

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.05.018

❖ 临床研究 ❖

血清 Lp(a)、CX3CL1 水平与冠心病严重程度的关系及诱发疾病的危险因素

张泳仪, 莫伟平, 刘敏霞

(南方医科大学附属东莞医院·东莞市人民医院检验科, 广东 东莞 523000)

【摘要】目的: 分析血清脂蛋白(a) [Lp(a)]、趋化因子 fractalkine (CX3CL1) 水平与冠心病严重程度的关系及诱发疾病的危险因素。**方法:** 选取 306 例行冠状动脉造影检查的患者为研究对象, 按照检查结果不同分为冠心病组 (研究组, $n = 185$) 与冠状动脉造影正常组 (对照组, $n = 121$)。比较两组患者临床资料及血清 Lp(a)、CX3CL1 水平; 比较不同冠心病严重程度者 (Grace 积分分为轻度、中度、重度) 的血清 Lp(a)、CX3CL1 水平; 分析 Lp(a)、CX3CL1 水平与 Grace 积分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析诱发冠心病的危险因素。**结果:** 研究组体质质量指数 (BMI)、高血压比例、糖尿病比例及血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、Lp(a)、CX3CL1 均高于对照组 ($P < 0.05$), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 低于对照组 ($P < 0.05$); 冠心病不同严重程度患者血清 Lp(a)、CX3CL1 水平比较: 重度组 $>$ 中度组 $>$ 轻度组 ($P < 0.05$); Pearson 相关分析显示, 冠心病患者血清 Lp(a)、CX3CL1 水平均与 Grace 评分呈正相关 ($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 高血压、糖尿病、TC、LDL-C 及 Lp(a)、CX3CL1 为诱发冠心病的独立危险因素, HDL-C 为保护因素 ($P < 0.05$)。**结论:** 血清 Lp(a)、CX3CL1 与冠心病患者病变严重程度有密切关系, 且 Lp(a)、CX3CL1 是诱发冠心病的独立危险因素, 应加以监测。

【关键词】 脂蛋白(a); 趋化因子 fractalkine; 冠心病; 严重程度; 危险因素

【中图分类号】 R446.1; R541.4 **【文献标志码】** A

Relationship between serum Lp(a), CX3CL1 levels and the severity of coronary heart disease and its risk factors for inducing disease

ZHANG Yong-yi, MO Wei-ping, LIU Min-xia

(Department of Laboratory, Dongguan People's Hospital, Dongguan Hospital Affiliated to Southern Medical University, Dongguan 523000, Guangdong, China)

【Abstract】Objective: To analyze the relationship between serum lipoprotein (a) Lp(a), chemokine fractalkine (CX3CL1) levels and the severity of coronary heart disease (CHD) and to analysis the risk factors for inducing disease. **Methods:** 306 patients who underwent coronary angiography (CAG) were selected as the research subjects. According to the different examination results, they were divided into the coronary heart disease group (research group, $n = 185$) and the normal coronary angiography group (control group, $n = 121$). The clinical data and levels of serum Lp(a) and CX3CL1 were compared between the two groups. The levels of serum Lp(a) and CX3CL1 were compared among CHD patients with different severity (mild, moderate, severe according to Grace score). The correlation between Lp(a), CX3CL1 levels and Grace score was analyzed. The risk factors of CHD were analyzed by multivariate Logistic method. **Results:** The body mass index (BMI), proportions of hypertension and diabetes and serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), Lp(a), CX3CL1 in study group were higher than those in control group ($P < 0.05$), while high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was lower than that in control group ($P < 0.05$). The levels of serum Lp(a) and CX3CL1 in patients with severe group were higher than those with mild and moderate CHD ($P < 0.05$), and the moderate group was higher than the mild group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that levels of serum Lp(a) and CX3CL1 were positively related with Grace score in CHD patients ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that hypertension, diabetes, TC, LDL-C, Lp(a) and CX3CL1 were independent risk factors of CHD, while HDL-C was a protective factor ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum Lp(a) and CX3CL1 are closely related to the severity of CHD. Lp(a) and CX3CL1 are independent risk factors of CHD, which should be monitored.

【Key words】 Lp(a); CX3CL1; Coronary heart disease; Severity; Risk factor

基金项目: 广东省东莞市社会发展科技项目 (20211800903622)

作者简介: 张泳仪 (1983 -), 女, 主管技师。E-mail: zhangyongyi1983@126.com

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 为动脉粥样硬化引起器官病变的最常见类型,是老年人群中发生率较高的慢性心脏病,患者多出现胸闷乏力及心悸、呼吸障碍等症状,且也可伴有全身性的炎症反应和氧化应激性损伤病变,有较高的病死率及致残率,准确对患者的病变严重程度予以评估有重要临床意义^[1]。检查相关的血清学项目有益于指导临床医师开展疾病进展的评估并预测斑块破裂风险和心脏事件风险^[2]。冠心病患者因冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄导致心肌缺血、缺氧,高血脂水平为动脉粥样硬化提供了脂质基础,脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp(a)] 为一种结构类似于 LDL-C 的特殊脂蛋白, Lp(a) 异常在老年冠心病患者颈动脉内膜中层厚度 (carotid intima-media thickness, CIMT) 增厚中发挥重要作用,对临床评估及预测老年冠心病有重要意义^[3]。炎症反应在冠心病发病中发挥重要作用,而趋化因子 fractalkine (chemokine fractalkine, CX3CL1) 是近年来被发现的趋化性因子,其趋化区域既可表达 CX3CR1 受体细胞的趋化物,也可发挥细胞黏附功能,与机体内炎症级联反应存在着密切关联^[4]。但目前关于血清 Lp(a)、CX3CL1 与冠心病发病及其严重程度的关系研究甚少。本研究拟分析血清 Lp(a)、CX3CL1 水平与冠心病严重程度的关系及诱发冠心病的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月东莞市人民医院进行冠状动脉造影的 306 例患者为研究对象,按照检查结果不同分为冠心病组 (研究组, $n = 185$) 与冠状动脉造影正常组 (对照组, $n = 121$)。纳入标准:(1)符合相关的诊断^[5],冠脉狭窄程度 $\geq 50\%$; (2)对本研究内容知情,签署知情同意书。排除标准:(1)急性感染、慢性感染急性发作者;(2)合并急性心功能不全、先天性心脏病、原发性心肌病、自身免疫性疾病或脑血管病者;(3)活动性肺结核或恶性肿瘤、已发生心力衰竭、精神障碍者。本研究获得医院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 资料的采集 收集研究对象性别、年龄和体质质量指数 (BMI)、吸烟、饮酒史、冠心病家族史、高血压、糖尿病、血脂 [总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 及低密度蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)]。

1.2.2 冠心病严重程度评估 应用 Grace 积分^[6]对冠脉狭窄度予以评估,包括 8 个方面,依据 Grace

得分总分可分成轻度组 (<109 分)、中度组 (109 ~ 140 分) 及重度组 (>140 分)。

1.2.3 血清 Lp(a)、CX3CL1 水平测定 入院日,取患者 5 mL 晨空腹静脉血,以 3 000 r/min 的速率进行离心 10 min,将上清液放置在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境中保存,以胶乳免疫比浊法测定 Lp(a) 水平,经酶联免疫吸附试验测定 CX3CL1,均严格依据相关仪器及试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学分析

经 SPSS 23.0 软件对数据予以处理。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用成组 χ^2 检验;计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较用独立样本 t 检验,多组间用单因素方差分析,对有差异者行 LSD- t 进行检验;Pearson 相关系数分析 Lp(a)、CX3CL1 水平与 Grace 积分的相关性;多因素 Logistic 法分析诱发冠心病的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及血清 Lp(a)、CX3CL1 水平比较

研究组 BMI、高血压比例、糖尿病占比、血清 TC、TG、LDL-C、Lp(a)、CX3CL1 水平均较对照组更高 ($P < 0.05$); HDL-C 水平较对照组更低 ($P < 0.05$)。两组其他资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料及血清 Lp(a)、CX3CL1 水平比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	研究组 ($n = 185$)	对照组 ($n = 121$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.192	0.661
男	98(52.97)	61(50.41)		
女	87(47.03)	60(49.59)		
年龄 (岁)	64.24 \pm 6.55	64.13 \pm 6.49	0.144	0.885
BMI (kg/m^2)	23.15 \pm 2.47	22.48 \pm 2.28	2.391	0.017
吸烟史	57(30.81)	33(27.27)	0.441	0.507
饮酒史	50(27.03)	29(23.97)	0.358	0.550
冠心病家族史	35(18.92)	19(19.70)	0.521	0.470
高血压	93(50.27)	46(38.02)	4.431	0.035
糖尿病	67(36.22)	26(21.49)	7.501	0.006
TC (mmol/L)	5.46 \pm 0.58	4.59 \pm 0.47	13.799	<0.001
TG (mmol/L)	1.75 \pm 0.18	1.23 \pm 0.15	26.349	<0.001
LDL-C (mmol/L)	3.27 \pm 0.36	2.89 \pm 0.31	9.527	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.25 \pm 0.14	1.42 \pm 0.16	9.810	<0.001
Lp(a) (mmol/L)	328.19 \pm 33.46	185.46 \pm 19.27	42.522	<0.001
CX3CL1 (mg/L)	2.15 \pm 0.23	2.07 \pm 0.22	3.026	0.003

2.2 不同严重程度冠心病患者血清 Lp(a)、CX3CL1 水平比较

不同严重程度冠心病患者血清 Lp(a)、CX3CL1

水平比较:重度病变者 > 中度组 > 轻度组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 冠心病患者血清 Lp(a)、CX3CL1 与病变严重程度的相关性分析

Pearson 相关分析显示,冠心病患者血清 Lp(a)、CX3CL1 水平均与 Grace 评分呈正相关($r = 0.494、0.223, P < 0.05$)。见图 1。

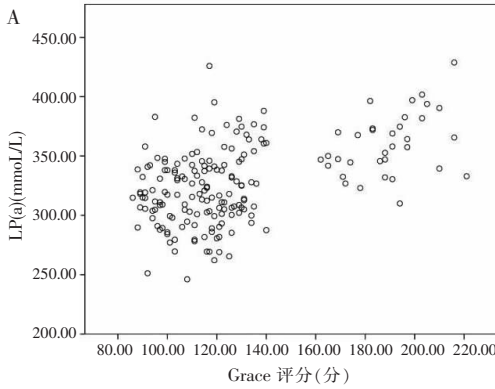


表 2 不同严重程度冠心病患者血清 Lp(a)、CX3CL1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Lp(a) (mmol/L)	CX3CL1 (mg/L)
轻度组(n=56)	311.26 ± 32.53	2.03 ± 0.23
中度组(n=95)	325.15 ± 34.29*	2.14 ± 0.22*
重度组(n=34)	356.77 ± 35.72*#	2.35 ± 0.26*#
F 值	19.130	20.396
P 值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与轻度组比较;# $P < 0.05$,与中度组比较。

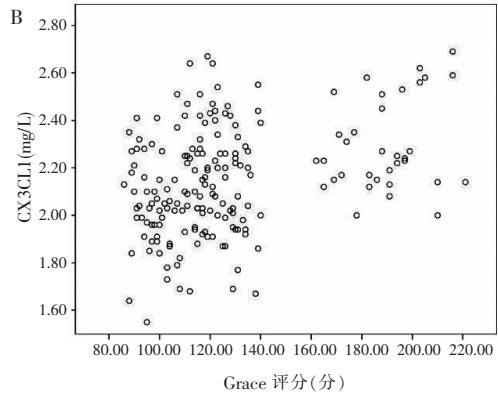


图 1 冠心病患者血清 Lp(a)、CX3CL1 与病变严重程度的相关性

A. 血清 Lp(a) 与病变严重程度的相关性;B. CX3CL1 与病变严重程度的相关性。

2.4 诱发冠心病的独立危险因素分析

将表 1 中有统计学意义的单因素进行赋值,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,高血压、糖尿病、TC、LDL-C 及 Lp(a)、CX3CL1 为诱发冠心病的独立危险因素, HDL-C 为保护因素($P < 0.05$)。见表 3 及表 4。

表 3 赋值方法

指标	赋值
BMI (kg/m^2)	实际值
高血压	有 = 1, 无 = 0
糖尿病	有 = 1, 无 = 0
TC (mmol/L)	实际值
TG (mmol/L)	实际值
LDL-C (mmol/L)	实际值
HDL-C (mmol/L)	实际值
Lp(a) (mmol/L)	实际值
CX3CL1 (mg/L)	实际值

表 4 诱发冠心病的独立危险因素分析

指标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
BMI (kg/m^2)	0.159	0.114	1.945	0.164	1.172	0.938 ~ 1.466
高血压	0.318	0.109	8.511	0.004	1.374	1.110 ~ 1.702
糖尿病	0.227	0.104	4.764	0.030	1.255	1.023 ~ 1.539
TC (mmol/L)	0.415	0.126	10.843	<0.001	1.514	1.183 ~ 1.939
TG (mmol/L)	0.307	0.168	3.339	0.068	1.359	0.978 ~ 1.889
LDL-C (mmol/L)	0.354	0.146	5.879	0.016	1.425	1.070 ~ 1.897
HDL-C (mmol/L)	-0.268	0.121	4.906	0.027	0.765	0.603 ~ 0.970
Lp(a) (mmol/L)	0.457	0.159	8.261	0.004	1.579	1.156 ~ 2.157
CX3CL1 (mg/L)	0.177	0.064	7.649	0.006	1.194	1.053 ~ 1.353

3 讨论

研究发现,研究组血清 Lp(a)、CX3CL1 水平高于对照组,尽早检测 Lp(a)、CX3CL1 对防治冠心病有重要临床意义。Lp(a)水平主要受到基因和遗传因素影响,其值升高常提示体内携带大量的胆固醇和血管进行结合,继而对内皮细胞的功能造成破坏,这是动脉粥样硬化病变及血栓形成的有利因素^[7]。CX3CL1 则和 CX3CR1 相互作用,最终在斑块恢复期对内皮祖细胞功能进行调节,促进斑块易损伤性和发生破裂,使动脉粥样硬化程度进一步增加^[8],因而在冠心病患者中 CX3CL1 可呈高表达,廉铮等^[9]研究发现,冠心病外周血中 CX3CL1、CX3CR1 的表达均上调,且二者之间存在正相关关系。

本研究发现,冠心病不同病变程度患者血清 Lp(a)、CX3CL1 水平间有统计学差异,且随病变程度加重而升高($P < 0.05$),表明血清 Lp(a)、CX3CL1 水平与冠心病患者严重程度也有密切关系,与黄为俊等^[10]的研究结论一致。随冠心病病变程度加重,其体内炎症反应可加剧,而 Lp(a)能经肝脏合成脂蛋白,其中载脂蛋白能使纤维蛋白的降解速度得到抑制,LDL 聚集于血管壁,利于血栓的形成^[11],同时 LDL 也能促进单核细胞的转移并发生黏附,加剧机体的局部炎症反应^[12]。血管壁发生粥样硬化的斑块组织存在单核细胞与 T 细胞募集现象,而趋化因子 CX3CL1 和 CX3CR1 在此改变中占据重要作用^[13],早期张效林等^[14]也发现 CX3CL1 在冠心病

合并 2 型糖尿病患者血清及颈动脉血管组织中均呈高表达。国外也有学者^[15]认为 Lp(a) 为致动脉粥样硬化的主要危险因素, Lp(a) ≥ 0.3 g/L 时, 冠心病的危险性将提升两倍以上, Lp(a) 与冠心病的发生密切相关。本研究 Pearson 相关分析发现, 冠心病患者血清 Lp(a)、CX3CL1 水平均与 Grace 评分呈正相关, 进一步支持了上述结论。

多因素结果表明, Lp(a)、CX3CL1 水平升高可增加冠心病发生风险。Lp(a) 为一种独立的大分子脂蛋白, 可使机体脂质代谢紊乱并干扰纤溶系统, 与颈动脉粥样硬化的发生发展密切相关, Lp(a) 可促进血管内胆固醇的堆积, 可激活转化生长因子, 抑制纤溶功能, 使凝血功能相对亢进而阻止血管内血块溶解, 引发及加速冠状动脉粥样硬化形成^[16]。CX3CL1 能与 CX3CR1 形成一个生物轴, 触发白细胞反应并黏附在活化状态的内皮细胞, 最终使血小板得以激活^[17], 也能加剧血管中炎症程度^[18]。此外高血压、糖尿病、TC、LDL-C 为冠心病危险因素, HDL-C 为保护因素, 表明诱发冠心病的因素较多, 其中高血压与糖尿病可影响冠心病的治疗效果, 而 TC 与 TG 升高及低水平 HDL-C 对冠状动脉的血管壁硬化及衰老有显著作用, 最终可导致患者血管弹性下降, 血管炎性反应剧烈, 促进斑块形成^[19]。

综上, Lp(a)、CX3CL1 是诱发冠心病的危险因素, 且患者血清 Lp(a)、CX3CL1 与疾病严重程度有密切关系, 应加以监测。

参考文献

[1] Ntalla I, Kanoni S, Zeng LY, *et al.* Genetic risk score for coronary disease identifies predispositions to cardiovascular and noncardiovascular diseases[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 73(23):2932-2942.

[2] Farrokhian A, Raygan F, Soltani A, *et al.* The effects of synbiotic supplementation on carotid intima-media thickness, biomarkers of inflammation, and oxidative stress in people with overweight, diabetes, and coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2019, 11(1):133-142.

[3] 李前进, 付蕾. 血清中 Hcy 脂蛋白 a 及其他血脂水平与老年冠心病患者 CIMT 的相关性分析[J]. *浙江临床医学*, 2020, 22(8):1161-1163.

[4] 赵劲波, 雷玉华, 向家培, 等. 血清中性粒细胞防御素 1-3 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的临床意义研究[J]. *国际心血管病杂志*, 2018, 45(6):376-378.

[5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9):680-694.

[6] 郭雪, 卢玉润. 三种血清因子与冠心病严重程度的关系及诱发疾病的危险因素分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(10):1050-1053.

[7] Rallidis LS, Pavlakis G, Foscolou A, *et al.* High levels of lipoprotein (a) and premature acute coronary syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269:29-34.

[8] Herlea-pana O, Yao L, Heuser-baker J, *et al.* Chemokine receptors CXCR2 and CX3CR1 differentially regulate functional responses of bone-marrow endothelial progenitors during atherosclerotic plaque regression[J]. *Cardiovascular Research*, 2015, 106(2):324-337.

[9] 廉铮, 吕峰峰, 王家旺. 冠心病外周血中 CX3CL1、CX3CR1 的表达及临床意义[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(8):919-922.

[10] 黄为俊, 李艺乐, 李同社. 血清 CX3CL1、TXNIP 和 Vaspin 表达水平与冠心病患者病变程度的关系[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(4):318-321, 324.

[11] 许鹏, 王俊杰, 邹瑞. 冠心病患者血清脂蛋白 a、同型半胱氨酸及低密度脂蛋白水平与不良心脑血管事件的相关性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(2):284-287.

[12] Simons LA, Simons J, Friedlander YA. LDL-cholesterol predicts a first CHD event in senior citizens, especially so in those with elevated lipoprotein (a): dubbo study of the elderly[J]. *Heart Lung and Circulation*, 2018, 27(3):386-389.

[13] Shah R, Matthews GJ, Shah RY, *et al.* Serum fractalkine (CX3CL1) and cardiovascular outcomes and diabetes: findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2015, 66(2):266-273.

[14] 张效林, 梁振洋, 孙莹, 等. 趋化因子 CX3CL1 与冠心病合并 2 型糖尿病发病的相关关系[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(4):645-648, 745.

[15] Schwartz CC, Ballantyne CM, Barter PJ, *et al.* Association of lipoprotein(a) with risk of recurrent ischemic events following acute coronary syndrome[J]. *Jama Cardiology*, 2018, 3(2):164-168.

[16] Laufs U, Weingaertner O. Pathological phenotypes of LDL particles [J]. *European Heart Journal*, 2018, 39(27):2574-2576.

[17] 李永姝, 张宝欢, 贾克刚, 等. CX3CL1 和 CX3CR1 与动脉粥样硬化性心脏病损伤机制的研究现状[J]. *检验医学*, 2016, 31(11):1002-1010.

[18] Zhang XL, Feng XY, Cai WZ, *et al.* Chemokine CX3CL1 and its receptor CX3CR1 are associated with human atherosclerotic lesion vulnerability[J]. *Thrombosis Research*, 2015, 135(6):1147-1153.

[19] 李爱英, 刘艳阳, 阴淑莹, 等. 多项新的危险因素与冠心病的相关性研究[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2018, 40(2):139-143.

(收稿日期:2023-01-04

修回日期:2023-02-22)