

冠心病合并高血压患者血清 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 及心肌缺血总负荷与心肌缺血的相关性

李 为, 朱 坤, 郑玉水, 陈振岭, 方 勇

(皖北煤电集团总医院心血管内科, 安徽省宿州市 234000)

[关键词] 冠心病合并高血压; C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3; 心肌缺血总负荷; 心肌缺血

[摘要] **目的** 观察冠心病(CHD)合并高血压患者血清 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3)和心肌缺血总负荷(TIB)与心肌缺血的相关性。**方法** 回顾性分析本院 2018 年 1 月—12 月期间收治的 CHD 合并高血压患者的临床资料,将其中未发生心肌缺血的 32 例患者纳入非心肌缺血组,发生心肌缺血的 80 例患者纳入心肌缺血组。对比两组受试者血清 CTRP3 水平和 TIB,并分析 CTRP3 与 TIB 之间的相关性。分析 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血的影响因素及 CTRP3、TIB 对 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血的预测价值。**结果** 与非心肌缺血组相比,心肌缺血组患者 CTRP3 较低,TIB 较高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经双变量 Spearman 相关性检验,血清 CTRP3 水平与 TIB 呈负相关($r=-0.665, P<0.001$)。线性回归分析显示,CTRP3、TIB 均可能是导致 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血的影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析得知,CTRP3、TIB 预测 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血的曲线下面积分别为 0.942、0.913,具有较高的预测价值。**结论** 血清 CTRP3 和 TIB 与 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血密切相关,对 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血具有较高的预测价值。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Correlation between serum C1q tumor necrosis factor related protein 3, total myocardial ischemia burden and myocardial ischemia in patients with coronary heart disease and hypertension

LI Wei, ZHU Kun, ZHENG Yushui, CHEN Zhenling, FANG Yong

(Department of Cardiovascular Medicine, Wanbei Coal and Electricity Group General Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China)

[KEY WORDS] coronary heart disease with hypertension; C1q tumor necrosis factor related protein 3; total myocardial ischemia burden; myocardial ischemia

[ABSTRACT] **Aim** To observe the correlation between serum C1q tumor necrosis factor related protein 3 (CTRP3), total myocardial ischemia burden (TIB) and myocardial ischemia in patients with coronary heart disease (CHD) and hypertension. **Methods** The clinical data of CHD patients with hypertension admitted to our hospital from January 2018 to December 2018 were retrospectively analyzed. Among them, 32 patients without myocardial ischemia were included in the non-myocardial ischemia group, and 80 patients with myocardial ischemia were included in the myocardial ischemia group. The level of serum CTRP3 and TIB were compared between the two groups, and the correlation between CTRP3 and TIB was analyzed. The influencing factors of myocardial ischemia in patients with CHD and hypertension, and the predictive value of CTRP3 and TIB for myocardial ischemia in patients with CHD and hypertension were analyzed. **Results** Compared with non-myocardial ischemia group, CTRP3 was lower and TIB was higher in myocardial ischemia group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After bivariate Spearman correlation test, serum CTRP3 level was negatively correlated with TIB ($r=-0.665, P<0.001$). Linear regression analysis showed that CTRP3 and TIB might be the influencing factors of myocardial ischemia in patients with CHD and hypertension ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve of CTRP3 and TIB in predicting myocardial ischemia in pa-

[收稿日期] 2020-05-27

[修回日期] 2020-09-04

[作者简介] 李为,主治医师,研究方向为心血管内科,E-mail 为 liweilwww@126.com。通信作者朱坤,副主任医师,研究方向为冠心病,E-mail 为 rukuig@126.com。

tients with CHD and hypertension was 0.942 and 0.913 respectively, which had higher predictive value. **Conclusion** Serum CTRP3 and TIB are closely related to myocardial ischemia in CHD patients with hypertension, which have high predictive value for myocardial ischemia in CHD patients with hypertension.

冠心病(coronary heart disease, CHD)是冠状动脉发生粥样硬化病理性改变,在诸多因素作用下,导致冠状动脉管腔出现进行性狭窄、堵塞,继而诱发心肌缺血、缺氧性改变相关的一系列综合征^[1]。患者临床表现常以心率增快、心室颤动为主,严重者出现心源性猝死,具有典型的高发病率、高致残率、高病死率^[2]。高血压是诱发并加重CHD的因素之一,高血压可通过对动脉内皮造成损伤,引起并加速动脉粥样硬化病理性改变的进程,且损害程度随着血压水平的升高而加重;此外,高血压还会造成粥样斑块破裂,形成血栓,引发急性心肌梗死^[3]。既往研究表明,心肌缺血总负荷(total myocardial ischemia burden, TIB)会随着冠状动脉病变程度的增加而上升,TIB与冠心病患者病情进展密切相关^[4]。临床研究显示,在血管与脂肪之间极有可能存在一个调节轴,直接参与疾病的进展,脂联素在其中起着桥梁作用。血清C1q肿瘤坏死因子相关蛋白3(C1q tumor necrosis factor related protein 3, CTRP3)是新近发现的脂肪细胞因子,与脂联素高度同源,对调控代谢、血管新生等具有关键作用,而CTRP3与CHD合并高血压患者的心肌缺血是否相关,临床尚无有力论证^[5-6]。鉴于此,本研究通过观察CTRP3在CHD合并高血压患者血清中的表达情况,探寻其与心肌缺血程度的相关性,旨在为该类药物患者心肌缺血的早期诊断与治疗提供科学指导。

1 资料和方法

1.1 纳入对象

本研究设计思路、方法、目的均符合医学伦理委员会制定的要求。入选标准:(1)纳入标准:①满足相关疾病诊断标准:CHD符合《中国心脏内外科冠心病血运重建专家共识》^[7];高血压符合《中国急诊高血压诊疗专家共识(2017修订版)》^[8];②入组前1周末服用降压药、CHD药物;③纳入对象临床资料完整。(2)排除标准:①先天性心脏疾病;②重要脏器功能缺陷;③合并其他严重消耗性疾病,如糖尿病、慢性阻塞性肺部疾病;④伴其他心脏疾病,如心力衰竭、心包炎等。

1.2 一般资料

采集本院2018年1月—12月期间收治的CHD

合并高血压患者的临床资料,将其中未发生心肌缺血的32例患者纳入非心肌缺血组,男性16例,女性16例,年龄53~82岁,平均 (68.23 ± 7.65) 岁;高血压病程10~30个月,平均 (20.31 ± 8.43) 个月;体质量19.45~24.85 kg,平均 (22.64 ± 1.34) kg;平均收缩压 (117.23 ± 9.03) mmHg,平均舒张压 (77.95 ± 8.02) mmHg。将其中发生心肌缺血的80例患者纳入心肌缺血组,其中男性43例,女性37例,年龄55~80岁,平均 (67.58 ± 7.48) 岁;高血压病程10~30个月,平均 (20.23 ± 8.23) 个月;平均收缩压 (146.23 ± 11.23) mmHg,平均舒张压 (105.12 ± 10.36) mmHg。上述两组患者性别、年龄、体质量对比,均衡性良好($P > 0.05$),研究可比性较好。本次病历资料整理之前均取得患者及家属的知情同意。

1.3 心肌缺血及TIB检查

心肌缺血及TIB检查参照文献^[9]。所有受试者均行动态心电图检测,十二导联动态心电图仪由深圳博英公司提供,联合Impresario自动扫描分析系统。心肌缺血诊断:ST段压低不超过1.0 mm,持续时间至少60 s,且2次时间间隔超过60 s。ST段改变判定标准:心肌缺血将等电位线作为基线标准,ST段水平或斜形下移 ≥ 0.1 mV,且时间持续60 s以上。若动态心电图显示已经存在ST段下移现象,测量时,则在已经下移的ST段基础上再向下移超过0.1 mV,并将此时的ST点作为新的标准,应注意校正心率对ST段的影响。检测期间患者可维持基本的日常活动。 $TIB = ST$ 段下降幅度 \times 持续时间。

1.4 CTRP3检测

所有患者空腹至少10 h,利用抗凝管抽取5 mL肘静脉血,室温下1 500 r/min离心10 min,确保无溶血现象后提取上层清液,−80℃保存,利用酶联免疫吸附法检测血清中CTRP3含量,所用试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,试剂盒检测范围0.625~40 μ g/L。所有操作均由实验室同一组检验医务人员在严格质控下完成。

1.5 评价指标

观察两组受试者血清CTRP3水平、TIB情况,并探析CTRP3水平与TIB之间的相关性。

1.6 统计学方法

采用SPSS 23.0统计分析软件,符合正态分布

的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;相关性分析采用双变量 Spearman 相关性检验;血清 CTRP3 水平、TIB 对 CHD 合并高血压发生心肌缺血的影响采用线性回归分析检验;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),得到对应的曲线下面积(area under curve, AUC),评价血清 CTRP3 水平、TIB 预测 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血的价值。AUC<0.5:无预测价值;0.5~0.7:预测价值低下;0.71~0.85:预测效果一般;>0.85:预测价值高。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 CTRP3 水平和 TIB 比较

与非心肌缺血组相比,心肌缺血组患者 CTRP3 较低,TIB 较高,差异均有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

表 1. 两组血清 CTRP3 水平、TIB 对比
Table 1. Comparison of serum CTRP3 level and TIB between the two groups

分组	CTRP3/($\mu\text{g/L}$)	TIB/(mm/min)
非心肌缺血组($n=32$)	2.98 ± 0.36	26.45 ± 3.42
心肌缺血组($n=80$)	0.62 ± 0.27	83.75 ± 6.78
t	37.846	45.463
P	0.000	0.000

表 2. CTRP3、TIB 与 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血的线性回归

Table 2. Linear regression analysis of between CTRP3, TIB and myocardial ischemia in CHD patients with hypertension

项目	B	标准误差	标准系数	t	P	95% CI
常量	1.571	0.173	—	9.084	<0.001	1.228 ~ 1.914
CTRP3(X_1)	-0.231	0.043	-0.558	-5.394	<0.001	-0.316 ~ -0.146
TIB(X_2)	0.007	0.002	0.409	3.954	<0.001	0.003 ~ 0.010

注:—表示数据未获得。

2.4 CTRP3、TIB 预测 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血的 ROC 曲线

经 ROC 曲线分析得知,CTRP3、TIB 预测 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血的 AUC 分别为 0.942、0.913,均>0.85,具有较高的预测价值(图 2),各指标最佳阈值对应的灵敏度与特异度见表 3。

2.2 血清 CTRP3 水平与 TIB 的相关性

经双变量 Spearman 相关性检验,血清 CTRP3 水平与 TIB 呈负相关($r=-0.665, P<0.001$)。相关性散点图见图 1。

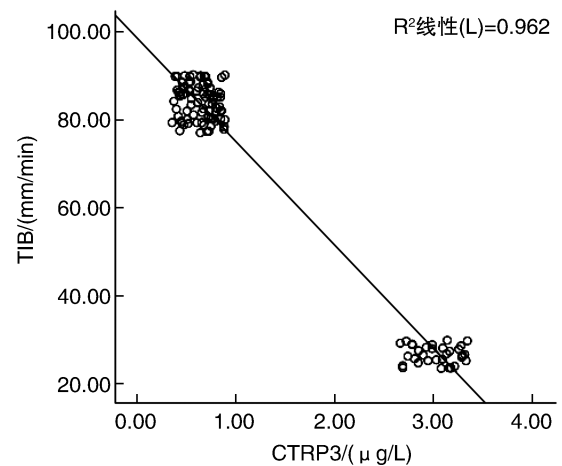


图 1. CTRP3 水平与 TIB 之间相关性的散点图
Figure 1. Scatter plot of the correlation between CTRP3 levels and TIB

2.3 CTRP3、TIB 与 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血的线性回归

经线性回归分析得到回归方程: $Y = 1.571 - 0.231X_1 + 0.007X_2$,CTRP3、TIB 均可能是导致 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血的影响因素($P<0.05$;表 2)。

表 3. CTRP3、TIB 预测 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血的 AUC

Table 3. AUC of CTRP3 and TIB predicting myocardial ischemia in CHD patients with hypertension

项目	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	最佳阈值
CTRP3	0.942	0.896 ~ 0.987	0.969	0.375	0.729
TIB	0.913	0.843 ~ 0.984	0.988	0.875	23.762

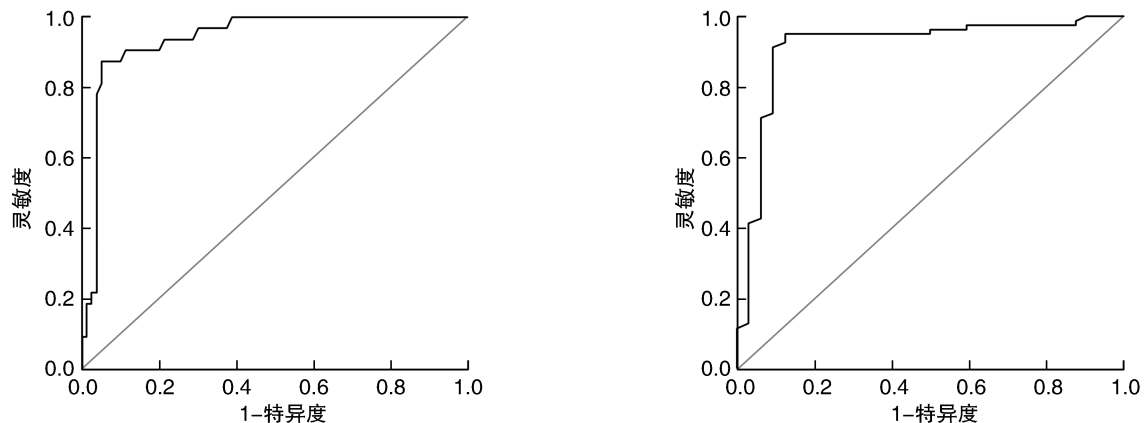


图2. CTRP3、TIB 预测 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血的 ROC 曲线

左图为 CTRP3, 右图为 TIB。

Figure 2. ROC curve of CTRP3 and TIB predicting myocardial ischemia in CHD patients with hypertension

3 讨论

CHD 可因炎症、创伤、动脉粥样硬化等诱发,造成冠状动脉狭窄、心肌供血不足等心脏功能性病变,再加上高血压致使血管收缩张力升高,最终导致冠状动脉血流与心肌供氧紊乱,如此形成恶性循环,加重疾病程度,造成不可想象的后果。由此可见,CHD 合并高血压患者是否存在心肌缺血及其早期预防与评估对临床早期治疗、改善预后具有重大意义。

本研究结果显示,CHD 合并高血压患者发生心肌缺血时,CTRP3 水平较低,TIB 较高,且血清 CTRP3 水平与 TIB 呈负相关。TIB 是临床用来评估心肌缺血定量的重要指标,特别是对心肌耗氧量增加、氧供减少诱发的继发性心肌缺血,一定程度上提高了动态心电图对心肌缺血的诊断价值,其对无症状或有症状患者的心肌缺血发作次数、程度及持续时间均可全面有效评估^[10-11]。脂肪组织可分泌、表达诸多具有生物学作用的脂肪因子,脂肪因子可通过特殊途径增强脂肪氧化反应,具有改善内皮功能、抑制炎症反应等作用,利于延缓细胞凋亡,改善心肌缺血再灌注损害^[12-13]。脂联素是血管与脂肪之间的重要衔接点,对心血管系统具有积极保护作用。CTRP 与脂联素属于同源家族,结构极度相似却又高度保守,CTRP 家族成员众多,在炎症反应、心血管疾病、脂质代谢紊乱中均占据重要地位;CTRP3 是 CTRP 家族成员之一,具有与 CTRP 相同的生物学功能,推测其可能为心血管疾病的治疗提供新的靶点^[14-15]。CTRP3 分布广泛,在脂肪基质细

胞、肺部、心脏、肾脏及单核细胞等均可表达,特别是在脾脏与肺部含量较多,在诸多疾病中发挥生物学功能^[16]。正常女性血清中 CTRP3 水平较男性高。CTRP3 在调节内分泌、糖脂代谢、心血管疾病中具有显著作用,但其表达受代谢性疾病、心血管疾病等诸多因素影响^[17-18]。CTRP3 可将 p38 促分裂原活化蛋白激酶与细胞外信号调节激酶 1/2 激活,促进内皮细胞增殖,而被 CTRP3 激活的细胞外信号调节激酶 1/2 通路又可介导内皮细胞迁移。CTRP3 可促进 Akt 磷酸化,提高血管内皮生长因子 A 与低氧诱导因子 1 α 表达水平;血管内皮生长因子 A 通过旁分泌途径,可直接对内皮细胞产生作用,促进管状结构形成,最终发挥促进心肌缺血部位血管再生的作用^[19-20]。本研究结果显示,CTRP3、TIB 预测 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血 ROC 曲线的 AUC 均>0.85,具有较高的预测价值。但需要注意的是,临床关于血清 CTRP3 与 CHD 合并高血压患者心肌缺血之间的相关性研究较少,且本研究采取回顾性分析,纳入的样本数量较少,故本研究结果的可信度还需在未来开展更多大样本、多中心的深入研究加以证实。

综上所述,血清 CTRP3、TIB 与 CHD 合并高血压患者发生心肌缺血密切相关,其在 CHD 合并高血压是否发生心肌缺血的评估中具有较高的应用价值。

[参考文献]

- [1] PATTYN N, BECKERS P J, CORNELISSEN V A, et al. The effect of aerobic interval training and continuous training on exercise capacity and its determinants[J]. Acta Cardiol,

- 2017, 72(3): 328-340.
- [2] 郑聪毅, 王增武, 陈祚, 等. 新疆、西藏地区居民肥胖类型与 10 年冠心病发病风险关系的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(6): 721-726.
- [3] LASSALE C, TZOULAKI I, MOONS K G M, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(5): 397-406.
- [4] 姜悦, 杜凤和, 林捷. 心肌缺血总负荷与冠心病相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15(1): 5-7.
- [5] APPARI M, BREITBART A, BRANDES F, et al. C1q-TNF-related protein-9 promotes cardiac hypertrophy and failure[J]. *Circ Res*, 2017, 120(1): 66-77.
- [6] 赵洁, 臧欢欢, 成明, 等. 血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9 与 2 型糖尿病及颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(9): 666-670.
- [7] 中国心脏内外科冠心病血运重建专家共识组. 中国心脏内外科冠心病血运重建专家共识[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2016, 32(12): 707-716.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会, 中国高血压联盟, 北京高血压防治协会. 中国急诊高血压诊疗专家共识(2017 修订版)[J]. 中国急救医学, 2018, 38(1): 1-13.
- [9] 方炳森. 关于 ST 段、T 波与 U 波标准化的解读[J]. 江苏实用心电学杂志, 2010, 19(1): 37-39.
- [10] LIU P, YOU W, LIN L, et al. Helix B surface peptide protects against acute myocardial ischemia-reperfusion injury via the RISK and SAFE pathways in a mouse model[J]. *Cardiology*, 2016, 134(2): 109-117.
- [11] CAO Y, BOJJIREDDY N, KIM M, et al. Activation of γ 2-AMPK suppresses ribosome biogenesis and protects against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Circ Res*, 2017, 121(10): 1182-1191.
- [12] AKOUMIANAKIS I, ANTONIADES C. The interplay between adipose tissue and the cardiovascular system: is fat always bad[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(9): 999-1008.
- [13] LEHMANN N, ERBEL R, MAHABADI A A, et al. Accelerated progression of coronary artery calcification in hypertension but also prehypertension[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(11): 2233-2242.
- [14] LEI X, SELDIN M M, LITTLE H C, et al. C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6) links obesity to adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(36): 14836-14850.
- [15] COAN P M, BARRIER M, ALFAZEMA N, et al. Complement factor B is a determinant of both metabolic and cardiovascular features of metabolic syndrome[J]. *Hypertension*, 2017, 70(3): 624-633.
- [16] ADASE C A, BORKOWSKI A W, ZHANG L J, et al. Non-coding double-stranded RNA and LL-37 induce growth factor expression from keratinocytes and endothelial cells[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2016, 291(22): 11635-11646.
- [17] 刘海玲, 徐炳柱, 郭兆文, 等. 血清维生素 K2、补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 和核心结合因子 α 1 与冠状动脉钙化的相关性研究[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(2): 143-147.
- [18] 娄秀萍, 梁斌, 冯帅, 等. 血清 CTRP3 水平与绝经前女性冠心病的相关性[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(4): 306-310.
- [19] 成殷勤, 李洪彬, 陈红梅. 糖尿病合并冠心病患者血清 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 的水平及意义[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(19): 4689-4692.
- [20] SCHMID A, BERGHOFF M, HOCHBERG A, et al. CTRP-3 is permeable to the blood-brain-barrier and is not regulated by glucose or lipids in vivo[J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(3): 203-212.
- (此文编辑 曾学清)