

S100A12 在预测慢性心力衰竭患者不良临床终点事件中的意义*

高乃婧¹ 汤海华¹ 陈怡¹ 颜雪芸¹ 周乐¹ 徐佩尔¹ 顾佳妮¹ 曹华明¹

[摘要] **目的:**探讨 S100A12 在预测慢性心力衰竭(CHF)患者不良临床终点事件中的意义。**方法:**前瞻性收集 2019 年 1 月—2020 年 1 月上海市静安区市北医院诊疗的 CHF 患者 200 例,通过 18 个月的随访发现,出现不良心脑血管事件(MACCE)的患者有 63 例,设为 MACCE 发生组;未出现 MACCE 事件的患者有 137 例,设为 MACCE 未发生组。比较两组患者的临床相关资料,分析 S100A12 水平与临床特征的相关性,并对 S100A12 高表达和低表达、BNP 高表达和低表达的 CHF 患者进行生存分析,同时分析 CHF 患者发生 MACCE 的影响因素。**结果:**MACCE 发生组与 MACCE 未发生组中性别构成比、BMI、LVEDD、LVESD、EF、LVMI、SBP、DBP、TG、TC、LDL-C、HDL-C 及 NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);MACCE 发生组患者的 BNP 和 S100A12 水平明显高于 MACCE 未发生组,eGFR 值明显低于 MACCE 未发生组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);S100A12 与年龄($r = 0.217, P = 0.005$)和 BNP($r = 0.317, P < 0.001$)呈正相关性,与 eGFR($r = -0.214, P = 0.013$)呈负相关性;S100A12 高表达组的生存期明显短于 S100A12 低表达组($\chi^2 = 8.537, P < 0.001$);BNP 高表达组的生存期明显短于 BNP 低表达组($\chi^2 = 5.194, P = 0.005$)。年龄、BNP 和 S100A12 是预测 CHF 患者 MACCE 的独立危险因素($P < 0.05$),而 eGFR 是预测 MACCE 的保护因素($P < 0.05$)。**结论:**S100A12 和 BNP 一样是预测 MACCE 的独立危险因素,并且随着 S100A12 的升高,CHF 死亡率明显增加,说明 S100A12 对于预后判断可能具有明显价值。

[关键词] 慢性心力衰竭;S100A12;不良心脑血管事件;预测

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.09.009

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Significance of S100A12 in predicting adverse clinical endpoints in patients with CHF

GAO Naijing TANG Haihua CHEN Yi YAN Xueyun ZHOU Le
XU Peier GU Jiani CAO Huaming

(Department of Cardiology, Shibe Hospital of Shanghai Jing'an District, Shanghai, 200040, China)

Corresponding author: GAO Naijing, E-mail: gnaijing@126.com

Abstract Objective: To explore the significance of S100A12 in predicting adverse clinical endpoints in patients with chronic heart failure(CHF). **Methods:** Two hundred patients with CHF Treated in Shibe Hospital of Shanghai Jing'an District from January 2019 to January 2020 were retrospectively collected. Through 18 months of follow-up, it was found that 63 patients with adverse cardiovascular and cerebrovascular events(MACCE) were in the MACCE occurrence group, and 137 patients without MACCE events were in the MACCE non occurrence group. The clinical data of the two groups were compared, the correlation between S100A12 level and clinical characteristics was analyzed, the survival of CHF patients was analyzed, and the influencing factors of MACCE in CHF patients were analyzed. **Results:** There was no significant difference in gender, BMI, LVEDd, LVESD, EF, LVMI, SBP, DBP, TG, TC, LDL-C, HDL-C and NT proBNP between MACCE occurrence group and MACCE non occurrence group($P > 0.05$). The values of BNP and S100A12 in MACCE group were significantly higher than those in non MACCE group, and the value of EGFR in MACCE group was significantly lower than that in non MACCE group; S100A12 was positively correlated with age($r = 0.217, P = 0.005$) and BNP($r = 0.317, P < 0.001$), and negatively correlated with EGFR($r = -0.214, P = 0.013$); The survival time of S100A12 high expression group was significantly shorter than that of S100A12 low expression group($\chi^2 = 8.537, P < 0.001$);

*基金项目:上海市静安区科学技术委员会支持项目(No:2019QN06);上海市卫生健康委员会科研课题(No:201940147);上海市静安区学科建设项目(No:2021PY03)

¹上海市静安区市北医院心内科(上海,200040)

通信作者:高乃婧,E-mail:gnaijing@126.com

引用本文:高乃婧,汤海华,陈怡,等.S100A12 在预测慢性心力衰竭患者不良临床终点事件中的意义[J].临床急诊杂志,2022,23(9):655-659. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.09.009.

Age, BNP and S100A12 were independent risk factors for predicting MACCE($P < 0.05$), while EGFR was a protective factor for predicting MACCE($P < 0.05$). **Conclusion:** S100A12, like BNP, is an independent risk factor for predicting MACCE, and with the increase of S100A12, the mortality of CHF increases significantly, indicating that S100A12 may have obvious value for prognosis judgment.

Key words chronic heart failure; S100A12; adverse cardiovascular and cerebrovascular events; predictive

心力衰竭是由于心脏功能与结构异常导致心室充盈与射血功能受损^[1]。心力衰竭有慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)和急性心力衰竭之分,如果是本身的慢性心脏疾病逐渐发展出现心力衰竭的表现,称为 CHF^[2]。CHF 属于各种心血管疾病的终末期,其较高的发病率和病死率已经成为亟待解决的公共卫生问题^[3]。CHF 的发生和发展过程比较复杂,基本病理机制就是心室重构,其中涉及机体的氧化应激,机械-神经内分泌系统的激活、心肌细胞的凋亡、炎症反应以及离子缺陷等^[4]。尽早诊断 CHF,充分评估该病的严重程度,及时采取干预措施,对减少心血管终点事件的发生和提高患者的生存率具有积极意义,因此,炎症标志物已成为 CHF 研究的重点。S100A12 属于 S100 蛋白家族中的亚族,当与钙离子结合后, S100A12 的构象就会发生改变。S100A12 和晚期糖基化终末产物受体之间的相互作用介导了该蛋白的促炎特性^[5]。多项研究表明,在多种炎症反应状态下, S100A12 水平呈现高表达,并与疾病的活动相关^[6-7]。最新研究报道, S100A12 是预测稳定型冠状动脉疾病患者主要心血管事件的独立因素^[8]。此外, S100A8/A9 是 S100A12 高度同源的炎症介质,对老年严重心力衰竭患者的 1 年病死率具有显著的预测价值^[9]。但关于 S100A12 与 CHF 相关报道较少。本研究检测 CHF 患者的 S100A12 水平,确定 S100A12 是否可以作为预测 CHF 患者发生不良心脑血管事件(MACCE)的生物标志物,为临床可能发生 MACCE 提供有价值的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性收集 2019 年 1 月—2020 年 1 月上海市静安区市北医院诊疗的 CHF 患者 200 例,男 144 例,女 56 例;平均年龄(63.19±9.26)岁;按照 NYHA 心功能分级,Ⅱ级 103 例,Ⅲ级 69 例,Ⅳ级 28 例。通过 18 个月的随访发现,出现 MACCE 的患者有 63 例,为 MACCE 发生组;未出现 MACCE 事件的患者有 137 例,为 MACCE 未发生组。患者以及家属均知情并签署知情同意书。纳入标准:①依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》诊断标准;②符合 CHF 的体征, NYHA 心功能分级为Ⅱ~Ⅳ级之间,呼吸困难,端坐呼吸,活动耐量减低、脚踩水肿等;③患者的临床资料以及实验室指标检查结果完整;④需要进行超声心动图检查的患者。

排除标准:①有严重肝肾功能障碍性疾病的患者;②急性或慢性感染以及糖尿病肾病患者;③合并恶性肿瘤的患者;④精神出现障碍的患者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的性别、年龄、BMI 和超声心动图参数,包括左室舒张末期内径(LVEDD)、收缩末期内径(LVESD)、心脏射血分数(EF)、左室心肌重量指数(LVMI)、收缩压(SBP)和舒张压(DBP),实验室指标包括三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)、估算的肾小球滤过率(eGFR)以及合并症和用药情况。

1.2.2 血样采集及实验室分析 患者出院当天清晨,空腹采静脉血 6 mL,采用 ELISA 试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)检测血浆 S100A12 水平,采用化学发光法测定血浆 BNP 的含量。

1.2.3 随访入选患者的主要复合终点事件 MACCE 包括全因死亡患者、因需要静脉利尿剂和(或)需要正性肌力支持再次入院的患者、脑卒中和心肌梗死的患者,随访入选患者出院后的 18 个月及 18 个月以内的主要终点事件。

1.3 观察内容

①比较两组患者的临床资料;②比较两组患者的合并症及用药情况;③观察 S100A12 水平与临床特征的相关性;④分析 S100A12 和 BNP 表达与 CHF 患者生存时间的关系;⑤分析 CHF 患者发生 MACCE 的影响因素。

1.4 统计学方法

所有检验均采用 SPSS 19.0 统计软件进行,计量资料为正态分布以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间差异的显著性检验用独立样本 t 检验,计数资料以例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关性分析分类变量与数值变量的相关性,采用 Cox 比例风险回归分析检验预测 CHF 患者 MACCE 的独立因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床资料比较

MACCE 发生组和 MACCE 未发生组患者性别、BMI、LVEDD、LVESD、EF、LVMI、SBP、DBP、TG、TC、LDL-C、HDL-C 和 NT-proBNP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);MACCE 发生组患者的 BNP 和 S100A12 水平明显高于 MACCE 未发

生组,eGFR值明显低于MACCE未发生组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者合并症及用药情况比较

两组患者的合并症及药物使用情况比较,差异

均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 S100A12水平与临床特征的相关性

S100A12与年龄和BNP呈正相关性,与eGFR呈负相关性($P < 0.01$)。见表3。

表1 两组患者的临床相关资料比较

观察指标	MACCE发生组($n=63$)	MACCE未发生组($n=137$)	t/χ^2	$\bar{X} \pm S$ P
男/女(例)	46/17	98/39	0.018	0.089
年龄/岁	66.19±9.26	61.83±9.04	3.146	0.041
BMI	23.71±0.89	23.27±0.76	0.725	0.429
LVEDD/mm	56.63±10.85	54.42±3.18	0.817	0.172
LVESD/mm	42.94±10.36	41.13±2.68	0.643	0.396
EF/%	42.52±12.2	43.63±4.47	0.398	0.672
LVMI/($g \cdot m^{-2}$)	139.13±39.87	137.29±11.53	0.729	0.311
SBP/mmHg	132.54±20.16	132.48±14.57	0.651	0.463
DBP/mmHg	75.96±10.81	77.46±9.64	0.927	0.129
TG/($mmol \cdot L^{-1}$)	1.42±0.83	1.43±1.01	1.613	0.074
TC/($mmol \cdot L^{-1}$)	4.10±1.07	4.41±0.69	2.875	0.079
LDL-C/($mmol \cdot L^{-1}$)	1.07±0.35	1.18±0.29	2.549	0.084
HDL-C/($mmol \cdot L^{-1}$)	2.41±0.85	2.68±0.56	1.628	0.073
BNP/($mg \cdot L^{-1}$)	1297.23±1158.35	549.79±156.21	39.846	<0.001
NT-proBNP/($pg \cdot mL^{-1}$)	3576.14±1365.28	2873.16±1425.84	2.986	0.071
eGFR/($mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73m^{-2}$)	79.39±18.64	82.22±10.15	3.882	0.011
S100A12/($ng \cdot mL^{-1}$)	76.27±27.39	42.75±2.28	14.632	<0.001

表2 两组患者合并症及用药情况比较

项目	MACCE发生组(63例)	未发生MACCE组(137例)	χ^2	例(%) P
合并症				
冠心病	41(65.08)	91(66.42)	0.365	0.721
高血压	38(60.32)	83(60.58)	0.279	0.826
糖尿病	19(30.16)	38(27.74)	0.316	0.769
扩张型心肌病	14(22.22)	31(22.63)	0.294	0.794
心房颤动	19(30.16)	38(27.74)	0.637	0.492
药物				
阿司匹林	33(52.38)	69(50.36)	0.318	0.726
血管紧张素转换酶抑制剂	35(55.56)	77(56.20)	0.295	0.714
β 受体阻滞剂	45(71.43)	90(65.69)	1.026	0.085
钙通道阻滞剂	14(22.22)	39(28.47)	0.835	0.231
利尿剂	39(61.90)	77(56.20)	0.793	0.253
他汀类药物	36(57.14)	79(57.66)	0.324	0.817
硝酸盐类	38(60.32)	74(54.01)	1.167	0.076
地高辛	21(33.33)	48(35.04)	0.436	0.694

表3 S100A12水平与临床特征的相关性

观察指标	r	P
年龄	0.217	0.005
BNP	0.317	<0.001
eGFR	-0.214	0.013

2.4 CHF患者的生存分析

根据S100A12表达水平,按照中位数法将200例CHF患者分为S100A12高表达组(≥ 56.27 pg/mL,97例)和S100A12低表达组(< 56.27 pg/mL,103例)。再按照中位数法将200例CHF患者分为BNP高表达组(≥ 803.47 mg/L,102例)和BNP低表达组(< 803.47 mg/L,98例)。Kaplan-Meier

法分析结果显示, S100A12 高表达组 18 个月的中位数生存期为(11.79±2.84)个月, S100A12 低表达组中位数生存期为(16.27±2.63)个月, S100A12 高表达组的生存期明显短于 S100A12 低表达组($\chi^2=8.537, P<0.001$); BNP 高表达组 18

个月的中位数生存期为(12.64±2.93)个月, BNP 低表达组中位数生存期为(15.84±3.07)个月, BNP 高表达组的生存期明显短于 BNP 低表达组($\chi^2=5.194, P=0.005$)。见图 1。

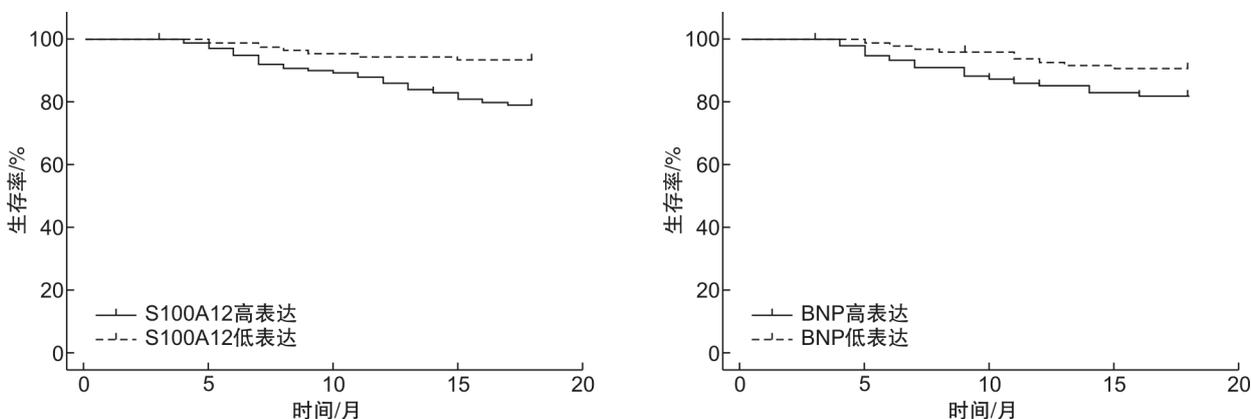


图 1 不同 S100A12 和 BNP 表达水平 CHF 患者的 18 个月生存率曲线

2.5 CHF 患者发生 MACCE 的影响因素分析

单因素和多因素 Cox 回归分析结果显示, 年龄、BNP 和 S100A12 是预测 MACCE 的独立危险

因素($P<0.05$), 而 eGFR 是预测 MACCE 的保护因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 CHF 患者发生 MACCE 的影响因素分析

影响因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄	1.126(0.913~1.579)	0.049	1.223(1.000~1.862)	0.037
BNP	1.416(1.039~2.037)	0.014	1.275(1.133~1.571)	0.008
eGFR	0.953(0.902~0.996)	0.012	0.929(0.903~0.996)	0.017
S100A12	1.729(1.003~2.058)	0.009	1.853(1.001~2.194)	0.005

3 讨论

CHF 主要是由于心肌灌注受损而引起的缺血性心脏病, 最终导致心脏充盈或者泵血功能减弱, 发生了心血管终末不良事件, 较为常见的有心肌病或瓣膜性心脏病。随着人口老龄化的增长, 冠心病等引起的 CHF 发病率呈现上升趋势, 且该病的住院率和病死率较高, 预后差, 给患者本身以及社会带来了沉重的负担。CHF 的发病机制是一个非常复杂的病理过程, 首先肌损伤后肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活会引起水钠潴留、血管收缩、促心肌重构, 加剧了心脏功能的恶化^[10]; 其次是炎症反应通过释放炎症因子致使 CHF 进展和恶化; 另外心室重构和不同程度的心肌纤维化是心力衰竭发生的关键因素。越来越多的研究表明, CHF 作为一种全身性疾病, 在病理的过程中能够激活炎症反应和免疫系统, 使心脏的血液循环的炎症因子水平明显升高^[11]。近期临床研究发现, 有部分炎症标志物与心力衰竭的严重程度和预后关系密切, 这些

炎症标志物在心力衰竭的发生和发展的过程中起着重要的作用^[12]。

S100A12 主要在中性粒细胞中表达, 当然在淋巴细胞和单核细胞中也会出现少量表达^[13]。相关研究表明, S100A12 在多种疾病的状态下呈现高表达, 比如呼吸窘迫综合征等^[14]。相关研究表明, S100A12 是一种潜在的炎症标志物, 在急性感染甚至是非常严重感染的方面具有较高的临床价值, 当 S100A12 以自分泌或旁分泌的方式分泌到细胞外间隙时, 有助于产生免疫反应^[15]。晚期糖基化终末产物受体(RAGE)是众所周知的 S100A12 的天然靶蛋白, RAGE 激活了 NF- κ B 转录因子, 从而产生了促炎的细胞因子和黏附分子^[16]。相关研究表明, S100A12 介导的炎症加重了慢性肾病患者心肌肥厚和心脏异位钙化的发展^[17]。但目前关于 S100A12 和 CHF 患者不良临床终点事件的研究较少, 所以本研究主要探讨 CHF 发生 MACCE 和未发生 MACCE 患者血浆中的 S100A12 水平, 以

及对不良临床终点事件的影响,旨在为临床中CHF患者预防MACCE发生提供有价值的参考。

本研究结果表明,CHF中发生MACCE的患者BNP和S100A12值明显高于未发生MACCE的患者,eGFR值显著高于未发生MACCE的患者。采用Spearman相关性分析S100A12水平与临床特征的相关性,结果表明,S100A12与年龄和BNP呈现正相关性,与eGFR呈负相关性。并对CHF的患者进行生存分析,结果发现,S100A12高表达组的生存期明显短于S100A12低表达组,最后分析其发生MACCE的影响因素,年龄、BNP和S100A12是预测MACCE的独立危险因素,而eGFR是预测MACCE的保护因素,从而说明S100A12在评定CHF患者发生MACCE具有一定的临床价值。相关研究表明,S100A12在评价稳定性冠状动脉粥样硬化患者发生MCE,特别是在预测心力衰竭的发生方面具有临床价值^[18]。Nakashima等^[19]研究报道,血液透析患者的循环S100A12显著升高,与预后尤其是心血管疾病相关的病死率相关,本研究结果与之类似。

综上所述,S100A12和BNP是预测MACCE的独立危险因素,并且随着S100A12和BNP水平的升高,CHF病死率明显增加,从而说明BNP联合S100A12对于预后判断可能具有明显价值。本研究存在一定的局限性,研究规模较小,患者数量少,随访时间较短,期待进一步大样本量的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 董洪玲,王中鲁,张亮,等.慢性心力衰竭的治疗进展[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(2):246-248.
- [2] 郑刚.影响两型心力衰竭发病和预后的危险因素[J].中国心血管杂志,2016,21(3):172-176.
- [3] 施洋,李澜,邢晓雪,等.心肌纤维化与慢性充血性心力衰竭研究进展[J].中国临床药理学杂志,2016,32(1):87-90.
- [4] 陈俊红,李艳鑫.慢性心力衰竭反复发作的影响因素及防控措施[J].中国卫生工程学,2017,16(5):652-653.
- [5] 罗丹,乔森焱,易小烈,等.钙结合蛋白S100A12在类风湿关节炎发病及诊疗中的作用[J].风湿病与关节炎,2015,4(1):58-62.
- [6] 张峰,詹银楚,方剑,等.S100A12在重症急性胰腺炎严重程度评估和疗效评价中的作用[J].中华普通外科杂志,2015,30(4):329-330.
- [7] 李莉,李阳,樊泽元.外周血MHR与非ST段抬高型心肌梗死患者冠状动脉病变严重程度及预后关系研究[J].临床急诊杂志,2020,21(1):59-64,69.
- [8] 查志敏,王俊宏,王向明,等.血清S100A12及sRAGE对老年稳定性冠心病患者的影响[J].老年医学与保健,2019,25(3):311-314.
- [9] Ma LP, Haugen E, Ikemoto M, et al. S100A8/A9 complex as a new biomarker in prediction of mortality in elderly patients with severe heart failure[J]. Int J Cardiol,2012,155(1):26-32.
- [10] 张艳利,于海侠,郭金朋,等.新活素对心肺复苏后心力衰竭患者心功能及血清IL-6影响的研究[J].临床急诊杂志,2020,21(3):209-211.
- [11] 舒霁坤,沈学耕.慢性心力衰竭患者炎症细胞因子水平与心室重构的相关性分析[J].医学信息,2022,36(2):100-104.
- [12] 刘兆杰,杨娟,李文茜,等.慢性心力衰竭相关的炎症因子的探讨[J].心血管病学进展,2018,205(3):90-93.
- [13] Nazari A, Khorramdelazad H, Hassanshahi G, et al. S100A12 in renal and cardiovascular diseases[J]. Life Sciences,2017,191(22):253-258.
- [14] 周凌,蒋丕萍.急性呼吸窘迫综合征患者血清钙结合蛋白S100A12的表达及临床意义[J].实用医学杂志,2018,34(18):3077-3080.
- [15] 武鑫鑫,陶李,杨媛媛,等.S100A12蛋白在自身免疫性疾病中的研究进展[J].中国免疫学杂志,2020,36(22):2797-2801.
- [16] Jian WC, Fu B, Chou RH, et al. Blocking the Interactions between Calcium-Bound S100A12 Protein and the V Domain of RAGE Using Tranilast[J]. Plos One,2016,11(9):e0162000.
- [17] Yang Z, Yan WX, Cai H, et al. S100A12 provokes mast cell activation:a potential amplification pathway in asthma and innate immunity[J]. J Allergy Clin Immunol,2007,119(1):106-114.
- [18] 陈旋,熊旭东. RAGE及其配体钙粒蛋白S100A12在急性肺损伤中研究进展[J].临床急诊杂志,2017,18(11):867-869.
- [19] Nakashima A, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Anders-tam B, Bárányi P, et al. Effect of circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and the proinflammatory RAGE ligand (EN-RAGE, S100A12) on mortality in hemodialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2010,5(12):2213-2219.

(收稿日期:2022-06-30)

(本文编辑:曹芳)