

血清 PLGF 和 sFLT-1 水平联合检测对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后 MACE 复发的诊断价值研究

蔡文灿^a, 刘熙君^b, 刘彦明^b, 李彤^b, 肖帅^a, 陈伟娟^b

(粤北人民医院 a. 输血科; b. 检验科, 广东韶关 512026)

摘要: **目的** 探讨血清胎盘生长因子 (PLGF) 和可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 (sFLT-1) 在急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-AMI) 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后心血管不良事件 (MACE) 复发中的价值。**方法** 选取 2018 年 1 月~2019 年 1 月收治的 ST-AMI 患者 230 例作为研究对象, 入院后均及时进行 PCI 治疗, 入院后第 12 日检测 PLGF 和 sFLT-1 水平并随访一年。根据随访期间内是否复发 MACE, 研究对象被分为 MACE 组 (68 例) 和对照组 (162 例), 比较两组间血清 PLGF 和 sFLT-1 水平并分析其对 ST-AMI 患者 PCI 术后 MACE 复发的价值。**结果** MACE 组的 PLGF 和 sFLT-1 检测水平分别为 22.56 ± 5.99 pg/ml 和 189.58 ± 69.94 pg/ml; 对照组的 PLGF 和 sFLT-1 检测水平分别为 32.71 ± 7.90 pg/ml 和 141.52 ± 59.76 pg/ml, 结果显示 MACE 组的 PLGF 表达水平明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($t=10.57, P<0.0001$); 而 sFLT-1 表达水平明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($t=5.372, P<0.0001$)。血清 PLGF 和 sFLT-1 单独检测的灵敏度、特异度和 ROC 曲线下面积 (AUROC) 分别为 80.25%, 53.47%, 0.766 和 74.07%, 58.82%, 0.697, 联合检测的灵敏度、特异度和 AUROC 分别为 77.90%, 72.8% 和 0.820。**结论** 血清 PLGF 和 sFLT-1 检测可用于 ST-AMI 患者 PCI 术后 MACE 复发的早期诊断且联合检测的灵敏度和特异度更高。

关键词: 胎盘生长因子; 可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1; 急性 ST 段抬高型心肌梗死

中图分类号: R541.6; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 02-066-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.016

Combined Detection of Serum PLGF and SFLT-1 Levels in the Diagnosis of MACE Recurrence after PCI in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction

CAI Wen-can^a, LIU Xi-jun^b, LIU Yan-ming^b, LI Tong^b, XIAO Shuai^b, CHEN Wei-juan^b

(a. Department of Blood Transfusion; b. Department of Clinical Laboratory, Yuebei People's Hospital, Guangdong Shaoguan 512026, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of serum placental growth factor (PLGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (SFLT-1) levels in the recurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) after the percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (ST-AMI). **Methods** A number of 230 patients with ST-AMI admitted from January 2018 to January 2019 in Yuebei People's Hospital were included. The PCI treatment was performed in time and remission was achieved within 12 days after admission. The venous blood was collected on the 12th day on a fasting stomach and serum was separated. The patients were followed up for one year and divided into the MACE group (68 cases) and the control group (162 cases) according to their MACE recurrence. The difference of serum PLGF and SFLT-1 concentrations and the MACE diagnostic value between the two groups were compared. **Results** The serum PLGF level in the MACE group (22.56 ± 5.99 pg/ml) was significantly lower than that of the control group (32.71 ± 7.90 pg/ml) ($t=10.57, P<0.0001$). The serum SFLT-1 level in the MACE group (189.58 ± 69.94 pg/ml) was significantly higher than that of the control group (141.52 ± 59.76 pg/ml) ($t=5.372, P<0.0001$). The sensitivity, specificity, and AUROC of serum PLGF and SFLT-1 levels were 80.25%, 53.47%, 0.766 and 74.07%, 58.82%, 0.697, respectively. The sensitivity, specificity, and AUROC of the combined detection of serum PLGF and sFLT-1 were 77.90%, 72.8% and 0.820, respectively. **Conclusion** Serum PLGF and SFLT-1 can be used for early diagnosis of MACE recurrence after PCI in ST-AMI patients, and combined detection has higher sensitivity and specificity.

Keywords: placental growth factor; soluble fms-like tyrosine kinase-1; acute ST-segment elevation myocardial infarction

基金项目: 韶关市卫生和计划生育委员会科研项目 (Y19041)。

作者简介: 蔡文灿 (1964-), 男, 学士, 副主任技师, 研究方向: 心脏标志物, E-mail: wencancai@126.com。

以心肌供血不足和心肌数量减少为主要特征的急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 疾病越来越低龄化、危重化^[1-2]。目前的治疗方法如: 经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI)^[3] 和冠脉搭桥术对心肌弥漫性梗死或小血管病变的血流无明显改善, 也不能促进坏死细胞的恢复^[4]。所以筛选及评测出可用于 PCI 术后心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 复发的生物标志物显得尤为重要^[5-6]。胎盘生长因子 (PLGF) 和可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 (sFLT-1) 均是血管内皮生长因子家族的成员, 它们在不稳定斑块引起的血管内皮损伤、维持内皮功能和血管稳态、促进血管新生、侧枝循环形成和梗死后的血管重建中发挥重要作用^[7]。但二者与急性 ST 段抬高型心肌梗死 (acute myocardial infarction with ST-segment elevation, ST-AMI) 患者 PCI 术后 MACE 复发的关系研究鲜有报道。本研究旨在探讨外周血 PLGF 和 sFLT-1 水平对 ST-AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生的诊断及预警价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集我院 2018 年 1 月 ~ 2019 年 1 月心血管内科住院的 ST-AMI 患者 230 例, 男性 127 例, 女性 103 例, 年龄 39 ~ 70 岁, 平均年龄 54.60 ± 8.64 岁。上述患者均行经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 且随访一年, 根据患者是否复发心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 分为 MACE 组 ($n=68$) 和对照组 ($n=162$)。纳入标准: ①均发生急性 ST 段抬高型心肌梗死; ②均在我院接受 PCI 治疗, 且在治疗后的第 12 天经复查确认梗死症状消除; ③临床病例资料齐全; ④所有患者在研究期间均在世; ⑤在粤北人民医院接受治疗和随访。急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断标准符合 2001 年中华医学会心血管病分会颁布的《急性心肌梗死 (AMI) 的诊断和治疗指南》^[8]。排除标准: ①存在感染性疾病、肿瘤、外周血管病变、免疫性疾病、脑血管意外、肝肾功能衰竭者; ②半年内重大手术史、外伤史、输血史; ③半年内使用过免疫抑制药物、非甾体类消炎镇痛药、类固醇、鸦片类药物; ④半年内有

过激素替代疗法的病人; ⑤心肌病和瓣膜病者; ⑥严重低血压休克患者; ⑦甲状腺功能异常者; ⑧严重贫血者。两组间性别、年龄、吸烟史、高密度脂蛋白、糖尿病和体重指数无明显差别。本研究已征得粤北人民医院伦理委员会的批准。

1.2 仪器与试剂 使用罗氏全自动电化学发光免疫分析仪 (E602) 进行样本检测, 仪器按要求定期进行维护保养确保运行正常, 且检测当日 PLGF 和 sFLT-1 室内质控在控。PLGF 试剂盒 (试剂批号: 48197301)、sFLT-1 试剂盒 (试剂批号: 43961701) 及配套质控品、校准品及耗材均购于罗氏公司。

1.3 方法 ST-AMI 患者在执行 PCI 后的第 12 天, 空腹采集静脉血 5ml 置于肝素锂抗凝管内, 3 000r/min 离心 10min 分离血清, 分装于 1.5ml EP 管内 -80°C 保存待检。

1.4 统计学分析 主要终点事件为 MACE 不良事件, 判断标准参考心血管不良事件评定标准 (CTCAE4.0)。计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。使用 SPSS21.0 进行统计分析, 两组间均值比较用 t 检验。计数资料用 n (%) 表示, 两组之间率的比较用 χ^2 检验。采用 GraphPad Prism 6.0 进行 ROC 曲线分析, 以 $P < 0.05$ (双侧) 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MACE 组与对照组血清 PLGF, sFLT-1 水平比较 结果显示 MACE 组血清 PLGF 水平 (22.56 ± 5.99 pg/ml) 明显低于对照组 (32.71 ± 7.90 pg/ml), 差异具有统计学意义 ($t=10.57, P < 0.000 1$); MACE 组血清 sFLT-1 水平 (189.58 ± 69.94 pg/ml) 明显高于对照组 (141.52 ± 59.76 pg/ml), 差异具有统计学意义 ($t=5.372, P < 0.000 1$)。

2.2 血清 PLGF 和 sFLT-1 水平对 ST-AMI 患者 PCI 术后 MACE 复发的诊断价值 见表 1 和图 1。当 PLGF 的 cutoff 值为 32.93 pg/ml 时, 其诊断 MACE 的灵敏度为 80.25%, 特异度为 53.47%, ROC 曲线下面积为 0.766; 当 sFLT-1 的 cutoff 值为 191.60 pg/ml 时, 其诊断 MACE 的灵敏度为 74.07%, 特异度为 58.82%, ROC 曲线下面积为 0.697; 二者联合检测时诊断 MACE 的灵敏度为 77.90%, 特异度为 72.8%, ROC 曲线下面积为 0.820。

表 1 血清 PLGF, sFLT-1 水平对 ST-AMI 患者 PCI 术后 MACE 复发的诊断性能

项目	cutoff(pg/ml)	灵敏度 % (95% CI)	特异度 % (95% CI)	AUROC
PLGF	32.93	80.25 (73.45 ~ 85.65)	53.47 (43.79 ~ 62.89)	0.766 (0.696 ~ 0.836)
sFLT-1	191.60	74.07 (66.82 ~ 80.21)	58.82 (46.96 ~ 69.74)	0.697 (0.619 ~ 0.775)
PLGF+sFLT-1		77.90 (68.25 ~ 81.46)	72.80 (61.37 ~ 74.50)	0.820 (0.759 ~ 0.882)

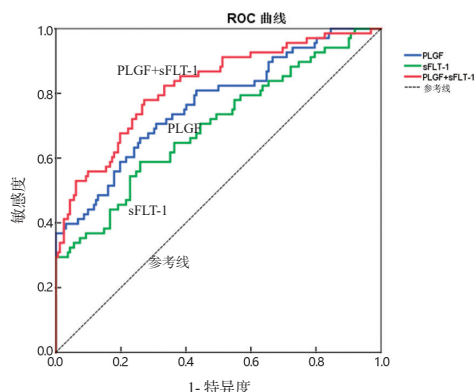


图1 血清 PLGF 和 sFLT-1 水平单独及联合检测对 MACE 复发的诊断价值

3 讨论

AMI 是由于动脉斑块不稳定且易破裂引起的严重威胁人类生命健康的疾病,也是心血管类疾病死亡的首要原因,临床上以急性 ST 段抬高型最常见^[9-10]。当 AMI 发生后,尽早实现心肌血液的再灌注成为治疗的首要任务^[11],然而,再灌注也会通过氧自由基、炎症反应或线粒体代谢异常等机制引发心肌细胞的不可逆损伤,为远期患者并发脑卒中、恶性心律失常、心力衰竭、心搏骤停等 MACE 事件埋下隐患^[12-13]。MACE 事件的发生与许多因素有关,如脂质代谢异常、肝肾功能损害、呼吸系统感染、精神心理的异常等^[14-15]。越来越多的研究发现冠脉血管内皮斑块负荷增加、血管重建指数升高与 MACE 的产生密切相关,但缺乏相关的机制研究^[16-17]。

PLGF 是参与血管内皮细胞损伤过程中的重要分子,而 sFLT-1 具有酪氨酸激酶活性与 PLGF 结合并起到抑制作用,二者均属于血管内皮生长因子家族的成员^[11,18-19]。既往研究证实:PLGF, sFLT-1 在妊娠期病中存在异常表达,这可能与血管内皮损伤和小动脉的痉挛有关^[20-22]。雷新宇等^[23]通过检测急性 ST-AMI 患者外周血和冠状窦内 PLGF 水平发现:外周血 PLGF 水平在 AMI 发生后 24h 内开始上升,第 3 天达到高峰,且与超敏 C 反应蛋白呈正相关;冠状窦 PLGF 水平与急性期左室射血分数(LVEF)呈负相关,而与发病后 6 月 LVEF 水平呈正相关。彭雪等^[24]报道慢性心力衰竭患者外周血 PLGF 和 sFLT-1 水平均明显高于同期正常对照人群,且随着心衰的加重渐增,是短期内不良预后的独立预测因素。KODAMA 等^[25]报道 AMI 急性期 sFLT-1 水平较低,2 周后升高,而 PLGF 水平在急性期较高,2 周后下降。HOCHHOLZER 等^[26]认为只有 sFLT-1 而不是 PLGF 能为出现 AMI 症状的患者提供独立的预后信息,与超敏肌酐蛋白 T 比较, sFLT-1 和 PLGF 对 AMI 的检测或排除只能增加有限的诊断信息。本研究通过检测 230 例接受 PCI 治

疗且 12 天后症状缓解的 ST-AMI 患者的血清 PLGF 和 sFLT-1 水平并随访一年。结果显示: MACE 组血清 PLGF 水平明显低于对照组,而 sFLT-1 水平明显高于对照组,进一步证实 MACE 事件复发中存在 PLGF 和 sFLT-1 因子的参与,分析原因可能与 AMI 后血管内皮损伤和重建有关。当血清 PLGF 和 sFLT-1 的 cutoff 值分别为 32.93 pg/ml 和 191.60 pg/ml 时,其诊断 MACE 的敏感度分别为 80.25% 和 74.07%, 特异度分别为 53.47% 和 58.82%, 特异度和灵敏度均不理想。当联合检测血清 PLGF 和 sFLT-1 水平时,其敏感度为 77.90%, 特异度为 72.80%, ROC 曲线下面积为 0.820, 诊断效能显著提升。

总之,本研究证实在 ST-AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生中存在血清 PLGF 水平的下降, sFLT-1 水平的上升,可作为 ST-AMI 患者 PCI 术后 MACE 复发的早期诊断和预警标志物,且两指标联合检测的诊断效能优于单项检测。

参考文献:

- [1] ANDERSON J L, MORROW D A. Acute myocardial infarction[J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(21): 2053-2064.
- [2] 宋倩, 张雯. 急性心肌梗死患者血浆 PCSK9 水平对临床不良事件发生的预测价值分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(3):72-77.
SONG Qian, ZHANG Wen. Analysis of the predictive value of plasma PCSK9 level on clinical adverse events in patients with acute myocardial infarction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(3):72-77.
- [3] OZAKI Y, KATAGIRI Y, ONUMA Y, et al. CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention(PCI)for acute myocardial infarction(AMI) in 2018[J]. Cardiovascular Intervention and Therapeutics, 2018, 33(2): 178-203.
- [4] ROSELL O F, MELLADO V J, FERNÁNDEZ V P, et al. Initial complications and factors related to prehospital mortality in acute myocardial infarction with ST segment elevation[J]. Emergency Medicine Journal, 2015, 32(7): 559-563.
- [5] ZHANG Fucheng, SU Shuhong, HOU Yuyan, et al. Effects (MACE and bleeding events) of ticagrelor combined with omeprazole on patients with acute myocardial infarction undergoing primary PCI [J]. Hellenic Journal of Cardiology, 2020,61 (5) : 306-310.
- [6] HUPFELD C, MUDALIAR S . Navigating the “MACE” in cardiovascular outcomes trials and decoding the relevance of atherosclerotic cardiovascular disease benefits versus heart failure benefits[J]. Diabetes Obesity & Metabolism, 2019, 21(8): 1780-1789.
- [7] VAN BERGEN T, ETIENNE I, CUNNINGHAM F, et al. The role of placental growth factor (PLGF) and its receptor system in retinal vascular diseases [J]. Progress

- in Retinal and Eye Research, 2019, 69: 116-136.
- [8] 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.
- Chinese Society of Cardiovascular of Chinese Medical Association, Editorial Board of the Chinese Journal of Cardiovascular Diseases, the Editorial Board of the *Chinese Journal of Circulation*. The guidelines for diagnosis and treatment of acute myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Disease, 2001, 29(12):710-725.
- [9] DODSON J A, GEDA M, KRUMHOLZ H M, et al. Design and rationale of the comprehensive evaluation of risk factors in older patients with AMI (SILVER-AMI) study [J]. BMC Health Services Research, 2014, 14(1):506.
- [10] 刘亚东, 冯莉莉, 王海晶, 等. 冠心病患者血清 Lp-PLA2 与 HCY 检测及其与冠状动脉病变程度的相关性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (6): 83-87.
- LIU Yadong, FENG Lili, WANG Haijing, et al. Detection of serum Lp-PLA2 and HCY in patients with coronary heart disease and its correlation with the degree of coronary artery disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018,33(6):83-87.
- [11] LEAÑOS-MIRANDA A, NOLASCO-LEAÑOS A G, CARRILLO-JUÁREZ R I, et al. Usefulness of the sFlt-1/PlGF (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor) ratio in diagnosis or misdiagnosis in women with clinical diagnosis of preeclampsia[J]. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 2020, 76(3):892-900.
- [12] NGUYEN J T, VAKIL K, ADABAG S, et al. Hospital Readmission rates following AMI: potential interventions to improve efficiency[J]. Southern Medical Journal, 2018, 111(2):93-97.
- [13] DOĞAN C, BAYRAMI Z, ÇAP M, et al. Comparison of 30-day MACE between immediate versus staged complete revascularization in acute myocardial infarction with multivessel disease, and the effect of coronary lesion complexity[J]. Medicina, 2019, 55(2):51.
- [14] STROBL F F, KUHILIN B, STAHL R, et al. Intracranial arterial calcifications as a prognostic factor for subsequent major adverse cardiovascular events(MACE)[J]. La Radiologia Medica, 2018, 123(6): 456-462.
- [15] HUDSON M. In suspected AMI, an extended algorithm increased sensitivity and decreased specificity for predicting 30-day MACE[J]. Annals of Internal Medicine, 2020, 172(2): JC11.
- [16] HUNTER B R. Nice algorithms based on high sensitivity troponin assays ruled out AMI but >8.5% had MACE at 30 d[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(8): JC47.
- [17] ROMERO J, LUPERCIO F, DÍAZ J C, et al. Microvascular obstruction detected by cardiac MRI after AMI for the prediction of LV remodeling and MACE: A meta-analysis of prospective trials[J]. International Journal of Cardiology, 2016, 202:344-348.
- [18] DEWERCHIN M, CARMELIET P. PlGF: A multitasking cytokine with disease-restricted activity[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012, 2(8): a011056.
- [19] NEJABATI H R, LATIFI Z, GHASEMNEJAD T, et al. Placental growth factor(PlGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses[J]. Gynecological Endocrinology, 2017, 33(9): 668-674.
- [20] LECARPENTIER E, TSATSARIS V. Angiogenic balance(sFlt-1/PlGF) and preeclampsia[J]. Annales d'Endocrinologie, 2016, 77(2): 97-100.
- [21] ZEISLER H, HUND M, VERLOHREN S. The sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia[J]. New England Journal of Medicine, 2016, 374(18): 1785-1786.
- [22] 史静怡, 丁邵祥, 赵志林, 等. 冠状动脉慢血流与外周血淋巴细胞和单核细胞比值之间的关联性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 139-142, 145.
- SHI Jingyi, DING Shaoxiang, ZHAO Zhilin, et al. Association of slow coronary flow with peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 139-142, 145.
- [23] 雷新宇, 张志岗. 胎盘生长因子在急性 ST 段抬高心肌梗死中的临床意义及与左室功能关系的研究 [J]. 中国药物与临床, 2018, 18(8): 1362-1363.
- LEI Xinyu, ZHANG Zhigang. The clinical significance of placental growth factor in acute ST-segment elevation myocardial infarction and its relationship with left ventricular function[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2018, 18(8): 1362-1363.
- [24] 彭雪, 王文娟, 牛洁婷. 慢性心力衰竭病人 PLGF 和 sFlt-1 水平变化及与短期预后的关系探讨 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17 (24): 3995-3999.
- PENG Xue, WANG Wenjuan, NIU Jieting. Study on the relationship between PLGF and SFLT-1 levels and short-term prognosis in patients with chronic heart failure[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease, 2019, 17(24): 3995-3999.
- [25] KODAMA Y, KITTA Y, NAKAMURA T, et al. Atorvastatin increases plasma soluble Fms-like tyrosine kinase-1 and decreases vascular endothelial growth factor and placental growth factor in association with improvement of ventricular function in acute myocardial infarction[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2006, 48(1): 43-50.
- [26] HOCHHOLZER W, REICHLIN T, STELZIG C, et al. Impact of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor serum levels for risk stratification and early diagnosis in patients with suspected acute myocardial infarction[J]. European Heart Journal, 2011, 32(3): 326-335.

收稿日期: 2020-09-07

修回日期: 2020-09-24