

# OX40L 对非 ST 段抬高性急性冠状动脉综合征再缺血事件的预测

张荷<sup>1</sup> 沈璐华<sup>2</sup> 江平<sup>1</sup> 王立君<sup>1</sup> 韩建妙<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨非 ST 段抬高性急性冠状动脉综合征(ACS)患者外周血淋巴细胞表达 OX40L 及血浆可溶性 OX40L(sOX40L)水平与再发缺血事件的关系。方法:选取我院 336 例非 ST 段抬高性 ACS 住院患者,收集患者基线资料及 180 d 内发生急性心肌梗死(AMI)及因 ACS 再住院情况,对患者入院时血淋巴细胞表达 OX40L、血浆 sOX40L 水平、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平进行检测;分析 OX40L 在淋巴细胞上的表达、血浆 OX40L 水平与再发缺血事件的关系并与 CRP 及预后的关系相比较。结果:外周血淋巴细胞 OX40L 高表达水平者随访 30 d ( $P<0.05$ )、高 hs-CRP 水平者 30 d ( $P<0.05$ )再缺血事件发生率高,Kaplan-Meier 生存分析显示,较高淋巴细胞 OX40L 表达对 30 d 预后的预测作用与较低水平者差异有统计学意义,淋巴细胞 OX40L 表达较 hs-CRP 水平更能提示近期预后。Logistic 回归分析显示:年龄( $OR:2.37, 95\%CI 1.10\sim 4.81, P<0.05$ )、血糖水平( $OR:2.46, 95\%CI 1.16\sim 4.92, P<0.05$ )、淋巴细胞 OX40L 表达水平( $OR:4.20, 95\%CI 2.41\sim 7.09, P<0.05$ )、血清 hs-CRP( $3.46, 95\%CI 1.39\sim 7.82, P<0.05$ )为随访 30 d 内再缺血事件发生的独立预测因素。结论:ACS 患者急性期淋巴细胞 OX40L 表达、血清 sOX40L 水平可预测近期再缺血事件。

**[关键词]** 急性冠状动脉综合征;OX40L;高敏 C 反应蛋白;预后

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1439(2012)07-0496-03

## Prognostic value of OX40L expression in NSTEMI patients in recurrent ischaemic events

ZHANG He<sup>1</sup> SHEN Luhua<sup>2</sup> JIANG Ping<sup>1</sup> WANG Lijun<sup>1</sup> HAN Jianmiao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, the Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, 050011, China;

<sup>2</sup>Cardiovascular Centre, Beijing Friendship Hospital)

Corresponding author: ZHANG He, E-mail: sence2007@yahoo.com.cn

**Abstract Objective:** To evaluate the relationship between the OX40L expression of peripheral blood lymphocyte and serum OX40L concentration and the risk of recurrent ischaemic events in non-ST-elevation ACS (NSTEMI) patients. **Method:** 336 NSTEMI patients admitted were selected. The baseline materials and readmission because of AMI and ACS during 180 days follow up were collected. The OX40L expression of peripheral blood lymphocyte and serum OX40L and hs-CRP concentrations when admitted were measured. The relationship between OX40L expression of peripheral blood lymphocyte and serum OX40L and incidence of recurrent events were analysed and the relationship compared with the hs-CRP were analysed. **Result:** Higher OX40L expression of peripheral blood lymphocyte attributed to higher risk of recurrent evidence of 30 days ( $P<0.05$ ) and higher hs-CRP attributed to higher risk of recurrent evidence of 30 days ( $P<0.05$ ). Kaplan-Meier survival analysis demonstrated that patients with greater OX40L expression had significantly higher risk than the lower ones and OX40L expression was stronger than hs-CRP in the evaluation of risk. Age ( $OR: 2.37, 95\%CI 1.10-4.81, P<0.05$ ), serum glucose concentration ( $OR: 2.46, 95\%CI 1.16-4.92, P<0.05$ ), OX40L expression of peripheral blood lymphocyte ( $OR: 4.20, 95\%CI 2.41-7.09, P<0.05$ ) and hs-CRP concentration ( $3.46, 95\%CI 1.39-7.82, P<0.05$ ) were the independent predictive factors. **Conclusion:** OX40L expression of lymphocyte during acute phase in NSTEMI patients may forecast the incidence of recurrent events.

**Key words** acute coronary syndrome; OX40L; hs-C reactive protein; prognosis

近来研究表明,除心肌坏死标志物肌钙蛋白外,高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、脑钠肽(BNP)、基质金属蛋白酶(MPO)、CD40L 等生化标志物与急性冠状动脉综合征(ACS)患者预后均有独立相关性。而 OX40L 为 II 型跨膜糖蛋白,属于肿瘤坏死

因子(TNF)超家族的成员,主要表达在 T 淋巴细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞等活化的抗原提呈细胞表面。T 淋巴细胞参与了动脉粥样硬化(AS)病变的发生和发展,OX40 与 OX40L 结合对促进活化后 T 细胞的存活、增殖起重要作用,极大地影响了 AS 的进程<sup>[1]</sup>。不稳定斑块纤维帽边缘有大量炎性细胞聚集,而此部位有丰富 OX40L 表达,说明 OX40 与炎症有直接关系,参与了斑块破裂,与

<sup>1</sup>河北省石家庄市第三医院内科(石家庄,050011)

<sup>2</sup>北京友谊医院心血管中心

通信作者:张荷, E-mail: sence2007@yahoo.com.cn

ACS密不可分。OX40L在淋巴细胞表达及血浆sOX40L水平与ACS的关系值得研究。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取石家庄市第三医院心内科2010-02-2011-02因非ST段抬高性ACS首次入院,且随访至入院180d的患者共336例,其中不稳定型心绞痛(UA)患者240例,非ST段抬高性心肌梗死(NSTEMI)患者96例。男184例,女152例,年龄35~78(65.5±9.8)岁。入选标准为:(1)具有如下病史的UA患者:①持续较长时间(>20min)的静息心绞痛;②初发严重心绞痛[加拿大心脏协会心绞痛分级(CCS)Ⅱ级];③既往稳定型心绞痛近期恶化达到加拿大心脏病协会心绞痛分级CCSⅢ级;④梗死后心绞痛,并且心电图两个或更多相应导联的ST段压低≥0.5mm(0.05mV)。(2)NSTEMI患者:症状更重且持续时间更长,发病6h或入院即刻(入院时发病超过6h)心肌肌钙蛋白T(cTnT)>0.01μg/L。排除标准:①伴发各种感染及免疫性疾病;②伴发其他急重症疾病。收集患者基线资料,包括:血糖、血胆固醇、肌酐、cTnT、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、左室射血分数(LVEF)。随访再缺血事件包括:因不稳定型心绞痛再入院、非致命性心肌梗死。

### 1.2 外周血淋巴细胞OX40L表达、sOX40L水平及hs-CRP水平测定

于患者入院即刻采静脉全血9ml,其中2ml4℃自然凝固后1h内500×g离心5min,血清-70℃保存,以备行hs-CRP检测。2ml测定sOX40L,5ml各分离淋巴细胞后流式细胞术用。

**1.2.1 外周血淋巴细胞OX40L表达检测** 采用间接免疫荧光流式细胞仪检测,将5ml全血肝素抗凝,30min内用淋巴细胞分离液分离出淋巴细胞,用PBS调整细胞浓度到10<sup>6</sup>/ml,取40μl细胞悬液加入预先有鼠抗人OX40L单抗离心管中,振荡后,4℃静置30min,用PBS液洗涤2次,每次加PBS液2ml,1000×g离心5min。弃上清,加入50μl兔抗鼠单抗的FITC标记的2抗,振荡后,4℃静置30min;再用PBS液洗涤2次,每次加PBS液2ml,1000×g离心5min;弃上清,加入0.4mlPBS液,用流式细胞仪检测,按照仪器操作说明使用,采用门技术,以FITC阳

性的淋巴细胞百分数代表淋巴细胞表达OX40L的水平。以上抗体购自Phamingen。

**1.2.2 血浆sOX40L检测** 采用酶联免疫吸附法(ELISA法)。

**1.2.3 血清hs-CRP的测定** 采用免疫透射比浊法。

### 1.3 随访

记录180d内发生非致命性心肌梗死和再发ACS住院的患者情况及再发缺血事件的时间。

### 1.4 统计学处理

应用统计软件SPSS17.0处理数据,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 $\chi^2$ 检验进行率的比较,用Kaplan-meier估计观察不同OX40L、sOX40L表达、hs-CRP水平与再缺血事件的关系。用多元逐步Logistic回归(前进法)对各危险因素与再缺血发生进行相关分析。

## 2 结果

### 2.1 患者入院时基线资料

患者入院时基线资料见表1。

**2.2 患者淋巴细胞OX40L表达、sOX40L、hs-CRP水平** 患者淋巴细胞OX40L表达、sOX40L、hs-CRP水平见表2。

**2.3 不同参数水平30d及180d时患者再发缺血事件比较**

不同参数水平30d及180d时患者再发缺血事件比较见表3。30d时24例患者再发缺血事件,入院时高于平均及低于平均OX40L表达、sOX40L、hs-CRP患者再缺血事件发生率的比较,不同水平OX40L表达及hs-CRP间差异有统计学意义;180d时34例患者再发缺血事件,入院时高于平均及低于平均OX40L表达、sOX40L、hs-CRP患者再缺血事件发生率的比较,不同水平OX40L表达差异有统计学意义。

### 2.4 Kaplan-Meier生存分析结果

不同OX40L表达水平30d比较再发缺血事件差异有统计学意义( $\chi^2$ 值=7.438,  $P=0.006$ ),但180d比较再发缺血事件差异无统计学意义( $\chi^2$ 值=1.549,  $P=0.213$ );不同hs-CRP水平30d比较再发缺血事件差异有统计学意义( $\chi^2$ 值=4.845,  $P=0.028$ ),180d比较再发缺血事件差异无统计学意义( $\chi^2$ 值=0.402,  $P=0.526$ );不同OX40L水平30d比较再发缺血事件差异无统计学意义( $\chi^2$

表1 入院时基线资料  
Table 1 Basic data in admission

组别	年龄 /岁	吸烟率 /%	收缩压 /mmHg <sup>a)</sup>	心率/ (次·min <sup>-1</sup> )	血糖/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	血胆固醇/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	CK-MB/ (U·L <sup>-1</sup> )	$\bar{x} \pm s$
								LVEF/%
ACS(336例)	69±7	38	137±22	87±12	5.23±1.20	4.67±0.52	8.0±3.5	63.1±3.6
UA组(240例)	66±10	27	135±27	84±10	5.18±1.27	4.69±0.52	8.4±3.1	64.6±3.9
NSTEMI组(96例)	73±7 <sup>1)</sup>	40 <sup>1)</sup>	145±24	92±13 <sup>1)</sup>	5.86±1.14 <sup>1)</sup>	4.61±0.54	14.3±4.2 <sup>1)</sup>	60.7±3.1 <sup>1)</sup>

<sup>a)</sup>1 mmHg=0.133 kPa。与UA组比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

表2 患者淋巴细胞OX40L表达、sOX40L、hs-CRP水平  
Table 2 OX40L expression, sOX40L, hs-CRP on lymphocytes in patients

组别	淋巴细胞 OX40L 表达/%	sOX40L/(ng·L <sup>-1</sup> )	hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )
ACS(336例)	7.19±2.30	21.07±4.96	5.38±1.88
UA组(240例)	5.24±2.41	17.00±7.12	4.40±2.13
NSTEMI组(96例)	12.04±6.17 <sup>1)</sup>	31.42±8.69 <sup>1)</sup>	19.32±1.48 <sup>1)</sup>

与UA组比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

表3 不同参数水平30d及180d时患者再发缺血事件比较  
Table 3 Recurrent ischemic events at 30 d and 180 d in patients with different parameters

	30 d时 sOX40L 表达组事件发生率/%	30 d时 sOX40L 组事件发生率/%	30 d时 hs-CRP 组事件发生率/%	180 d时 sOX40L 表达组事件发生率/%	180 d时 sOX40L 组事件发生率/%	180 d时 hs-CRP 组事件发生率/%
高于平均水平	3.55	4.73	4.14	5.39	7.10	6.59
低于平均水平	10.8	9.58	10.2	15.0	12.0	13.8
$\chi^2$ 值	6.65	2.98	4.65	6.63	1.28	3.86
P 值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

值=0.399, $P=0.528$ ),180d也差异无统计学意义( $\chi^2$ 值=0.160, $P=0.689$ )。

### 2.5 多元逐步 Logistic 回归分析各因素与再发缺血事件的关系

将年龄、是否吸烟、收缩压、心率、血糖、血清LDL-C、CK-MB、LVEF、OX40L表达水平、血清hs-CRP水平作为自变量,有无再发缺血事件作为因变量进行多元逐步回归分析,结果显示,年龄( $OR: 2.37, 95\%CI 1.10\sim 4.81, P<0.05$ )、血糖水平( $OR: 2.46, 95\%CI 1.16\sim 4.92, P<0.05$ )、淋巴细胞OX40L表达水平( $OR: 4.20, 95\%CI 2.41\sim 7.09, P<0.05$ )、血清hs-CRP( $3.46, 95\%CI 1.39\sim 7.82, P<0.05$ )为随访30d内再发缺血事件发生的独立预测因素;年龄( $OR: 2.25, 95\%CI 1.02\sim 4.65, P<0.05$ )、收缩压( $OR: 2.21, 95\%CI 1.00\sim 4.60, P<0.05$ )、血糖水平( $OR: 2.49, 95\%CI 1.18\sim 4.96, P<0.05$ )为随访180d内再发缺血事件发生的独立预测因素。

### 3 讨论

既往研究显示,BNP对ACS有评估预后价值,但近期研究表明,BNP浓度是反映ACS患者心力衰竭进展和全因病死率的指标,并不能证明BNP可预测患者心肌梗死和缺血事件的再住院率<sup>[2]</sup>。研究一再证实,CRP与ACS患者预后相关,较高CRP水平可中度增加ACS患者的再发心血管事件和病死率<sup>[3]</sup>;MPO和CD40L被认为是预测ACS患者预后的最强有力的生物因子,但ACTICS-TIMI 18(用Aggrastat治疗心绞痛并用介入或保守治疗决定治疗费用)研究显示,高浓度MPO水平与高非致命性再发心肌缺血事件发生有关( $OR 2.1$ ),同时仅显示CD40L与非致命性再发心肌缺血事件轻度相关。

本试验表明,NSTEMI组患者基线淋巴细胞

OX40L表达、sOX40L及hs-CRP水平均显著高于UA组,提示病情严重程度与炎症状态呈正相关。随访结果表明,外周血淋巴细胞OX40L表达水平较hs-CRP更能预测非ST段抬高性ACS患者30d再发缺血事件,高水平患者30d再发缺血事件明显高于低水平者;而对180d内再发缺血事件的发生则无预测价值;Kaplan-Meier生存分析进一步显示,不同水平的OX40L表达及sOX40L水平对30d预后的影响有统计学差异,而不同水平hs-CRP则无;将淋巴细胞OX40L表达水平、血清hs-CRP、LVEF以及TIMI评分中的数个危险因素如年龄、是否吸烟、收缩压、心率、血糖、血清LDL-C、CK-MB等作为自变量(因sOX40L水平与OX40L表达有一致性,故未包含)进行多因素分析,结果明确淋巴细胞OX40L表达水平、血清hs-CRP为随访30d独立危险因素,可认为外周血淋巴细胞OX40L( $OR 4.20$ )表达水平预测作用高于既往研究所示的MPO( $OR 2.36$ )<sup>[3]</sup>的作用。因此,外周血淋巴细胞OX40L表达及血清sOX40L浓度是预测非ST段抬高ACS患者预后的强有力生物因子。

### 参考文献

- [1] VAN WANROOIJ E J, VAN PUIJVELDE G H, DE VOS P, et al. Interruption of the Tnfrsf4/Tnfsf4 (OX40/OX40L) pathway attenuates atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 204-210.
- [2] McCULLOUGH P A, PEACOCK W F, O'NEIL B, et al. An evidence-based algorithm for the use of B-type natriuretic testing in acute coronary syndromes [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2010, 11(Suppl 2): S51-65.
- [3] PEACOCK W F. Time to treatment and acute coronary syndromes: bridging the gap in rapid decision making [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2010, 11(Suppl 2): S45-50.

(收稿日期:2011-10-24 修回日期:2012-05-01)