

心血管疾病的实验室检测专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.07.003

AMI 合并左室射血分数降低的心力衰竭患者血清 sNEP、DNMT1 水平及其与心肌损伤指标、预后的关系*

杨小龙,侯晓楠,常英婵,马宏恩[△]

西安市第九医院心血管内科,陕西西安 710054

摘要:目的 探讨急性心肌梗死(AMI)合并左室射血分数(LVEF)降低的心力衰竭(HFrEF)患者血清可溶性脑啡肽酶(sNEP)、DNA 甲基化转移酶 1(DNMT1)水平及其与心肌损伤指标、预后的关系。方法 选取 2021 年 3 月至 2024 年 4 月在该院接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的 177 例 AMI 合并 HFrEF 患者作为 AMI 合并 HFrEF 组,根据 PCI 后随访 1 年情况将 AMI 合并 HFrEF 患者分为预后不良组和预后良好组。另选取同期在该院接受 PCI 的 177 例单纯 AMI 患者作为 AMI 组。采用 Spearman/Pearson 相关分析 AMI 合并 HFrEF 患者血清 sNEP、DNMT1 水平与心肌损伤指标[心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌红蛋白(MYO)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)]水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sNEP、DNMT1 单独及二者联合对 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的预测价值。结果 AMI 合并 HFrEF 组血清 sNEP、DNMT1、cTnI、MYO、CK-MB 水平均高于 AMI 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman/Pearson 相关分析结果显示,AMI 合并 HFrEF 患者血清 sNEP、DNMT1 水平与 cTnI、MYO、CK-MB 水平均呈正相关($P < 0.05$)。AMI 合并 HFrEF 患者 PCI 后随访 1 年预后不良发生率为 44.07%(78/177)。预后不良组年龄大于预后良好组,发病至入院时间长于预后良好组,LVEF 低于预后良好组,cTnI、MYO、CK-MB、N-末端前体 B 型利钠肽(NT-proBNP)、sNEP、DNMT1 水平均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄增大、发病至入院时间延长及 NT-proBNP、sNEP、DNMT1 水平升高均为 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$),LVEF 增加为 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的独立保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 sNEP、DNMT1 单独及二者联合预测 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.836、0.826、0.922,二者联合预测 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的 AUC 大于血清 sNEP、DNMT1 单独预测的 AUC($Z = 3.620, 3.851, P < 0.001$)。结论 AMI 合并 HFrEF 患者血清 sNEP、DNMT1 水平均升高,与心肌损伤指标呈正相关,是患者预后不良的危险因素,血清 sNEP、DNMT1 联合对患者预后不良有良好的预测价值,可作为预后评估的辅助指标。

关键词:急性心肌梗死; 左室射血分数; 心力衰竭; 可溶性脑啡肽酶; DNA 甲基化转移酶 1; 心肌损伤; 预后

中图分类号:R542.2+2;R541.6;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2026)07-0879-07

Serum sNEP and DNMT1 levels and their relationship with myocardial injury indicators and prognosis in AMI patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction*

YANG Xiaolong, HOU Xiaonan, CHANG Yingchan, MA Hongen[△]

Department of Cardiovascular Medicine, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China

Abstract: Objective To investigate the serum levels of soluble neprilysin (sNEP) and DNA methyltransferase 1 (DNMT1) in patients with acute myocardial infarction (AMI) complicated with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) and their relationship with myocardial injury indicators and prognosis. **Methods** A total of 177 patients with AMI complicated with HFrEF who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) in the hospital from March 2021 to April 2024 were selected as the AMI complicated with HFrEF group. AMI patients with HFrEF were divided into poor prognosis group and good prognosis group according to the prognosis after 1 year of follow-up. A total of 177 patients accept PCI with simple

* 基金项目:陕西省卫生健康科研基金项目(2023D033)。

作者简介:杨小龙,男,主治医师,主要从事心血管内科相关疾病方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:13891951798@163.com。

引用格式:杨小龙,侯晓楠,常英婵,等. AMI 合并左室射血分数降低的心力衰竭患者血清 sNEP、DNMT1 水平及其与心肌损伤指标、预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(7): 879-885.

AMI admitted to the hospital during the same period were selected as the AMI group. Spearman/Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum sNEP and DNMT1 levels and myocardial injury indicators [cardiac troponin I (cTnI), myoglobin (MYO), creatine kinase isoenzyme (CK-MB)] in AMI patients with HFrEF. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in AMI patients with HFrEF. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum sNEP, DNMT1 alone and their combination for the poor prognosis of AMI patients with HFrEF. **Results** The levels of sNEP, DNMT1, cTnI, MYO and CK-MB in AMI with HFrEF group were higher than those in AMI group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Spearman/Pearson correlation analysis showed that sNEP and DNMT1 serum levels of AMI patients with HFrEF were positively correlated with cTnI, MYO and CK-MB levels ($P < 0.05$). The incidence of poor prognosis in AMI patients with HFrEF was 44.07% (78/177) after 1 year of follow-up after PCI. The age of the poor prognosis group was older than that of the good prognosis group, the time from onset to admission was longer than that of the good prognosis group, the LVEF was lower than that of the good prognosis group, and the levels of cTnI, MYO, CK-MB, N-terminal precursor type B titanium natriuretic (NT-proBNP), sNEP and DNMT1 were higher than those of the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased age, prolonged time from onset to admission, increased levels of NT-proBNP, sNEP and DNMT1 were independent risk factors for poor prognosis in AMI patients with HFrEF ($P < 0.05$). Increased LVEF was an independent protective factor for poor prognosis in AMI patients with HFrEF ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of sNEP, DNMT1 and sNEP combined with DNMT1 in predicting poor prognosis of AMI patients with HFrEF were 0.836, 0.826 and 0.922, respectively. ROC curve analysis showed that the AUC of sNEP combined with DNMT1 in predicting poor prognosis of AMI patients with HFrEF was greater than that of sNEP or DNMT1 alone ($Z = 3.620, 3.851, P < 0.001$). **Conclusion** Serum sNEP and DNMT1 levels are increased in AMI patients with HFrEF, which are positively correlated with myocardial injury indicators and are risk factors for poor prognosis of patients. The combination of serum sNEP and DNMT1 has a good predictive value for poor prognosis of patients, and can be used as an auxiliary indicator for prognosis evaluation.

Key words: acute myocardial infarction; left ventricular ejection fraction; heart failure; soluble neprilysin; DNA methyltransferase 1; myocardial injury; prognosis

左室射血分数 (LVEF) 降低的心力衰竭 (HFrEF) 是严重的心力衰竭亚型^[1], 我国约有 28.4% 的急性心肌梗死 (AMI) 患者入院时已合并心力衰竭, 且 1 年内心力衰竭发生率可达 48.8%, 病情较单纯 AMI 患者更严重, 对患者危害更大^[2]。尽管经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 有助于改善 AMI 患者的预后, 但对于合并 HFrEF 的患者预后仍然较差^[3-4]。心肌炎症、氧化应激、纤维化、凋亡在 AMI 合并心力衰竭的发生和发展过程中发挥重要作用^[5]。脑啡肽酶 (NEP) 是一种膜结合蛋白酶, 通过降解多种生物活性肽促进心肌炎症、氧化应激、纤维化, 可溶性 NEP (sNEP) 可反映 NEP 表达活性, 是多种心血管疾病的潜在生物标志物^[6]。如 NÚÑEZ 等^[7] 报道, sNEP 水平升高与心力衰竭患者再入院及病死率增加均有关。DNA 甲基化转移酶 1 (DNMT1) 是一种甲基化转移酶写入蛋白, 通过甲基化调控多种基因表达, 促进心肌炎症、纤维化及凋亡, 从而参与多种心血管疾病的发展过程^[8]。魏莱等^[9] 报道, 血清 DNMT1 水平升高有助于慢性心力衰竭的诊断, 并且与心功能降低呈正相关。本研究探讨了 AMI 合并 HFrEF 患者血清 sNEP、DNMT1 水平及其与心肌损伤指标、预后

的关系, 以期改善患者预后提供更多参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3 月至 2024 年 4 月在本院接受 PCI 的 177 例 AMI 合并 HFrEF 患者作为 AMI 合并 HFrEF 组, 另选取同期在本院接受 PCI 的 177 例单纯 AMI 患者作为 AMI 组。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) AMI 符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[10] 中相关诊断标准, HFrEF 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[11] 中相关诊断标准; (3) 早发心肌梗死后心力衰竭 (心肌梗死入院时即存在或住院期间出现的心力衰竭); (4) 接受 PCI, 发病至入院时间 ≤ 12 h 或 > 12 h 但有进行性缺血证据。排除标准: (1) 既往有血运重建史; (2) 既往有 AMI 及慢性心力衰竭病史; (3) 恶性肿瘤患者; (4) 自身免疫疾病患者; (5) 血液系统疾病患者; (6) 其他心脏病患者 (如先天性心脏病、心脏瓣膜病、急性心包炎等); (7) 精神疾病患者; (8) 有 PCI 禁忌证 (严重肝肾功能不全、电解质紊乱、造影剂过敏、心电稳定、血流动力学稳定等); (9) 妊娠或哺乳期女性。AMI 合并 HFrEF 组中男 123 例, 女 54 例; 年龄 33~79 岁, 平均

(60.91±7.83)岁;发病至入院时间中位数(P_{25}, P_{75})为 7.00(4.00, 10.00)h;合并症:糖尿病 53 例,高脂血症 45 例,高血压 59 例。AMI 组中男 125 例,女 52 例;年龄 24~75 岁,平均(60.11±6.83)岁;发病至入院时间中位数(P_{25}, P_{75})为 7.00(3.50, 10.00)h;合并症:糖尿病 50 例,高脂血症 40 例,高血压 55 例。2 组性别、年龄、发病至入院时间、合并症比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2021-01-18)。

1.2 方法

1.2.1 血清 sNEP、DNMT1 和心肌损伤指标[心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌红蛋白(MYO)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)]水平检测 采集所有患者 PCI 前静脉血 4 mL,静置 30 min 后以 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min,分离血清后置于-80 °C 冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测所有患者血清 sNEP(试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司,货号:CB20501-Hu,检测限:5.8 pg/mL)、DNMT1(试剂盒购自滁州仕诺达生物科技有限公司,货号:SND-H039,检测限:0.25 μg/L)水平;采用化学发光法检测所有患者血清 cTnI(试剂盒购自上海羽喙生物科技有限公司,货号:YDLC-2944,检测限:0.006 μg/L)、MYO(试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司,货号:xy-CL-H0134c,检测限:3.0 μg/L)、CK-MB(试剂盒购自上海彩佑实业有限公司,货号:CL01736,检测限:0.3 U/L)水平。试剂盒批内/批间变异系数均<12%,检测人员设盲进行检测操作。

1.2.2 其他基线资料收集 收集 AMI 合并 HFrEF 患者的其他基线资料,包括罪犯血管、吸烟史、饮酒史、LVEF、N 末端前体 B 型利钠肽(NT-proBNP)、血脂 4 项及用药情况等。

1.3 预后评估及分组 PCI 后通过门诊复查或电话对 AMI 合并 HFrEF 患者随访 1 年,随访终点事件为主要不良心血管事件(包括血运重建、心力衰竭再入院、再发急性冠脉综合征、心源性死亡、恶性心律失常)。将发生终点事件的患者归入预后不良组,其余患者归入预后良好组^[12]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson/Spearman 相关分析 AMI 合并 HFrEF 患者血清 sNEP、DNMT1 水平与 cTnI、MYO、CK-MB 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sNEP、DNMT1 单独及二者联合对 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的预测价值。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AMI 合并 HFrEF 组和 AMI 组血清 sNEP、DNMT1、cTnI、MYO、CK-MB 水平比较 AMI 合并 HFrEF 组血清 sNEP、DNMT1、cTnI、MYO、CK-MB 水平均高于 AMI 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 AMI 合并 HFrEF 患者血清 sNEP、DNMT1 水平与 cTnI、MYO、CK-MB 水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,AMI 合并 HFrEF 患者血清 sNEP、DNMT1 水平与 MYO、CK-MB 水平均呈正相关($P < 0.05$);Spearman 相关分析结果显示,AMI 合并 HFrEF 患者血清 sNEP、DNMT1 水平与 cTnI 水平均呈正相关($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 AMI 合并 HFrEF 组和 AMI 组血清 sNEP、DNMT1、cTnI、MYO、CK-MB 水平比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	sNEP(pg/mL)	DNMT1(μg/L)	cTnI(μg/L)	MYO(μg/L)	CK-MB(U/L)
AMI 合并 HFrEF 组	177	2 009.54±588.63	40.25±9.16	1.62(1.23,1.98)	433.75±108.05	60.87±13.09
AMI 组	177	1 145.70±418.28	29.47±6.31	1.00(0.76,1.18)	302.99±74.25	44.18±7.87
<i>t/U</i>		15.807	12.820	4 411.500	13.182	14.459
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 AMI 合并 HFrEF 患者血清 sNEP、DNMT1 水平与 cTnI、MYO、CK-MB 水平的相关性

指标	cTnI		MYO		CK-MB	
	r_s	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
sNEP	0.636	<0.001	0.643	<0.001	0.653	<0.001
DNMT1	0.625	<0.001	0.670	<0.001	0.649	<0.001

2.3 预后不良组和预后良好组基线资料及血清 sNEP、DNMT1、cTnI、MYO、CK-MB 水平比较 AMI 合并 HFrEF 患者 PCI 后随访 1 年无失访和死亡病例。预后不良组 78 例,预后良好组 99 例,患者 1

年预后不良率为 44.07%(78/177)。预后不良组年龄大于预后良好组,发病至入院时间长于预后良好组,LVEF 低于预后良好组,cTnI、MYO、CK-MB、NT-proBNP、sNEP、DNMT1 水平均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的影响因素 以 AMI 合并 HFrEF 患者预后情况(预后不良=1,预后良好=0)作为因变量,以表 3 中 $P < 0.05$ 的指标作为候选自变量。经多重共线性检验,CK-MB 的方差膨胀因子(VIF)>10,故不纳入,见表 4。最终纳入年龄、发病至入院时间、LVEF、cTnI、MYO、NT-proBNP、

sNEP、DNMT1 作为自变量(均原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析,采用向后逐步法($\alpha_{进} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$)筛选自变量。结果显示,年龄增大、发病至入院时间延长及 NT-proBNP、sNEP、DNMT1 水平升高均

为 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$),LVEF 增加为 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的独立保护因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 预后不良组和预后良好组基线资料及血清 sNEP、DNMT1、cTnI、MYO、CK-MB 水平比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	性别		年龄(岁)	发病至入院时间(h)	合并症		
		男	女			糖尿病	高脂血症	高血压
预后不良组	78	55(70.51)	23(29.49)	63.87±7.27	9.00(5.00,11.25)	28(35.90)	24(30.77)	31(39.74)
预后良好组	99	68(68.69)	31(31.31)	58.58±7.49	6.00(4.00,9.00)	25(25.25)	21(21.21)	28(28.28)
$\chi^2/t/U$		0.069		4.729	2.893	2.357	2.102	2.579
P		0.793		<0.001	0.004	0.125	0.147	0.108

组别	n	罪犯血管				有吸烟史	有饮酒史
		左冠状动脉	左前降支	左回旋支	右冠状动脉		
预后不良组	78	6(7.69)	42(53.85)	14(17.95)	28(35.90)	45(57.69)	20(25.64)
预后良好组	99	2(2.02)	51(51.52)	15(15.15)	31(31.31)	47(47.47)	22(22.22)
$\chi^2/t/U$		2.071	0.095	0.249	0.413	1.825	0.282
P		0.150	0.758	0.618	0.521	0.177	0.596

组别	n	LVEF(%)	cTnI($\mu\text{g/L}$)	MYO($\mu\text{g/L}$)	CK-MB(U/L)	NT-proBNP(ng/L)
		预后不良组	78	34.57±2.54	1.81(1.53,2.23)	474.44±106.60
预后良好组	99	36.89±2.15	1.48(1.07,1.89)	401.69±98.41	57.25±13.36	1 557.77(1 093.55,1 990.88)
$\chi^2/t/U$		-6.555	2 234.500	4.706	4.358	1 619.000
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	n	血脂 4 项(mmol/L)				sNEP(pg/mL)	DNMT1($\mu\text{g/L}$)
		总胆固醇	甘油三酯	高密度脂蛋白胆固醇	低密度脂蛋白胆固醇		
预后不良组	78	4.98±0.68	1.79±0.21	1.04±0.14	2.88±0.61	2 387.56±453.37	45.93±7.32
预后良好组	99	4.81±0.84	1.74±0.28	1.06±0.16	2.73±0.49	171.71±507.35	35.78±7.92
$\chi^2/t/U$		1.464	1.424	-0.929	1.774	9.217	8.756
P		0.145	0.156	0.354	0.078	<0.001	<0.001

组别	n	用药情况					
		洋地黄	β 受体阻滞剂	米力农	硝酸酯	血管紧张素转换酶抑制剂/ 血管紧张素受体拮抗剂	氯吡格雷/ 替格瑞洛
预后不良组	78	78(100.00)	60(76.92)	35(44.87)	78(100.00)	56(71.79)	76(97.44)
预后良好组	99	95(95.96)	78(78.79)	42(42.42)	95(95.96)	76(76.77)	97(97.98)
$\chi^2/t/U$		1.655	2.710	0.106	1.655	0.569	<0.001
P		0.198	0.100	0.744	0.198	0.451	>0.999

表 4 多重共线性检验结果

指标	R^2	容差	VIF
年龄	0.525	0.475	2.106
发病至入院时间	0.636	0.364	2.746
LVEF	0.469	0.531	1.885
cTnI	0.821	0.179	5.574
MYO	0.821	0.179	5.602
CK-MB	0.910	0.090	11.104
NT-proBNP	0.428	0.572	1.747
sNEP	0.722	0.278	3.591
DNMT1	0.761	0.239	4.177

表 5 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
年龄	0.146	0.048	9.456	0.002	1.157(1.054~1.271)
发病至入院时间	0.191	0.090	4.465	0.035	1.210(1.014~1.444)
LVEF	-0.676	0.176	14.776	<0.001	0.509(0.361~0.718)
NT-proBNP	0.001	0.000	9.006	0.003	1.001(1.000~1.002)
sNEP	0.005	0.001	21.209	<0.001	1.005(1.003~1.007)
DNMT1	0.185	0.061	9.245	0.002	1.203(1.068~1.353)
常数项	-5.830	6.463	0.814	0.367	—

注:—表示无数据。

2.5 血清 sNEP、DNMT1 单独及二者联合对 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的预测价值 以 AMI 合并 HFrEF 患者预后情况(预后不良=1, 预后良好=0)作为状态变量, 以血清 sNEP、DNMT1 单独及二者联合作为检验变量, 绘制 ROC 曲线。构建血清 sNEP、DNMT1 联合预测的 Logistic 回归模型: $Logit(P) = -5.830 + 0.005X_{sNEP} + 0.185X_{DNMT1}$ 。结果显

示, 血清 sNEP、DNMT1 单独及二者联合预测 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.836、0.826、0.922, 二者联合预测 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的 AUC 大于血清 sNEP、DNMT1 单独预测的 AUC ($Z = 3.620, 3.851, P < 0.001$)。见表 6、图 1。

表 6 血清 sNEP、DNMT1 单独及二者联合对 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	P	灵敏度	特异度	约登指数
sNEP	2 301.15 pg/mL	0.836(0.773~0.887)	<0.001	0.641	0.879	0.520
DNMT1	43.31 μg/L	0.826(0.762~0.879)	<0.001	0.795	0.768	0.563
二者联合	—	0.922(0.872~0.957)	<0.001	0.859	0.838	0.697

注: —表示无数据。

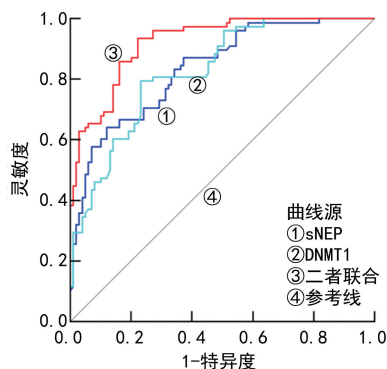


图 1 血清 sNEP、DNMT1 单独及二者联合预测 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

HFrEF 是一种以 LVEF<40%为特征的心力衰竭类型, 也是所有心力衰竭中病死率最高的类型^[13]。AMI 患者因心肌细胞丢失、心肌细胞凋亡、免疫损伤、神经内分泌系统激活等可引起心室重构, 最终导致心力衰竭^[14]。尽管 PCI 能迅速开通 AMI 患者闭塞血管和改善心肌灌注, 但部分患者由于心肌不可逆坏死、微血管再灌注障碍、心室重构等因素导致心功能难以恢复, 尤其是合并 HFrEF 的患者, 病因复杂、病情严重, 预后仍然不理想^[15-16]。本研究中 44.07% 的 AMI 合并 HFrEF 患者在 PCI 后 1 年内出现预后不良, 提示该类患者预后不佳。目前临床主要依靠 NT-proBNP、BNP 预测心力衰竭患者的预后, 但受年龄、肾功能、肥胖、性别等因素影响, 灵敏度和特异度受限; cTnI、MYO、CK-MB 虽然有助于预测 AMI 患者预后, 但难以全面反映心力衰竭的发生和发展机制, 且对远期预后预测能力有限, 仍然需要探索其他新型指标^[17-18]。

NEP 是表达于细胞表面的一种锌依赖性膜结合金属肽酶, 通过水解脑啡肽、利钠肽、缓激肽、降钙素基因相关肽等多种生物活性肽类, 从而终止其调控血压、抑制炎症、调节体液平衡的生物学活性^[5]。有研

究发现, NEP 过表达能促进心脏利钠肽降解, 导致压力超负荷诱导心力衰竭小鼠心脏肥大和纤维化, 最终加剧心室重构^[16]; 下调 NEP 表达能抑制核因子-κB (NF-κB) 信号传导和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体活化, 减轻小鼠压力超负荷后心肌炎症和纤维化^[17]。sNEP 是细胞表面的 NEP 经蛋白酶剪切后释放到血液中的可溶形式, 能反映 NEP 活性, 血清 sNEP 水平升高已被报道为心力衰竭患者全因死亡的独立危险因素^[18], 但尚不清楚血清 sNEP 对 AMI 合并 HFrEF 患者的临床应用价值。本研究结果显示, AMI 合并 HFrEF 患者血清 sNEP 水平升高, 与 cTnI、MYO、CK-MB 水平均呈正相关, sNEP 水平升高是 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的独立危险因素。分析其原因: 血清 sNEP 水平升高反映 NEP 活性增强, 通过水解体内利钠肽、脑啡肽等保护性肽, 导致心肌炎症、纤维化、心室重构持续加重, 进而加剧心肌损伤并降低预后^[19]。然而, 本研究结果与 NEMCEKOVA 等^[20]关于 HFrEF 患者 sNEP 水平降低的研究结论不一致, 可能原因在于研究对象的差异。NEMCEKOVA 等^[20]研究纳入的对象为单纯 HFrEF 患者, 而本研究聚焦于 AMI 合并 HFrEF 的患者, 其炎症状态、神经内分泌活性及心功能代偿情况可能存在明显差异。此外, 黄玲芳等^[21]研究指出, AMI 合并急性心力衰竭患者治疗后 sNEP 水平明显降低, 疗效更好的观察组 sNEP 水平下降更明显; 另一项研究亦发现, LVEF<40% 的冠心病患者血清 sNEP 水平升高、全因死亡风险明显增加^[22], 进一步支持 sNEP 水平升高提示心功能不全进展及预后不良。

DNMT1 是由心肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞等表达的一种维持性甲基转移酶, 主要功能是在 DNA 复制过程中将母链甲基化模式复制到子链, 以维持基因组 DNA 的甲基化状态, 能通过甲基化与炎症、纤维化、凋亡等来参与相关疾病的发生和发展过程^[7]。有

研究表明, DNMT1 在心肌纤维化小鼠中呈高表达, 能增加 NLRP3 和半胱天冬酶-1 水平, 促进心肌成纤维细胞炎症死亡和纤维化^[23]。反之, 下调 DNMT1 表达能减少炎症因子和凋亡因子表达, 从而抑制心肌细胞缺氧/复氧诱导的心肌细胞炎症和凋亡^[24]。同时, 范源洁等^[25]报道, 血清 DNMT1 水平升高为心力衰竭患者预后不良的独立危险因素, 但该研究仅针对慢性心力衰竭患者, 关于 DNMT1 在 AMI 合并 HFrEF 患者中的作用及预后意义缺乏系统性分析。本研究结果显示, AMI 合并 HFrEF 患者血清 DNMT1 水平升高, 与 cTnI、MYO、CK-MB 水平均呈正相关, DNMT1 水平升高是 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的独立危险因素。其机制可能与以下几点有关: (1) DNMT1 能通过甲基化激活 NF- κ B、NLRP3 炎症小体等炎症信号通路, 加剧心肌细胞炎症^[23-24]; (2) 通过激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路, 促进成纤维细胞增殖和纤维化因子表达, 加剧心肌纤维化^[26]; (3) 通过上调半胱天冬酶家族蛋白表达, 可抑制抗凋亡因子表达, 加速心肌细胞凋亡^[27]。以上机制协同作用, 进一步破坏心肌结构和功能, 导致 AMI 合并 HFrEF 患者心肌损伤加重及预后不良。

本研究还发现, 年龄增大、发病至入院时间延长、NT-proBNP 水平升高均是 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的独立危险因素, LVEF 增加为 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的独立保护因素, 考虑原因是因为 LVEF 越高反映 AMI 合并 HFrEF 患者心功能更好, 因此预后不良发生风险更低。本研究 ROC 曲线分析结果显示, 血清 sNEP、DNMT1 单独预测 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的 AUC 分别为 0.836、0.826, 大于既往研究报道的血尿素氮(0.734)、总胆固醇(0.775)、低密度脂蛋白胆固醇(0.749)、高密度脂蛋白胆固醇(0.757)、心率(0.754)和呼吸频率(0.735)^[28]。提示血清 sNEP、DNMT1 可能是预测 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良更可靠的指标。进一步分析发现, 血清 sNEP、DNMT1 二者联合预测 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良的 AUC 为 0.922, 大于血清 sNEP、DNMT1 单独预测的 AUC。由此说明血清 sNEP、DNMT1 联合检测具备更高的预测价值。但本研究为单中心研究, 样本量有限, 且未探讨 sNEP、DNMT1 参与 AMI 合并 HFrEF 的作用机制。后续应通过多中心、大样本研究验证本研究的结论, 并开展基础研究(如细胞或动物模型)以验证 sNEP、DNMT1 的作用机制。

综上所述, 血清 sNEP、DNMT1 水平升高与 AMI 合并 HFrEF 患者心肌损伤及预后不良均密切相关, 二者联合对 AMI 合并 HFrEF 患者预后不良有较高的预测价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 杨小龙: 研究设计、研究实施、论文撰

写和修改; 侯晓楠: 文献检索、数据搜集与整理; 常英婵: 进行统计学分析; 马宏恩: 研究设计、监督研究的进展、论文审核。

参考文献

- [1] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 中国心力衰竭基层诊疗与管理指南(实践版·2024)[J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(7): 683-693.
- [2] 中国老年医学学会心电与心功能分会, 中国心衰中心联盟专家委员会, 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会. 心力衰竭早期筛查与一级预防中国专家共识(2024年)[J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(1): 7-18.
- [3] HEER T, ZEYMER U, HOCHADEL M, et al. Influence of prior myocardial infarction on outcome in patients with ischaemic HFrEF: insights from the evidence based treatment in heart failure (EVITA-HF) registry [J]. Clin Res Cardiol, 2025, 114(5): 589-600.
- [4] 刘玲, 田芸, 袁龙会, 等. 急性心肌梗死合并射血分数降低的心力衰竭患者 PCI 后不良心血管事件发生的影响因素[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(5): 527-531.
- [5] JIANG H, FANG T, CHENG Z. Mechanism of heart failure after myocardial infarction [J]. J Int Med Res, 2023, 51(10): 03000605231202573.
- [6] RAMANATHAN K, PADMANABHAN G. Soluble neprilysin: a versatile biomarker for heart failure, cardiovascular diseases and diabetic complications—a systematic review [J]. Indian Heart J, 2020, 72(1): 14-19.
- [7] NÚÑEZ J, NÚÑEZ E, REVUELTA-LÓPEZ E, et al. The influence of sex and body mass index on the association between soluble neprilysin and risk of heart failure hospitalizations [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 5940.
- [8] YAN L, GENG Q, CAO Z, et al. Insights into DNMT1 and programmed cell death in diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115753.
- [9] 魏莱, 涂昊. 超声心动图联合血清 DNMT1 及 LncRNA MEG3 检测对慢性心力衰竭的诊断价值 [J]. 心脑血管病防治, 2024, 24(11): 23-27.
- [10] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.
- [11] 中华医学会心血管病分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂

- 志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [12] 张红玲, 田晓星, 马胜川, 等. 急性心肌梗死患者血清 Arg-1、ADAMTS-9、Ectodysplasin A 水平与 PCI 术后心功能的关系及对 MACE 发生的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(5): 605-609.
- [13] WANG H, LI Y, CHAI K, et al. Mortality in patients admitted to hospital with heart failure in China: a nationwide cardiovascular association database-heart failure centre registry cohort study[J]. Lancet Glob Health, 2024, 12(4): e611-e622.
- [14] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟, 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组. 2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(12): 1166-1180.
- [15] 中国医师协会检验医师分会心血管专业委员会, 周洲, 蒯亚晖, 等. B 型利钠肽及 N 末端 B 型利钠肽前体实验室检测与临床应用中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(35): 2738-2754.
- [16] NAKAGAWA H, KUMAZAWA T, ONOUE K, et al. Local action of neprilysin exacerbates pressure overload induced cardiac remodeling[J]. Hypertension, 2021, 77(6): 1931-1939.
- [17] LI X, ZHU Q, WANG Q, et al. Protection of sacubitril/valsartan against pathological cardiac remodeling by inhibiting the NLRP3 inflammasome after relief of pressure overload in mice[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(5): 629-640.
- [18] NÚÑEZ J, NÚÑEZ E, BARALLAT J, et al. Serum neprilysin and recurrent admissions in patients with heart failure[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(8): e005712.
- [19] NASRALLAH D, ABDELHAMID A, TLULI O, et al. Angiotensin receptor blocker-neprilysin inhibitor for heart failure with reduced ejection fraction[J]. Pharmacol Res, 2024, 204: 107210.
- [20] NEMCEKOVA V, MALIKOVA E, GONCALVESOVA E, et al. Altered serum levels of neprilysin in heart failure patients with reduced ejection fraction[J]. Bratisl Lek Listy, 2021, 122(1): 28-33.
- [21] 黄玲芳, 周松, 刘黎洁, 等. 环磷腺苷葡胺结合磷酸肌酸钠治疗急性心肌梗死伴心力衰竭患者的效果及对 CPP、sNEP 表达的影响[J]. 河北医科大学学报, 2021, 24(12): 1382-1386.
- [22] CHOI I J, LIM S, HWANG Y, et al. Soluble neprilysin and long-term clinical outcomes in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: a retrospective cohort study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 360.
- [23] LIU Z, GAO L, KAN C, et al. DNMT1 methylation of lncRNA-ANRIL causes myocardial fibrosis pyroptosis by interfering with the NLRP3/Caspase-1 pathway[J]. Cell Mol Biol, 2024, 70(3): 197-203.
- [24] WANG L, WANG S, JIA T, et al. Dexmedetomidine prevents cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury via modulating tetmethylcytosine dioxygenase 1-mediated DNA demethylation of sirtuin1[J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 9369-9386.
- [25] 范源洁, 冯强, 韩国卫, 等. 血清 DNMT1 在心力衰竭病人中的表达及其与预后的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(12): 2228-2232.
- [26] XU S S, DING J F, SHI P, et al. DNMT1-induced miR-152-3p suppression facilitates cardiac fibroblast activation in cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Toxicol, 2021, 21(12): 984-999.
- [27] TIWARI V, SALGAR S, JORVEKAR S B, et al. Doxorubicin-induced phosphorylation of lamin A/C enhances DNMT1 and activates cardiomyocyte death via suppressing GATA-4 and Bcl-xL in rat heart[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2025, 1871(3): 167692.
- [28] 朱厚玲, 黄珊, 马泽涛, 等. 急性心肌梗死合并心力衰竭患者预后不良的影响因素分析及预测模型构建[J]. 实用临床医药杂志, 2025, 29(5): 82-87.

(收稿日期: 2025-09-21 修回日期: 2025-11-29)

(编辑: 周晓凤 陈秋莲)