

基于血浆 DPP4 活性构建预测模型评估初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年 MACEs 事件的发生风险^{*}

马晶 刘佳 白光英 刘筱 李玉华

(新疆维吾尔自治区人民医院急救中心, 新疆 乌鲁木齐 830001)

【摘要】 目的 探讨基于血浆二肽基肽酶 4(DPP4)活性构建与验证一个可预测初次经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者 2 年内发生主要心血管不良事件(MACEs)风险的预测模型。方法 本研究为一项回顾性队列研究,将 2015 年 1 月~2017 年 12 月我院收治的行 PCI 术的 STEMI 患者 554 例研究对象按照 3:1 的比例随机分为建模队列($n=415$)与验证队列($n=139$)。应用多因素 Cox 回归分析初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年 MACEs 事件发生风险的独立危险因素。应用 R 软件(3.5.3 版)构建预测初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年 MACEs 事件发生风险的列线图模型,并对该模型进行比较与验证。结果 多因素 Cox 回归分析结果显示,年龄、男性、Killip 分级、血浆 DPP4 活性、糖尿病、吸烟史是初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年内出现 MACEs 的独立风险因素。对该预测模型进行内部和外部的验证,建模队列中 AUC 值为 0.853(95%CI:0.832~0.874);验证队列中 AUC 值为 0.831(95%CI:0.803~0.859)。Hosmer-Lemeshow 检验结果提示该模型预测结果具有较好的稳定性。结论 本研究中所提出的列线图模型可有效地预测初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年 MACEs 事件的发生风险。

【关键词】 PCI 术后;ST 段抬高型心肌梗死;二肽基肽酶 4;主要心血管不良事件;预测模型

【中图分类号】 R542.2⁺2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.015

Construction of a predictive model based on plasma DPP4 activity to assess the 2-year risk of MACEs events in STEMI patients after primary PCI

MA Jing, LIU Jia, BAI Guangying, LIU Xiao, LI Yuhua

(Emergency Centre, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, China)

【Abstract】 **Objective** To construct and validate a predictive model for the risk of major adverse cardiovascular events (MACEs) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) within 2 years after primary PCI. **Methods** This was a retrospective cohort study in which 554 study subjects were randomized in a 3:1 ratio into a modelling cohort and a validation cohort. Multifactorial Cox regression was applied to analyze independent risk factors for the 2-year risk of MACEs events in patients with STEMI after primary PCI. R software (version 3.5.3) was used to construct a nomogram model to predict the 2-year risk of MACEs in STEMI patients after primary PCI, and the model was compared and validated. **Results** Results of multifactorial Cox regression analysis showed that age, male, Killip classification, plasma DPP4 activity, diabetes mellitus, and smoking history were independent risk factors for the development of MACEs in STEMI patients at 2 years after primary PCI. The prediction model was validated internally and externally with an AUC value of 0.853 (95% CI: 0.832-0.874) in the modelling cohort and 0.831 (95% CI: 0.803-0.859) in the validation cohort. The results of the Hosmer-Lemeshow test suggest that the model has good stability in predicting outcomes. **Conclusion** The nomogram model proposed in this study can effectively predict the 2-year mace risk of STEMI patients after primary PCI.

【Key words】 Post PCI; ST-segment elevation myocardial infarction; Dipeptidyl peptidase 4; Major adverse cardiovascular events; Predictive model

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2019D01C107)

通信作者:李玉华, E-mail:42293215@qq.com

引用本文:马晶,刘佳,白光英,等.基于血浆 DPP4 活性构建预测模型评估初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年 MACEs 事件的发生风险[J].西部医学,2022,34(3):396-401. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.015

急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是冠心病中一种非常严重的类型,目前已成为全球主要的死亡原因与经济负担^[1]。早期的经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)可显著提高 STEMI 患者的生存率,降低 STEMI 相关并发症的发生率与复发性心梗的发生率^[2]。二肽基肽酶 4(Dipeptidyl peptidase 4, DPP4)是一种细胞表面蛋白,可裂解第二位至最后一位含有 L-脯氨酸或 L-丙氨酸的氨基末端二肽^[3]。DPP4 可使增量代谢激素家族的成员(胰高血糖素样肽-1)失活,从而使其参与葡萄糖代谢调控^[4]。DPP4 在心肌细胞和内皮细胞表面的广泛表达,以及它作为信号传导和结合蛋白的非酶功能,表明其在心血管调节中具有一定的功能^[5]。大量研究指出,DPP4 抑制剂在心肌梗死过程中可发挥保护作用,DPP4 的基因破坏或化学抑制可改善动物心肌梗死模型缺血/再灌注损伤后的心脏功能恢复,还可改善糖尿病患者急性心肌梗死后的左室舒张功能^[5-6]。DPP4 以可溶性形式存在于血浆之中,在血浆中它被认为是从内皮细胞膜上脱落的并保持一定的酶活性^[7-8]。血浆 DPP4 活性升高可预测亚临床和新发的动脉粥样硬化事件^[9]。此外,既往的研究发现与仅出现胸痛或不稳定型心绞痛的患者相比,心肌梗死患者的血浆 DPP4 活性显著降低,并且与 STEMI 患者的住院期间无复流和主要出血事件密切相关,而无复流和主要出血事件与院内和长期预后恶化独立相关^[10]。大量研究表明,血浆 DPP4 活性是诊断和评估 STEMI 的一个极具前景的生物标记物^[11-12]。然而,目前的预测模型尚未将血浆 DPP4 活性纳入预测方程。因此,在本研究中,试图基于血浆 DPP4 活性开发并验证一个风险预测模型,用于预测初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年主要心血管不良事件(Major adverse cardiovascular events, MACEs)的发生风险。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为一项回顾性队列研究,将 2015 年 1 月~2017 年 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院急救中心住院并接受 PCI 治疗的 STEMI 患者 554 例纳入本研究。采用简单随机法按 3:1 的比例分为建模队列($n=415$)和验证队列($n=139$)。纳入标准:①患者年龄 ≥ 18 岁。②符合 STEMI 的诊断标准。③基线资料、住院信息完整。④患者及家属知情并签署知情同意书。⑤初次接受 PCI 手术。排除标准:①心脏瓣膜病、恶性肿瘤、慢性风湿免疫性疾病、严重的肝功能不全和终末期肾病。②正在服用 DPP4 抑制剂或 GLP-1 类似物的患者。③失访。④既往接受过

PCI 术或者冠状动脉旁路移植术。该研究经医院伦理委员会审查批准,符合《赫尔辛基宣言》。

1.2 数据收集与结局事件 从新疆维吾尔自治区人民医院的电子医疗记录系统中收集了所有符合纳入标准患者的人口统计学资料和临床数据,包括年龄、性别、体重指数、既往史(高血压病史、糖尿病病史等)和生命体征(血压、心率等)。本研究的主要结局为 MACEs 事件:心源性死亡、非致命性心肌梗死、心力衰竭或卒中^[13]。结局状态、日期和病因从随访门诊、再次入院患者的住院临床诊疗记录中获得或通过电话访谈获得。

1.3 生化检测 所有 STEMI 患者均于入院后第 1 天早晨采集血样。血浆样品在 -80°C 下冷冻保存,直到进一步分析解冻使用。空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、甘油三酯(TG)、脑钠肽(BNP)、肌酐(Cr)、肌酸激酶(CK-MB)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷酰转氨酶(GGT)等指标使用自动生化分析仪(Cobas[®], 德国罗氏)测量。通过测量 DPP4 从合成底物 H-Gly-Pro-pNa(L1880, Bachem, 瑞士)中裂解对硝基苯胺(pNa)的速率,测定 EDTA 处理的血浆样品中 DPP4 的活性。将 5 μL 血浆样品加入到 150 μL 含有 1 mM H-Gly-Pro-pNa 的 50 mM tris-HCl 中。DPP4 的活性以每分钟每升(U/L)的 pNa 裂解量表示。

1.4 统计学分析 使用 R 软件(3.5.3 版)及相关程序包进行统计分析。基线特征表示为连续变量的均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)(正态分布)或中位数(四分位数)(偏态分布),以及分类变量的频率或百分比。两个样本 t 检验用于分析训练队列和验证队列中正态分布连续变量、非正态分布连续变量的 Wilcoxon 秩和检验和分类变量的卡方检验的差异。在建模队列中,通过多因素 Cox 回归分析进行结局事件独立危险因素的分析,并针对 STEMI 患者构建一个预测中远期 MACEs 风险的预测模型。使用 R 语言 pROC 软件包进行受试者工作特征曲线(ROC)运算。ROC 曲线下的区域用于提供风险列线图质量的性能评估标准,以区分真阳性和假阳性。使用 rms 软件包绘制和计算校准曲线并计算 Hosmer-Lemeshow 检验,用于评估该风险列线图的校准情况^[14]。列线图采用经过 1000 次自举重采样法进行内部验证,以评估预测准确性。采用 DeLong 检验比较 ROC 曲线下面积大小。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究队列的临床特征 共纳入 554 例患者,其中建模队列为 415 名患者(74.9%),验证队列为 139

名患者(25.1%)。建模队列中有 59 例(14.2%)初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年内出现 MACEs;验证队列中有 19 例(13.7%)初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年内出现 MACEs。建模与验证两队列的基线资料及初

次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年内出现 MACEs 的发生率间差异无统计学意义($P>0.05$)。建模和验证队列之间的基线资料见表 1。

表 1 建模队列与验证队列的基线资料 $[(\bar{x}\pm s), n(\times 10^{-2})]$
Table 1 Baseline information for the modeling and validation cohorts

变量	建模队列($n=415$)	验证队列($n=139$)	P
年龄(岁)	61.4±5.7	61.2±5.5	0.81
男性 [$n(\times 10^{-2})$]	321(77.3)	110(79.1)	0.09
体重指数(kg/m^2)	25.2(23.2~27.7)	25.4(23.4~28.7)	0.57
心率(次/分)	78.1±15.36	77.8±14.65	0.41
收缩压(mmHg)	123.1±22.35	123.3±21.66	0.77
舒张压(mmHg)	75.6±14.9	76.1±14.4	0.13
心功能分级			
Killip 分级≤2 级 [$n(\times 10^{-2})$]	308(74.2)	103(74.1)	0.78
TC(mmol/L)	4.55±1.11	4.61±1.11	0.36
TG(mmol/L)	1.71±1.58	1.68±1.11	0.41
HDL(mmol/L)	1.16±0.30	1.09±0.27	0.12
LDL(mmol/L)	2.88±0.93	2.92±0.95	0.31
FBG(mmol/L)	8.31±3.97	8.30±3.80	0.39
峰值 CK-MB(ng/mL)	12.08(1.75~239.20)	12.01(1.89~202.45)	0.43
峰值 cTNT(ng/mL)	0.98(0.04~5.36)	1.03(0.04~5.21)	0.24
BNP(pg/mL)	253.71(139.61~671.03)	255.25(123.01~656.21)	0.06
Cr($\mu\text{mol}/\text{L}$)	76.42(65.61~88.44)	76.84(64.18~106.21)	0.18
GGT(U/L)	32.63(21.55~54.21)	33.32(21.31~59.29)	0.13
ALT(U/L)	34.02(21.16~55.08)	33.27(26.11~63.52)	0.21
AST(U/L)	29.21(18.83~65.67)	28.75(14.19~63.29)	0.22
DPP4(U/L)	28.80±3.13	28.69±3.25	0.74
既往史			
高血压 [$n(\times 10^{-2})$]	277(66.7)	94(67.6)	0.62
糖尿病 [$n(\times 10^{-2})$]	209(50.4)	69(49.6)	0.09
吸烟史 [$n(\times 10^{-2})$]	327(78.8)	110(79.1)	0.41
随访时间(月)	28(21~37)	28(22~36)	0.22
2 年发生 MACEs 数 [$n(\times 10^{-2})$]	59(14.2)	19(13.7)	0.26

2.2 多因素 Cox 回归分析结果 多因素回归分析结果显示,年龄、男性、Killip 分级、血浆 DPP4 活性、糖尿病、吸烟史是初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年内出现 MACEs 的独立风险因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 建模队列中多因素 Cox 回归分析结果

Table 2 Results of multi-factor Cox regression analysis in the modeling group

变量	HR (95%CI)	P
年龄	1.07 (1.02~1.13)	0.02
性别		
女	参考	-
男	1.18 (1.05~1.32)	0.01
心功能分级		
Killip > II 级	参考	-
Killip ≤ II 级	0.85 (0.77~0.94)	<0.01
血浆 DPP4 活性	1.38 (1.26~1.50)	<0.01
糖尿病		
无	参考	-
有	1.11 (1.02~1.21)	0.02
吸烟史		
无	参考	-
有	1.17 (1.12~1.22)	<0.01

2.3 初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年内出现 MACEs 风险的预测模型 根据多因素 Cox 回归分析结果,绘出初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年内出现 MACEs 风险的预测模型,见图 1。

2.4 模型预测性能评估 在建模队列中包含血浆 DPP4 活性的模型 AUC 值为 0.853(95%CI:0.832~0.874)(图 2A);验证队列中包含血浆 DPP4 活性的模型 AUC 值为 0.831(95%CI:0.803~0.859)(图 2B)。而排除血浆 DPP4 活性后,在建模队列中的模型 AUC 值为 0.779(95%CI:0.759~0.799)(图 2C);验证队列中模型 AUC 值为 0.745(95%CI:0.706~0.784)(图 2D)。采用 Delong 检验比较分析显示,无论在建模队列还是验证队列,添加血浆 DPP4 活性这一指标对于模型的预测性能均有显著提升($P<0.05$)。

2.5 Hosmer-Lemeshow 检验与校准曲线 为进一步检验列线图模型的预测稳定性,故采用 Hosmer-Lemeshow 检验并绘制校准图。基于根据建模队列(图 3A)和验证队列(图 3B)的校准图显示,该预测模

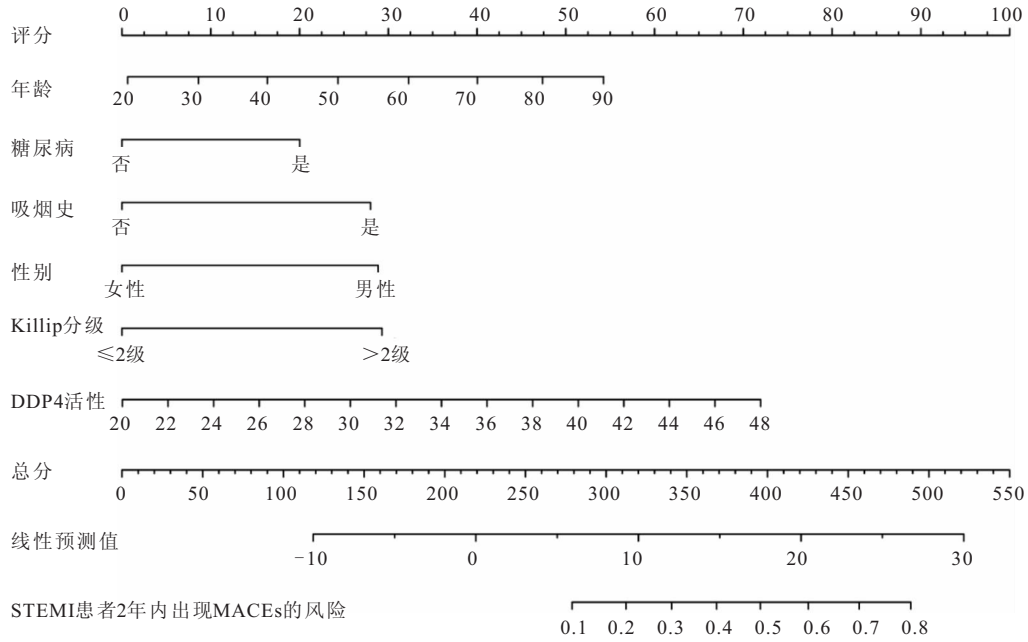


图 1 STEMI 患者 2 年内出现 MACEs 风险的预测模型

Figure 1 Predictive model for the risk of MACEs in STEMI patients within 2 years

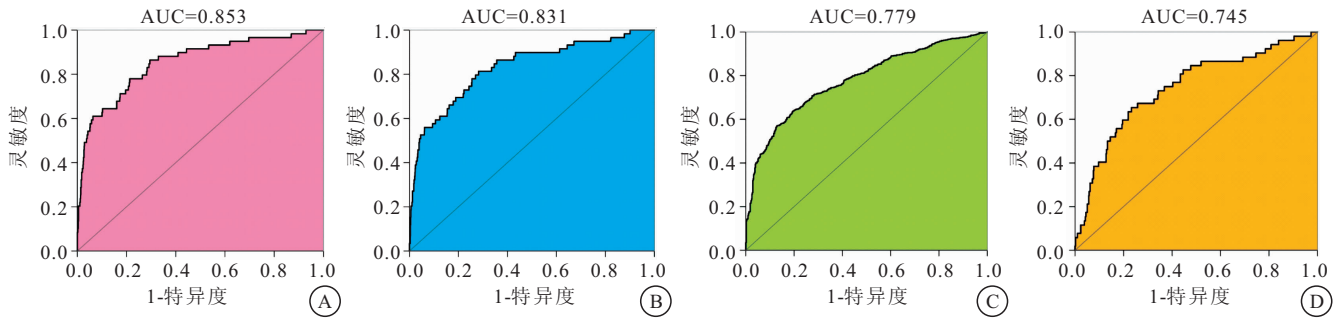


图 2 ROC 曲线分析

Figure 2 ROC curve analysis

注:A. 建模队列中包含血浆 DPP4 活性模型的 ROC 曲线;B. 验证队列中包含血浆 DPP4 活性模型的 ROC 曲线;C. 建模队列中不包含血浆 DPP4 活性模型的 ROC 曲线;D. 验证队列中不包含血浆 DPP4 活性模型的 ROC 曲线

型校准曲线与标准曲线均极为接近。Hosmer-Lemeshow 检验结果提示建模队列与验证队列中预测情况

与实际情况均不存在显著差异($P>0.05$)。

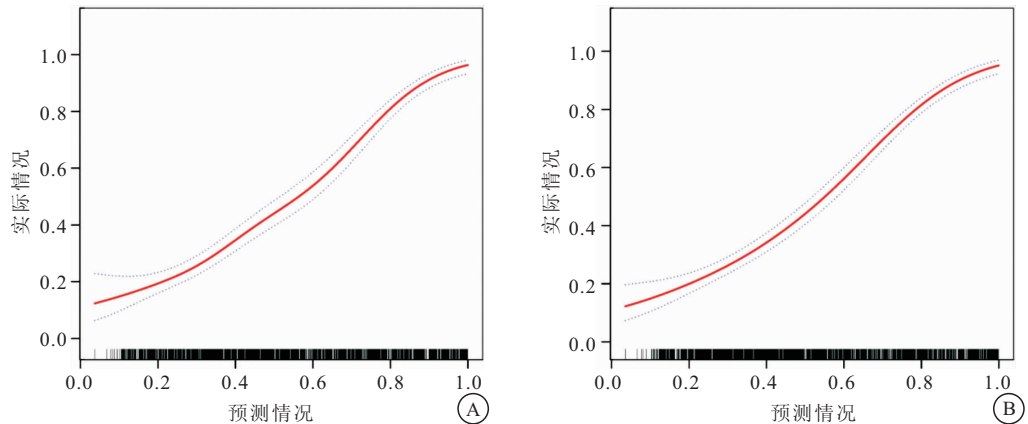


图 3 校准曲线分析

Figure 3 Calibration curve analysis

注:A. 建模队列校准曲线;B. 验证队列校准曲线

3 讨论

在本研究中,我们团队基于血浆 DPP4 活性与一些常见的指标构建了一个简单、易用的列线图模型来预测初次 PCI 术后 STEMI 患者 2 年 MACEs 事件的发生风险。该预测模型是基于 554 例初次 PCI 术后 STEMI 患者入院及随访信息所构建的,并且在验证队列中被证实具有良好的鉴别性能和校准能力。在我们所构建的预测模型中包括了年龄、男性、Killip 分级、血浆 DPP4 活性、糖尿病病史和吸烟史等 6 个变量作为主要预测因子。这些预测因子很容易在入院初期从病历系统和血清生化测量结果获得,所以便于临床医生的使用与进行早期的 MACEs 事件的风险评估。本研究遵循严格的纳入和排除标准,使所有患者的人组流程合理、简化,不同患者具有较好的同质性,研究数据具有较好的可比性。因此,本研究中所提出的列线图模型可作为临床实践中一个具有潜在应用价值的工具,为初次 PCI 术后的 STEMI 患者提供长达 2 年的 MACEs 事件发生概率风险咨询,并可给予高风险患者提供早期的、预防性的治疗指导措施。

本研究模型中包含的大多数变量与以前的 STEMI 患者相关 MACEs 风险预测模型中的变量相似。既往的大量研究证实年龄、男性、Killip 分级、糖尿病病史和吸烟史均为 STEMI 患者发生 MACEs 风险的独立危险因素^[15-16]。在我们的列线图中,吸烟的 STEMI 患者发生 MACEs 的风险比从不吸烟者高。大量流行病学研究证实,吸烟不仅与 STEMI 的发生密切相关,而且还与 STEMI 所导致的 MACEs 风险增加有关,并且这种风险随着每日吸烟量的增加而呈剂量依赖性的增加^[17-18]。在本研究中,年龄、性别与 STEMI 所导致的 MACEs 风险密切相关,这一点得到了先前研究的支持。2017 年全球疾病负担研究结果显示,中国 STEMI 发病率、STEMI 相关死亡率与年龄、性别密切相关,男性年龄标准化发病率上升 0.92%,女性上升 0.69%^[19]。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者 STEMI 的发病率高出至少 2 倍以上。同样 STEMI 相关死亡风险也高出 2~4 倍,且梗死面积更大^[20]。

血浆 DPP4 活性被认为是心血管疾病的潜在预后标志物^[21]。在心力衰竭患者中,较高的血浆 DPP4 活性与恶化的心血管结局密切相关^[22]。此外,血浆 DPP4 活性还可以预测健康人群中的动脉粥样硬化事件^[23]。有研究指出,抑制 DPP4 基因产物下调血浆 DPP4 活性,可以显著降低心肌梗死后心脏功能障碍和不良重构事件的发生率,间接的降低心肌梗死后的患者的死亡风险^[24]。DPP4 基因的表达可能以 GLP-

1 依赖的方式影响 STEMI 患者的 MACEs 事件发生概率^[25]。生物活性 GLP-1 在其 N 端被 DPP4 蛋白降解,抑制血浆 DPP4 活性可增加活性 GLP-1 的表达,而 GLP-1 对心肌缺血再灌注损伤具有较强的保护作用^[26]。此外,DPP4 蛋白还有其他参与缺血性心脏病的底物反应,如基质细胞衍生因子-1 α 、神经肽 Y 和 P 物质。这些底物的血浆水平与心肌梗死后的不良事件均密切相关^[27]。

本研究对所提出的列线图预测模型进行了预测性能的比较研究,以评价预防性治疗策略的效果。结果表明,本研究所提出的列线图预测模型具有较好的预测性能,适合于初次 PCI 术后 STEMI 患者。然而,这项研究有几个潜在的局限性。首先,所有参与者都来自中国西北地区的一家三甲医院,其结果可能不适用于其他国家或地区。第二,所包含的变量并没有完全覆盖初次 PCI 术后的 STEMI 患者 MACEs 事件发生的所有相关危险因素,因此模型的预测能力较为有限。第三,本研究以回顾性队列研究为基础,排除了数据不完整的个体,这可能导致选择性偏差。因此,需要进行前瞻性研究来进一步验证我们的结果。第四,本研究是在现有数据库的基础上进行的分析,虽然调整了许多混杂因素,但数据库中尚未包括一些重要变量,如体力活动、饮食因素和治疗情况。因此,这些残余混杂因素对结果的潜在影响不容忽视。第五,本研究所包含的指标没有进行动态监测,这可能会在一定程度上影响本预测模型的准确性。

4 结论

本研究结合年龄、男性、Killip 分级、血浆 DPP4 活性、糖尿病病史和吸烟史等因素,构建了一个全新的列线图,具有较好的准确性,有助于临床医生对初次 PCI 术后 STEMI 患者的 2 年 MACEs 风险进行评估,也有助于临床医生及时采取更有针对性的医疗干预措施。

【参考文献】

- [1] 李晓燕,郑明霞,段淋佳,等. 目标达到理论对急性心肌梗死患者心血管风险和健康行为及生活质量的价值[J]. 西部医学, 2021, 33(3): 454-458,464.
- [2] 马震,刘文光,武东. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗后并发尿潴留的危险因素分析及其风险预测列线图模型研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(9): 37-42.
- [3] 张雪婷,张乾儒,唐慧,等. 新疆地区汉族及维吾尔族 2 型糖尿病个体血清 DPP4 含量及影响因素[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2020, 38(3): 365-369.
- [4] DEACON C F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020,

- 16(11): 642-653.
- [5] 王本孝, 王俊珺, 王鹏, 等. 2 型糖尿病患者血清二肽基肽酶 4 水平与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(4): 309-311, 325.
- [6] ZANNAD F, ROSSIGNOL P. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Risk of Heart Failure[J]. *Circulation*, 2019, 139(3): 362-365.
- [7] 张迪, 石菲菲, 辛雨, 等. 二肽基肽酶 4 抑制剂抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路改善慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化[J]. 解剖科学进展, 2019, 25(4): 390-394.
- [8] 阿不来克木·马合木提, 买买提·依斯热依力, 艾克拜尔·艾力, 等. 慢性应激诱导 DPP-4 表达及对脂肪炎症和代谢的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2020, 38(4): 438-443.
- [9] PATORNO E, PAWAR A, FRANKLIN J M, *et al.* Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): 2822-2830.
- [10] ZHENG S L, RODDICK A J, AGHAR-JAFFAR R, *et al.* Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2018, 319(15): 1580-1591.
- [11] 贾晓刚, 郑柳颖, 王宽, 等. 血清 DPP4、PCT 与急性冠脉综合征患者冠状动脉病变程度及新发心血管事件关系探讨[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(5): 781-784.
- [12] 傅伯论, 钱航, 李东锋, 等. 2 型糖尿病合并冠心病患者 DPP4 基因多态性与血脂水平相关性研究[J]. 湖北医药学院学报, 2021, 40(3): 222-229.
- [13] YIANNIOULLOU P, SUMMERS A, GOH S C, *et al.* Major Adverse Cardiovascular Events Following Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation in the United Kingdom[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(4): 665-673.
- [14] 蔡昕添, 张德莲, 洪静, 等. 中国人群 2 型糖尿病 5 年发病风险的列线图[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(15): 1179-1184, 1190.
- [15] 兰谋, 彭源源, 尹娟. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者再灌注治疗预后的影响因素[J]. 西部医学, 2019, 31(3): 383-387.
- [16] GLEERUP H B, DAHM C C, THIM T, *et al.* Smoking is the dominating modifiable risk factor in younger patients with STEMI[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2020, 9(1): 70-75.
- [17] SOMASCHINI A, DEMARCHI A, CORNARA S, *et al.* Smoker's paradox in ST-elevation myocardial infarction: Role of inflammation and platelets[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2019, 60(6): 397-399.
- [18] MÜLLER A, MAGGIORINI M, RADOVANOVIC D, *et al.* Twenty-year trends in the characteristic, management and outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction and out-of-hospital reanimation. Insight from the national AMIS PLUS registry 1997-2017[J]. *Resuscitation*, 2019, 134: 55-61.
- [19] XIANG D, XIANG X, ZHANG W, *et al.* Management and Outcomes of Patients With STEMI During the COVID-19 Pandemic in China[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(11): 1318-1324.
- [20] DEMARCHI A, CORNARA S, SOMASCHINI A, *et al.* Has hyperglycemia a different prognostic role in STEMI patients with or without diabetes? [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(2): 528-531.
- [21] BAGGIO L L, VARIN E M, KOEHLER J A, *et al.* Plasma levels of DPP4 activity and sDPP4 are dissociated from inflammation in mice and humans[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3766.
- [22] SEFEROVIĆ P M, PETRIE M C, FILIPPATOS G S, *et al.* Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(5): 853-872.
- [23] LIU H, GUO L, XING J, *et al.* The protective role of DPP4 inhibitors in atherosclerosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 875: 173037.
- [24] DINGENOUTS C K E, BAKKER W, LODDER K, *et al.* Inhibiting DPP4 in a mouse model of HHT1 results in a shift towards regenerative macrophages and reduces fibrosis after myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189805.
- [25] SARKER M K, LEE J H, LEE D H, *et al.* Attenuation of diabetic kidney injury in DPP4-deficient rats; role of GLP-1 on the suppression of AGE formation by inducing glyoxalase 1[J]. *Ageing (Albany NY)*, 2020, 12(1): 593-610.
- [26] PÉREZ-DURILLO F T, SEGARRA A B, VILLAREJO A B, *et al.* Influence of Diet and Gender on Plasma DPP4 Activity and GLP-1 in Patients with Metabolic Syndrome: An Experimental Pilot Study[J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1564.
- [27] HOME P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(3): 357-369.

(收稿日期: 2021-03-24; 修回日期: 2021-11-10; 编辑: 刘灵敏)