

- tematic review and meta-analysis[J]. Rev Med Virol, 2019, 29(3):e2034.
- [11] TANG N, LI J W, LIU Y M, et al. Association between high cytomegalovirus antibody titers and blood pressure in the adult Kazakh and Han Chinese populations[J]. Wien Klin Wochenschr, 2017, 129(19/20):709-716.
- [12] FU Y Z, SU S, ZOU H M, et al. Human cytomegalovirus DNA polymerase subunit UL44 antagonizes antiviral immune responses by suppressing IRF3-and NF- κ B-mediated transcription[J]. J Virol, 2019, 93(11):181-199.
- [13] 吴婷娜, 王旻晋, 钟方财, 等. 疑似中枢神经系统感染患者脑脊液病原体多重 PCR 检测结果的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1):8-11.
- [14] COOK C H, TRGOVCICH J, ZIMMERMAN P D, et al. Lipopolysaccharide, tumor necrosis factor alpha, or interleukin-1beta triggers reactivation of latent cytomegalovirus in immunocompetent mice[J]. J Virol, 2006, 80(18):9151-9158.
- [15] POPIK W, CORREA H, KHATUA A, et al. Mesangial cells, specialized renal pericytes and cytomegalovirus infectivity: implications for HCMV pathology in the glomerular vascular unit and post-transplant renal disease [J]. J Transl Sci, 2019, 5(1):10.
- [16] 张志辉, 刘学松, 陈思蓓, 等. 人巨细胞病毒再活化在非免疫抑制机械通气重症肺炎患者中的发生及预后分析[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(3):286-292.
- [17] CHOI Y J, KIM S B, KIM J H, et al. Impaired polyfunctionality of CD8(+) T cells in severe sepsis patients with human cytomegalovirus reactivation[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(9):e382.
- [18] LUMLEY S, GREEN C, RAFFERTY H, et al. Cytomegalovirus viral load parameters associated with earlier initiation of pre-emptive therapy after solid organ transplantation[J]. PLoS One, 2019, 14(1):e0210420.
- [19] 赵梦雅, 段美丽. 血乳酸和乳酸清除率与降钙素原联合检测对脓毒症患者病情严重程度及预后评估的临床意义[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(4):449-453.
- [20] 赵润杨, 孟泳, 王东, 等. 重症肺部感染并发脓毒症预后影响因素及评估方法[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(15):2311-2315.
- [21] LIMAYE A P, STAPLETON R D, PENG L, et al. Effect of ganciclovir on IL-6 levels among cytomegalovirus-seropositive adults with critical illness: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(8):731-740.

(收稿日期:2023-04-25 修回日期:2023-08-29)

• 短篇论著 •

血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平与冠心病的相关性研究

杨宏秀, 袁宝军[△], 张菲菲, 刘 丽, 佟艳艳, 张 倩
开滦总医院检验科, 河北唐山 063000

摘 要:目的 分析冠心病(CAD)患者血清补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白(CTRP)1、CTRP5 和 CTRP7 水平的变化,探讨各指标水平与 CAD 的相关性。方法 选取在开滦总医院行冠状动脉造影的 247 例患者为研究对象,根据冠状动脉造影结果将其分为 CAD 组(200 例)和非 CAD 组(47 例),根据 Gensini 积分(GS 积分)的中位数将 CAD 组分为轻度狭窄组(GS 积分 ≤ 42 , 102 例)和重度狭窄组(GS 积分 > 42 , 98 例)。比较各组临床资料和血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平,运用多因素 Logistic 回归分析确定 CAD 的独立危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 对 CAD 的诊断效能。结果 CAD 组血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平明显高于非 CAD 组($P < 0.05$),重度狭窄组血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平明显高于轻度狭窄组($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,CTRP1 是 CAD 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 预测 CAD 的曲线下面积分别为 0.747、0.640 和 0.599,CTRP1 的特异度较高(76.6%),CTRP5 的灵敏度较高(81.0%)。结论 CAD 患者血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平升高,且其水平与 CAD 严重程度有关,检测三者水平有助于 CAD 的筛查和病情评估。

关键词:冠心病; 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 1; 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5; 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 7

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.01.025

文章编号:1673-4130(2024)01-0125-04

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

冠心病(CAD)已成为我国发病率和病死率最高的心血管疾病,并呈现出年轻化趋势,严重威胁人类的健康。目前临床评估 CAD 冠状动脉病变严重程度

的“金标准”是冠状动脉造影术,但是其对患者机体的伤害较大。寻找能对 CAD 进行早期诊断和病情评估且无创伤的新的血清标志物,并探讨其预测价值,对

指导临床治疗、改善预后等尤为重要。补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白(CTRP)是一组脂肪因子超家族蛋白,目前包括 CTRP1~CTRP15 共 15 个成员。近来有研究发现,CTRP 尤其是 CTRP1、CTRP5、CTRP7 参与了 CAD 的发生和发展过程,且发挥着重要作用。研究证实,CTRP1 通过调节冠状动脉粥样硬化的慢性炎症反应,促进动脉粥样硬化的发生^[1];CTRP5 通过促进血管平滑肌细胞炎症的发生和迁移,促进 CAD 炎症进程^[2];CTRP7 是炎症和细胞应激的分泌调节因子,促进 CAD 脂肪组织炎症的发生和发展^[3]。也有研究认为,CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 在 CAD 中具有血管保护作用^[4-6]。CTRP 所发挥的作用各异,研究结果也不尽相同。本研究旨在通过检测血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平,分析探讨各指标对 CAD 的相关风险预测价值及其对 CAD 的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究以 2021 年 1—12 月在开滦总医院行冠状动脉造影的 247 例患者为研究对象,根据冠状动脉造影结果将所有对象分为 CAD 组(200 例)和非 CAD 组(47 例),根据 Gensini 积分(GS 积分)的中位数将 CAD 组分为轻度狭窄组(GS 积分≤42 分,102 例)和重度狭窄组(GS 积分>42 分,98 例)。CAD 组的筛选符合欧洲心脏病学会(ESC)和美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)CAD 诊断指南^[7],即患者冠状动脉造影结果显示至少 1 条主要冠状动脉如左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉或其主要分支(对角支、钝缘支、左室后支、后降支)狭窄程度≥50%。冠状动脉造影结果显示冠状动脉狭窄程度<50%的患者纳入非 CAD 组。本研究经开滦总医院伦理委员会批准,所有受试者均知情同意,同时排除了器质性心脏病及严重的精神疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病、肝肾功能不全、恶性肿瘤疾病和既往有脑梗死的患者。

1.2 研究方法 清晨抽取所有受检者空腹静脉血 5 mL,静置 30 min 后,3 000 r/min 离心 15 min 分离上层血清。即时检测一般指标,剩余血清置于-80 ℃冰箱保存备用。在日立 008AS 全自动生化仪上采用酶法测定葡萄糖(GLU)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和同型半胱氨酸(Hcy),采用免疫比浊法测 C 反应蛋白(CRP)等一般指标。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平(上海酶联生物科技有限公司)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析确定 CAD 的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各诊断指标对 CAD 的诊断效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CAD 组与非 CAD 组基本临床资料和一般指标比较 与非 CAD 组比较,CAD 组男性患者多,年龄更大,合并高血压比例高,血清 GLU、LDL-C、CRP 和 Hcy 水平明显升高,HDL-C 水平明显降低(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 CAD 组与非 CAD 组血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平比较 CAD 组血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平明显高于非 CAD 组(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 轻度狭窄组与重度狭窄组各指标水平比较 重度狭窄组血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平明显高于轻度狭窄组(*P*<0.05)。见表 3。

表 1 CAD 组与非 CAD 组基本临床资料和一般指标比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	男	年龄(岁)	高血压	GLU(mmol/L)	TG(mmol/L)
非 CAD 组	47	16(34.04)	58.62±6.76	12(25.53)	4.47(4.21,4.79)	1.33(0.81,1.84)
CAD 组	200	140(70.00)	64.28±8.42	113(56.50)	5.40(4.64,6.80)	1.51(1.06,2.13)
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>		21.146	-4.290	14.601	6.335	1.787
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.074

组别	<i>n</i>	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	CRP(mmol/L)	Hcy(μmol/L)
非 CAD 组	47	4.47(3.90,4.95)	1.20(1.03,1.51)	2.55(2.32,3.13)	1.00(0.50,1.90)	12.60(10.80,15.41)
CAD 组	200	4.55(3.98,5.42)	1.09(0.95,1.27)	2.92(2.34,3.59)	2.70(1.30,6.88)	15.72(12.38,20.01)
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>		1.426	-3.145	2.146	5.240	3.607
<i>P</i>		0.154	0.002	0.032	<0.001	<0.001

2.4 CAD 危险因素分析 将发生 CAD 作为因变量(非 CAD 组=0、CAD 组=1),将 CAD 组与非 CAD

组间差异有统计学意义的指标性别(男=1、女=2),年龄,高血压(无=0、有=1),GLU、HDL-C、LDL-C、

CRP、Hcy、CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,CTRP1 水平升高是 CAD 发生的独立危险因素($P<0.05$),性别、

年龄、高血压、GLU、HDL-C 和 LDL-C 也是 CAD 发生的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

表 2 CAD 组与非 CAD 组血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平比较[$M(P_{25},P_{75}),\mu\text{g/L}$]

组别	<i>n</i>	CTRP1	CTRP5	CTRP7
非 CAD 组	47	802.00(708.67,865.33)	42.96(36.38,47.82)	127.88(114.28,138.28)
CAD 组	200	902.00(829.50,977.83)	46.25(43.47,49.35)	133.88(122.08,143.88)
<i>H</i>		5.266	2.977	2.106
<i>P</i>		<0.001	0.003	0.035

表 3 轻度狭窄组与重度狭窄组血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平比较[$M(P_{25},P_{75}),\mu\text{g/L}$]

组别	<i>n</i>	CTRP1	CTRP5	CTRP7
轻度狭窄组	102	887.00(815.33,970.33)	45.63(43.24,48.02)	130.88(117.78,142.08)
重度狭窄组	98	925.33(847.83,991.17)	46.96(43.67,50.02)	136.08(123.88,146.48)
<i>Z</i>		2.173	2.147	2.262
<i>P</i>		0.030	0.032	0.024

表 4 CAD 发生的影响因素分析

变量	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
CTRP1	0.008	0.002	14.614	<0.001	1.008(1.004~1.013)
性别	-2.307	0.556	17.215	<0.001	0.100(0.033~0.296)
年龄	0.141	0.038	13.748	<0.001	1.151(1.069~1.240)
高血压	1.231	0.534	5.303	0.021	3.423(1.201~9.757)
GLU	1.932	0.467	17.09	<0.001	6.904(2.763~17.250)
HDL-C	-2.308	0.928	6.189	0.013	0.099(0.016~0.613)
LDL-C	1.031	0.364	8.041	0.005	2.805(1.375~5.723)
常数项	-20.665	4.345	22.618	<0.001	—

注:—表示无数据。

2.5 ROC 曲线分析 以发生 CAD 为状态变量,以血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平为检验变量进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 诊断 CAD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.747、0.640 和 0.599,CTRP1 诊断 CAD 的特异度较高(76.6%),CTRP5 诊断 CAD 的灵敏度较高(81.0%)。见图 1、表 5。

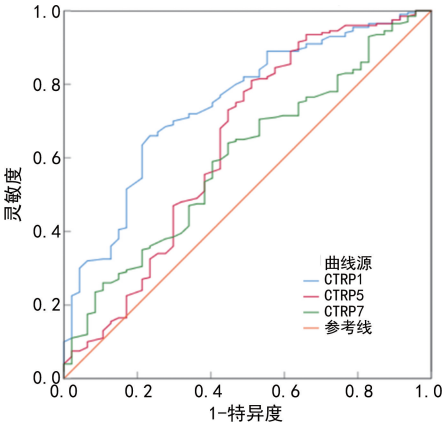


图 1 血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 诊断 CAD 的 ROC 曲线

表 5 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 对 CAD 的诊断效能比较

项目	AUC	<i>P</i>	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
CTRP1	0.747	<0.001	0.671~0.823	66.0	76.6	0.426
CTRP5	0.640	0.003	0.540~0.739	81.0	48.9	0.299
CTRP7	0.599	0.035	0.511~0.686	64.0	55.3	0.193

3 讨 论

CAD 严重危害人类健康,随时可能导致危及生命的恶性病变,对疾病进行早期筛查和病情评估可以帮助临床医生确定治疗策略。以往的研究证实,CAD 的发生与糖尿病、高血压、高血脂、肥胖等多种因素有关^[8]。本研究比较了 CAD 组与非 CAD 组的临床资料,发现 CAD 组男性占比、年龄、高血压比例、GLU、CRP、Hcy 和 LDL-C 水平明显高于非 CAD 组,HDL-C 水平明显低于非 CAD 组,多因素 Logistic 回归分析也提示合并高血压或血脂血糖代谢异常的高龄男性更容易发生 CAD,控制血压、血糖和血脂水平可能有助于预防 CAD 的发生。

CTRP 家族在动脉粥样硬化的炎症过程中发挥着重要作用。CTRP1 是表达于巨噬细胞的炎症因子,它通过与氧化型低密度脂蛋白的相互促进作用,将炎症代谢与巨噬细胞脂质代谢失调联系在一起,促进动脉粥样硬化的发展^[9]。CTRP5 可以促进 LDL-C 的胞吞作用和氧化修饰,加速动脉粥样硬化的发展^[10]。CTRP7 是全身胰岛素和葡萄糖代谢的调节因子,能够调节炎症细胞的分泌,促进脂肪组织炎症的发生和发展^[3]。本研究结果显示,CAD 组血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平明显高于非 CAD 组,重度狭窄组 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平明显高于轻度狭窄组,提示 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 可能

与 CAD 的发生和发展有关,其水平增加可能促进了冠状动脉粥样硬化的炎症反应。以往的临床研究也发现,CAD 患者血清 CTRP1 水平明显升高,且其水平与白细胞介素(IL)-6 等炎症因子水平呈正相关,随冠状动脉病变严重程度的增加而升高^[11]。在对支架内再狭窄的 CAD 患者的研究中发现,CTRP5 可促进发生支架内再狭窄的 CAD 患者的炎症反应进程^[2]。血清 CTRP5 水平在糖尿病合并 CAD 患者体内升高,并与 SYNTAX 评分呈正相关,可反映冠状动脉病变的严重程度^[12]。ZHANG 等^[6]研究发现,老年 CAD 患者血清 CTRP7 水平升高,且其水平随疾病严重程度的增加而升高。同时,本研究采用多因素 Logistic 回归分析了 CAD 发生的独立危险因素,结果显示,CTRP1 水平升高是 CAD 发生的独立危险因素($P<0.05$)。与本研究结果一致,林文婷等^[13]和 SHEN 等^[14]的研究也发现 CTRP1 水平升高是 CAD 发生的危险因素($P<0.05$)。有学者通过 ROC 曲线分析也发现 CTRP1 对 CAD 的诊断价值,提出 CTRP1 可作为诊断 CAD 的一个新指标^[15];ZHANG 等^[6]通过 ROC 曲线分析发现,CTRP7 可能是更适合作为诊断 CAD 的标志物。本研究的 ROC 曲线分析结果显示,血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 预测 CAD 的 AUC 分别为 0.747、0.640 和 0.599,提示血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 对 CAD 有一定诊断价值,可作为辅助诊断 CAD 的实验指标。

值得注意的是,有研究报道 CTRP1 和 CTRP5 在 CAD 中还发挥保护心血管的作用,CTRP1 能减少细胞凋亡和炎症反应,从而保护心肌免受缺血再灌注损伤,CTRP5 可减轻缺血再灌注相关心脏损伤并改善梗死引起的心力衰竭^[4-5]。也有临床研究报道,CTRP1 和 CTRP5 对 CAD 无诊断价值,而 CTRP7 可能是更适合作为诊断 CAD 的标志物^[6]。这与本研究结果存在差异,其原因可能是由于所选研究对象例数较少、年龄范围限定不同、某些药物等影响所致。

综上所述,血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 均参与了 CAD 的发生、发展过程,CTRP1 水平升高是 CAD 发生的独立危险因素。检测血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平,有助于 CAD 的早期筛查和病情评估,从而指导临床对症治疗,减少不良心血管事件的发生。以后还需要加大样本量并对 CAD 进行危险分层去探讨 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 在 CAD 中的应用价值。

参考文献

[1] KIM D,PARK S Y. C1q and TNF related protein 1 regulates expression of inflammatory genes in vascular smooth muscle cells[J]. *Genes Genomics*, 2019, 41(4): 397-406.

[2] SHEN Y, LI C, ZHANG R Y, et al. Association of increased serum CTRP5 levels with in-stent restenosis after coronary drug-eluting stent implantation; CTRP5 promoting inflammation, migration and proliferation in vascular smooth muscle cells[J]. *Cardiol*, 2017, 228: 129-136.

[3] PETERSEN P S, LEI X, WOLF R M, et al. CTRP7 deletion attenuates obesity-linked glucose intolerance, adipose tissue inflammation, and hepatic stress[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 312(4): E309-E325.

[4] YUASA D, OHASHI K, SHIBATA R, et al. C1q/TNF-related protein-1 functions to protect against acute ischemic injury in the heart[J]. *FASEB J*, 2016, 30(3): 1065-1075.

[5] PENG M, LIU Y, ZHANG X Q, et al. CTRP5-overexpression attenuated ischemia-reperfusion associated heart injuries and improved infarction induced heart failure[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 603322.

[6] ZHANG Y, LIU C, LIU J, et al. Implications of C1q/TNF-related protein superfamily in patients with coronary artery disease[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 878.

[7] JOSEPH J, VELASCO A, HAGE F G, et al. Guidelines in review: comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of patients with stable coronary artery disease[J]. *J Nucl Cardiol*, 2018, 25(2): 509-515.

[8] 周芳. 冠心病患者血清超敏 C 反应蛋白、肌钙蛋白与血脂水平变化及临床意义[J]. *临床医学研究与实践*, 2016, 1(6): 1-2.

[9] LU L, ZHANG R Y, WANG X Q, et al. C1q/TNF-related protein-1: an adipokine marking and promoting atherosclerosis[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(22): 1762-1771.

[10] LI C, CHEN J W, LIU Z H, et al. CTRP5 promotes transcytosis and oxidative modification of low-density lipoprotein and the development of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 197-209.

[11] TANG J N, SHEN D L, LIU C L, et al. Plasma levels of C1q/TNF-related protein 1 and interleukin 6 in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(2): 130-136.

[12] 张晓迪. 冠心病合并糖尿病患者血清 CTRP-5 水平变化及临床意义[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.

[13] 林文婷, 曾敏, 陈积雄, 等. 血清 C1q、CTRP1 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(5): 534-536.

[14] SHEN L, WANG S, LING Y, et al. Association of C1q/TNF-related protein-1 (CTRP1) serum levels with coronary artery disease[J]. *Int Med Res*, 2019, 47(6): 2571-2579.

[15] 刘彩红, 张彦伟, 刘雯霞, 等. 血清 CTRP1 和 CTRP7 水平与冠心病合并糖尿病的关系[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(8): 1470-1475.