

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.09.013

· 临床研究 ·

非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者血浆 S100A1 水平与 GRACE 评分及短期预后相关性的研究 *

范臻佳¹ 王学慧² 吴芳芳² 臧旺福³ 郭 荣^{2Δ}

(1 上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科 上海 200025; 2 同济大学附属第十人民医院心血管内科 上海 200072;

3 同济大学附属第十人民医院心胸外科 上海 200072)

摘要 目的:探讨非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NST-ACS)患者血浆 S100A1 水平与全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)评分之间的关系,以及 S100A1 水平对 NST-ACS 患者 30 天预后的判定价值。**方法:**共有 162 例 NST-ACS 患者符合入选标准,收集基本临床资料,进行 GRACE 评分,同时收集次日清晨空腹采集肘静脉血,检测血浆 S100A1 浓度,与患者的 GRACE 评分进行比较。根据 S100A1 的水平进行分组随访,KM 生存分析不同组患者 30 天预后进行评价。**结果:**不同 GRACE 分组患者间 S100A1 水平具有显著性差异($P<0.05$);相关性分析显示,NST-ACS 患者 S100A1 与 GRACE 评分呈显著正相关($r=0.49, P<0.01$);KM 生存分析显示,S100A1 水平 >3.41 ng/mL 的患者 30 天内心血管事件发生率显著升高($P<0.05$)。**结论:**S100A1 可作为预测 NST-ACS 患者病情发生发展的生化指标;在 NST-ACS 患者中运用 S100A1 有助于对患者早期危险分层及评估预后有一定的临床价值。

关键词:急性冠脉综合征;生物标记物;S100A1;诊断;预后

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)09-1665-05

Association between the Level of Serum S100A1 and GRACE Score and Short-term Prognosis in Patients with NSTEMI-Acute Coronary syndrome*

FAN Zhen-jia¹, WANG Xue-hui², WU Fang-fang², ZANG Wang-fu³, GUO Rong^{2Δ}

(1 Department of clinical laboratory, Shanghai Ruijin Hospital, Shanghai, 200025, China;

2 Department of cardiology, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai, 200072, China;

3 Department of cardiothoracic surgery, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai, 200072, China)

ABSTRACT Objective: Acute coronary syndrome (ACS) is associated with several clinical syndromes, one of which is acute non-ST-segment elevation myocardial infarction (NST-ACS). S100A1 is a calcium-dependent regulator of heart contraction and relaxation. We investigated the association between serum S100A1 levels and the global acute coronary event registration (GRACE) risk score in patients with NST-ACS and the potential of using serum S100A1 to predict the 30-day prognosis of NST-ACS. **Methods:** A total of 162 patients with NST-ACS were enrolled, and their clinical characteristics were analyzed to determine the GRACE score. The serum S100A1 concentration was determined using fasting antecubital venous blood. The patients were divided into different groups according to serum S100A1 levels, and the 30-day NST-ACS prognosis was evaluated using Kaplan-Meier analysis. **Results:** The serum S100A1 levels differed significantly among the groups ($P<0.05$). Correlation analysis showed that serum S100A1 levels were positively correlated with the GRACE score ($r=0.49, P<0.01$); Kaplan-Meier analysis revealed that the number of 30-day cardiac events was significantly higher in patients with S100A1 level >3.41 ng/mL ($P<0.05$). **Conclusions:** S100A1 is a potential biomarker that can predict the progression of NST-ACS and aid in its early risk stratification and prognosis.

Key words: Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NST-ACS); Biomarker; S100A1; Diagnosis; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)09-1665-05

前言

急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是心

血管内科常见的急重症。其病理学基础是由冠状动脉粥样斑块破裂而引起的血小板激活、粘附、聚集,从而导致心肌急性缺血临床综合征^[1]。ACS 主要包括三种类型:急性 ST 段抬高型心肌

* 基金项目:国家自然科学基金青年项目(81700378);上海市科研发计划项目(16140901600)

作者简介:范臻佳(1983-),医学学士,临床检验师,主要从事临床生化及免疫检验的研究,E-mail:83795231@qq.com

Δ 通讯作者:郭荣(1983-),医学博士,主治医师,主要从事心血管临床与基础的研究,E-mail:562490321@qq.com

(收稿日期:2018-08-23 接受日期:2018-09-18)

梗死(STEMI),不稳定型心绞痛(UA)和急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)。UA 和 NSTEMI 又合称为非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NST-ACS)。NST-ACS 其临床表现多样,冠状动脉病变严重程度不一,血流动力学变化差异大,病死率高,预后也存在明显差异^[2]。NST-ACS 的危险因素的研究已引起人们的关注,目前已经明确的因素包括性别、年龄、吸烟、高血压、尿病、血脂异常等。危险评估对 NST-ACS 患者短期预后预警作用,具有重要的临床价值^[3,4]。

S100A1 又名钙结合蛋白,是钙结合蛋白家族 S100 亚家族中一个小分子量的酸性蛋白^[5]。S100A1 通过与细胞内多种蛋白相互作用(肌浆网钙 ATP 酶、ryanodine 受体等),参与心肌细胞内钙离子的释放、转运、储存等生理活动,是调节心肌细胞收缩功能最重要的因子之一^[6]。有研究认为,S100A1 蛋白的表达可显著改善心脏的收缩功能,其具体机制包括调控心肌内钙转运、抑制心肌细胞凋亡、减少心室重构和改善心肌能量代谢等^[7]。因此,心肌内 S100A1 可作为治疗心血管疾病的干预靶点。

近年来研究还发现,心力衰竭患者血浆 S100A1 水平明显增加,且与心功能水平密切相关^[8]。但关于血浆 S100A1 在 NST-ACS 患者冠脉病变严重程度及短期预后评价方面的研究相对较少。本研究通过检测 NST-ACS 患者血浆 S100A1 水平,旨在探讨 NST-ACS 患者中血浆 S100A1 与 GRACE 评分的相关性及在预后评估方面的价值。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2009 年 1 月—2012 年 6 月我院心内科及 CCU 收治的 NST-ACS 患者总计 162 人,其中男性 89 例,女性 73 例,平均为(61.3±8.2)岁。所有 NST-ACS 患者诊断均符合指南^[9],且经冠脉造影确认。

排除标准:(1)存在急性感染;(2)有严重的肝肾功能障碍者;(3)有恶性肿瘤;(4)存在严重的瓣膜性心脏病或先天性心脏病者;(5)急性脑血管意外。

1.2 研究方法

所有患者入院后均收集研究所需临床资料,包括入院时血压、心率等生命体征,年龄、性别等一般资料,高血压病、糖尿病等既往病史等。另外收集患者所有的血液检查结果,如血常规、血糖、各项血脂、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等。利用超声心动图检测两组的左心室收缩末期内径(LVESD)和舒张末期内径

(LVEDD),计算出左心室质量指数(LVMI)。所有研究对象均采集其晨间空腹静脉血约 5 mL 置入 EDTA 管内,予 8-10 min 的 1500×g 离心,于 4℃下分离获得血浆。通过产自美国 LifeSpan BioScience 公司(WA,USA)的酶联免疫试剂盒检测血浆钙结合蛋白(S100A1)的含量,上述检测涉及的实验步骤参照试剂盒中的说明书进行。

此次研究为观察性研究,并未对患者进行人为干预,且研究已获得医院伦理委员会的审核批准,所有入选患者均对此次研究知情同意。

1.3 GRACE 评分

收集患者年龄、入院时心率血压情况、血肌酐水平、心功能 Killip 分级,院前有无心脏骤停、心电图有无 ST 段偏移及心肌标志物是否增高 8 项指标,利用 GRACE 评分软件(<http://www.outcome.org/grace>)将 NST-ACS 组分为:低危组(≤126 分)、中危组(126~147 分)、高危组(>147 分)。

1.4 心功能测定

患者心功能的检测采用美国 GE 公司 Vivid-9E 超声诊断仪进行。所有患者取 4 个切面:标准长轴切面、短轴切面、心尖二腔观和四腔观进行扫描,运用 Simpson 法测量左室射血分数(LVEF),正常值范围为 55%~70%。

1.5 随访及随访内容

本研究对所有入选的患者进行电话随访和(或)面对面随访,随访时间为出院后 30 天。随访内容包括:心血管死亡和心血管事件(包括非致死性再发心肌梗死;非致死性卒中;因心力衰竭、心绞痛和心律失常等原因再次住院治疗;接受冠状动脉介入治疗(PCI)和冠状动脉旁路移植手术(CABG)等血运重建。

1.6 统计学方法

采用 SPSS16.0 软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm SD$)表示,肌钙蛋白 T 组变量采用中位数/四分位间距表示,比较采用方差分析;计数资料以例数表示,比较采用卡方检验;相关性分析采用线性相关分析;多因素分析采用 Logistic 回归模型;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较采用 Log-rank 检验。P<0.05 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及临床

所有入选患者生化指标资料比较及临床资料比较见表 1。

表 1 不同 GRACE 分组患者的基线资料

Table 1 Baseline characteristics of patients in the different GRACE groups

	低危组(n=75)	中危组(n=62)	高危组(n=25)
	Low-risk group (n=75)	Intermediate-risk group (n=62)	High-risk group (n=25)
GRACE 评分	99.1±16.2	109.5±20.1	133.4±37.4
GRACE score			
发病时间(小时)	2.6±1.3	2.5±1.5	2.7±1.3
Onset of disease (h)			
男/女	40/35	36/26	13/12
Sex (Male/Female)			
年龄(岁)	52.3±9.6	62.8±7.4 a	68.9±7.7 a b
Age (years)			

吸烟史(n, %)			
Smoking history (n, %)	49(65.3%)	32(51.6%) ^a	28(65.1%) ^b
高血压史(n, %)			
Hypertension (n, %)	40(53.3%)	38(61.3%) ^a	29(67.4%) ^{ab}
糖尿病史(n, %)			
Diabetes mellitus (n, %)	27(36.0%)	22(35.5%)	26(60.5%) ^{ab}
既往冠心病史(n, %)			
Coronary artery disease history (n, %)	18(24.0%)	16(25.8%)	7(16.3%) ^{ab}
肌钙蛋白 T(ng/mL)			
cTNT (ng/mL)	1.03(0.45, 1.35)	1.38(0.85, 1.78) ^a	1.58(0.99, 1.95) ^{ab}
体重指数(kg/m ²)			
Body mass index (BMI) (kg/m ²)	25.2± 2.1	26.3± 3.2 ^a	24.8± 2.2 ^b
空腹血糖(mmol/L)			
Fasting blood glucose (mmol/L)	5.81± 2.0	5.92± 1.7	5.56± 1.8
糖化血红蛋白(HbA1C)(%)			
Hemoglobin A1c (%)	6.1± 1.1	6.2± 1.2	6.4± 1.2
总胆固醇(mmol/L)			
Total cholesterol (mmol/L)	4.45± 1.14	4.70± 1.19	4.56± 1.43
甘油三酯(mmol/L)			
Triglyceride (mmol/L)	1.82± 1.26	2.05± 0.98	1.96± 1.30
高密度脂蛋白(mmol/L)			
High density lipoprotein-cholesterol (mmol/L)	1.02± 0.26	1.22± 0.38	1.13± 0.32
低密度脂蛋白(mmol/L)			
Low density lipoprotein-cholesterol (mmol/L)	2.96± 1.02	3.14± 0.89	2.86± 1.13
同型半胱氨酸(mmol/L)			
Homocysteine (mmol/L)	11.87± 4.23	13.61± 6.27	12.98± 5.54
超敏 C 反应蛋白(mg/dL)			
hs-CRP (mg/dL)	8.59± 3.44	12.78± 2.78 ^a	14.65± 4.70 ^{ab}

注:a:与低危组相比, $P<0.05$; b:与中危组相比, $P<0.05$ 。

Note: a: compared with low-risk group, $P<0.05$; b: compared with intermediate-risk group, $P<0.05$.

与低危组、中危组相比, 高危组年龄、高血压、糖尿病、既往冠心病史所占比例, 以及肌钙蛋白 T(cTNT)和 hs-CRP 水平均显著升高, 组间的差异具有显著性($P<0.05$)。与中危组相比, 高危组患者有吸烟史比例及 BMI 也显著增高($P<0.05$)。中危组年龄、吸烟史、高血压史所占比例、cTNT、BMI 和 hs-CRP 水平也显著高于低危组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 S100A1 Cut-off 值的确立

NST-ACS 患者血浆 S100A1 最佳 cut-off 值的确立: 血浆 cTNT 浓度作为 NST-ACS 患者的诊断试验, NST-ACS 设为 1, 非 NST-ACS 设为 0, 以敏感性为纵坐标、1- 特异性为横坐标绘制操作者受试曲线(ROC 曲线)。AUCROC 为 0.823, 95%置信区间为 0.75~0.93。提示采用 3.41 ng/mL 作为阈值时, S100A1 的敏感性和特异性均较高, 分别为 68.4%和 98.1%。故本研究将所有患者的血浆 S100A1 水平根据 3.41 ng/mL 位标准分为: ≥ 3.41 ng/mL($n=58$, 男 / 女: 35/23)组和 <3.41 ng/mL 组($n=104$, 男 / 女: 70/34)。

2.3 GRACE 危险分层的 NST-ACS 患者血浆 S100A1 水平比较

低危、中危和高危组 S100A1 水平分别为 3.56 ± 1.04 、

5.64 ± 0.78 和 8.38 ± 1.28 ng/mL。高危组与低危、中危组比较在 S100A1 水平方面均出现显著性升高, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$); 中危组与低危组组间比较, S100A1 水平差异有统计学意义($P<0.05$), 即随着 GRACE 危险评分增高, S100A1 水平也随升高, 见图 1。

2.4 S100A1 水平与 GRACE 危险评分的相关性

将 NST-ACS 患者血浆 S100 A1 水平与 GRACE 危险评分作线性相关分析, 患者的血浆 S100A1 水平与 GRACE 危险评分呈正相关($r=0.546$, $P<0.01$), 见图 2。

2.5 影响预后的多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析提示高龄患者、GRACE 评分、cTNT、hs-CRP 及 S100A1 升高等与患者死亡相关(表 2)。而患者的性别、BMI、血糖、高血压病史、糖尿病史、既往冠心病史、总胆固醇、甘油三酯、同型半胱氨酸等与患者预后无明显相关性。

2.6 随访结果与 KM 生存分析

本研究平均随访天数为 25.8 ± 7.7 天。S100A1 ≥ 3.41 ng/mL 组中共有 12 名患者发生主要心血管事件(MACE), S100A1 <3.41 ng/mL 组中只有 5 名患者发生 MACE 事件。两组之间的差异具有统计学意义($P<0.01$, 图 3)。

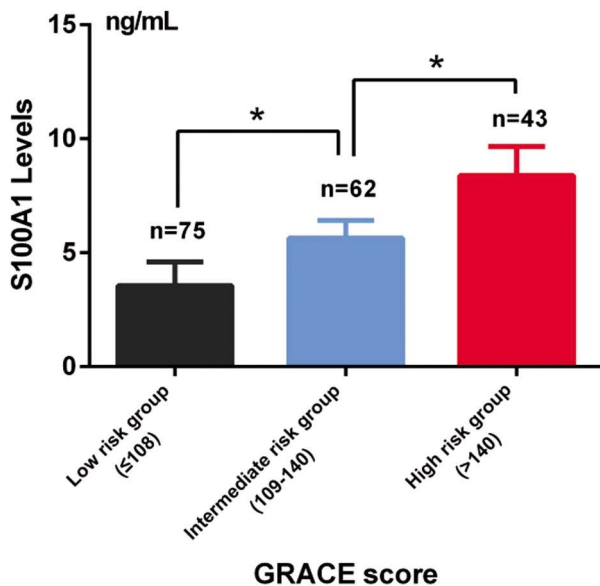


图1 S100A1 水平在不同 GRACE 评分危险分层的患者中的比较
* 表示两组间比较具有统计学差异($P<0.05$)
Fig.1 Serum S100A1 levels in the groups with different GRACE scores
* $P<0.05$ between the two groups.

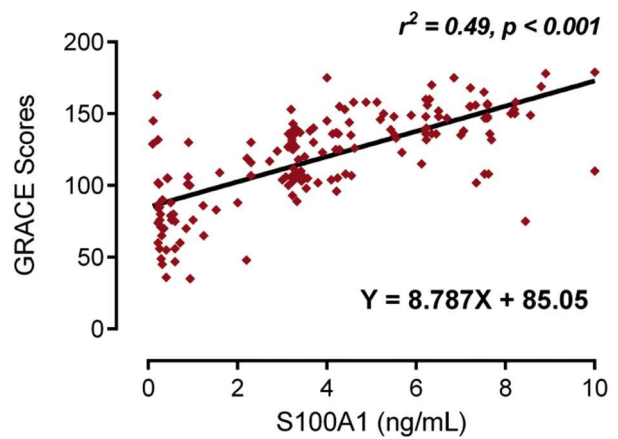


图2 血浆 S100A1 水平与 GRACE 评分之间的关系
Fig.2 Correlation between the S100A1 level and GRACE scores

3 讨论

美国心脏病协会关于心血管病流行病学统计数据显示, 2013 年美国 1/3 死亡与心血管病有关, 近 80 万美国人死于心血管病, 其中 37 万人死于心脏疾病; 而在全球范围内, 31% 死

亡是由心血管病所致, 心血管疾病已严重危害人类健康^[9]。而 ACS 为常见的心血管急重症, 其中 NST-ACS 占急性冠脉综合征总发患者数的 75%。其主要病理机制是冠脉内斑块破裂后激活一系列凝血反应, 促进血小板聚集和血栓形成, 同时合并冠状动脉痉挛、微循环栓塞等导致心肌缺血缺氧加重^[10]。寻求适合 NST-ACS 患者的诊断和预后评判的生物标记物一直是临床上比较关心的话题。本研究旨在探讨 NST-ACS 患者血浆 S100A1 水平在危险评估、预后判定方面的价值。通过研究分析明确了 S100A1 与 GRACE 存在相关性; 而且血浆 S100A1 浓度升高的 ACS 患者短期内心血管事件发生率较高。

表 2 与预后相关的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis for prognosis

Factors	OR(95% CI)	P
Age	2.82(0.83-6.35)	0.000
GRACE Scores	1.51(0.77-4.32)	0.041
cTNT	1.57(0.68-2.36)	0.012
hs-CRP	1.78(0.84-5.56)	0.033
S100A1	1.34(0.58-3.65)	0.008

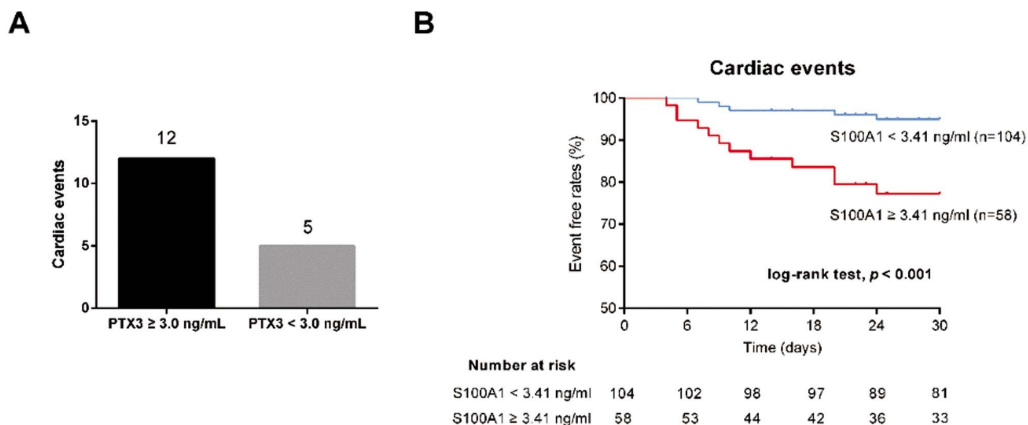


图3 随访期间的心血管事件发生及 KM 生存分析结果

(A) 在 $S100A1 \geq 3.41$ ng/mL 组患者中, 有 12 例发生心血管事件。而在 $S100A1 < 3.41$ ng/mL 组中, 只有 5 例患者出现心血管事件。

(B) KM 生存分析显示, 两组患者在心血管事件发生率上有显著的统计学差异。

Fig.3 Cardiac events and Kaplan-Meier survival analysis

(A) 12 patients experienced major cardiovascular events (MACE) in the ≥ 3.41 ng/mL group, while only 5 patients experienced MACE in the < 3.41 ng/mL group; (B) Kaplan-Meier survival analysis revealed a significant difference between the two groups ($P<0.01$).

GRACE 评分是一项从全球急性冠脉综合征登记研究衍生出的,旨在评估 NST-ACS 院内死亡率及预后判定作用的重要工具。应用于此风险计算的参数包括年龄、收缩压、脉率、血清肌酐、就诊时的 Killip 分级、入院时心跳骤停、心脏生物标志物升高和 ST 段变化。在 GRACE 评分基础上,GRACE 2.0 风险计算器可直接评估住院、6 个月、1 年和 3 年的病死率,同时还能提供 1 年死亡或心肌梗死联合风险^[1]。根据 2015 年欧洲心脏病协会(ESC)颁布的 NST-ACS 管理治疗最新指南,应对所有收治的 NST-ACS 患者进行 GRACE 评分指导患者的危险分层,然后决定后续的治疗策略。指南推荐对于 GRACE 评分大于 140 分的患者早期(<24 h)行介入治疗,GRACE 评分在 108 分至 140 分之间的患者推荐 72 h 内行介入治疗。因此,通过 GRACE 评分可对 NST-ACS 患者进行有效的危险分层,最终使患者能及早接受恰当的治疗,尽可能地拯救缺血的心肌细胞^[1]。有研究表明,通过 GRACE 评分早期有效的介入治疗能改善心肌缺血缺氧,减少心室重构,改善心功能,并降低患者半年内的再次住院率,改善患者预后^[12]。

生物标志物已经被证明在心血管疾病的临床实践中具有重要作用,并且有良好的发展前景^[13]。但有很多混杂因素可以影响到生物标志物的临床和研究。因此,辩证的认识和对待使用生物标志物有助于发现新的致病途径,识别新的治疗靶点,并在实验室和临床之间建立联系。目前,已报道的研究证实,生物标志物对急性冠状动脉综合征的早期诊断、治疗以及预后的判定、降低疾病死亡率可起到关键性的作用^[14]。但不可否认的是,虽然现在很多临床生物标志物在临床应用广泛,仍存在相当的局限性。

钙结合蛋白 S100 是一种广泛分布于不同组织的相对分子质量较小的酸性蛋白,属于钙结合蛋白家族的一员。通过对细胞内钙离子的调节在机体内发挥各种生物学功能,参与细胞增殖、分化、蛋白质磷酸化酶活性和转录因子的调节等^[15]。Moore 等学者于 1965 年首次分离鉴定出钙结合蛋白 S100,目前已分离鉴定出的种类已达 21 种^[5]。人类 S100A1 基因位于 1q21,长度约 1.6 Mbp。S100A1 蛋白呈现二聚体结构,由 2 个同源的亚单位组成,相对分子质量约 1 万,其疏水性 C 末端为其重要功能基团^[6]。目前已证实 S100A1 与心肌细胞内的 SERCA2a、RyR2 共存且关系密切^[16]。S100A1 蛋白在体内的表达也具有高度的组织特异性和细胞特异性,如在骨骼肌中表达较少,而在健康心肌细胞中则大量表达。而 S100A1 在心肌中表达也存在差异,在左心室较多,右心室和心房表达较少。心力衰竭时 S100A1 蛋白表达减少,心肌肥厚时表达增加^[8]。另外,还有研究表明 S100A1 还能独立于 β 肾上腺素能受体产生的效应,对心率无影响,在使用 β -受体阻滞剂后改善心脏功能的作用仍存在,对心肌肥厚、心律失常、心肌纤维化等也无不良反应^[17]。因此,S100A1 可作为治疗心力衰竭新的干预靶点或生物标志物。

最近,有研究验证了去除小鼠的 S100A1,对肺血流动力学、内皮细胞功能、NO 的产生及相关的信号途径和内皮细胞凋亡的影响。该研究认为修复 S100A1 的正常功能,可以通过 Akt/ERK1/2 信号途径,感应 eNOS 的活性和 NO 的水平,来提高肺血管内皮细胞的功能,并且促进内皮细胞的存活。外源性的应用 S100A1 可以治疗 S100A1 缺失的基因型疾病,有可能

成为一个新的肺动脉高压(PAH)的治疗靶点^[18]。也有学者围绕 S100A1 在急性心肌缺血的诊断价值进行研究,发现心肌缺血时间越长,血清中 S100A1 的表达水平也随之升高^[19,20]。国内庞建仿报道过,血清 S100A1 在急性心肌梗死早期持续升高,其诊断特异性和灵敏性均较高,在心梗的早期诊断中具有重要作用^[21]。本研究则发现 S100A1 在 NST-ACS 患者血浆中的浓度显著升高,并与患者的短期预后密切相关。上述结果提示了,血浆 S100A1 水平可用于辅助诊断 ACS,并能 NST-ACS 患者的危险分层及预后评估。不可否认的是本研究仍存在一定的缺陷与不足。比如本研究是个单中心、样本量相对较小的观察性研究,结果仍需要更大样本的人群来验证。另外,本研究的研究对象随访时间较短,未能完成长期随访。

4 结论

S100A1 是一项新型生物标志物,在 NST-ACS 患者血浆中显著升高,并与 GRACE 评分具有显著的相关性。S100A1 水平有助于 NST-ACS 患者的危险分层及短期地点预后评估。

参考文献(References)

- [1] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2016, 37(3): 267-315
- [2] Guo R, Li Y, Wen J, et al. Elevated plasma level of pentraxin-3 predicts in-hospital and 30-day clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction who have undergone percutaneous coronary intervention[J]. Cardiology, 2014, 129(3): 178-188
- [3] Borden WB, Davidson MH. Updating the assessment of cardiac risk: beyond Framingham[J]. Rev Cardiovasc Med, 2009, 10(2): 63-71
- [4] Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2010, 122(25): e584-636
- [5] Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins[J]. Microsc Res Tech, 2003, 60(6): 540-551
- [6] Kiewitz R, Lyons GE, Schaffer BW, et al. Transcriptional regulation of S100A1 and expression during mouse heart development[J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1498(2-3): 207-219
- [7] Plegier ST, Remppis A, Heidt B, et al. S100A1 gene therapy preserves in vivo cardiac function after myocardial infarction [J]. Mol Ther, 2005, 12(6): 1120-1129
- [8] Remppis A, Greten T, Schäfer BW, et al. Altered expression of the Ca²⁺-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy [J]. Biochim Biophys Acta, 1996, 1313(3): 253-257
- [9] Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association[J]. Circulation, 2016, 133(4): e38-360

- [22] Bloomfield G S, Leung C. Cardiac Disease Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection [J]. Cardiology Clinics, 2017, 35 (1): 59-70
- [23] Asgari M M, Ray G T, Jr Q C, et al. Association of Multiple Primary Skin Cancers With Human Immunodeficiency Virus Infection, CD4 Count, and Viral Load[J]. Jama Dermatology, 2017, 153(9): 892-896
- [24] Skarlis C, Gontika M, Katsavos S, et al. Multiple Sclerosis and Subsequent Human Immunodeficiency Virus Infection: A Case with the Rare Comorbidity, Focus on Novel Treatment Issues and Review of the Literature[J]. Vivo, 2017, 31(5): 1041
- [25] Lake J E, Popov M, Post W S, et al. Visceral fat is associated with brain structure independent of human immunodeficiency virus infection status[J]. Journal of Neurovirology, 2017, 23(3): 1-9
- [26] Lin K Y, Chen G J, Lee Y L, et al. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review [J]. World Journal of Gastroenterology, 2017, 23 (20): 3589-3606
- [27] Bryant A K, Moore D J, Burdo T H, et al. Plasma soluble CD163 is associated with postmortem brain pathology in human immunodeficiency virus infection[J]. Aids, 2017, 31(7): 973-979
- [28] Sonderup M W, Wainwright H C. Human Immunodeficiency Virus Infection, Antiretroviral Therapy, and Liver Pathology [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017, 46(2): 327-343
- [29] Gebremicael G, Amare Y, Challa F, et al. Lipid Profile in Tuberculosis Patients with and without Human Immunodeficiency Virus Infection [J]. International Journal of Chronic Diseases, 2017, 2017(5): 1-7
- [30] Madhi S A, Cutland C L, Downs S, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in South African Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and HIV-Uninfected Pregnant and Postpartum Women: A Longitudinal Cohort Study[J]. Clinical Infectious Diseases An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2018, 66(11): 1658-1665

(上接第 1669 页)

- [10] Guo R, Li Y, Xu Y, et al. Significance of fragmented QRS complexes for identifying culprit lesions in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a single-center, retrospective analysis of 183 cases [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2012, 12: 44
- [11] Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guideline and consensus for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (2016)[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2017, 45 (5): 359-376
- [12] Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events [J]. Arch Intern Med, 2003, 163(19): 2345-2353
- [13] Maki KC, Dicklin MR. Assessing Cardiovascular Disease Risk and Responses to Preventive Therapies in Clinical Practice [J]. Curr Atheroscler Rep, 2018, 20(5): 23
- [14] Chacko S, Haseeb S, Glover BM, et al. The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute coronary syndrome[J]. Future Sci OA, 2017, 4(1): FSO251
- [15] Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family[J]. Biochem J, 2006, 396(2): 201-214
- [16] Völkers M, Loughrey CM, Macquaide N, et al. S100A1 decreases calcium spark frequency and alters their spatial characteristics in permeabilized adult ventricular cardiomyocytes [J]. Cell Calcium, 2007, 41(2): 135-143
- [17] Most P, Remppis A, Pleger ST, et al. Transgenic overexpression of the Ca^{2+} -binding protein S100A1 in the heart leads to increased in vivo myocardial contractile performance [J]. J Biol Chem, 2003, 278(36): 33809-33817
- [18] Teichert-Kuliszewska K, Tsoporis JN, Desjardins JF, et al. Absence of the calcium binding protein, S100A1, confers pulmonary hypertension in mice associated with endothelial dysfunction and apoptosis[J]. Cardiovasc Res, 2015, 105(1): 8-19
- [19] Bi H, Yang Y, Huang J, et al. Immunohistochemical detection of S100A1 in the postmortem diagnosis of acute myocardial infarction [J]. Diagn Pathol, 2013, 8: 84
- [20] Rohde D, Ritterhoff J, Voelkers M, et al. S100A1: a multifaceted therapeutic target in cardiovascular disease [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2010, 3(5): 525-537
- [21] Pang JF. The serum level of S100A1 in patients with acute myocardial infarction and its clinical significance [J]. Journal of Shenyang Medical College, 2015, 2(17): 94-96