

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.03.016

冠心病患者血栓前状态分子、血清 CTRP1 水平与 PCI 术后预后的关系研究

张 院¹, 任小慧^{2△}, 李红梅¹, 余伦伦¹

1. 陕西省西安市北方医院心内一科, 陕西西安 710043; 2. 陕西省第四人民医院老年病科, 陕西西安 710043

摘要:目的 分析冠心病患者血栓前状态分子、血清补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 1(CTRP1)水平与经皮冠状动脉介入(PCI)术后预后的关系。方法 选取 2019 年 6 月至 2020 年 8 月在西安市北方医院行 PCI 术的冠心病患者 112 例,检测其手术前后血栓前状态分子[血清血管性血友病因子(vWF)、血浆纤维蛋白原(FIB)、D 二聚体(D-D)、血栓前体蛋白(TpP)]、血清 CTRP1 水平,术后随访 6 个月,根据主要心血管不良事件(MACE)情况,分为 MACE 组与无 MACE 组,采用 Logistic 多因素分析 MACE 发生的危险因素。结果 冠心病患者 PCI 术后 3 d 血清 CTRP1、vWF、FIB、D-D、TpP 水平较术前明显升高($P < 0.05$);MACE 组与无 MACE 组性别、年龄、体质量指数(BMI)、高脂血症患者占比及血脂水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);MACE 组与无 MACE 组糖尿病、高血压情况及术后血清 CTRP1、vWF、FIB、D-D、TpP 水平升高程度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,糖尿病、高血压及术后血清 CTRP1、vWF、FIB、D-D、TpP 升高属于冠心病患者预后独立危险因素($P < 0.05$)。结论 冠心病患者 PCI 术后血清 CTRP1 与血栓前状态分子呈升高趋势,二者均属于预后独立危险因素,升高程度越大,MACE 发生风险越高。

关键词: 冠心病; 经皮冠状动脉介入术; 血栓前状态分子; 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 1

中图分类号: R541.4; R543.3+1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)03-0350-04

Relationship between prothrombotic state molecules, serum CTRP1 level and prognosis of PCI in patients with coronary heart disease

ZHANG Yuan¹, REN Xiaohui^{2△}, LI Hongmei¹, YU Lunlun¹

1. First Department of Cardiology, Xi'an North Hospital, Xi'an, Shaanxi 710043, China;

2. Department of Geriatrics, the Fourth People's Hospital of Shaanxi, Xi'an, Shaanxi 710043, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between prethrombotic state molecules, serum C1q complement/tumor necrosis factor-related protein (CTRP1) levels and the prognosis of percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 112 patients with coronary heart disease who underwent PCI in Xi'an North Hospital from June 2019 to August 2020 were selected to detect the levels of pre-thrombotic state molecules [serum von Willebrand factor (vWF), plasma fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), thrombotic precursor protein (TpP)] and serum CTRP1 before and after surgery. All patients were followed up for 6 months after surgery. According to the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE), the patients were divided into MACE group and non-MACE group, and multivariate Logistic analysis was performed to analyze the risk factors. **Results** The levels of CTRP1, vWF, FIB, D-D and TpP in patients with coronary heart disease were significantly increased 3 days after PCI operation compared with those before operation ($P < 0.05$). There were no significant differences in gender, age, BMI, proportion of patients with hyperlipidemia and lipid levels between MACE group and non-MACE group ($P > 0.05$). However, there were statistically significant differences between MACE group and non-MACE group in diabetes and hypertension as well as the elevated levels of postoperative serum CTRP1, vWF, FIB, D-D and TpP ($P < 0.05$). Multivariate Logistic analysis showed that diabetes mellitus, hypertension, postoperative elevated levels of CTRP1, vWF, FIB, D-D and TpP were independent prognostic risk factors in patients with coronary heart disease ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum CTRP1 and prethrombotic state molecules in patients with coronary heart disease show an increasing trend after PCI, which are independent risk factors for prognosis. The greater the increase, the higher the risk of MACE.

作者简介: 张院,男,副主任医师,主要从事心血管内科临床研究。△ 通信作者, E-mail: czyangyu1985@163.com。

本文引用格式: 张院,任小慧,李红梅,等. 冠心病患者血栓前状态分子、血清 CTRP1 水平与 PCI 术后预后的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(3): 350-353.

Key words: coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; prethrombotic state molecule; C1q complement/tumor necrosis factor related protein 1

冠心病病理基础主要为冠状动脉粥样硬化造成管腔狭窄或闭塞,最终导致心肌缺血甚至坏死。有调查显示,我国心血管疾病发生率及病死率呈增高趋势,冠心病患者数量达 1 100 万,临床病死率约 110.91/10 万^[1-2]。亦有报道称,冠心病发病具有年轻化趋势^[3]。冠心病的主要治疗手段为经皮冠状动脉介入(PCI)术,其可以改变血管腔形态,但不能消除危险因素,因此术后依然存在发生主要心血管不良事件(MACE)的风险,从而影响患者预后。既往研究表明,血栓前状态分子的检测可起到一定预测 MACE 的作用^[4]。补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 1(CTRP1)为近年来新发现的一种脂肪细胞因子,属于脂肪因子超家族内成员,其组成中 C 末端结构域和补体 C1q 具有同源性,可以参与物质代谢过程与炎症反应。有报道称,CTRP1 与心血管疾病及代谢性疾病关系紧密^[5]。多项研究指出,冠心病患者血清 CTRP1 表达水平异常^[6-7]。现阶段,关于 CTRP1 表达情况与冠心病患者手术预后关系的研究较少。为进一步了解血栓前状态分子及血清 CTRP1 表达水平与 PCI 患者预后的相关性,本文进行了以下研究,以为行 PCI 治疗的冠心病患者预后评估提供指导及依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2020 年 8 月在西安市北方医院行 PCI 术的冠心病患者 112 例。纳入标准:(1)≥18 岁;(2)冠状动脉造影术发现冠状动脉狭窄程度≥50%^[8];(3)同意行 PCI 术,且手术成功;(4)意识与智力正常,签署知情同意书。排除标准:(1)急性感染;(2)合并自身免疫性疾病、脏器(肝、肾、肺等)功能障碍、血液系统疾病等;(3)合并脑血管疾病;(4)具有冠状动脉搭桥术与 PCI 治疗史;(5)合并其他心脏疾病,如肺源性心脏病及先天性心脏病等;(6)合并肿瘤;(7)经期、妊娠期及哺乳期女性。本研究经医院伦理委员会审批通过。按照是否发生 MACE 将入选患者分为无 MACE 组(34 例)与

MACE 组(78 例)。

1.2 方法 收集患者一般资料,主要为性别、年龄、体质量指数(BMI)、并发症、吸烟史、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白(LDL)等。分别在 PCI 术前与术后 3 d 抽取患者空腹状态静脉血标本,分为 2 份。一份离心处理(离心半径 3 cm、速率为 3 500 r/min、时间 10 min),分离血清,于-20℃低温冰箱中存储待测。随后选择全自动生化分析仪(型号:日本日立 7020),使用乳胶增强免疫比浊法检测血管性血友病因子(vWF)水平,采取酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 CTRP1 水平。另一份用于血浆指标检测:使用免疫浊度法检测纤维蛋白原(FIB),使用双抗体夹心法检测 D 二聚体(D-D),使用 ELISA 检测血栓前体蛋白(TpP)。对患者连续进行 6 个月的随访,记录其 MACE 出现情况,MACE 主要包括再次血运重建、心绞痛复发、心力衰竭、非致死性再梗死、心源性死亡等。

1.3 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以频数或率表示,采用 χ^2 检验;计量资料均经正态性检验符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Logistic 回归模型进行多因素分析。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 冠心病患者 PCI 术前后血清 CTRP1、血栓前状态分子水平比较 术后 3 d 血清 CTRP1、vWF、FIB、D-D、TpP 水平较术前明显升高($P<0.05$)。见表 1。

2.2 无 MACE 组与 MACE 组临床资料比较 两组性别构成、年龄、BMI、高脂血症患者占比及血脂水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组糖尿病、高血压患者占比,以及手术前后血清 CTRP1、vWF、FIB、D-D、TpP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 冠心病患者 PCI 术前后血清 CTRP1、血栓前状态分子水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	CTRP1 (ng/mL)	血栓前状态分子			
			vWF(%)	FIB(g/L)	D-D(μ g/L)	TpP(mg/L)
术前	112	9.07 $\pm$ 1.28	54.06 $\pm$ 8.36	4.63 $\pm$ 0.68	271.34 $\pm$ 41.67	2.58 $\pm$ 0.41
术后 3 d	112	15.82 $\pm$ 1.74	67.93 $\pm$ 9.25	5.74 $\pm$ 0.89	393.82 $\pm$ 55.03	2.79 $\pm$ 0.46
<i>t</i>		-47.908	-16.671	-14.965	-26.809	-5.109
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析结果 以单因素分析

中差异有统计学意义的变量设置为自变量,其中, α 纳

入为 0.05, α 剔除为 0.10, 各变量赋值: 糖尿病“无=0; 有=1”, 高血压“无=0; 有=1”, CTRP1, vWF、FIB、D-D、TpP 均直接输入数值。多因素 Logistic 回

归分析显示, 糖尿病、高血压及术后血清 CTRP1、vWF、FIB、D-D、TpP 水平升高均属于冠心病患者预后的独立危险因素($P<0.05$), 见表 3。

表 2 无 MACE 组与 MACE 组临床资料比较

临床资料	MACE 组($n=34$)	无 MACE 组($n=78$)	χ^2/t	P
性别[$n(\%)$]			0.012	0.911
男	20(58.82)	45(57.69)		
女	14(41.18)	33(42.31)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	60.28 $\pm$ 10.76	62.05 $\pm$ 10.84	0.796	0.428
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.01 $\pm$ 2.38	23.15 $\pm$ 2.36	0.288	0.774
糖尿病[$n(\%)$]	18(52.94)	22(28.21)	6.310	0.012
高血压[$n(\%)$]	21(61.76)	24(30.77)	9.465	0.002
高脂血症[$n(\%)$]	4(11.76)	10(12.82)	0.024	0.877
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.20 $\pm$ 0.36	2.08 $\pm$ 0.35	1.654	0.101
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.06 $\pm$ 0.82	4.96 $\pm$ 0.73	0.642	0.522
HDL($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.12 $\pm$ 0.18	1.09 $\pm$ 0.15	0.915	0.362
LDL($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.21 $\pm$ 0.75	4.01 $\pm$ 0.72	1.335	0.185
手术前后血栓前状态分子差值				
CTRP1($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	7.23 $\pm$ 1.14	6.27 $\pm$ 0.93	4.682	<0.001
vWF($\bar{x}\pm s$, %)	14.95 $\pm$ 2.05	12.75 $\pm$ 1.84	5.618	<0.001
FIB($\bar{x}\pm s$, g/L)	1.24 $\pm$ 0.20	0.98 $\pm$ 0.15	7.595	0.001
D-D($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	128.45 $\pm$ 18.36	116.76 $\pm$ 17.05	3.259	0.002
TpP($\bar{x}\pm s$, mg/L)	0.31 $\pm$ 0.04	0.12 $\pm$ 0.02	33.567	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
糖尿病	0.918	1.216	44.251	<0.001	2.504	1.944~3.282
高血压	0.863	1.108	39.108	<0.001	2.370	1.809~3.106
CTRP1	1.156	1.524	70.171	<0.001	2.424	1.518~4.164
vWF	1.684	1.715	148.911	<0.001	5.387	4.110~7.060
FIB	1.495	1.696	117.361	<0.001	4.459	3.403~5.844
D-D	1.073	1.315	60.456	<0.001	2.924	2.231~3.832
TpP	1.128	1.508	66.813	<0.001	3.089	2.357~4.049

3 讨 论

高凝状态亦有血栓前状态之称, 通常指一定条件下人体纤溶系统、抗凝与凝血机制、血管内皮细胞等出现改变, 造成的血栓前病理状态。D-D 是一种交联纤维蛋白分子降解产物, 其血浆水平升高为人体继发性纤溶出现与血栓形成标志, 同时也是反映血栓前状态主要指标, D-D 降解产物则是血小板激活反应重要特异性物质^[9]。有报道称, 机体出现炎症时, FIB 表达增加, 通过影响血流动力学与血小板聚集、黏附、损伤内皮细胞等途径提高血液黏度, 以此促进人体血液高凝状态形成, 预示有血栓形成倾向^[10]。TpP 是一种纤维蛋白多聚体, 自身具有可溶性, 临床通过其血浆水平检测可了解凝血酶活性^[11]。vWF 能够参与血液凝固与血小板黏附, 属于内皮细胞损伤主要标志物^[12]。本研究中, 冠心病患者 PCI 术后 3 d vWF、

FIB、D-D、TpP 水平较术前呈明显升高趋势, 表明冠心病患者 PCI 术能够导致血栓前状态分子表达水平升高。vWF、TpP 的升高可能原因是 PCI 术直接损伤人体血管内皮细胞, 导致内皮素大量释放, 促进凝血酶与 FIB 大量合成有关。D-D 水平升高可能与 PCI 术损伤血管内皮功能、造成炎症反应, 促进组织因子大量释放, 从而启动人体外源性凝血途径形成纤维蛋白, 最终被纤溶酶降解后变成 D-D。

有报道称, 对于心血管疾病患者而言, CTRP1 属于醛固酮刺激因子, 一般于肾上腺皮质结构的球状带呈现特异性表达^[13]。有研究发现, 相较于健康者, 高血压患者存在血清 CTRP1 表达水平异常升高现象^[14]。亦有研究以慢性心力衰竭患者为研究对象, 发现其 CTRP1 表达上调, 并认为可能是因为 CTRP1 通过调节醛固酮与白细胞介素-6 的分泌参与心力衰竭

发病^[15]。相关实验发现,小鼠体内 CTRP1 具有促动脉粥样硬化作用^[16]。本研究结果显示,PCI 术后 3 d 血清 CTRP1 较术前明显升高,与牛潇晗等^[17]研究一致。说明 PCI 治疗可能在短期内有效触发了冠心病患者冠状动脉炎性反应,使得机体炎症加剧。分析原因可能是 PCI 术诱发了炎症反应,相关机制大致包括:(1)机械损伤作用。PCI 术导致血管内皮受损,斑块破裂并且动脉壁受损,使得炎症因子与相应趋化因子合成与分泌水平升高,促使白细胞大量进入组织。(2)缺血-再灌注。PCI 术中支架球囊反复扩张,使得冠状动脉阻塞,造成心肌缺血,同时缺血心肌再灌注,最终造成心肌损伤。而 CTRP1 不仅可以被人体内炎症因子诱导,亦可诱导炎症因子与相关黏附分子表达,使得白细胞大量黏附于内皮细胞,从而对动脉硬化起到促进作用^[18]。

既往研究表明,糖尿病、高血压及高脂血症均为冠心病 PCI 术后的危险因素^[19]。本研究多因素 Logistic 回归分析显示,冠心病 PCI 术预后的独立危险因素包括糖尿病、高血压及术后血清 CTRP1、vWF、FIB、D-D、TpP 升高,提示血栓前状态分子、血清 CTRP1 能够结合合并症(糖尿病、高血压)等评估预后,其中血栓前状态分子及血清 CTRP1 水平升高越显著,则发生 MACE 的风险越大。本研究中两组高脂血症占比差异无统计学意义($P>0.05$),可能与本次为单因素研究且样本量较少等有关,有待后续多中心及大样本研究进一步补充、完善与论证。

综上所述,冠心病患者 PCI 术后血清 CTRP1 与血栓前状态分子呈升高趋势,二者均属于预后独立危险因素,升高程度越大,MACE 发生风险越高。

参考文献

- [1] WIRTZ P H, VON KÄNEL R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(11):111.
- [2] CARNEY R M, FREEDLAND K E. Depression and coronary heart disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(3):145-155.
- [3] STEWART R A H, HELD C, HADZIOSMANOVIC N, et al. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(14):1689-1700.
- [4] 王媛媛, 李月红, 吴英凤, 等. 血栓弹力图中血栓最大幅度值与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉血栓病变的关系[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(11):1069-1073.
- [5] MUENDLEIN A, LEIHERER A, SAELY C, et al. The novel adipokine CTRP1 is significantly associated with the incidence of major adverse cardiovascular events[J]. Atherosclerosis, 2019, 286:1-6.
- [6] SHEN L, WANG S, LING Y, et al. Association of C1q/TNF-related protein-1 (CTRP1) serum levels with coronary artery disease[J]. J Int Med Res, 2019, 47(6):2571-2579.
- [7] 李欣, 赵玉玲, 周树龙, 等. 不稳定型心绞痛患者血清 CTRP1 水平变化及临床意义[J]. 重庆医学, 2019, 48(2):259-262.
- [8] 徐济民. 缺血性心脏病诊断的命名及标准:国际心脏病学会和协会/世界卫生组织临床命名标准化专题组的联合报告[J]. 国外医学:心血管疾病分册, 1979, 5(6):365-366.
- [9] KELLER K, BEULE J, BALZER J O, et al. D-dimer and thrombus burden in acute pulmonary embolism[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(9):1613-1618.
- [10] KATTULA S, BYRNES J R, WOLBERG A S. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(3):e13-e21.
- [11] VISCONTE C, CANINO J, GUIDETTI G F, et al. Amyloid precursor protein is required for in vitro platelet adhesion to amyloid peptides and potentiation of thrombus formation[J]. Cell Signal, 2018, 52:95-102.
- [12] GRAGNANO F, GOLIA E, NATALE F, et al. Von willibrand factor and cardiovascular disease: from a biochemical marker to an attractive therapeutic target[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15(5):404-415.
- [13] LI W, CHENG F, SONGYANG Y Y, et al. CTRP1 attenuates UUO-induced renal fibrosis via AMPK/NOX4 pathway in mice[J]. Curr Med Sci, 2020, 40(1):48-54.
- [14] SU Z, TIAN S, LIANG W. Circulating CTRP1 levels are increased and associated with the STOD in essential hypertension in Chinese patients[J]. Cardiovasc Ther, 2019, 2019:4183781.
- [15] YANG Y, LIU S, ZHANG R Y, et al. Association between C1q/TNF-related protein-1 levels in human plasma and epicardial adipose tissues and congestive heart failure[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(5):2130-2143.
- [16] 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.
- [17] 牛潇晗, 买丹, 邱霜, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清 C1q 与 CTRP1 水平监测的临床价值初探[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(10):864-868.
- [18] 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.
- [19] 赖敏华, 李静芝, 陈凌, 等. 冠心病患者 PCI 术后全因死亡率、再入院率及其影响因素分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(6):801-807.

(收稿日期:2021-07-06 修回日期:2021-12-02)