉病变支数、冠脉狭窄的程度呈正相关,血浆 NCL 水平升高可作为预测冠脉病变严重程度的一个指标。而且通过多因素 Logistic 回归分析得出,血浆 NCL 可以作为 ACS 的独立预测因素。最后进行 ROC 曲线分析,初步证实血浆 NCL 水平为 0.765 ng/mL 时,对 ACS 的预测效能最佳。最后,对以上结果进行分析,高血浆 NCL 水平可作为 ACS 的危险因素,高血浆 NCL 水平与 ACS 冠状动脉病变的严重程度呈正相关,可以作为评估冠脉严重程度的一个重要指标,有利于临床医生对 ACS 患者做出相应的预测及诊治。

在这项研究中,由于工作量较大,时间紧张,难免有一些缺陷和不足,首先本研究观察样本为 117 例 ACS 患者,样本量可能不足以完全反映 NCL 在 ACS 患者中的临床价值,可能需要更多的 ACS 临床标本来进一步验证该实验结论。将在今后的临床研究中继续扩大 ACS 患者的样本数量进一步验证本研究结论。今后将按照 GRACE(Global Registry of Acute Coronary Events)评分标准对患者进行危险评分,对 NCL 水平与 ACS 患者院内死亡率及院内死亡危险积分与危险分层的相关性进行研究,以期为 ACS 患者的临床早期诊疗及预后判断提供依据。

4 小结

综合本研究结果,初步认为 NCL 可作为 ACS 的独立预测因素,血浆 NCL 水平与 ACS 冠状动脉病变的严重程度呈正相关,可以作为评估冠状动脉严重程度的一个重要指标。即 NCL 水平对 ACS 患者斑块稳定性评价有一定临床意义,一定程度上可作为一项参考指标来预测评估冠脉病变严重程度,对心血管事件风险有一定预测作用。此外,在今后的临床研究中继续扩大 ACS 患者的样本数量进一步验证本研究结论,为 ACS 患者的临床早期诊疗及预后判断提供科学的依据。

作者贡献:方立提出主要研究目标,对文章整体负责;张琼丹负责研究的构思与设计,研究的实施,撰写论文;毛卓尼负责数据的收集与整理,统计学处理,图、表的绘制与展示;黄丹进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] VIRMANI R, KOLODZIE F D, BURKE A P, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification

- scheme for atherosclerotic lesions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20 (5): 1262-1275. DOI: 10.1161/01.atv.20.5.1262.
- [2] 董鑫, 吕国士. 动脉粥样硬化易损斑块无创影像学评估研究进展 [J]. *医学影像学杂志*, 2015, 25 (8): 1431-1434.
- [3] 袁平年, 王焱. 冠状动脉粥样硬化斑块相关炎症因子的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20 (2): 363-366. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2012.02.110.
- [4] 张明娇, 李珉珉. 急性冠脉综合征易损斑块生物学标志物的研究进展 [J]. *临床检验杂志*, 2015, 33 (1): 49-51. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2015.01.14.
- [5] RUDD J H, MYERS K S, BANSILAL S, et al. Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009, 2 (2): 107-115. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.811752.
- [6] 陈剑峰, 余森, 党瑜华, 等. 颈动脉斑块检测与急性冠脉综合征的临床相关性 [J]. *中国实用医药*, 2010, 5 (26): 113-114. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2010.26.109.
- [7] JIANG B M, LIANG P F, WANG K K, et al. Nucleolin involved in myocardial ischaemic preconditioning via post-transcriptional control of HSPA1A expression [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102 (1): 56-67. DOI: 10.1093/cvr/cvu006.
- [8] CHEN C, LIU M D, TANG Y T, et al. LncRNA H19 is involved in myocardial ischemic preconditioning via increasing the stability of nucleolin protein [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (9): 5985-5994. DOI: 10.1002/jcp.29524.
- [9] 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.
- [10] LISCHWE M A, RICHARDS R L, BUSCH R K, et al. Localization of phosphoprotein C23 to nucleolar structures and to the nucleolus organizer regions [J]. *Exp Cell Res*, 1981, 136 (1): 101-109. DOI: 10.1016/0014-4827(81)90041-0.
- [11] ORRICK L R, OLSON M O, BUSCH H. Comparison of nucleolar proteins of normal rat liver and Novikoff hepatoma ascites cells by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1973, 70 (5): 1316-1320. DOI: 10.1073/pnas.70.5.1316.
- [12] BIGGIOGERA M, BÜRKI K, KAUFMANN S H, et al. Nucleolar distribution of proteins B23 and nucleolin in mouse preimplantation embryos as visualized by immunoelectron microscopy [J]. *Development*, 1990, 110 (4): 1263-1270. DOI: 10.1242/dev.110.4.1263.
- [13] ABDELMOHSEN K, GOROSPE M. RNA-binding protein nucleolin in disease [J]. *RNA Biol*, 2012, 9 (6): 799-808. DOI: 10.4161/rna.19718.
- [14] TUTEJA R, TUTEJA N. Nucleolin: a multifunctional major nucleolar phosphoprotein [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 1998, 33 (6): 407-436. DOI: 10.1080/10409239891204260.
- [15] 方立, 黄钦, 张银妆, 等. 核仁素在血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞表型转化中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35 (10): 1753-1761. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.10.004.
- [16] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis—No longer a theory [J]. *Clin Chem*, 2021, 67 (1): 131-142. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa275.
- [17] TORZEWSKI J, TORZEWSKI M, BOWYER D E, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18 (9): 1386-1392. DOI: 10.1161/01.atv.18.9.1386.
- [18] KELLY C R, WEISZ G, MAEHARA A, et al. Relation of C-reactive protein levels to instability of untreated vulnerable coronary plaques (from the PROSPECT Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114 (3): 376-383. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.04.048.
- [19] CHEN C, KHISMATULLIN D B. Oxidized low-density lipoprotein contributes to atherogenesis via co-activation of macrophages and mast cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3): e0123088. DOI: 10.1371/journal.pone.0123088.
- [20] 董中艺. 核仁素对 microRNAs 的调控及其在心肌保护中的作用 [D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [21] TANG Y T, LIN X F, CHEN C, et al. Nucleolin improves heart function during recovery from myocardial infarction by modulating macrophage polarization [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26 (4): 386-395. DOI: 10.1177/1074248421989570.
- [22] FANG L, WANG K K, HUANG Q, et al. Nucleolin mediates LPS-induced expression of inflammatory mediators and activation of signaling pathways [J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40 (4): 646-653. DOI: 10.1007/s11596-020-2229-6.
- [23] 王艺. 肺泡巨噬细胞膜核仁素在大鼠内毒素肺损伤中作用及机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2011.
- [24] MARIERO L H, TORP M K, HEIESTAD C M, et al. Inhibiting nucleolin reduces inflammation induced by mitochondrial DNA in cardiomyocytes exposed to hypoxia and reoxygenation [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176 (22): 4360-4372. DOI: 10.1111/bph.14830.

(收稿日期: 2023-11-25; 修回日期: 2024-04-05)

(本文编辑: 赵跃翠)