

# 冠心病病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平与冠状动脉粥样斑块稳定性的关系



赵 鹏<sup>1</sup>, 张彦周<sup>2</sup>, 李爱琴<sup>1</sup>, 原玲玲<sup>1</sup>, 柴文文<sup>1</sup>

**摘要:**目的 探讨冠心病病人血清血小板趋化因子 4(CXCL4)和血小板趋化因子 12(CXCL12)水平与冠状动脉粥样斑块稳定性的关系。方法 选取 2016 年 3 月—2018 年 3 月在焦作市人民医院住院治疗的冠心病病人 152 例,根据临床症状和冠状动脉造影检查结果,将病人分为稳定型心绞痛组(SAP 组,67 例)和急性冠脉综合征组(ACS 组,85 例),另选取同期行冠状动脉造影检查且排除冠心病的病人 45 例作为对照组,所有研究对象行冠状动脉造影和血管内超声检查,酶联免疫吸附试验(ELISA 法)检测血清 CXCL4 和 CXCL12 水平。结果 SAP 组和 ACS 组高血压、高脂血症和吸烟史比例高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );SAP 组和 ACS 组病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平均高于对照组,且 ACS 组高于 SAP 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );软斑块病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平均高于硬斑块病人,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );ACS 组病人斑块负荷和偏心指数高于 SAP 组,而管腔面积低于 SAP 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );Pearson 相关分析结果显示,冠心病病人血清 CXCL4 水平与管腔面积呈正相关( $r = 0.171$ ,  $P = 0.035$ ),而与斑块面积、斑块负荷和偏心指数呈负相关( $r$  值分别为  $-0.171$ ,  $-0.230$ ,  $-0.279$ , 均  $P < 0.05$ );冠心病病人血清 CXCL12 水平与管腔面积呈正相关( $r = 0.167$ ,  $P = 0.040$ ),而与斑块面积、斑块负荷和偏心指数呈负相关( $r$  值分别为  $-0.183$ ,  $-0.180$ ,  $-0.179$ , 均  $P < 0.05$ )。结论 血清 CXCL4 和 CXCL12 与冠心病斑块稳定性有关,斑块稳定性越差,血清 CXCL4 和 CXCL12 水平越高。

**关键词:**冠心病;血小板趋化因子 4;血小板趋化因子 12;冠状动脉粥样斑块;稳定性;相关

**中图分类号:**R541.4 R256.2 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.20.025

冠心病作为心内科常见病,致残、致死率高,给病人生命安全带来严重威胁。研究发现,冠状动脉粥样硬化斑块形成是该病发生发展的风险因素<sup>[1]</sup>。而斑块不稳定性则与斑块破裂、脱落、血栓形成密切相关,是加重心肌缺血甚至猝死的重要机制<sup>[2]</sup>。因此,及时了解冠心病病人冠状动脉粥样硬化斑块的形成及稳定性,探讨与斑块稳定性相关指标,对尽早发现及干预心血管事件发生意义重大。研究表明,炎症反应与冠状动脉粥样硬化斑块形成、发展、破裂密切相关,是影响斑块稳定性的重要因素<sup>[3]</sup>。化学趋化因子作为一种小分子的肝素结合蛋白,在调控及促进炎症反应中发挥重要作用<sup>[4]</sup>,血小板趋化因子(C<sup>-</sup>X<sup>-</sup>C 基序)配体 4(CXCL4)和血小板趋化因子(CXCL12)均是血小板被激活后释放的趋化因子,在维持血液高凝状态、增强炎症细胞迁移及炎症反应中发挥重要作用<sup>[5]</sup>,且参与了动脉粥样硬化过程<sup>[6]</sup>。本研究通过分析冠心病病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平,探讨其与冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的关系,以期为临床实践提供参考资料。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2016 年 3 月—2018 年 3 月在院住院治疗的冠心病病人 152 例,其中,男 83 例,女 69 例;年龄 41~74(59.38±9.21)岁。纳入标准:①均符

合美国心脏病学会/心脏病协会(ACC/AHA)关于冠心病诊断标准;②均接受心电图、冠状动脉造影检查,且至少有 1 支冠状动脉狭窄程度≥50%。排除标准:①心肌病、瓣膜性心脏病者;②肝、肾严重功能障碍者;③急慢性感染、恶性肿瘤、甲状腺疾病、血液系统疾病者;④既往行冠状动脉旁路移植术或冠状动脉介入手术治疗者;⑤近 2 周使用抗凝、抗炎药物者。根据临床症状和冠状动脉造影检查结果,将病人分为稳定型心绞痛组(SAP 组)和急性冠脉综合征组(ACS 组),其中,SAP 组 67 例,男 39 例,女 28 例;年龄 42~74(59.64±9.37)岁;合并慢性病情况:高血压 30 例,糖尿病 16 例,高脂血症 22 例;有吸烟史 23 例;ACS 组 85 例,男 44 例,女 41 例;年龄 41~74(59.17±9.13)岁;合并慢性病情况:高血压 36 例,糖尿病 22 例,高脂血症 26 例;有吸烟史 31 例。选取同期在我院行冠状动脉造影检查,但发作时心电图检查正常,且冠状动脉造影结果显示血管正常或狭窄程度低于 50%的病人 45 例作为对照组,其中,男 25 例,女 20 例;年龄 40~75(57.68±8.69)岁;合并慢性病情况:高血压 13 例,糖尿病 7 例,高脂血症 17 例;有吸烟史 8 例。本研究通过医院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

## 1.2 方法

**1.2.1 冠状动脉造影和血管内超声检查** 利用荷兰飞利浦公司生产的数字减影血管造影机对病人进行冠状动脉造影,了解冠状动脉病变支数及狭窄程度。对于冠状动脉狭窄程度≥50%的病人,冠状动脉造影后追加肝素,利用美国 Boston Scientific 公司生产的血管

**作者单位** 1.焦作市人民医院(河南焦作 454150),E-mail: zhaopengyish@126.com; 2.郑州大学第一附属医院

**引用信息** 赵鹏,张彦周,李爱琴,等.冠心病病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平与冠状动脉粥样斑块稳定性的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(20):3162-3164.

内超声诊断仪对冠状动脉造影中发现的血管病变最严重的部位进行检查,在血管内超声图上分别测量并计算血管外弹力膜面积、管腔面积、斑块面积、斑块负荷及偏心指数等指标。根据斑块回声情况将斑块分为软斑块、纤维斑块、钙化斑块和混合斑块,其中,纤维斑块、钙化斑块和混合斑块均为硬斑块。

**1.2.2 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 CXCL4 和 CXCL12 水平** 所有研究对象均抽取晨起空腹静脉血 6 mL,利用 ELISA 法检测血清中 CXCL4 和 CXCL12 水平,试剂盒均购自上海雅吉生物科技有限公司,所有操作均在标准实验室按试剂盒说明完成。

表 1 3 组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高脂血症 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]
		男	女					
对照组	45	25	20	57.68±8.69	13(28.89)	7(15.56)	17(37.78)	8(17.78)
SAP 组	67	39	28	59.64±9.37	37(55.22) <sup>1)</sup>	20(29.85)	43(64.18) <sup>1)</sup>	26(38.81) <sup>1)</sup>
ACS 组	85	44	41	59.17±9.13	49(57.65) <sup>1)</sup>	26(30.59)	53(62.35) <sup>1)</sup>	31(36.47) <sup>1)</sup>
统计值		$\chi^2=0.641$		$F=0.649$	$\chi^2=10.737$	$\chi^2=3.830$	$\chi^2=9.195$	$\chi^2=6.201$
P		0.726		0.524	0.005	0.147	0.010	0.045

与对照组比较,1)  $P < 0.05$

**2.2 3 组血清 CXCL4 和 CXCL12 水平比较** SAP 组和 ACS 组病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平均高于对照组,且 ACS 组高于 SAP 组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 2。

表 2 3 组血清 CXCL4 和 CXCL12

组别	例数	水平比较( $\bar{x} \pm s$ )		ng/mL
		CXCL4	CXCL12	
对照组	45	6.85±1.72	7.82±2.12	
SAP 组	67	9.25±3.25 <sup>1)</sup>	11.06±4.09 <sup>1)</sup>	
ACS 组	85	13.46±3.54 <sup>1)2)</sup>	17.02±5.22 <sup>1)2)</sup>	
F 值		74.743	76.618	
P		<0.001	<0.001	

与对照组比较,1)  $P < 0.05$ ;与 SAP 组比较,2)  $P < 0.05$

**2.3 不同性质斑块病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平比较** 软斑块病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平均高

表 4 SAP 组与 ACS 组病人血管内超声检查指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血管外弹力膜面积 (mm <sup>2</sup> )	管腔面积 (mm <sup>2</sup> )	斑块面积 (mm <sup>2</sup> )	斑块负荷 (%)	偏心指数
SAP 组	67	12.69±2.01	6.16±1.44	8.62±3.04	63.43±7.75	0.81±0.11
ACS 组	85	13.11±1.62	5.11±1.26	9.44±3.77	70.06±6.85	0.95±0.15
t 值		1.428	-4.782	1.444	5.590	6.552
P		0.155	0.000	0.151	0.000	0.000

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两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和 LSD-t 检验;计数资料用率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;指标间相关性采用 Pearson 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 3 组一般资料比较** 3 组性别、年龄和糖尿病比例比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );SAP 组和 ACS 组高血压、高脂血症和吸烟史比例高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 1。

于硬斑块,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 3。

表 3 不同性质斑块病人血清 CXCL4 和

CXCL12 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) ng/mL

组别	例数	CXCL4	CXCL12
软斑块	74	12.78±3.73	15.53±5.43
硬斑块	78	10.49±3.95	13.31±5.56
t 值		3.681	2.485
P		<0.001	0.014

**2.4 SAP 组和 ACS 组病人血管内超声检查结果比较** SAP 组和 ACS 组病人血管外弹力膜面积和斑块面积比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );ACS 组病人斑块负荷和偏心指数高于 SAP 组,而管腔面积低于 SAP 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。详见表 4。

2.5 血清 CXCL4 和 CXCL12 水平与血管内超声检查指标相关性 Pearson 相关分析结果显示,冠心病病人血清 CXCL4 水平与管腔面积呈正相关( $r = 0.171$ ,  $P = 0.035$ ),而与斑块面积、斑块负荷和偏心指数呈负相关( $r$ 值分别为 $-0.171$ ,  $-0.230$ ,  $-0.279$ ,  $P < 0.05$ );冠心病病人血清 CXCL12 水平与管腔面积呈正相关( $r = 0.167$ ,  $P = 0.040$ ),而与斑块面积、斑块负荷和偏心指数呈负相关( $r$ 分别为 $-0.183$ ,  $-0.180$ ,  $-0.179$ ,  $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

冠心病作为中老年人群的高发病,致病因素复杂,发病机制尚未完全清楚,一旦出现冠状动脉斑块破裂血栓形成时会急性发病,引起急性冠脉综合征、急性心肌梗死,甚至猝死<sup>[7]</sup>。研究发现,斑块易损性与冠心病急性发病密切相关<sup>[8]</sup>。早期识别易损斑块,对评估冠心病病人危险性及其指导治疗意义重大。目前,临床上鉴别斑块性质多采用有创检查,如冠状动脉造影、血管内超声等,在一定程度上限制了临床应用<sup>[9]</sup>,因此,积极寻找能够反映斑块性质且创伤小的血清学指标已成为临床研究重点。

研究发现,炎症反应在斑块破裂、血栓形成中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。CXCL4 是由血小板活化过程中释放的可溶性趋化因子,是血液高凝状态的敏感标志物,同时,可诱导单核细胞集聚至病变部位,在促进炎症反应中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。CXCL12 作为存在于血小板  $\alpha$ -颗粒中的一种趋化因子,在调节内皮细胞和平滑肌祖细胞平衡中发挥重要作用<sup>[12]</sup>,同时,在免疫系统稳定、炎症细胞生长发育,以及炎症因子集聚中发挥重要作用<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,SAP 组和 ACS 组病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平均高于对照组,且 ACS 组高于 SAP 组,说明冠心病病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平升高,且与病人病情进展有关。本研究结果显示,软斑块病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平均高于硬斑块,说明冠心病病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平与斑块性质有关,斑块越不稳定,血清 CXCL4 和 CXCL12 水平越高,提示血清 CXCL4 和 CXCL12 水平与斑块稳定性有关。血管内超声检查可以直观地了解冠状动脉血管解剖结构及血管腔内斑块情况,能够早期识别斑块性质<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,ACS 组病人斑块负荷和偏心指数高于 SAP 组,而管腔面积低于 SAP 组,说明 ACS 组病人病变血管内斑块较 SAP 组病变更为严重、面积大且稳定性差。Pearson 相关分析结果显示,冠心病病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平与管腔面积呈

正相关,而均与斑块面积、斑块负荷和偏心指数呈负相关,说明冠心病病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平与血管内超声检查指标有关,进一步提示冠心病病人血清 CXCL4 和 CXCL12 水平与冠状动脉斑块性质有关,有望成为判定冠状动脉斑块性质的血清标志物。

综上所述,血清 CXCL4 和 CXCL12 水平与冠心病斑块稳定性有关,稳定性越差,血清 CXCL4 和 CXCL12 水平越高,动态监测血清 CXCL4 和 CXCL12 水平对冠心病病人诊断、病情观察、斑块稳定性识别及预后评估具有一定的价值。

### 参考文献:

- [1] RASHID I, MAGHZAL G J, CHEN Y C, et al. Myeloperoxidase is a potential molecular imaging and therapeutic target for the identification and stabilization of high-risk atherosclerotic plaque[J]. Eur Heart J, 2018, 39(35): 3301-3310.
- [2] 薛国华, 马惠芳, 张守彦. 红细胞分布宽度与冠状动脉粥样斑块易损性的关系[J]. 中国心血管病研究, 2016, 14(12): 1097-1100.
- [3] NICCOLI G, MONTONE R A, SABATO V, et al. Role of allergic inflammatory cells in coronary artery disease[J]. Circulation, 2018, 138(16): 1736-1748.
- [4] PROOST P, STRUYF S, VAN DAMME J, et al. Chemokine isoforms and processing in inflammation and immunity[J]. J Autoimmun, 2017, 85(11): 45-57.
- [5] 李娜, 梁蔚骏, 胡为民, 等. 急性脑梗死患者血清 CXCL4 和 CXCL12 与颈动脉斑块稳定性的关系[J]. 临床医药实践, 2018, 27(5): 326-332.
- [6] 蔡玮婷, 彭瑜. 血小板及其趋化因子在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(8): 816-818.
- [7] ZHU K F, WANG Y M, ZHU J Z, et al. National prevalence of coronary heart disease and its relationship with human development index: a systematic review[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(5): 530-543.
- [8] 陆芳, 洗素娟, 熊春玲. 超声评估颈动脉斑块易损性对冠状动脉病变的预测价值研究[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(16): 58-59.
- [9] 韩迎春, 樊刚, 曹文广, 等. 64 层螺旋 CT 冠脉成像与 DSA 血管造影在疾病中诊断价值的比较分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14(1): 56-58; 98.
- [10] 程翔. 冠心病的抗炎治疗: 历经艰辛终见彩虹[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(5): 341-343.
- [11] LEIGHTON S P, NERURKAR L, KRISHNADAS R, et al. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(1): 48-58.
- [12] 杨强, 沈世强, 叶子, 等. 趋化因子及其受体在肝细胞癌中作用的研究进展[J]. 国际外科学杂志, 2018, 45(10): 708-712.
- [13] 王艳梅, 陈荣华, 范玮. 慢性淋巴细胞白血病患者血清 CXCL4 CXCL12 和 CCL13 的表达及其临床意义[J]. 临床心身疾病杂志, 2018, 24(3): 1-4.
- [14] 丁蕾, 汪宇鹏, 郭丽君. 腔内影像技术指导支架内血栓预防及机制评价的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(5): 421-424.

(收稿日期: 2019-02-14)

(本文编辑 王丽)