

• 论 著 •

血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平 与冠心病严重程度的关系研究

石秀彩, 马妹花, 张海娟, 吴海涛, 邵丽莉[△]

邯郸市第一医院心血管内科, 河北邯郸 056001

摘要: **目的** 探讨血清肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (CTRP9)、可溶性核因子- κ B 受体活化因子配体 (sRANKL)、组织蛋白酶 S (cathepsin S) 水平与冠心病严重程度的关系。 **方法** 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月该院收治的冠心病患者 180 例作为观察组, 无冠心病家族史的体检健康者 100 例作为对照组。检测并比较两组血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析各指标对冠心病的诊断价值, 采用 Logistic 回归模型分析各指标与疾病严重程度的关系。 **结果** 观察组血清 CTRP9 及 sRANKL 水平明显低于对照组, cathepsin S 水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 单支病变组、双支病变组及三支病变组患者血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); Logistic 回归模型分析显示, CTRP9、sRANKL 及 cathepsin S 水平是患者病变严重程度的独立影响因素 ($P < 0.05$); CTRP9、sRANKL、cathepsin S 单独及联合检测诊断冠心病的敏感度及特异度均较高。 **结论** 血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平是影响冠心病患者病情严重程度的独立性影响因素, 且可作为诊断冠心病的重要指标。

关键词: 肿瘤坏死因子相关蛋白 9; 可溶性核因子- κ B 受体活化因子配体; 组织蛋白酶 S; 冠心病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.13.024

中图法分类号: R541.4

文章编号: 1673-4130(2021)13-1635-04

文献标志码: A

Study on the relationship between the levels of serum CTRP9, sRANKL and cathepsin S and the occurrence, development and and severity of coronary heart disease

SHI Xiucui, MA Meihua, ZHANG Haijuan, WU Haitao, SHAO Lili[△]

Department of Cardiology, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression levels of serum CTRP9, sRANKL and cathepsin S and the occurrence, development and severity of coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 180 patients with CHD admitted to our hospital from January 2018 to December 2019 were selected as the observation group, and 100 healthy subjects with no family history of CHD were selected as the control group. Serum levels of CTRP9, SRANKL and cathepsin S were measured and compared between the two groups. Receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the diagnostic value of each indicator for CHD. Logistic regression model was used to analyze the relationship between each indicator and disease severity. **Results** Serum levels of CTRP9 and sRANKL were significantly lower in the observation group than those in the control group, while levels of cathepsin S were significantly higher in the observation group than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in serum levels of CTRP9, sRANKL and cathepsin S in the single-vessel group, double-vessel group and triple-vessel group ($P < 0.05$). Logistic regression model showed that levels of CTRP9, sRANKL and cathepsin S were independent influencing factors of lesion severity ($P < 0.05$). CTRP9, sRANKL, cathepsin S and their combination were highly sensitive and specific in the diagnosis of CHD. **Conclusion** Serum levels of CTRP9, sRANKL and cathepsin S were independent factors affecting the severity of CHD and could be used as important indicators for diagnosis of CHD.

Key words: CTRP9; sRANKL; cathepsin S; coronary heart disease

作者简介: 石秀彩, 女, 主治医师, 主要从事心脏康复方向研究。 [△] **通信作者,** E-mail: 13731002516@163.com。

本文引用格式: 石秀彩, 马妹花, 张海娟, 等. 血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平与冠心病严重程度的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(13): 1635-1638.

冠心病是临床常见的严重心血管疾病,多发于中老年人,发病率呈逐年增长的趋势,严重危害人们的生命健康^[1]。冠心病的病理特征为冠状动脉粥样硬化形成的斑块破裂/游离,形成动脉血栓造成动脉腔堵塞,进而发展为心肌缺血^[2]。临床研究表明,脂肪细胞因子在机体血压、胰岛素敏感程度、纤溶活性的调节中起着重要作用,且与冠心病的发生、发展密切相关^[3]。也有研究表明,在冠心病的发生、发展过程中,炎性反应与粥样硬化斑块的产生、恶化、碎裂密切相关^[4]。因此,研究炎性因子、脂肪细胞因子的表达水平与冠心病发生、发展及严重程度之间的关系对疾病的防治具有重要意义^[5]。组织蛋白酶 S (cathepsin S) 作为一种半胱氨酸蛋白,在人体内可以通过降解胶原蛋白和弹力蛋白来加速血管壁重构。相关研究发现,cathepsin S 能够调节血管炎性反应,与动脉粥样硬化、冠心病、心力衰竭等心血管疾病的发生密切相关^[6]。肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (CTRP9) 作为一种和脂联素高度同源的新型脂肪细胞因子,主要由心血管组织和脂肪组织分泌,其在保护心肌、改善内皮功能、舒张血管等方面发挥作用,CTRP9 可以通过激活 AMPK 通路来减少心肌细胞凋亡,缩小心肌缺血再灌注后心肌梗死范围;亦能通过 AdipoR1/AMPK/eNOS/NO 信号通路促进血管舒张,抑制冠心病的发生、发展^[7]。可溶性核因子-κB 受体活化因子配体 (sRANKL) 是肿瘤坏死因子 (TNF) 受体配体家族成员,主要由 T 淋巴细胞和成骨细胞分泌,可通过诱导单核、巨噬细胞聚集、浸润的途径来损伤血管,促进粥样斑块生长,诱导血管细胞凋亡并促进血管钙化,引起冠心病的发生、发展^[8]。本研究对本院收治的冠心病患者进行研究,探讨血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平与冠心病发生、发展及疾病严重程度之间关系,以期对冠心病的临床治疗提供研究基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2018 年 1 月至 2019 年 12 月收治的冠心病患者 180 例作为观察组。纳入标准: (1)符合美国心脏病学会 2007 年冠心病诊断标准^[9]; (2)肝、肾功能正常; (3)无严重恶性肿瘤。排除标准: (1)既往接受冠状动脉介入治疗; (2)入组前 3 个月内接受过抗炎或抗凝治疗; (3)甲状腺功能异常; (4)合并严重恶性肿瘤或全身感染; (5)主动申请退出本研究。另选取同期无冠心病家族史的体检健康者 100 例作为对照组。观察组男 79 例,女 101 例,年龄 (56.38±7.23) 岁,体质指数 (24.08±1.13) kg/m², 吸烟史 71 例,饮酒史 32 例。对照组男 41 例,女 59 例,年龄 (57.11±6.94) 岁,体质指数 (23.99±

1.09) kg/m²,吸烟史 38 例,饮酒史 21 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法 在受试者入组后采集空腹静脉血,离心后收集血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平。所用试剂盒均购买自杭州联科生物科技有限公司并严格遵照试剂盒说明书进行操作。通过彩超检查评估冠心病患者血管病变支数,并分为单支病变组、双支病变组及三支病变组。分析 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 鉴别诊断冠心病的价值,并采用 Logistic 回归模型分析 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 与疾病严重程度的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归模型分析各指标与疾病严重程度的关系;绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析各指标对冠心病的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平比较 观察组血清 CTRP9 及 sRANKL 水平明显低于对照组,cathepsin S 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)				
组别	<i>n</i>	CTRP9	sRANKL	cathepsin S
观察组	180	32.83±1.93	341.82±32.83	8.43±0.81
对照组	100	39.74±2.45	382.31±35.01	4.98±0.73
<i>t</i>		18.377	12.705	21.621
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同血管病变支数患者血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平比较 单支病变组、双支病变组及三支病变组患者血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),其中单支病变组血清 CTRP9 及 sRANKL 水平最高,cathepsin S 水平最低。见表 2。

2.3 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 与患者血管病变严重程度的关系 Logistic 回归分析结果显示,CTRP9、sRANKL 及 cathepsin S 是患者病变严重程度的独立影响因素 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 各指标对冠心病的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示,CTRP9、sRANKL、cathepsin S 及三者联

合应用诊断冠心病的敏感度、特异度均较高,ROC 曲线下面积(AUC)均大于 0.85。见表 4 及图 1。

表 2 不同血管病变支数患者血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平比较($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)				
病变支数	<i>n</i>	CTRP9	sRANKL	cathepsin S
单支病变组	84	34.12 $\pm$ 2.38	349.12 $\pm$ 10.38	7.02 $\pm$ 0.74
双支病变组	61	32.94 $\pm$ 1.92	340.93 $\pm$ 13.22	8.29 $\pm$ 0.81
三支病变组	35	29.54 $\pm$ 2.27	325.85 $\pm$ 14.19	12.06 $\pm$ 0.83
<i>F</i>		4.859	5.013	4.657
<i>P</i>		0.009	0.008	0.011

表 3 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 与患者血管病变严重程度的关系						
指标	β	<i>SE</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
CTRP9	-0.742	0.231	10.318	0.001	0.476	0.303~0.749
sRANKL	-0.639	0.203	9.909	0.002	0.528	0.355~0.786
cathepsin S	0.658	0.217	9.195	0.002	1.931	1.262~2.954

表 4 各指标对冠心病的鉴别诊断价值				
指标	cut-off 值($\mu\text{g/L}$)	敏感度(%)	特异度(%)	AUC
CTRP9	36.65	91.11	82.00	0.933
sRANKL	359.31	87.78	83.00	0.918
cathepsin S	7.27	83.89	81.00	0.896
联合应用	—	95.00	94.00	0.989

注:—表示此项无数据。

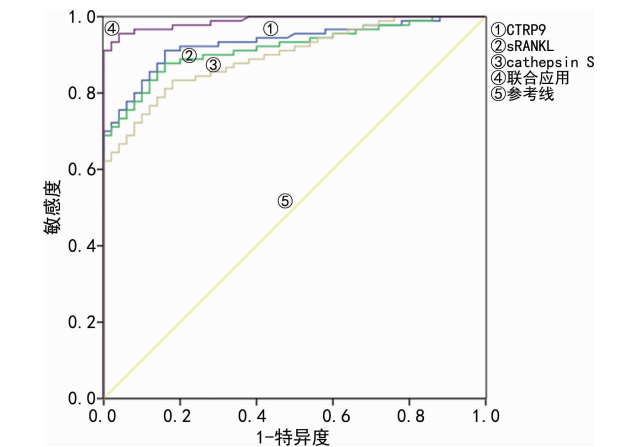


图 1 各指标诊断冠心病的 ROC 曲线

3 讨 论

冠心病是临床常见的疾病,多为冠状动脉粥样硬化斑块破溃后产生的急症,而斑块破裂则是在不稳定斑块的基础上发生的,斑块的分布形态及组成成分较为复杂,且在斑块稳定性中起着决定性作用,因而对冠心病患者疾病严重程度进行及时有效的评估具有十分重要的意义^[10]。有学者指出,动脉粥样硬化斑块由覆盖的纤维帽及脂质粥样物质组成,其中富含脂质

的泡沫细胞、胆固醇结晶、细胞碎片是组成脂质粥样物质的核心,斑块核心成分、大小、纤维帽厚度决定斑块稳定性,不稳定斑块多数为偏心性,其中偏心性纤维帽边缘较薄,可观察到伴随出现浸润性大量炎性细胞,如泡沫细胞、巨噬细胞。临床上,及早对冠心病患者的发生、发展及疾病严重程度进行评估,有助于及时采取手段进行干预,具有重要的临床指导意义^[11-12]。传统评估冠心病患者病情的方法主要为有创性检查,包括选择性冠脉造影术、血管内超声术、光学相干断层成像技术等,但其临床接受程度较低,临床应用受限,因而选择无创检测手段对冠心病患者病情进行评估具有重要意义^[13]。

CTRP9 是体内重要的同脂联素(APN)结构接近的旁系同源蛋白,在脂肪细胞中 CTRP9 表达水平较低,但在心脏细胞中其表达水平相对较高^[14]。动物实验研究结果显示,CTRP9 可有效调节糖代谢并发挥抗动脉粥样硬化作用,降低肝细胞中的脂质堆积,调节胰岛素介导的葡萄糖摄取,改善新陈代谢^[15]。有研究发现,RANK 可与 RANKL 竞争性结合,二者具有较高的亲和力,RANK 与 RANKL 相互作用可有效诱导核转录因子- κ B 向细胞核内转移,诱发细胞内级联反应信号^[16]。RANKL 存在跨膜结合蛋白和游离型多肽两种形式,有研究显示,随着心脏病患者病情加重,其功能型 RANKL 结合能力增强,sRANKL 水平降低,急性心血管事件发生与血清 RANKL 水平密切相关^[17]。cathepsin S 蛋白可有效诱导粥样斑块内血管新生、降解细胞外基质、增加斑块不稳定性、促进泡沫细胞形成^[18]。cathepsin S 可有效抑制内皮细胞蛋白酶激活受体,后者可以诱发内皮功能不全并导致动脉粥样硬化,减少巨噬细胞内脂质外流,并可能加速泡沫细胞形成。

本研究结果显示,观察组血清 CTRP9 及 sRANKL 水平明显低于对照组,cathepsin S 水平明显高于对照组;进一步分析发现,血管单支病变、双支病变及三支病变组患者血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平差异有统计学意义($P<0.05$),其中单支病变组 CTRP9 及 sRANKL 水平最高,cathepsin S 水平最低。Logistic 回归模型分析结果显示,CTRP9、sRANKL 及 cathepsin S 是冠心病患者疾病严重程度的独立影响因素。此外,各指标诊断冠心病的 ROC 曲线分析结果显示,CTRP9、sRANKL、cathepsin S 鉴别诊断冠心病的敏感度及特异度较高,且 $AUC>0.85$,提示 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 及三者联合检测对冠心病有较好的鉴别诊断价值。此外,sRANKL 及 cathepsin S 水平异常可能加重患者体内炎症反应及增加动脉粥样硬化纤维帽不稳

定性。

综上所述,血清 CTRP9、sRANKL、cathepsin S 水平是影响冠心病患者病情严重程度的独立影响因素,可作为诊断冠心病的重要指标。但本研究并未对患者进行长期随访,有待后续深入研究分析。

参考文献

- [1] DECKERS K, SCHIEVINK S, RODRIQUEZ M, et al. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184244.
- [2] TIAN G X, LI S, LIU T Z, et al. Association between coronary heart disease and erectile dysfunction in Chinese Han population [J]. Oncotarget, 2017, 8 (33): 55562-55566.
- [3] 徐慧丽, 齐宏伟. 丹参酮 II A 磺酸钠联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛疗效及对心功能、血管内皮功能的影响[J]. 现代临床医学, 2018, 44(6): 447-448.
- [4] BECHTHOLD A, BOEING H, SCHWEDHELM C, et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(7): 1071-1090.
- [5] BAI L, LI Q, WANG J, LAVIGNE E, et al. Increased coronary heart disease and stroke hospitalisations from ambient temperatures in Ontario [J]. Heart, 2018, 104(8): 673-679.
- [6] 吴森, 钟江华, 林德洪, 等. 血清 cathepsin S 与老年人冠心病严重程度的相关性[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(6): 605-608.
- [7] 钟节雄, 杨宏华. 循环 C1q/TNF 相关蛋白 1 的水平与男性冠心病的关系[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(1): 36-39.
- [8] 赵福梅, 张蕊, 赵辉, 等. 骨保护素和相关炎症因子的血清含量与冠心病及其病变程度的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(5): 588-593.
- [9] SATIJA A, BHUPATHIRAJU S N, SPIEGELMAN D, et al. Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in U. S. adults [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(4): 411-422.
- [10] 谭德胜, 刘杨基, 曹刚, 等. 心达康滴丸联合辛伐他汀治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1303-1308.
- [11] LAM D H, BELL S M, HIRA R S, et al. Concomitant use of antiplatelets and anticoagulants in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation: what do recent clinical trials teach us [J]. Curr Atheroscler Rep, 2018, 20(1): 4.
- [12] WU X, GENG Y J, CHEN Z, et al. Pulse pressure correlates with coronary artery calcification and risk for coronary heart disease: a study of elderly individuals in the rural region of Southwest China [J]. Coron Artery Dis, 2019, 30(4): 297-302.
- [13] 李耀征. 术前应用替罗非班对冠心病 PCI 患者的影响 [J]. 现代临床医学, 2018, 44(4): 277-278.
- [14] STRAUSS S, HAVULINNA A S, TUOMI T, et al. Obstructive sleep apnoea and the risk for coronary heart disease and type 2 diabetes: a longitudinal population-based study in Finland [J]. BMJ Open, 2018, 8(10): e022752.
- [15] CAVALLARI LH, FRANCHI F, ROLLINI F, et al. Clinical implementation of rapid CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention [J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 92.
- [16] SAMMAN TAHHAN A, SANDESARA P, HAYEK S S, et al. High-sensitivity troponin I levels and coronary artery disease severity, progression, and long-term outcomes [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(5): e007914.
- [17] 逯燕, 高利兴, 王芹. 益心酮软胶囊联合硝苯地平控释片治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 75-78.
- [18] BONACCIO M, DI CASTELNUOVO A, COSTANZO S, et al. Health-related quality of life and risk of composite coronary heart disease and cerebrovascular events in the Moli-sani study cohort [J]. Eur J Prev Cardiol, 2018, 25(3): 287-297.

(收稿日期: 2020-09-09 修回日期: 2021-05-10)