

doi: 10.16118/j.1008-0392.2018.06.019

· 临床研究 ·

基于 hs-CRP、HMGB1 及 Myo 的急性冠脉 综合征诊断预测模型构建

崔丽, 刘颖, 丛新鹏, 方明, 宁忠平, 李新明

(上海健康医学院附属周浦医院心血管内科, 上海 201318)

【摘要】目的 探讨急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)患者不同心肌标志物水平变化以及联合多种心肌标志物对ACS的预测作用。**方法** 选取ACS患者100例,对照组89例,分别检测血清中血脂常规生化指标;心肌损伤标志物包括肌酸激酶同工酶(Creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、肌钙蛋白T(troponin T, TnT)、肌红蛋白(myoglobin, Myo)、超敏肌钙蛋白T(hypersensitive troponin, hs-TnT)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP);炎症因子包括高迁移率族蛋白1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)、超敏C-反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP);白细胞(white blood cell, WBC);中性粒细胞百分比以及空腹血糖水平,并比较两组之间的差异。**结果** ACS组患者血清中BNP、CK-MB、TnT、Myo、hs-CRP、hs-TnT、以及HMGB1水平均高于对照组($P < 0.05$);hs-CRP、HMGB1联合Myo构建模型对ACS测试集数据进行诊断预测,阴性预测率为81.82%,阳性预测率为95.24%,AUC为0.9063;hs-CRP、HMGB1与CK-MB为ACS发生的危险因素,OR分别为1.95(95%CI: 1.32~2.55)、7.44(95%CI: 6.51~8.14)与3.51(95%CI: 2.33~4.59);Myo为ACS发生的保护因素,OR为0.17(95%CI: 0.10~0.35)。**结论** 血清hs-CRP、HMGB1与Myo构建预测模型有助于对ACS患者的早期诊断。

【关键词】 超敏C-反应蛋白;高迁移率族蛋白1;肌红蛋白;急性冠脉综合征;预测

【中图分类号】 R543.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2018)06-0097-05

Establishment of predictive model for acute coronary syndrome based on Hs-CRP, HMGB1 and Myo

CUI Li, LIU Ying, Cong Xin-peng, Fang Ming, Ning Zhong-ping, Li Xin-ming

(Dept. Cardiology, Zhoupu Hospital, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China)

【Abstract】Objective To establish a predictive model for acute coronary syndrome(ACS) based on Hs-CRP, HMGB1 and Myo. **Methods** One hundred ACS patients(ACS group) and 89 healthy subjects(control group) were enrolled in the study. Blood lipids(TC, TG, HDL and LDL), myocardial injury markers(CK-MB, TnT, Myo, hs-TnT and BNP), inflammatory factors(HMGB1 and hs-CRP), polymorphic particles and fasting blood glucose levels were measured and compared between two groups. Logistic regression was used to establish a predictive model for ACS. **Results** The CK-MB, TnT, Myo, hs-TnT, HMGB1, BNP and hs-CRP levels in ACS group were significantly higher than those in control group($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that hs-CRP, HMGB1 and CK-MB were the risk factors for ACS(OR = 1.95, 95% CI: 1.32 - 2.55; OR = 7.44, 95% CI: 6.51 - 8.14; OR =

收稿日期: 2018-05-04

基金项目: 上海市自然科学基金项目(15ZR1437300);上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201540116);上海市浦东新区科委创新基金项目(PKJ2014-Y31);上海市浦东新区卫计委优青人才(PWRq2014-34)

作者简介: 崔丽(1981—),女,硕士.E-mail: licuitongji@sina.com

通信作者: 李新明.E-mail: xinmingli6@126.com

3.51, 95%CI: 2.33-4.59), and Myo was the protective factor of ACS (OR = 0.17, 95%CI: 0.10-0.35). A predictive model was established based on hs-CRP, HMGB1 and Myo. The area under curve (AUC) of the model was 0.9063, and the positive predictive value and the negative predictive value were 95.24% and 81.82%, respectively. **Conclusion** Serum hs-CRP, HMGB1 and Myo are of value in early diagnosis of patients with acute coronary syndrome.

【Key words】 high sensitivity; high-mobility group box-1; myoglobin; acute coronary syndrome; prediction

急性冠脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 是以冠状动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 时所形成的粥样斑块破裂, 导致血栓形成, 引起一系列并发症的临床综合征。ACS 起病急, 发展快, 一旦延误治疗预后较差。因此尽早诊断 ACS 的高危人群, 有利于尽快采取相应的治疗措施, 降低不良事件发生率^[1]。

心肌损伤标志物在 ACS 诊断中扮演重要角色。既往一直采用肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CK-MB) 作为金标准诊断急性心肌梗死, 但由于 CK-MB 的大幅度升高仅在细胞出现坏死时发生, 这一特性导致其在急性心肌梗死早期敏感度不高。目前, 研究发现, 除 CK-MB 外, 多种细胞损伤或炎症相关因子也与 ACS 等心血管疾病密切相关。如超敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 浓度可反映 AS 病变程度, 并可以作为预测冠心病的独立因子^[2-3]。高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box-1, HMGB1) 与心血管疾病关系密切^[4], 不仅在 AS 斑块中表达升高^[5], 介导心肌梗死后再灌注损伤^[6], 在 ST 段抬高与非 ST 段抬高心肌梗死中均显著升高, 有望成为预测 ACS 的有效指标^[7-9]。肌红蛋白 (myoglobin, Myo) 是心肌梗死后最早升高的指标, 比 CK-MB 敏感性更高^[10]。Myo 联合 CK-MB、肌钙蛋白等对心肌梗死具有较好的预测作用^[10-13]。

目前认为单一心脏损伤标志物对 ACS 的诊断灵敏度与特异度均不如多种指标联合检测^[14]。本研究通过检测包括 hs-CRP、HMGB1、Myo 在内的多种生物标志物水平在 ACS 中的含量变化, 并以此构建模型对 ACS 进行预测, 探讨综合多种生物标志物在 ACS 诊断的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 11 月—2017 年 6 月因胸痛至上海

市健康医学院附属周浦医院就诊且发病 24 h 内、行冠脉造影确诊冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者, 根据诊断情况分为 ACS 组与非 ACS 组 (对照组)。ACS 诊断标准遵循中华医学会关于不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南^[1]与急性心肌梗死诊断和治疗指南^[15]。排除标准: 心瓣膜病; 冠脉畸形; 心力衰竭; 各种急慢性炎症; 严重肝肾功能障碍。

入院完善相关体格检查, 记录患者性别、年龄、胸痛时间等一般信息, 询问高血压与糖尿病病史, 了解其有无吸烟与饮酒嗜好, 进行常规 12 导联心电图检查。迅速开通 2~3 条静脉通道, 定期采血监测常规生化指标以及心肌标志物, 包括 TC、TG、HDL、LDL、CK-MB、肌钙蛋白 T (troponin T, TnT)、Myo、超敏肌钙蛋白 T (hypersensitive troponin, hs-TnT)、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP); 炎症因子如 HMGB1、hs-CRP、WBC、N% 中性粒及次日空腹血糖。

1.2 统计学处理

采用 SPSS22.0 对于数据进行处理。连续型变量符合正态分布时, 数据描述用 $\bar{x} \pm s$ 形式, 独立样本 *t* 检验对两组差异性进行比较, 不符合正态分布的连续型变量数据描述用中位数形式, Wilcoxon 秩和对两组差异性进行比较。分类变量数据描述用频数 (频率), Fisher 精确概率法比较两组差异性。回归采用二分类 Logistic 分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 189 例患者, 其中 ACS 患者 100 例, 平均年龄 (62.95 ± 9.51) 岁; 对照组 89 例, 平均年龄 (68.03 ± 6.28) 岁, 两组患者在性别构成、胸痛时间、生命体征、既往病史、烟酒嗜好等方面差异均无统计学意义 (P > 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者一般情况
Tab.1 General information of patients

变量	ACS 组 (n = 100)	对照组 (n = 89)	P
性别			
男	55(55.0%)	54(60.7%)	0.283
女	45(45.0%)	35(39.3%)	
年龄/岁	62.95±9.51	68.03±6.28	0.354
胸痛时间/h			
0~3	22(22.0%)	23(25.8%)	0.724
3~6	38(38.0%)	35(39.3%)	
6~24	40(40.0%)	31(34.8%)	
BMI/(kg·m ⁻²)	23.970 (19.15~36.30)	22.753 (18.73~29.67)	0.481
收缩压/mmHg	136.00(120~160)	135.50(100~184)	0.275
舒张压/mmHg	83.00(60~100)	82.00(48~100)	0.516
心率/次	79.55±12.01	77.53±10.22	0.269
吸烟史			
是	74(74.0%)	61(69.0%)	0.852
否	26(26.0%)	28(31.0%)	
饮酒史			
是	72(72.0%)	60(67.4%)	0.658
否	38(38.0%)	29(32.6%)	
高血压			
是	55(55.0%)	53(59.6%)	0.294
否	45(45.0%)	36(40.4%)	
糖尿病			
是	68(68.0%)	57(64.0%)	0.626
否	32(35.0%)	32(36.0%)	

1 mmHg = 0.133 kPa

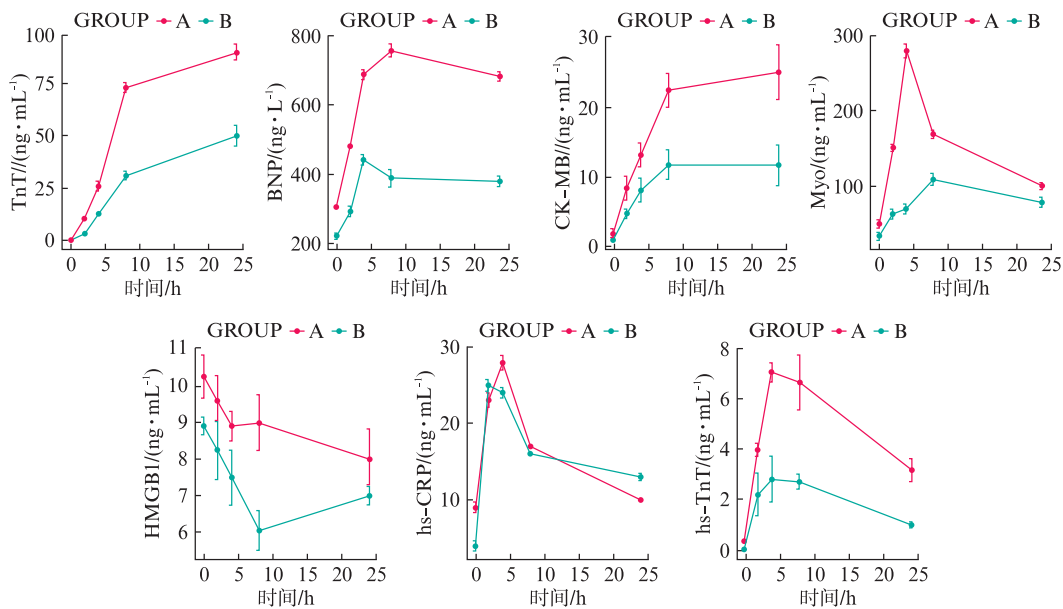


图 1 两组患者生化指标对比
Fig.1 Comparison of biochemical indexes between the two groups

2.2 生化指标比较

两组患者于初始点进行检测, ACS 组患者 CK-MB 为 1.80 (0.20 ~ 239.00) ng/mL, TnT 为 0.05 (0.01 ~ 91.70) ng/mL, Myo 为 54.20 (20.00 ~ 1947.00) ng/mL, hs-TnT 为 0.102 (0.00 ~ 8.14) ng/mL, HMGB1 为 8.870 (4.45 ~ 28.91) ng/mL, BNP 为 311.50 (10.00 ~ 9788.00) ng/L, hs-CRP 为 9.00 (0.42 ~ 60.33) ng/mL, 均高于对照组, 差异有统计学意义 (P 分别为 0.057、0.033、0.006、0.005、0.036、0.031、以及 0.015, 均小于 0.05)。在其余 2、4、8、24 h, ACS 组相应指标也高于对照组 (P < 0.05), 见图 1。

2.3 逐步回归构建预测模型

按照 80 : 20 比例随机划分训练集与测试集。将两组对比中差异有统计学意义 (P < 0.05) 的变量纳入模型, 共挑选 hs-CRP、HMGB1、CK-MB、TnT、Myo、hs-TnT 与 BNP 等 7 个变量, 采用逐步回归, 挑选 AIC 最小的组合, 最终得到 hs-CRP、HMGB1 与 Myo 组合, 见图 2。

2.4 模型预测效果

模型 1 为 hsCRP + HMGB1 + Myo, 模型 2 为 hsCRP + HMGB1 + Myo + TnT + CK-MB, 模型 3 为 hsCRP + HMGB1 + Myo + TnT + CK-MB + BNP + hsTnT, 其中模型 1 AUC 为 0.906 3, 效果最佳, 见图 3。模型 1 在阈值 = 0.5 时, 对照组共有 22 例, 预测正确 18 例, 阴性预测率为 81.82%; ACS 组共有 21 例, 预测正确 20 例, 阳性预测率为 95.24%, 见表 2。

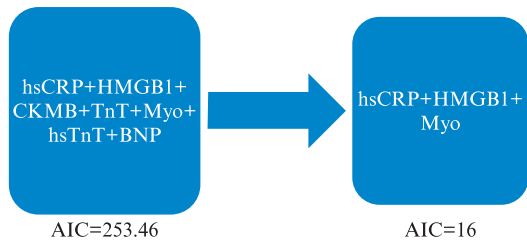


图 2 模型构建流程
Fig.2 Modeling Process

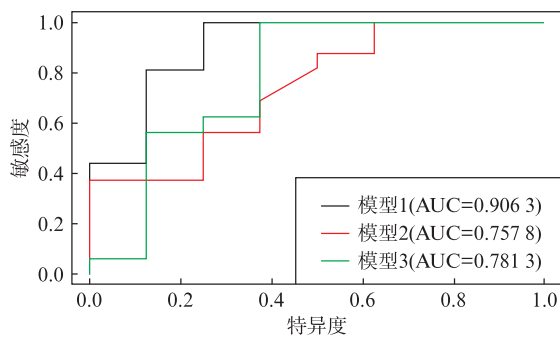


图 3 模型 ROC 曲线
Fig.3 Model ROC curve

表 2 模型预测混淆矩阵(阈值=0.5)
Tab.2 Model prediction confusion matrix (threshold=0.5)

实际值	预测值		合计
	对照组	ACS 组	
对照组	18	4	22
ACS 组	1	20	21

2.5 ACS 危险因素

入院时 hs-CRP、HMGB1 与 CK-MB 为 ACS 发生的危险因素,OR 分别为 1.95 (95% CI: 1.32 ~ 2.55)、7.44 (95% CI: 6.51 ~ 8.14) 与 3.51 (95% CI: 2.33 ~ 4.59); Myo 为 ACS 发生的保护因素,OR 为 0.17 (95% CI: 0.10 ~ 0.35), 见表 3。

表 3 ACS 危险因素
Tab.3 ACS risk factors

自变量	ACS			
	OR	2.5%CI	97.5%CI	P
hs-CRP	1.95	1.32	2.55	0.000
HMGB1	7.44	6.51	8.14	0.000
Myo	0.17	0.10	0.35	0.000
CK-MB	3.51	2.33	4.59	0.003
TnT	0.94	0.78	0.12	0.877
hs-TnT	3.85	3.28	4.26	0.062
BNP	1.33	1.00	2.07	0.055

3 讨 论

ACS 是急诊最为常见的心血管急症,需要对其进行快速准确地诊断。然而单一的生物标志物存在假阴性与假阳性等问题,因此目前往往综合多种生物标志物对病情进行判断。本研究通过对血清中生物标志物进行分析,发现 ACS 患者在不同时间点 CK-MB、TnT、Myo、hs-TnT、HMGB1、BNP 与 hs-CRP 均高于对照组;将此 7 个变量进行 Logistic 回归,逐步回归结果显示 hs-CRP、HMGB1 联合 Myo 构建的模型预测较好,在阈值=0.5 时,对照组共有 22 例,预测正确 18 例,阴性预测率为 81.82%; ACS 组共有 21 例,预测正确 20 例,阳性预测率为 95.24%, AUC 为 0.9063;危险因素分析显示:入院时 hs-CRP、HMGB1 与 CK-MB 为 ACS 发生的危险因素,Myo 为 ACS 发生的保护因素。

hs-CRP 是一种灵敏的炎症反应指标,在心血管发生炎症时浓度会明显升高,其水平高低与疾病严重程度有关^[2],能预测不良心血管事件发生率,是 ACS 独立危险因素^[16]。HMGB1 是近年来发现的炎症标志物,参与炎症反应过程^[4]。研究^[7-8]发现,在 ST 段抬高性心肌梗死患者中, HMGB1 浓度显著升高,并在 24 h 内达高峰。AS 斑块中 HMGB1 大量表达,提示其参与 AS 早期炎症反应^[6]。冠心病患者血清中 HMGB1 含量明显升高,且其水平的变化与病变严重程度呈正相关,有可能成为预测 ACS 的指标^[5]。近期研究^[16]显示,在 ACS 中,hs-CRP 具有通过信号通路调控 HMGB1 激活与释放的能力,提示 hs-CRP 与 HMGB1 之间存在一定相关性。前期研究显示血清 HMGB1 水平与冠心病严重程度呈正相关。在冠心病患者中,血清 HMGB1 水平与 hs-CRP 水平呈正相关,且在发病早期出现升高^[17-18]。为联合应用两项指标诊断 ACS 提供可能,与本研究结果相符。

Myo 在心肌细胞膜被破坏后不通过淋巴循环直接入血,因此在疾病早期便能够快速升高。其敏感性与高峰出现时间均高于 CK-MB,在心肌梗死早期,诊断价值高于 CK-MB^[10]。Myo 联合 CK-MB、肌钙蛋白等指标对于早期急性心肌梗死具有较好的诊断作用^[3,12-13]。本研究结果显示,Myo 作为一种极为灵敏有效的心肌损伤标志物,为 ACS 保护因

素,且联合hs-CRP、HMGB1能够共同对ACS进行早期预测。

本研究采用Logistic构建模型预测ACS,挑选出hs-CRP、HMGB1联合Myo的最佳心肌标志物组合,对于ACS的预测效果良好,对于临床上综合采用多种标志物早期诊断ACS提供了参考依据。本文选择人群以老年人群为主,老年人ACS发病症状不典型^[19],本研究也为开发适用基层医疗机构早期辨别老年ACS的辅助诊断措施提供有力依据。然而本研究尚存在一定局限性,如仅设计为横断面预测研究,因此将在下一步研究中以该模型对长期冠脉事件再次发生是否有预测价值进行评估。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
- [2] DIMOVA R, TANKOVA T, CHAKAROVA N, et al. Cardiovascular autonomic tone relation to metabolic parameters and hsCRP in normoglycemia and prediabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015,109(2):262-270.
- [3] 徐清芳,张美华,韩晨鹏,等.血清肌红蛋白、心肌肌钙蛋白I联合超敏C反应蛋白对老年急性心肌梗死诊断的临床价值[J].中国老年学,2012,32(5):948-949.
- [4] XU Q, BO L, HU J, et al. High mobility group box 1 was associated with thrombosis in patients with atrial fibrillation[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018,97(13):e0132.
- [5] 刘敏,杨俊,李莉,等.冠心病患者高迁移率族蛋白1的表达与意义[J].中国老年学杂志,2011,31(7):1104-1105.
- [6] HU X, JIANG H, BAI Q, et al. Increased serum HMGB1 is related to the severity of coronary artery stenosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2009,406(1):139-142.
- [7] 杨萍,陆林,朱天奇,等.急性ST段抬高型心梗患者血清HMGB1检测及其临床意义[J].国际心血管病杂志,2012,39(4):239-241.
- [8] SØRENSEN M V, PEDERSEN S, MØGELVANG R, et al. Plasma high-mobility group box 1 levels predict mortality after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011,4(3):281-286.
- [9] HASHIMOTO T, ISHII J, KITAGAWA F, et al. Circulating high-mobility group box 1 and cardiovascular mortality in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2012,221(2):490-495.
- [10] LEE H Y, CHOI J S, GURUPRASATH P, et al. An electrochemical biosensor based on a myoglobin-specific binding peptide for early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Anal Sci*, 2015,31(7):699-704.
- [11] 何水生,曾艳.肌红蛋白、肌酸激酶同工酶和心肌肌钙蛋白联合检测在急性心肌梗死早期诊断的临床意义[J].中国实用医刊,2012,39(1):34-35.
- [12] 李继红,邹佳.肌钙蛋白I、肌红蛋白、肌酸激酶同工酶在急性心肌梗死诊断中的应用[J].武警医学,2012,23(7):638-638.
- [13] KAVSAK P A, MACRAE A R, NEWMAN A M, et al. Effects of contemporary troponin assay sensitivity on the utility of the early markers myoglobin and CKMB isoforms in evaluating patients with possible acute myocardial infarction[J]. *Clin Chim Acta*, 2007,380(1-2):213-216.
- [14] MACNAMARA J, EAPEN D J, QUYYUMI A, et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk assessment: current status and future directions[J]. *Future Cardiol*, 2015,11(5):597-613.
- [15] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,《中国循环杂志》编辑委员会.急性心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2001,29(12):710-725.
- [16] 姚云婕.急性冠脉综合征患者高迁移率族蛋白B1和超敏C反应蛋白的变化及意义[J].中国分子心脏病学杂志,2014,14(6):1130-1134.
- [17] 李娇,李新明,柳亮,等.血清HMGB1和hs-CRP水平与冠心病严重程度的相关性分析[J].中国动脉硬化杂志,2015,23(2):175-179.
- [18] 曾瑞翔,张冰雨,雷涛.硫辛酸对2型糖尿病患者SOD、MDA及hs-CRP水平的影响[J].同济大学学报(医学版),2016,37(2):40-43.
- [19] 高岚,郭爱叶,张培荣,等.联合检测心肌损伤标志物在老年急性冠脉综合征患者发病早期中的应用价值[J].中国老年学杂志,2015,35(16):4538-4539.