

血清 ATF6、CTRP1 与冠心病冠脉狭窄程度及预后的关联

田星晨, 王勇, 冯雪洋

商丘市第一人民医院冠心病心脏起搏器科, 商丘 476000

摘要 目的 分析血清激活转录因子 6(ATF6)、补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 1(CTRP1)与冠心病冠脉狭窄程度及预后情况的关联。方法 选取 105 例冠心病患者,依据冠脉狭窄程度不同,将患者分为轻度组、中度组、重度组,检验血清 ATF6、CTRP1 与冠脉微循环参数的相关性以及对冠心病不良预后的预测效能。结果 重度组 CFR、FFR 均低于中度组、轻度组,IMR、ATF6、CTRP1 均高于中度组、轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$);ATF6 与冠脉血流储备(CFR)、心肌血流储备分数(FFR)负相关,与微循环阻力指数(IMR)正相关($P<0.05$);血清 CTRP1 与 CFR、FFR 负相关,与 IMR 正相关($P<0.05$);105 例冠心病的不良预后发生率为 23.81%(25/105);预后不良组的 ATF6、CTRP1 均高于预后良好组($P<0.05$);血清 ATF6 对冠心病不良预后的预测灵敏度、特异度分别为 81.51%、79.74%,CTRP1 对冠心病不良预后的预测灵敏度、特异度分别为 80.36%、78.22%(AUC = 0.862、0.860)。结论 动态监测 ATF6、CTRP1 能实现对患者不良预后的早期预测。

关键词: 冠心病;冠脉狭窄程度;激活转录因子 6;补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 1

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2025)01-0082-06

Correlation between serum ATF6, CTRP1 and the degree and prognosis of coronary artery stenosis in coronary heart disease

TIAN Xingchen, WANG Yong, FENG Xueyang

Department of Coronary Heart Disease/Pacemaker, the First People's Hospital of Shangqiu,
Shangqiu 476000, China

Abstract Objective To analyze the correlation between serum activating transcription factor 6 (ATF6), complement C1q/ tumor necrosis factor-related protein 1 (CTRP1), and the degree and prognosis of coronary artery stenosis in coronary heart disease. **Methods** 105 patients with coronary heart disease were divided into the mild, moderate, and severe groups, and the correlation between serum ATF6, CTRP1,

基金项目:河南省医学科技攻关项目(LHGJ20190302)。

第一作者:田星晨,本科,护师,研究方向为心血管疾病诊治,tianxinchensh2@sina.com。

and coronary microcirculation parameters was examined, along with their predictive power for the poor prognosis of coronary heart disease. **Results** The CFR and FFR of patients in the severe group were lower than those in the moderate and mild groups, while the IMR, ATF6, and CTRP1 levels were higher than those in the moderate and mild groups, showing a statistically significant difference ($P < 0.05$). ATF6 is negatively correlated with coronary flow reserve (CFR) and fractional myocardial flow reserve (FFR), and positively correlated with the microcirculatory resistance index (IMR) ($P < 0.05$). Serum CTRP1 is negatively correlated with CFR and FFR, and positively correlated with the IMR ($P < 0.05$). The incidence of poor prognosis among the 105 cases of coronary heart disease was 23.81% (25/105). The ATF6 and CTRP1 levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of serum ATF6 in predicting adverse prognosis of coronary heart disease were 81.51% and 79.74%, respectively. The sensitivity and specificity of CTRP1 in predicting adverse prognosis of coronary heart disease were 80.36% and 78.22%, respectively (AUC = 0.862, 0.860). **Conclusion** Dynamic monitoring of ATF6 and CTRP1 can achieve early prediction of poor prognosis in patients.

Keywords: coronary heart disease; degree of coronary artery stenosis; activate transcription factor 6; complement C1q/tumor necrosis factor related protein 1

冠心病是一种以胸痛、胸闷为典型症状的缺血性心脏病,冠状动脉为心脏主要供血动脉,若大量胆固醇及脂类物质沉积于冠脉内并形成斑块后,则会引起冠脉粥样硬化病变,而冠脉粥样硬化病变则是冠心病的主要发病机制。此病病因较为复杂,除年龄这一不可控因素外,吸烟、超重或肥胖、糖尿病、高脂血等可控因素也是诱发此病的重要原因^[1-2]。针对此类患者,临床多会指导患者改变生活方式,同时采取积极药物治疗或手术治疗。目前临床认为,冠心病患者的预后水平与其冠脉受累情况及心肌缺血情况存在密切关联,早期明确患者冠脉狭窄程度对指导临床决策、降低不良预后发生风险有重要意义^[3-4]。脂质代谢紊乱及其诱发的炎症反应可引起内质网应激,内质网应激为动脉粥样硬化病变的重要病理基础,其发生原因与炎症反应加剧、血管内皮损伤等有密切关联。激活转录因子 6(ATF6)能通过整合脂肪代谢、炎症反应及细胞凋亡而诱发内皮损伤,补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 1(CTRP1)是一种可参与炎症反应及脂质代谢的脂肪因子^[5-6]。为进一步实现对冠心病不良预后的早期识别,本研究旨在分析血清 ATF6、CTRP1 与冠心病冠脉狭窄程

度及预后情况的关联。

1 资料与方法

1.1 资料收集

选取 2022 年 1 月至 2024 年 3 月商丘市第一人民医院收治的 105 例冠心病患者,依据冠脉狭窄程度不同,将狭窄程度 $\leq 25\%$ 的患者列为轻度组(35 例),将狭窄程度为 26%~50%的患者列为中度组(40 例),将狭窄程度 $> 50\%$ 的患者列为重度组(30 例),冠脉狭窄程度均采用彩色超声诊断仪 Vivid E95(购自上海聚慕医疗器械有限公司)检测。3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),结果如表 1 所示。本研究已获得商丘市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(批准号:SQ10292-2024)。

纳入标准:①均诊断为冠心病^[7];②经心脏超声检查均确认存在不同程度冠脉狭窄;③临床资料完整可供查阅;④患者同意获取并公开既往临床资料。

排除标准:①经病史调查确认有严重肝肾等重要脏器损伤;②合并其他心脏结构、功能异常相关疾病;③已知合并恶性肿瘤;④临床资料缺失。

表 1 3 组一般资料比较

组别	n/例	性别		年龄/岁	病程/年	BMI/(kg/m ²)	NYHA 分级		合并高血压/例	合并糖尿病/例
		男/例	女/例				Ⅱ级/例	Ⅲ级/例		
重度组	30	15	15	62.11±10.46	5.11±1.24	23.41±5.25	20	10	12	15
中度组	40	21	19	61.25±10.37	5.06±1.33	24.11±5.36	25	15	15	18
轻度组	35	18	17	61.32±10.25	5.09±1.25	23.79±5.25	22	13	14	15
<i>F</i> / <i>A</i> ²		0.043		0.071	0.012	0.152	0.150		0.065	0.345
<i>P</i>		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05

1.2 方法

收集患者的一般资料和临床资料。一般资料包括性别、年龄、病程、体质量指数(BMI)、美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级^[8]、合并症(高血压、糖尿病);临床资料包括冠脉微循环参数[冠脉血流储备(CFR)、心肌血流储备分数(FFR)、微循环阻力指数(IMR)]及血清 ATF6、CTRP1。

冠脉微循环参数经多普勒压力-温度导丝技术评估冠脉微循环。CFR 为冠脉最大血流、静息血流间比值;FFR 为心肌最大充盈状态(Pd)、冠脉口主动脉平均压(Pa)间比值;IMR = Pa×平均传输时间×[(Pd-Pw)/(Pa-Pw)],Pw 为球囊完全堵塞冠脉管腔后导丝测得的血管内压力值。

血清 ATF6、CTRP1 检测。取患者清晨空腹时的 5 mL 肘静脉血为检测样本,在血液样本中加入 EDTA 抗凝剂作抗凝处理后,以转速 3 000 r/min(半径 0.5 cm)离心 3 min,取上层清液备用,采用 Elx-800TS 酶标仪(购自美国伯腾仪器有限公司),经酶联免疫吸

附试验(ELISA)检测,检测时间为入院当日。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,进行 *t* 检验;计数资料以样本量 *n*、样本量占比(%)表示,进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。经 Pearson 相关性系数检验血清 ATF6、CTRP1 与冠脉微循环参数的相关性,当 $P < 0.05$ 表示二者相关, $r < 0$ 表示负相关, $0 < r < 1$ 表示正相关。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线并观察线下面积(AUC)验证血清 ATF6、CTRP1 对冠心病不良预后的预测效能,当 AUC > 0.85 时表示具有较高预测效能。

2 结果

2.1 冠脉微循环参数及 ATF6、CTRP1

重度组的 CFR、FFR 均低于中度组和轻度组,IMR、ATF6、CTRP1 均高于中度组和轻度组,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果如表 2 所示。

表 2 3 组冠脉微循环参数及 ATF6、CTRP1 比较

组别	n/例	CFR	FFR	IMR	ATF6/(pg/mL)	CTRP1/(ng/mL)
重度组	30	1.33±0.26	0.42±0.11	60.23±10.45	315.25±20.49	30.26±5.41
中度组	40	1.76±0.34	0.79±0.23	55.36±10.27	302.44±20.39	27.45±5.28
轻度组	35	2.01±0.44	0.86±0.12	51.23±10.25	295.33±20.46	25.45±5.36
<i>F</i>		29.582	62.633	6.152	7.801	6.563
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 ATF6、CTRP1 与冠脉微循环参数的相关性分析

经 Pearson 相关性系数检验,血清 ATF6 与 CFR、FFR 负相关,与 IMR 正相关;血清 CTRP1 与 CFR、FFR

负相关,与 IMR 正相关($P < 0.05$),结果如表 3 所示。

表 3 ATF6、CTRP1 与冠脉微循环参数的相关性分析

指标	ATF6		CTRP1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CFR	-0.249	<0.05	-0.251	<0.05
FFR	-0.251	<0.05	-0.248	<0.05
IMR	0.345	<0.05	0.348	<0.05

2.3 不同预后患者的 ATF6、CTRP1 水平

105 例冠心病的不良预后发生率为 23.81% (25/105),其中包括 10 例心律失常,7 例心肌梗死,6 例心力衰竭,2 例心源性休克。预后不良组的 ATF6、CTRP1 均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表 4 所示。

表 4 不同预后患者的 ATF6、CTRP1 比较

组别	<i>n</i> /例	ATF6/(pg/mL)	CTRP1/(ng/mL)
预后不良组	25	320.35±20.49	32.11±5.28
预后良好组	80	306.23±20.25	29.15±5.24
<i>t</i>		3.035	2.461
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.4 ATF6、CTRP1 对冠心病不良预后的预测效能

经 ROC 曲线验证,血清 ATF6 对冠心病不良预后的预测灵敏度、特异度分别为 81.51%、79.74%,CTRP1 对冠心病不良预后的预测灵敏度、特异度分别为 80.36%、78.22%($AUC>0.85$),结果如表 5、图 1 所示。

表 5 ATF6、CTRP1 对冠心病不良预后的预测效能

指标	灵敏度/%	特异度/%	AUC	95%CI	截断值	<i>P</i>
ATF6	81.51	79.74	0.862	0.802~0.901	313.29 pg/mL	<0.05
CTRP1	80.36	78.22	0.860	0.805~0.907	30.63 ng/mL	<0.05

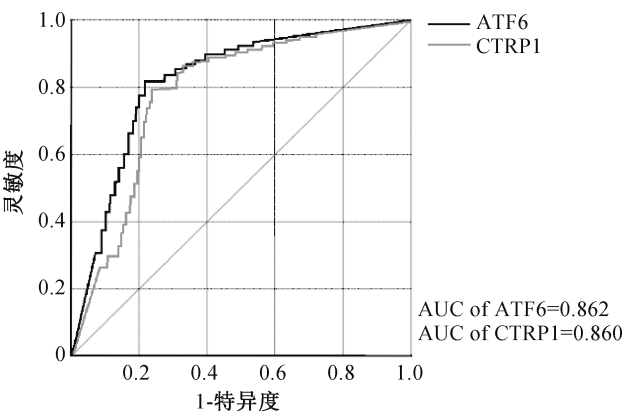


图 1 ATF6、CTRP1 对冠心病不良预后的预测 ROC 曲线分析

3 讨论

冠心病是一种好发于 40 岁以上中老年群体的常见心血管病,也是影响中老年群体生命健康的危险因素之一,其发病原因较为复杂,考虑与冠脉内沉积大量脂质及胆固醇所致冠脉管腔狭窄或闭塞等密切相关^[9]。针对此类患者,临床多以药物治疗为主,在其病情急性期予以积极药物治疗能有效稳定患者

基础体征,并创造良好手术条件,待其病情恢复平稳后,择期实施手术对重建冠脉血运、改善心肌功能有重要意义。但此病病因无法根除,即便经 PCI 术治疗,也仍有部分患者由于冠脉微循环障碍、心肌缺血而发生多种不良预后^[10-11]。心律失常、心肌梗死、心力衰竭以及心源性休克均为冠心病常见不良事件,上述不良事件可对患者生活质量造成严重影响,并增加患者病死风险^[12]。目前,临床多会通过心功能检测及冠脉微循环检测以评估冠心病病情进展。常见的心脏超声指标及冠脉微循环参数均能反映患者冠脉狭窄程度,但无法实现对患者不良预后的早期预测^[13-14]。

本研究结果显示,重度组 CFR、FFR 低于中度组、轻度组,IMR 高于中度组、轻度组,提示随着冠脉狭窄程度加剧,冠心病患者的冠脉微循环障碍程度也会明显加重。冠脉微循环参数是评估冠脉、心肌血流情况的重要依据,基于多普勒压力-温度导丝技术即可实现对患者冠脉微循环障碍程度的定量分析^[15]。本研究结果显示,重度组 ATF6、CTRP1 均高

于中度组、轻度组,提示随着冠脉狭窄程度加剧,冠心病患者的血清 ATF6、CTRP1 均会逐步升高。目前临床认为,内质网应激在冠脉粥样硬化病变中具有重要作用。内质网是一种可为细胞内蛋白质合成、折叠、修饰、分泌提供重要场所的多功能细胞器,机体脂质代谢紊乱及炎症反应所致内质网应激反应,可导致跨膜蛋白质折叠、转运异常,其引发的未折叠蛋白反应(UPR)可进一步影响蛋白质稳态,并引起细胞损伤或凋亡^[16-17]。CTRP1 是一种可参与组织炎症反应的新型脂肪因子。相关研究^[18]结果表明,CTRP1 可通过上调炎症因子及醛固酮表达而引发动脉粥样硬化,同时也通过促使炎症因子黏附于血管内皮细胞而加剧心血管病变。本研究结果显示,血清 ATF6 及 CTRP1 均与 CFR、FFR 负相关,与 IMR 正相关,初步证实 ATF6、CTRP1 与冠心病冠脉狭窄程度的关联。ATF6 是一种可调节 UPR 的重要信号分子,高表达 ATF6 与多种心血管疾病的发生、发展均有密切关联。冠心病被认为是一种慢性炎症性血管疾病,当机体炎症反应程度加剧后会激活单核、巨噬细胞并上调 UPR,从而加剧冠脉粥样硬化病变进程^[19]。CTRP1 主要受基因启动子调控,当 CTRP1 基因启动子的甲基化水平降低时,其血清中 CTRP1 表达水平会异常升高,过表达 CTRP1 能加剧冠脉纤维化病变并进一步引发冠脉粥样硬化病变^[20]。本研究结果显示,预后不良组的 ATF6、CTRP1 均高于预后良好组,而通过 ROC 曲线分析显示,二者对于冠心病不良预后的预测效能较高。

4 结论

血清 ATF6、CTRP1 与冠心病患者的冠脉狭窄程度有一定的相关性,动态监测二者水平变化能实现对患者不良预后的早期预测。

参考文献

- [1] SHAYA G E, LEUCKER T M, JONES S R, et al. Coronary heart disease risk: low-density lipoprotein and beyond[J]. Trends Cardiovasc Med, 2022, 32(4): 181-194.
- [2] 柯居中, 吴抗, 刘晓琳, 等. 上海市浦东新区队列人群危险因素与冠心病发病的关联性分析[J]. 中国医药导报,

2021, 18(20): 46-50.

- [3] OHLOW M A, WINTERHALTER M. Coronary heart disease-a protracted treatment course[J]. Dtsch Arztebl Int, 2023, 120(6): 98.
- [4] 薛小琴, 陈文霞, 兰措卓玛, 等. 心率变异性对稳定性冠心病患者远期预后的预测价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(6): 614-618.
- [5] 王沛, 彭瑜, 张钰. 激活转录因子 6 与心血管疾病关系的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(4): 393-397.
- [6] 张彦昂, 李茂巍, 楚艳贞, 等. 冠心病患者血清 Clq 肿瘤坏死因子相关蛋白 1、N 末端 B 型利钠肽原、脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平变化与心功能、冠状动脉病变程度的相关性[J]. 中国慢性病预防与控制, 2024, 32(5): 375-378.
- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 稳定性冠心病基层诊疗指南(2020 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(3): 265-273.
- [8] RITT L E F, RIBEIRO R S, SOUZA I P M A, et al. Low concordance between NYHA classification and cardiopulmonary exercise test variables in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. Arq Bras Cardiol, 2022, 118(6): 1118-1123.
- [9] ALPERT J S. New coronary heart disease risk factors[J]. Am J Med, 2023, 136(4): 331-332.
- [10] 赵鲜, 宋朝功, 麻京豫, 等. 早发冠心病非传统危险因素的研究进展[J]. 黑龙江医学, 2024, 48(4): 509-512.
- [11] 戴晓河, 卓辉林, 戴剑. 中西医结合治疗冠心病合并高血压的疗效及对心功能的影响观察[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(7): 137-140.
- [12] 张尤佳, 王焕勇, 高明杰, 等. 颈动脉超声联合心脏超声对冠心病患者不良预后的评估价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16(5): 607-610.
- [13] 南聪敏. 心脏彩超联合颈动脉超声应用于老年冠心病诊断与病情严重程度评估中的效果研究[J]. 影像研究与医学应用, 2024, 8(15): 131-133.
- [14] 石森, 张松雨, 李燕. 基于监测和最终结果数据库的冠心病 PCI 术后冠脉微循环损伤预测模型的建立与验证[J]. 海南医学, 2023, 34(24): 3502-3507.
- [15] 张楚捷, 宋雷. 心血管影像衍生的冠状动脉微循环阻力指数的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(9): 980-984.
- [16] 李金龙, 张先林, 路桥, 等. 血清 ATF6、CaMK II 表达水平与冠心病及冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. 实用心电图学杂志, 2024, 33(3): 237-242.

- [17] ZHANG Y P, YANG Q, LI Y A, et al. Inhibition of the activating transcription factor 6 branch of endoplasmic reticulum stress ameliorates brain injury after deep hypothermic circulatory arrest[J]. J Clin Med, 2023,12(3):814.
- [18] 杨宏秀,袁宝军,张菲菲,等.血清 CTRP1、CTRP5 和 CTRP7 水平与冠心病的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2024,45(1):125-128.
- [19] WANG W, DONG L, LV H X, et al. Downregulating miRNA-199a-5p exacerbates fluorouracil-induced cardiotoxicity by activating the ATF6 signaling pathway[J]. Aging, 2024,16(7):5916-5928.
- [20] 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.
- [收稿日期:2024-10-21]
- [责任编辑:杨建香 英文编辑:张勇]