

· 论著 ·

# 血清 S100B 蛋白、S100A6 蛋白、S100P 蛋白及 C 反应蛋白水平对急性冠脉综合征患者短期预后的预测价值研究

盛乐智<sup>1</sup>, 程英平<sup>1</sup>, 王树云<sup>1</sup>, 王志华<sup>1</sup>, 陶魁林<sup>1</sup>, 黄秀英<sup>1</sup>, 蔡振荣<sup>2</sup>

**【摘要】** 目的 分析血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白及C反应蛋白(CRP)水平对急性冠脉综合征(ACS)患者短期预后的预测价值。方法 选取2016年1月—2017年10月上海市浦东医院急诊科及心内科收治的ACS患者291例,随访30d,根据随访期间是否发生主要不良心血管事件(MACE)分为事件组和对照组。比较两组患者一般资料及血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白、CRP水平,ACS患者MACE的影响因素分析采用多因素Cox回归分析,绘制ROC曲线以评价血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白及CRP水平对ACS患者MACE的预测价值。结果 (1)本组患者随访期间失访12例,MACE发生率为18.3%(51/279);最终纳入279例患者,其中对照组228例、事件组51例。(2)两组患者性别、高血压发生率、血脂异常发生率、治疗方案比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组患者年龄、吸烟史、2型糖尿病发生率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。(3)事件组患者血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白及CRP水平高于对照组( $P<0.05$ )。(4)多因素Cox回归分析结果显示,血清S100B蛋白[ $RR=1.280, 95\%CI(1.082, 1.515)$ ]、S100A6蛋白[ $RR=1.435, 95\%CI(1.134, 1.815)$ ]、S100P蛋白[ $RR=1.439, 95\%CI(1.160, 1.785)$ ]、CRP[ $RR=2.181, 95\%CI(1.245, 3.821)$ ]水平是ACS患者MACE的独立影响因素( $P<0.05$ )。(5)绘制ROC曲线发现,血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白、CRP水平预测ACS患者MACE的曲线下面积(AUC)分别为0.761、0.815、0.823、0.917。结论 血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白、CRP水平是ACS患者MACE的独立影响因素,且对患者短期预后具有较高的预测价值。

**【关键词】** 急性冠脉综合征; 预后; S100B蛋白; S100A6蛋白; S100P蛋白; C反应蛋白

**【中图分类号】** R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.04.004

盛乐智,程英平,王树云,等.血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白及C反应蛋白水平对急性冠脉综合征患者短期预后的预测价值研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(4):15-18.[www.syxnf.net]

SHENG L Z, CHENG Y P, WANG S Y, et al. Predictive value of serum levels of S100B protein, S100A6 protein, S100P protein and C-reactive protein on short-term prognosis in patients with acute coronary syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (4) : 15-18.

**Predictive Value of Serum Levels of S100B Protein, S100A6 Protein, S100P Protein and C-reactive Protein on Short-term Prognosis in Patients with Acute Coronary Syndrome** SHENG Le-zhi<sup>1</sup>, CHENG Ying-ping<sup>1</sup>, WANG Shu-yun<sup>1</sup>, WANG Zhi-hua<sup>1</sup>, TAO Kui-lin<sup>1</sup>, HUANG Xiu-ying<sup>1</sup>, CAI Zhen-rong<sup>2</sup>

1. Department of Emergency and Critical Care Medicine, Pudong Hospital of Shanghai (Pudong Hospital Affiliated to Fudan University), Shanghai 201399, China

2. Department of Cardiology, Pudong Hospital of Shanghai (Pudong Hospital Affiliated to Fudan University), Shanghai 201399, China

Corresponding author: WANG Shu-yun, E-mail: wangshuyun1665@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the predictive value of serum levels of S100B protein, S100A6 protein, S100P protein and C-reactive protein on short-term prognosis in patients with acute coronary syndrome. **Methods** From January 2016 to October 2017, a total of 291 patients with acute coronary syndrome were selected in the Department of Emergency and Department of Cardiology, Pudong Hospital of Shanghai, and they were divided into event group (complicated with MACE) and control group (did not complicate with MACE) according to the incidence of MACE during the 30-day follow-up. General information, serum levels of S100B protein, S100A6 protein, S100P protein and C-reactive protein were compared between the two groups, multivariate Cox regression analysis was used to analyze the influencing factors of MACE in patients

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会面上项目(201540411)

1.201399 上海市浦东医院(复旦大学附属浦东医院)急重症医学科

2.201399 上海市浦东医院(复旦大学附属浦东医院)心内科

通信作者: 王树云, E-mail: wangshuyun1665@163.com

with acute coronary syndrome, and ROC curve was drawn to analyze the predictive value of serum levels of S100B protein, S100A6 protein, S100P protein and C-reactive protein on MACE during the 30-day follow-up in patients with acute coronary syndrome. **Results** (1) A total of 12 cases lost to follow-up, the incidence of MACE was 18.3% (51/279); 228 cases in control group and 51 cases in event group were involved eventually. (2) No statistically significant differences of gender, incidence of hypertension or dyslipidemia, or treatment protocols was found between the two groups ( $P>0.05$ ), while there were statistically significant differences of age, smoking history and incidence of type 2 diabetes mellitus between the two groups ( $P<0.05$ ). (3) Serum levels of S100B protein, S100A6 protein, S100P protein and C-reactive protein in event group were statistically significantly higher than those in control group ( $P<0.05$ ). (4) Multivariate Cox regression analysis results showed that, serum levels of S100B protein [ $RR=1.280, 95\%CI(1.082, 1.515)$ ], S100A6 protein [ $RR=1.435, 95\%CI(1.134, 1.815)$ ], S100P protein [ $RR=1.439, 95\%CI(1.160, 1.785)$ ] and C-reactive protein [ $RR=2.181, 95\%CI(1.245, 3.821)$ ] were independent influencing factors of MACE in patients with acute coronary syndrome ( $P<0.05$ ). (5) ROC curve showed that, AUC of serum levels of S100B protein, S100A6 protein, S100P protein and C-reactive protein in predicting MACE was 0.761, 0.815, 0.823 and 0.917 in patients with acute coronary syndrome, respectively. **Conclusion** Serum levels of S100B protein, S100A6 protein, S100P protein and C-reactive protein were independent influencing factors of MACE in patients with acute coronary syndrome, have relatively high predictive value on the short-term prognosis.

**【 Key words 】** Acute coronary syndrome; Prognosis; S100B protein; S100A6 protein; S100P protein; C-reactive protein

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是一组以急性心肌缺血为主要特征的临床综合征, 起病急, 易并发严重心律失常、急性心力衰竭等不良心血管事件, 患者致残率及病死率均较高, 预后较差。近年来, 随着经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 技术不断成熟, ACS 患者近远期预后均得到明显改善, 但仍有部分患者 PCI 后短期内突发再梗死、恶性心律失常等<sup>[1-2]</sup>, 因此寻找有效预测 ACS 患者不良心血管事件的临床指标对改善患者预后具有积极作用。既往研究表明, 炎症反应在 ACS 发生、发展过程中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>, 终末糖化产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 及其配体与心血管疾病及其并发症关系密切<sup>[4-5]</sup>, 而 S100B 蛋白、S100A6 蛋白、S100P 蛋白属于 RAGE 配体, 可与 RAGE 结合并参与炎症反应<sup>[6-7]</sup>。笔者前期研究结果显示, 血清 S100B 蛋白、S100A6 蛋白、S100P 蛋白水平与 ACS 及心肌梗死严重程度相关<sup>[8]</sup>。本研究旨在分析血清 S100B 蛋白、S100A6 蛋白、S100P 蛋白及 C 反应蛋白 (CRP) 水平对 ACS 患者短期预后的预测价值, 现报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月—2017 年 10 月上海市浦东医院急诊科及心内科收治的 ACS 患者 291 例, 均符合《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》<sup>[9]</sup> 中的 ACS 诊断标准。所有患者中男 216 例, 女 75 例; 平均年龄 (66.1 ± 11.2) 岁。排除标准: (1) 合并对 S100B 蛋白、S100A6 蛋白、S100P 蛋白及 CRP 有影响的其他类型心脏病者, 如陈旧性心肌梗死、严重心力衰竭、心脏瓣膜疾病、心肌疾病; (2) 精神异常者; (3) 合并

恶性肿瘤、感染性疾病、免疫缺陷病、结缔组织疾病、凝血功能异常及严重肝、肾功能不全者。本研究经上海市浦东医院医学伦理委员会审核批准, 患者均知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 记录所有患者一般资料, 包括年龄、性别、吸烟史、高血压、2 型糖尿病、血脂异常及治疗方案。其中连续或累积吸烟 ≥ 6 个月者定义为有吸烟史<sup>[10]</sup>; 总胆固醇 ≥ 6.2 mmol/L 和 / 或低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 4.1 mmol/L 定义为血脂异常<sup>[11]</sup>。

1.2.2 血清 S100B 蛋白、S100A6 蛋白、S100P 蛋白及 CRP 水平 所有患者于冠状动脉造影检查前抽取外周静脉血 5 ml, 抗凝后 2 000 r/min 离心 20 min (离心半径 8 cm), 留取上层血清分装于 EP 管中, 置于 -80 °C 冰箱中保存待测, 采用酶联免疫吸附试验检测血清 S100B 蛋白、S100A6 蛋白、S100P 蛋白水平。入院后次日清晨抽取患者空腹静脉血 5 ml, 采用雅培 Aeroset 全自动生化仪检测血清 CRP 水平。

1.3 随访 所有患者出院后采用电话随访 30 d, 如患者发生主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 则终止随访, 并记录 MACE 发生时间, 以天为单位。MACE 包括心源性死亡、充血性心力衰竭、再发心肌梗死及不稳定型心绞痛, 根据随访结果将所有患者分为对照组和事件组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组比较采用两独立样本  $t$  检验; 计数资料分析采用  $\chi^2$  检验; ACS 患者 MACE 影响因素分析采用多因素 Cox 回归分析; 绘制 ROC 曲线以评价血清 S100B 蛋白、S100A6 蛋白、

S100P 蛋白、CRP 水平对 ACS 患者 MACE 的预测价值,并计算曲线下面积 (AUC),其中  $0.50 \leq AUC < 0.70$  表示诊断准确率较低,  $0.70 \leq AUC < 0.90$  表示诊断准确率中等,  $AUC \geq 0.90$  表示诊断准确率较高。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 随访结果** 本组患者随访期间失访 12 例, MACE 发生率为 18.3% (51/279), 其中中心源性死亡 5 例、充血性心力衰竭 6 例、再发心肌梗死 9 例、不稳定型心绞痛 31 例。最终纳入 279 例患者, 其中对照组 228 例、事件组 51 例。

**2.2 两组患者一般资料比较** 两组患者性别、高血压发生率、血脂异常发生率、治疗方案比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组患者年龄、吸烟史、2 型糖尿病病发生率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 1)。

**2.3 两组患者血清 S100B 蛋白、S100A6 蛋白、S100P 蛋白及 CRP 水平比较** 事件组患者血清 S100B 蛋白、S100A6 蛋白、S100P 蛋白及 CRP 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 2)。

**表 2** 两组患者血清 S100B 蛋白、S100A6 蛋白、S100P 蛋白及 CRP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 2** Comparison of serum levels of S100B protein, S100A6 protein, S100P protein and C-reactive protein between the two groups

组别	例数	S100B 蛋白 (ng/L)	S100A6 蛋白 ( $\mu\text{g/L}$ )	S100P 蛋白 ( $\mu\text{g/L}$ )	CRP (mg/L)
对照组	228	90.17 $\pm$ 6.59	3.91 $\pm$ 2.14	6.28 $\pm$ 2.63	9.09 $\pm$ 2.43
事件组	51	119.81 $\pm$ 17.65	7.74 $\pm$ 1.80	12.69 $\pm$ 2.94	84.22 $\pm$ 17.51
<i>t</i> 值		35.731	11.968	37.428	50.191
<i>P</i> 值		<0.001	0.034	<0.001	<0.001

注: CRP=C 反应蛋白

**2.4 ACS 患者 MACE 影响因素分析** 将表 1 ~ 2 中有统计学差异的指标作为自变量, 将 MACE 作为因变量 (变量赋值见表 3) 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示, 年龄、2 型糖尿病及血清 S100B 蛋白、S100A6 蛋白、S100P 蛋白、CRP 水平是 ACS 患者 MACE 的独立影响因素 ( $P < 0.05$ , 见表 4)。

**2.5 ROC 曲线** 绘制 ROC 曲线发现, 血清 S100B 蛋

白、S100A6 蛋白、S100P 蛋白、CRP 水平预测 ACS 患者 MACE 的 AUC 分别为 0.761 [95%CI (0.572, 0.950)]、0.815 [95%CI (0.683, 0.946)]、0.823 [95%CI (0.683, 0.964)]、0.917 [95%CI (0.827, 1.000)], 见图 1。

**表 3** 变量赋值

**Table 3** Variable assignment

变量	赋值
年龄	实测值
吸烟史	无=0, 有=1
2 型糖尿病	无=0, 有=1
S100B 蛋白	实测值
S100A6 蛋白	实测值
S100P 蛋白	实测值
CRP	实测值
MACE	未发生=0, 发生=1

注: MACE= 主要不良心血管事件

**表 4** ACS 患者 MACE 影响因素的多因素 Cox 回归分析

**Table 4** Multivariate Cox regression analysis on influencing factors of MACE in patients with ACS

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	RR (95%CI)	<i>P</i> 值
年龄	0.080	0.013	37.870	1.083 (1.056, 1.111)	<0.05
吸烟史	0.319	0.399	0.640	1.376 (0.629, 3.007)	>0.05
2 型糖尿病	0.911	0.334	7.441	2.487 (1.292, 4.786)	<0.05
S100B 蛋白	0.247	0.086	8.240	1.280 (1.082, 1.515)	<0.05
S100A6 蛋白	0.361	0.120	9.050	1.435 (1.134, 1.815)	<0.05
S100P 蛋白	0.364	0.110	11.037	1.439 (1.160, 1.785)	<0.05
CRP	0.780	0.286	7.438	2.181 (1.245, 3.821)	<0.05

## 3 讨论

ACS 是对生命安全威胁较大的冠心病类型之一, 近年来随着 PCI 技术不断成熟, ACS 患者生存质量得到明显改善, 但仍有部分患者 PCI 后发生 MACE<sup>[12]</sup>。CRP 是一种急性期时相蛋白, 当机体发生急性炎症、组织损伤、心肌梗死、手术创伤、放射性损伤时其水平迅速升高, 病情好转后则又迅速降至正常<sup>[13-14]</sup>。近年有研究结果显示, CRP 与 ACS 患者预后有关, 但 CRP 易受多种疾病及药物影响<sup>[12, 15]</sup>。RAGE 与心血管疾病及糖尿病并发症密切相关, RAGE 及其配体在动脉粥样硬化形成及心肌缺血再灌注损伤中具有关键作用<sup>[6]</sup>。ACS 患者缺血、坏死心肌及其周边组织可分泌多种炎症因子,

**表 1** 两组患者一般资料比较

**Table 1** Comparison of general information between the two groups

组别	例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 (男/女)	吸烟史 [n (%)]	高血压 [n (%)]	2 型糖尿病 [n (%)]	血脂异常 [n (%)]	治疗方案 [n (%)]	
								常规保守治疗	PCI
对照组	228	58.5 $\pm$ 11.8	172/56	104 (45.6)	145 (63.6)	74 (32.5)	109 (47.8)	74 (32.5)	154 (67.5)
事件组	51	67.1 $\pm$ 10.2	35/16	22 (43.1)	34 (66.7)	19 (37.3)	14 (27.5)	18 (35.3)	33 (64.7)
$\chi^2$ ( <i>t</i> ) 值		4.816 <sup>a</sup>	1.010	16.191	0.386	1.299	0.651	0.874	
<i>P</i> 值		<0.001	0.315	0.004	0.743	0.015	0.453	0.228	

注: <sup>a</sup> 为 *t* 值; PCI= 经皮冠状动脉介入治疗

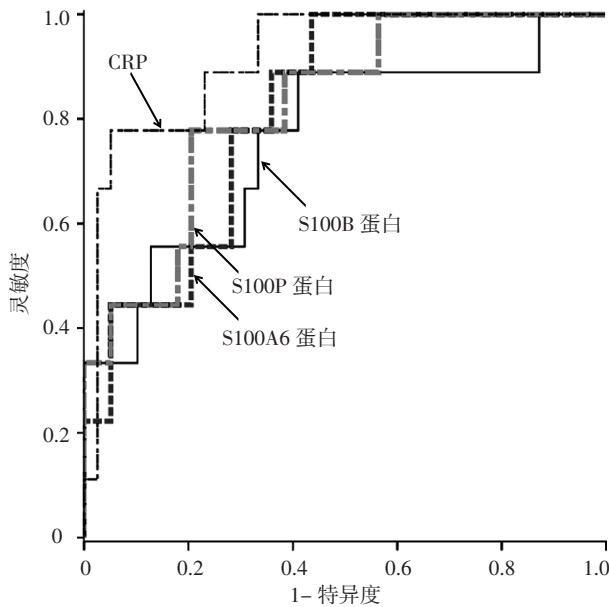


图1 血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白及CRP水平预测ACS患者MACE的ROC曲线

Figure 1 ROC curve for serum levels of S100B protein, S100A6 protein, S100P protein and CRP in predicting MACE in patients with ACS

其中S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白与RAGE结合后可激活炎症反应通道、S100-RAGE轴，反过来促进炎症因子和黏附分子表达，进而形成恶性循环，释放的炎症因子增多导致心肌细胞损伤、心肌重构、心功能不全及诱发细胞凋亡等。

本研究结果显示，本组患者MACE发生率为18.3%；多因素Cox回归分析结果显示，血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白、CRP水平是ACS患者MACE的独立影响因素，提示血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白、CRP水平与ACS患者短期预后有关；进一步绘制ROC曲线发现，血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白、CRP水平预测ACS患者MACE的AUC分别为0.761、0.815、0.823、0.917，提示血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白、CRP水平对ACS患者短期预后具有一定预测价值。

综上所述，血清S100B蛋白、S100A6蛋白、S100P蛋白、CRP水平是ACS患者MACE的独立影响因素，且对患者短期预后具有较高的预测价值。但本研究随访时间较短，且未进一步分析指标联合检测对ACS患者短期预后的预测价值，有待后续进一步研究。

作者贡献：盛乐智进行文章的构思与设计，负责撰写论文；黄秀英、蔡振荣进行研究的实施与可行性分析；盛乐智、程英平、王志华、陶魁林进行数据收集、整理、分析；盛乐智、程英平进行结果分析与解释；盛乐智、王树云、蔡振荣负责文章的质量控制及审校；盛乐智、王树云对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 苏笑赢, 黄定. 经皮冠状动脉介入治疗术后冠状动脉无复流研究进展 [J]. 中国全科医学, 2013, 16 (12): 1319-1323. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.04.076.
- [2] BITTL J A. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the power of negative thinking [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8 (2): 254-256. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.09.012.
- [3] LIBBY P, RIDKER P M, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis [J]. Circulation, 2002, 105 (9): 1135-1143.
- [4] YAN S F, RAMASAMY R, SCHMIDT A M. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands—cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response [J]. J Mol Med (Berl), 2009, 87 (3): 235-247. DOI: 10.1007/s00109-009-0439-2.
- [5] YAN S F, RAMASAMY R, SCHMIDT A M. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease [J]. Expert Rev Mol Med, 2009, 12 (11): e9. DOI: 10.1017/S146239940900101X.
- [6] DONATO R. RAGE: a single receptor for several ligands and different cellular responses: the case of certain S100 proteins [J]. Curr Mol Med, 2007, 7 (8): 711-724.
- [7] LECLERC E, FRITZ G, VETTER S W, et al. Binding of S100 proteins to RAGE: an update [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1793 (6): 993-1007. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.11.016.
- [8] 盛乐智, 陈秋静, 张奇, 等. 血清S100B、S100A6、S100P水平升高与急性冠脉综合征相关性研究 [J]. 国际心血管病杂志, 2016, 43 (2): 115-119. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2016.02.015.
- [9] 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]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25 (4): 397-404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.04.002.
- [10] 何权瀛, 高莹慧. 关于吸烟问题若干名词定义 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32 (1): 26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.01.008.
- [11] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 (2016年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016, 31 (10): 937-953. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
- [12] RIDKER P M, DANIELSON E, FONSECA F A, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (21): 2195-2207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646.
- [13] BOEKHOLDT S M, HACK C E, SANDHU M S, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003 [J]. Atherosclerosis, 2006, 187 (2): 415-422. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.023.
- [14] COPPOLA G, CORRADO E, AUGUGLIARO S, et al. Short term prognostic role of NT-proBNP in patients after myocardial infarction [J]. Minerva Cardioangiol, 2009, 57 (1): 13-21.
- [15] 张健, 张力, 汪萍, 等. B型钠尿肽在冠心病严重程度及预后评估中的应用 [J]. 检验医学, 2011, 26 (6): 372-374. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2011.06.004.

(收稿日期: 2017-12-26; 修回日期: 2018-04-10)

(本文编辑: 谢武英)