

• 短篇论著 •

老年高血压伴慢性心力衰竭患者血清 CXCL12、CCCK-18 水平与近期转归的关系*

辛 浩, 马艺语, 杨 星[△]

延安大学咸阳医院心血管内科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨老年高血压伴慢性心力衰竭(CHF)患者血清 CXC 趋化因子配体 12(CXCL12)、细胞角蛋白 18 裂解片段(CCCK-18)水平与近期转归的关系。方法 选取该院收治的 92 例高血压伴慢性心衰老年患者作为研究对象。采用酶联免疫吸附试验检测血清 CXCL12、CCCK-18 水平。根据患者 28 d 是否出现主要不良心血管事件(MACE)将其分入预后不良组($n=17$)和预后良好组($n=75$)。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCL12、CCCK-18 水平对高血压伴 CHF 患者近期转归的评估价值。采用多因素 Logistic 回归分析高血压伴 CHF 老年患者的疾病转归的影响因素。结果 预后良好组血清 CXCL12、CCCK-18 水平低于预后不良组($P<0.05$);血清 CXCL12、CCCK-18 水平评估老年高血压伴 CHF 患者近期转归的曲线下面积分别为 0.763、0.854, 低于二者联合预测(0.909)。预后不良组左心室射血分数(LVEF)、美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 I~II 级比例低于预后良好组($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示, LVEF 低、NYHA 分级 III~IV 级、CXCL12 $\geq 19.65 \mu\text{g/L}$ 、CCCK-18 $\geq 257.43 \text{ U/L}$ 均是影响老年高血压伴 CHF 患者近期转归的危险因素($P<0.05$)。结论 血清 CXCL12、CCCK-18 水平升高与老年高血压伴 CHF 患者不良疾病转归相关,有望成为评估老年高血压伴 CHF 患者预后的指标。

关键词: CXC 趋化因子配体 12; 细胞角蛋白 18 裂解片段; 老年; 高血压; 慢性心力衰竭; 近期转归

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.024

文章编号:1673-4130(2025)11-1405-04

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

近年来,随着人口老龄化发展,高血压伴慢性心力衰竭的老年患者有逐步上升的趋势,高血压作为临床容易出现的一类疾病,也是慢性心力衰竭(CHF)的主要危险因素^[1]。高血压伴 CHF 具有发病率高、患者预后差等特点,严重威胁患者生命安全。有研究显示,即使患者接受了标准化的心力衰竭和降压治疗,因不良心血管事件而再次入院的比例仍高达 24%^[2]。因此,早期评价这类患者的预后仍是临床的重点关注项目。老年高血压伴 CHF 有着较为复杂的发病机制,与内皮损伤和过度炎症反应密切相关,作为一类血小板源性趋化因子, CXC 趋化因子配体 12(CXCL12)广泛表达于肝脏等人体多种组织中,可与其细胞表面的受体结合,诱导炎症细胞定向迁移,在炎症因子的调节和迁移中发挥作用^[3]。相关研究表明, CXCL12 与动脉粥样硬化的形成有关,并在冠心病患者血清中升高,对冠心病的评估和诊断有重要价值^[4]。作为一类骨架蛋白,细胞角蛋白在细胞凋亡过程中可裂解成为细胞角蛋白 18 裂解片段(CCCK-18)并释放入血液, CCCK-18 被认为是细胞凋亡的生物学标志物,在调节炎症反应中发挥重要作用,可抑制由低营养状态引起的细胞炎症反应,具有组织特异性^[5]。上述研究结果提示 CXCL12、CCCK-18 可能通

过机体炎症通路诱发或加重高血压伴 CHF 病情,显示其在预测老年高血压伴 CHF 的疾病发生发展及预后的潜在提示作用,但目前关于两者在高血压伴 CHF 患者中血清水平及其与疾病转归间关联的研究仍显匮乏。因此,本研究初步探索二者在老年高血压伴 CHF 患者血清水平,及其与疾病预后转归的潜在联系,为其作为临床预后预测指标的提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 7 月本院收治的高血压伴慢性心衰老年患者共 92 例为研究对象,其中男 53 例,女 39 例,年龄 65~79 岁,平均(68.73 \pm 3.26)岁;体重指数 19~27 kg/m²,平均(22.73 \pm 3.84)kg/m²。纳入标准:(1)符合中国 2022《高血压临床实践指南》^[6]和原发性高血压相关的诊断标准,收缩压 ≥ 130 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 80 mmHg;(2)符合《CHF 基层诊疗指南》^[7]中关于 CHF 的相关诊断标准;(3)临床数据完整,配合度高。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、传染性疾病者;(2)既往行器官移植手术者;(2)严重器官功能障碍者或既往精神疾病患者。本研究经本院伦理委员会审核通过。所有患者及其家属知情并签署同意书。

1.2 方法

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(S2022-YF-YBSF-1053)。

[△] 通信作者, E-mail:493208325@qq.com。

1.2.1 资料收集 收集所有研究对象临床方面的资料,包括性别、年龄、酗酒史、吸烟史、高血压史、左心室射血分数(LVEF)等基线资料。

1.2.2 血清 CXCL12、CCCK-18 的检测 入院 24 h 内和治疗 4 周后采集所有患者空腹状态下静脉血 5 mL,经离心处理后,保留上层清液,置于-80 °C 冰箱待检。采用酶联免疫吸附试验检测血清 CXCL12、CCCK-18 水平,试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

1.2.3 近期转归分组 92 例老年高血压伴 CHF 患者入院治疗后,根据患者 4 周里面是否出现了主要不良心血管事件(MACE)将患者分成预后不良组($n=17$)和预后良好组($n=75$)。MACE 包括非致死性心肌梗死、再发心绞痛、支架内再狭窄、心力衰竭加重再入院等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料以例数或百分率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析血清 CXCL12、CCCK-18 水平对老年高血压伴 CHF 患者近期转归的评估价

值,采用 DeLong 检验比较 AUC;采用多因素 Logistic 回归分析($\alpha_{\text{入}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$)探讨患者近期转归的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 CXCL12、CCCK-18 水平对比 治疗前,两组血清 CXCL12、CCCK-18 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 4 周,预后不良组血清 CXCL12、CCCK-18 水平高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 1。

2.2 血清 CXCL12、CCCK-18 对老年高血压伴 CHF 患者近期转归的预测价值 血清 CXCL12、CCCK-18 水平评估老年高血压伴 CHF 患者近期转归的 AUC 分别为 0.763、0.854,二者联合的 AUC 为 0.909,二者联合的评估价值优于单一指标($Z=10.391, 8.303$, 均 $P<0.001$)。见表 2。

2.4 影响老年高血压伴 CHF 患者近期转归的单因素分析 预后不良组 LVEF、美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 I~II 级占比低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组其他指标之间的比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 两组血清 CXCL12、CCCK-18 水平对比($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | CXCL12($\mu\text{g/L}$) | | CCCK-18(U/L) | |
|-------|----|---------------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| | | 治疗前 | 治疗 4 周 | 治疗前 | 治疗 4 周 |
| 预后良好组 | 75 | 17.68 \pm 2.09 | 15.72 \pm 2.16 | 201.28 \pm 20.21 | 195.23 \pm 24.27 |
| 预后不良组 | 17 | 18.58 \pm 2.13 | 24.93 \pm 3.81 | 203.44 \pm 20.53 | 306.69 \pm 32.05 |
| t | | 1.598 | 13.535 | 0.397 | 16.067 |
| P | | 0.114 | <0.001 | 0.692 | <0.001 |

表 2 血清 CXCL12、CCCK-18 对老年高血压伴 CHF 患者疾病转归的预测价值

| 项目 | AUC | 95%CI | 截断值 | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数 |
|----------------|-------|-------------|-----------------------|--------|--------|-------|
| CXCL12 | 0.763 | 0.716~0.829 | 19.65 $\mu\text{g/L}$ | 92.52 | 55.51 | 0.480 |
| CCCK-18 | 0.854 | 0.811~0.892 | 257.43 U/L | 92.52 | 65.48 | 0.580 |
| CXCL12+CCCK-18 | 0.909 | 0.859~0.956 | — | 88.79 | 86.72 | 0.755 |

注:—表示无数据。

2.5 高血压伴 CHF 老年患者疾病转归的多因素 Logistic 回归分析 将高血压伴 CHF 老年患者的近期转归作为因变量(赋值:预后良好=0;预后不良=1),单因素分析 $P<0.05$ 的指标(赋值:LVEF 原值录入;NYHA 分级 I~II 级=0, III~IV 级=1;CXCL12<19.65 $\mu\text{g/L}$ =0, $\geq 19.65 \mu\text{g/L}$ =1;CCCK-18<257.43 U/L=0, $\geq 257.43 \text{ U/L}$ =1)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:LVEF、NYHA 分级 III~IV 级、CXCL12、CCCK-18 均是影响高血压伴 CHF 老年患者近期转归的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 3 影响老年高血压伴 CHF 患者近期转归的单因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 n (%)]

| 项目 | 预后不良组 ($n=17$) | 预后良好组 ($n=75$) | t/ χ^2 | P |
|--------------------------|---------------------|---------------------|-------------|-------|
| 年龄(岁) | 68.34 \pm 5.05 | 69.29 \pm 4.36 | 0.373 | 0.710 |
| 性别 | | | 0.430 | 0.512 |
| 男 | 10(58.82) | 43(57.33) | | |
| 女 | 7(41.18) | 32(42.67) | | |
| BMI(kg/m^2) | 22.67 \pm 5.32 | 23.52 \pm 5.49 | 0.580 | 0.564 |
| 体温($^{\circ}\text{C}$) | 36.78 \pm 0.83 | 37.02 \pm 0.78 | 1.132 | 0.261 |
| 舒张压(mmHg) | 72.69 \pm 7.95 | 73.11 \pm 8.06 | 0.194 | 0.846 |

续表 3 影响老年高血压伴 CHF 患者近期转归的单因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

| 项目 | 预后不良组 ($n=17$) | 预后良好组 ($n=75$) | t/χ^2 | P |
|-----------|---------------------|---------------------|------------|-------|
| 收缩压(mmHg) | 146.85±13.87 | 147.14±14.29 | 0.076 | 0.940 |
| LVEF(%) | 37.95±5.86 | 42.61±6.06 | 2.879 | 0.005 |
| 吸烟史 | 7(41.18) | 34(45.33) | 0.097 | 0.756 |
| 酗酒史 | 4(23.53) | 13(17.33) | 0.353 | 0.552 |
| 高血压史 | 8(47.06) | 31(41.33) | 0.186 | 0.666 |
| 糖尿病史 | 6(35.29) | 19(25.33) | 0.695 | 0.405 |
| 高脂血症史 | 5(29.41) | 20(26.67) | 0.053 | 0.818 |
| NYHA 分级 | | | 7.538 | 0.006 |
| I~II 级 | 6(35.29) | 53(70.67) | | |
| III~IV 级 | 11(64.71) | 22(29.33) | | |

表 4 老年高血压伴 CHF 患者疾病转归的多因素 Logistic 回归分析

| 项目 | β | SE | Wald χ^2 | P | OR(95%CI) |
|---------|---------|-------|---------------|--------|---------------------|
| LVEF | 1.252 | 0.426 | 8.638 | 0.003 | 3.497(1.517~8.060) |
| NYHA 分级 | 0.867 | 0.285 | 9.254 | 0.002 | 2.380(1.361~4.160) |
| CXCL12 | 1.545 | 0.442 | 12.218 | <0.001 | 4.688(1.971~11.149) |
| CCCK-18 | 1.663 | 0.459 | 13.127 | <0.001 | 5.275(2.145~12.970) |

3 讨论

CHF 属于心脏病发展的终末阶段,常表现为呼吸障碍、下肢水肿和乏力、心脏功能异常及体内各种激素水平的变化,严重时可导致全心衰竭甚至死亡^[8-9]。作为 CHF 的常见重要危险因素之一,长期控制不佳的高血压会诱发 CHF 或导致 CHF 病情的持续性加重,严重影响患者的预后情况,增加 MACE 这些不良事件发生的风险^[10]。因此,深入研究其高血压伴发 CHF 的潜在分子学发病机制,探寻能够早期精准预测老年高血压冠心病患者近期病情恶化的有效生物标志物,已成为临床研究的热点话题之一。

作为在人体内一种广泛分布的细胞因子,趋化因子能够诱导人体汇总各种靶细胞向高水平趋化因子定向趋化,其在肿瘤侵袭及血管生成等人体病理生理过程中发挥着重要作用^[11]。CXCL12 又称基质细胞衍生因子 1,作为一类能激活白细胞的趋化因子蛋白,通常由抗炎刺激诱导后大量合成并释放入血^[12]。炎症情况下,血小板活化会将白细胞招募到血管损伤或功能障碍部位,分泌趋化因子,导致血管受损部位内膜出现病理性增生,并逐渐发展为动脉粥样硬化性改变。既往研究已证实,CXCL12 通过各种炎性途径直接参与动脉粥样硬化的发生与发展之中^[13]。本研究结果显示,预后良好组血清 CXCL12 水平低于预后不良组,提示血清 CXCL12 水平与老年高血压伴

CHF 患者的疾病转归密切相关,提示其可作为预测老年高血压伴 CHF 患者预后的指标的临床价值。分析其与临床转归密切相关的原因可能如下:机体过度炎症反应在 CHF 的发生发展中发挥着关键作用,如心肌损伤或发生重塑阶段,坏死的心肌细胞可释放出大量坏死物质,通过 Toll 样受体(TLR)介导的途径、补体介导的途径和活性氧介导的途径激活核转录因子 κ B 介导的途径,刺激机体固有免疫系统激活,进一步导致大量炎症诱导细胞因子的释放和激活,机体内过度的炎症还会引起血液血小板计数异常增高,释放出大量 CXCL12, CXCL12 通过与其特异性受体 CXCR4 或 CXCR7 结合,通过激活各种信号级联,将造血干细胞、中性粒细胞招募到血液中、免疫系统的过度激活和持续的炎症反应会促进心室重塑,并进一步增加心房颤动等 MACE 发生的风险,最终导致患者不良预后^[14-16]。本研究结果还发现,血清 CXCL12 评估老年高血压伴 CHF 患者的近期转归的 AUC 为 0.763,血清 CXCL12 $\geq 19.65 \mu\text{g/L}$ 是影响老年高血压伴 CHF 患者的近期转归的危险因素之一,因此,控制血清 CXCL12 水平可能通过抑制炎症反应对患者的预后有益。

CCCK-18 是一种细胞凋亡标志蛋白,通过半胱天冬酰胺酶在不同位点裂解 CK-18 而释放出来,血清中过高的 CCCK-18 亦通过激活机体炎症反应造成不良影响^[17]。相关研究发现,过高的 CCCK-18 与脑出血患者的病情严重程度呈正相关,也预示着患者的不良预后^[18]。此本研究结果显示,预后良好组血清 CCCK-18 水平低于预后不良组,血清 CCCK-18 在预后不良患者中呈高表达,以上结果提示血清 CCCK-18 水平可作为预测老年高血压伴 CHF 患者预后的指标。可能原因如下:老年高血压伴 CHF 患者体内存在氧化与抗氧化功能的失衡,如过氧化氢、超氧阴离子自由基等活性氧的生成增加,活性氧是细胞内、细胞间的第二信使,能促进血管平滑肌细胞增殖和迁移,还能促进炎症介质的释放,进一步激活心肌细胞凋亡途径,当心肌细胞发生凋亡时,CCCK-18 被释放进入血液,随着心肌细胞的不断凋亡,收缩蛋白大量丧失后心肌收缩过程就会减弱,心排出量减少,进而引发 MACE 的发生,对患者的病情及预后造成严重不良影响^[19-20]。本研究还发现,血清 CCCK-18 评估老年高血压伴 CHF 患者近期转归的 AUC 为 0.854, CCCK-18 $\geq 257.43 \text{ U/L}$ 也是老年高血压伴 CHF 患者近期转归的危险因素。此外,血清 CXCL12 和 CCCK-18 联合检测对老年高血压伴 CHF 近期转归的评估价值更高。

本研究结果还显示,LVEF 低、NYHA 分级 III~IV 级也是造成老年高血压伴 CHF 患者出现不良预后的危险因素,因此针对此类患者,临床上可采取重点

监测,以降低患者不良预后发生的风险。

综上所述,血清 CXCL12、CCCK-18 水平与老年高血压伴 CHF 患者近期转归密切相关,可作为老年高血压伴 CHF 患者的预后生物学指标。但本研究尚存在不足,为单中心研究,并且关于 CXCL12、CCCK-18 与老年高血压伴 CHF 的关系尚不完全明确,还有待后续进一步研究证实。

参考文献

- [1] DI PALO K E, BARONE N J. Hypertension and heart failure: prevention, targets, and treatment[J]. *Heart Fail Clin*, 2020, 16(1): 99-106.
- [2] 柴菊爱, 方莉, 杨珊, 等. 血清褪黑素与老年高血压伴慢性心力衰竭患者近期预后的关系[J]. *心电与循环*, 2020, 39(5): 474-478.
- [3] 高娟梅, 柴小磊, 崔茜, 等. 老年 2 型糖尿病周围神经病变与血清趋化因子调节激活正常 T 细胞表达和分泌因子、C-X-C 基序趋化因子配体 12、C-C 基序趋化因子配体 2 水平的相关性[J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(8): 525-528.
- [4] 文倩, 李芝霖, 丁玉兰, 等. CXC 趋化因子配体 12-CXC 趋化因子受体 4/非典型趋化因子受体 3 轴对冠心病影响机制的研究进展[J]. *华西医学*, 2023, 38(8): 1262-1268.
- [5] LORENTE L, MARTÍN M M, GONZÁLEZ-RIVERO A F, et al. High serum caspase-cleaved cytokeratin-18 levels and mortality of traumatic brain injury patients[J]. *Brain Sci*, 2019, 9(10): 269.
- [6] 王小雅, 王朋倩, 熊兴江. 《中国高血压临床实践指南》(2022 版)评价与中药降血压探索[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(17): 4819-4824.
- [7] 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. 慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(10): 936-947.
- [8] BREDY C, MINISTERI M, KEMPNY A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2018, 4(1): 51-58.
- [9] HORODINSCHI R N, BRATU O G, DEDIU G N, et al.

Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a review[J]. *Acta Cardiol*, 2020, 75(2): 97-104.

- [10] FAULKNER J L. Obesity-associated cardiovascular risk in women: hypertension and heart failure[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(12): 1523-1544.
- [11] CAI X, DENG J, MING Q, et al. Chemokine-like factor 1: a promising therapeutic target in human diseases[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(16): 1518-1528.
- [12] MOUSAVI A. CXCL12/CXCR4 signal transduction in diseases and its molecular approaches in targeted-therapy[J]. *Immunol Lett*, 2020, 217: 91-115.
- [13] 陈正涛, 张愿, 李季赢, 等. 中医药调控动脉粥样硬化 CXCL12/CXCR4 生物轴的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(7): 127-135.
- [14] 王丽丽, 刘英华, 谢明, 等. 老年慢性心力衰竭患者血清 miR-370-3p、p-STAT3 水平及其与心功能、心室重构的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(18): 2287-2290.
- [15] 恩歌, 刘阳. 血清 TSG-6、FGF23 水平对慢性心力衰竭患者预后的预测价值[J]. *中国实验诊断学*, 2023, 27(9): 1016-1020.
- [16] 刘静, 孙筱倩. 左西孟旦对射血分数降低心力衰竭患者心肾功能及心室重塑的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(28): 50-53.
- [17] 李霞, 陈艳洁, 刘泽民等. 急性缺血性脑卒中患者血清 CCCK-18、CTRP3 水平变化及临床意义[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(8): 685-688.
- [18] 张培松, 刘怀新, 任松涛等. 高血压脑出血 GSN、CCCK-18、NSE 水平变化对神经功能的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(4): 522-525.
- [19] 刘朝阳, 吴小雷, 鲁大胜, 等. 血清 8-OHdG 联合动态动脉僵硬指数对高血压伴慢性心力衰竭患者主要不良心血管事件的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(8): 785-790.
- [20] WEI F, CUI Y, GUO X, et al. Correlations of inflammatory factors, CCCK-18, MMP-9 and D-dimer with APACHE II score and prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage[J]. *Minerva Med*, 2023, 114(2): 162-168.

(收稿日期: 2024-11-30 修回日期: 2025-03-09)

(上接第 1374 页)

- [43] 张泽惠, 张慧芳, 肖瑶, 等. 幽门螺杆菌形态变化超微结构分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(9): 1034-1038.
- [44] HOU C, YIN F, WANG S, et al. Helicobacter pylori biofilm-related drug resistance and new developments in its anti-biofilm agents[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 1561-1571.
- [45] 翟鑫, 乔冠华, 何玉林. 噬菌体酶类降解细菌生物膜的研究进展[J]. *微生物学免疫学进展*, 2021, 49(3): 76-81.
- [46] KRZYŻEK P. Helicobacter pylori efflux pumps: a double-edged sword in antibiotic resistance and biofilm formation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(22): 12222.
- [47] LIU G, THOMSEN L E, OLSEN J E. Antimicrobial-in-

duced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: a mini-review[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(3): 556-567.

- [48] OKSHEVSKY M, MEYER R L. The role of extracellular DNA in the establishment, maintenance and perpetuation of bacterial biofilms[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2015, 41(3): 341-352.
- [49] HUANG H, YANG H, FENG S, et al. High salt condition alters LPS synthesis and induces the emergence of drug resistance mutations in Helicobacter pylori[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2024, 68(10): e0058724.

(收稿日期: 2024-10-06 修回日期: 2025-02-16)