

• 论 著 •

## 纤维化标志物 CTGF 与冠心病的相关性\*

陈洁<sup>1</sup>, 黄山<sup>1</sup>, 左丽<sup>2△</sup>

(1. 贵州医科大学附属人民医院临床检验中心, 贵州贵阳 550002;

2. 贵州医科大学基础医学院, 贵州贵阳 550001)

**摘要:**目的 探讨血清结缔组织生长因子(CTGF)水平与冠心病的关系及其临床诊断价值。方法 将 102 例行冠状动脉造影检查确诊的冠心病患者作为冠心病组, 将年龄和性别与冠心病组严格匹配的冠状动脉造影检查正常的 98 例作为健康对照组; 采用 *t* 检验分析冠心病组与健康对照组间临床基线资料、CTGF 和转化生长因子  $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ ) 的差异, 采用二元 Logistic 逐步回归方法探讨冠心病与 CTGF 等的相关性, 评价其临床诊断价值。结果 冠心病组三酰甘油、总胆固醇、载脂蛋白 A1、高密度脂蛋白、脂蛋白 a、低密度脂蛋白、TGF- $\beta 1$  和 CTGF 与健康对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经 Spearman 相关分析显示 CTGF 和 TGF- $\beta 1$  呈正相关( $r = 0.773, P = 0.002$ ); 检测 CTGF 可以在评价冠心病的危险分层方面起到积极的作用。结论 年龄、吸烟、高血压、总胆固醇、载脂蛋白 A1、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、脂蛋白 a、CTGF、TGF- $\beta 1$  是冠心病的影响因素, 临床工作中检测 CTGF 可以作为评估冠状动脉狭窄及严重程度的指标。

关键词: 冠心病; 结缔组织生长因子; 临床意义

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.04.029

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)04-0501-03

## The correlation between CTGF of fibrosis marker and coronary heart disease\*

Chen Jie<sup>1</sup>, Huang Shan<sup>1</sup>, Zuo Li<sup>2△</sup>

(1. Clinical Laboratory Centre, People's Hospital of Guizhou Medicine University, Guiyang, Guizhou 550002, China;

2. Basic Medical College of Guizhou Medicine University, Guiyang, Guizhou 550001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation and clinical significance between CTGF of fibrosis marker and coronary heart disease. **Methods** Totally 102 cases of coronary heart disease patients by coronary artery angiography ensured were used as coronary heart disease group, 98 cases with age and sex strict matching of coronary heart disease were normal and were used as control group; *T* test was used to analysis the difference with disease group and control group at base clinical data, serum CTGF and TGF- $\beta 1$ , the correlation between coronary heart disease and serum CTGF level was evaluated by logistic regression analysis, and clinical diagnosed value was evaluated. **Results** Triglyceride, total cholesterol, apolipoprotein A1, high density lipoprotein, lipoprotein alpha, low density lipoprotein, TGF- $\beta 1$  and CTGF in coronary heart disease group were significantly higher than those in control group( $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that CTGF and TGF- $\beta 1$  were positively correlated ( $r = 0.773, P = 0.002$ ). Serum CTGF can play positive role in the evaluation of the risk stratification of coronary heart disease. **Conclusion** Age, smoking, hypertension, total cholesterol, apolipoprotein A1, high density lipoprotein, low density lipoprotein, lipoprotein alpha, CTGF and TGF- $\beta 1$  were influencing factors for coronary heart disease. Detection of CTGF in clinical work can be used as assessment coronary artery stenosis and severity index.

Key words: coronary heart disease; connective tissue growth factor; clinical significance

近年来随着医学技术的不断发展, 原先认为生物学作用较单一的细胞因子, 可能发挥着更广泛的生物学作用, 研究表明纤维化标志物结缔组织生长因子(CTGF)在冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生、发展中起重要作用, 在冠状动脉综合征的诊断、危险性评估、疗效观察和预后估计等方面起着重要的作用<sup>[1]</sup>。本研究旨在探讨纤维化标志物及其上游因子转化生长因子  $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )与冠心病的相关性, 结合临床基线资料, 评估它们与冠心病的相关性及临床价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 1~12 月在贵州医科大学附属人民医院内科病区行冠状动脉造影检查的住院患者 200 例, 参考《内科学》(第 7 版)诊断标准, 冠心病患者以左冠状动脉主

干、左旋支、左前降支和右主干为目标血管分支节段, 以最高狭窄程度的目标节段作为诊断依据。冠心病组 102 例, 男 69 例, 女 33 例, 年龄(67±8)岁, 其中稳定型心绞痛 53 例, 不稳定型心绞痛 30 例, 心肌梗死 19 例, 另外 98 例冠状动脉造影正常者设为健康对照组, 其中男 66 例, 女 32 例, 年龄(65±9)岁。冠心病组和健康对照组在性别、年龄、吸烟构成比、体质量指数和高血压构成比严格匹配, 具有可对比性。排除标准: 风湿性心脏病、动脉血管硬化症、各种纤维化疾病、陈旧性心肌梗死病程少于 3 个月、心功能不全、急、慢性炎症期患者、血液肿瘤疾病、自身免疫性疾病、肝功能不全、痛风、肾功能不全、冠状动脉支架植入后、血液透析患者和恶性肿瘤患者, 同时进行包括是否吸烟、性别、年龄、血压、体质量指数等各基线临床资料的问卷

\* 基金项目: 贵州省省长资金临床应用课题专项研究项目[黔省专合字(2012)117 号]; 贵州省卫生厅科学技术基金项目(gzwbkj2012-1-129), 贵州省卫生厅立项资助项目(gzwbkj2012-1-062)。 作者简介: 陈洁, 女, 主管检验师, 主要从事检验医学方法学及临床应用研究。 △ 通讯作者, E-mail: zuoligymc@163.com。

调查。所有纳入研究的患者均签署知情同意书,该研究得到了医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 标本制备 在当天清晨冠状动脉造影检查术前,进行空腹无菌采集肘静脉血,分离血清;一般生化指标检测总胆固醇、三酰甘油、载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、C 反应蛋白、脂蛋白 a。领取一份冻存在 -80 °C 待检测纤维化标志物 TGF-β1 和 CTGF。

1.2.2 检验方法 一般生化指标采用宁波美康 880 系列全自动生化分析仪及配套试剂检测;TGF-β1、CTGF 两种标志物的检测采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒购于上海瓦兰科技公司,严格按照说明书操作执行。

1.2.3 冠状动脉造影 严格按照 Judkins 法手术操作规程执行<sup>[2]</sup>,造影结果有 2 位临床经验丰富的主任医师共同分析诊断。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0(IBM 版)软件进行统计学分析,所有资料进行正态性(偏度与峰度)和方差齐性 Levene 检验,计量变量符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示;非正态计量变量以中位数(四分位间距)表示;分类或计数变量以百分数表示;依据检验结果分别适用单因素方差分析、t 检验、Kruskal-Wallis 秩和检验;正态方差齐变量两两比较采用最小显著差异检验法(LSD 检验),方差不齐变量两两比较采用 Dunett T3 法;二元 Logistic 逐步回归分析用以分析各变量因素与冠心病的相关性;用 Spearman 分析 TGF-β1 和 CTGF 血清水平的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组检测结果比较 冠心病组三酰甘油、总胆固醇、载脂蛋白 A1、高密度脂蛋白、脂蛋白 a、低密度脂蛋白、TGF-β1 和 CTGF 与健康对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 冠心病组和健康对照组检测结果比较

项目	健康对照组 (n=98)	冠心病组 (n=102)	t/F	P
年龄(岁)	65±9	67±8	0.897	0.457
性别(男/女,n/n)	66/32	69/33	0.745	0.698
吸烟(是/否,n/n)	36/62	39/63	0.854	0.412
体质指数	22.5±2.3	23.1±2.9	0.457	0.876
高血压(是/否,n/n)	21/77	23/79	0.843	0.433
三酰甘油(mmol/L)	1.16±0.34	1.32±0.45	2.212	0.057
总胆固醇(mmol/L)	4.32±0.42	4.76±0.58	3.564	0.023
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.01±0.13	0.89±0.24	2.078	0.046
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.41±0.41	2.72±0.59	3.097	0.021
载脂蛋白 A1(g/L)	1.12±0.11	0.87±0.39	4.568	0.012
载脂蛋白 B(g/L)	0.76±0.21	0.87±0.38	1.098	0.067
脂蛋白 a(mg/L)	8.4(1.7~23.5)	51.9(8.6~112.7)	23.65	0.023
CTGF(pg/mL)	181.32±12.64	321.76±56.78	6.987	0.008
TGF-β1(ng/mL)	106.42±34.21	289.64±43.87	9.965	0.002

2.2 冠心病危险因素的二元 Logistic 回归分析 进行二元 Logistic 逐步回归分析,以 2 种纤维化标志物 TGF-β1、CTGF 及临床基线资料为变量,以冠心病为因变量,探讨冠心病的危

险因素。结果见表 2。年龄、吸烟、高血压、总胆固醇、低密度脂蛋白、脂蛋白 a、CTGF 和 TGF-β1 是冠心病的独立危险因素;高密度脂蛋白及其主要载体载脂蛋白 A1 是冠心病的保护因素。

表 2 冠心病相关因素的二元 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄	0.545	0.435	1.098	0.045	1.765	0.627~2.876
性别(男)	0.265	0.236	0.786	0.112	0.564	0.178~1.543
吸烟	0.477	0.321	1.236	0.023	2.053	0.234~3.768
体质指数	0.792	0.245	2.354	0.032	1.176	0.347~3.754
高血压	0.332	0.145	2.764	0.023	4.675	0.134~2.768
三酰甘油	0.807	0.423	1.534	0.215	2.124	0.365~2.754
总胆固醇	0.285	0.112	1.764	0.032	1.765	0.098~1.365
高密度脂蛋白	-0.773	0.435	2.345	0.043	2.987	0.257~1.145
低密度脂蛋白	0.321	0.123	1.098	0.006	1.098	0.114~2.009
载脂蛋白 A1	-0.659	0.451	0.786	0.072	1.006	0.752~1.003
载脂蛋白 B	0.712	0.345	1.236	0.078	1.204	0.319~2.145
脂蛋白 a	0.857	0.132	2.354	0.012	3.794	0.652~2.134
CTGF	0.779	0.457	2.764	0.034	2.987	0.432~3.561
TGF-β1	0.571	0.147	3.001	0.041	2.478	0.349~2.548

2.3 CTGF 和 TGF-β1 相关性分析 经 Spearman 相关分析显示,CTGF 和 TGF-β1 相关,相关系数分别为  $r = 0.773, P = 0.002$ 。

2.4 CTGF 和 TGF-β1 在冠心病组中比较 稳定型心绞痛患者血清 CTGF 和 TGF-β1 的值分别为(211.32±19.64)pg/mL、(176.42±24.21)ng/mL;不稳定型心绞痛患者血清 CTGF 和 TGF-β1 的值分别为(281.32±25.64)pg/mL、(236.42±26.21)ng/mL;心肌梗死患者血清 CTGF 和 TGF-β1 的值分别为(381.32±32.64)pg/mL、(306.42±24.21)ng/mL。CTGF 和 TGF-β1 在冠心病各亚型分组中比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),并且两者呈正相关。

3 讨 论

CTGF 是由成纤维细胞、平滑肌细胞和血管内皮细胞合成分泌的,促进结缔组织细胞增殖。血管平滑肌细胞参与构成了粥样组织,是其中的一个重要组成部分,动脉粥样硬化形成发展过程中,在 CTGF 刺激下,加速从动脉中膜向内膜迁移,形成泡沫细胞,从而促进动脉粥样硬化的形成。导致了冠状动脉狭窄,从而引起心肌组织缺血缺氧,导致心绞痛和心肌梗死的发生。冠心病的发病机制比较复杂,其中冠状动脉狭窄是导致其发生的重要危险因素,许多因素如吸烟、性别<sup>[3]</sup>、年龄、肥胖<sup>[4]</sup>、高血压<sup>[5]</sup>等都与冠心病密切相关,为此本研究设计将这些传统危险因素在冠心病组和健康对照组进行严格匹配,以使研究具有同质性。

由表 1 可见这 2 个纤维化标志物 CTGF 和 TGF-β1 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),并且在不同的冠心病亚组间比较差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),CTGF 和 TGF-β1 经 Spearman 相关性分析显示具有相关性( $r = 0.773, P = 0.002$ ),故此认为 2 个纤维化标志物因子可以作为诊断冠心病的指标,并对冠心病的危险分层发挥重要作用。顾秀峰等<sup>[6]</sup>和 Ponticos<sup>[7]</sup>从不同方面论证了动脉粥样硬化形成和发展中 CT-

GF 的作用,并提出干预 CTGF 的作用可能达到缓解和改善动脉粥样硬化的状态。本实验三酰甘油、总胆固醇、载脂蛋白 A1、高密度脂蛋白、脂蛋白 a、低密度脂蛋白、TGF-β1 和 CTGF 与健康对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明检测三酰甘油、总胆固醇、载脂蛋白 A1、高密度脂蛋白、脂蛋白 a、低密度脂蛋白并评价其严重程度对冠心病的预防和诊断有重要意义。

由表 2 结果可知年龄、吸烟、高血压、总胆固醇、低密度脂蛋白、脂蛋白 a、CTGF 和 TGF-β1 是冠心病的独立危险因素;高密度脂蛋白及其主要载体载脂蛋白 A1 是冠心病的保护因素。在冠状动脉狭窄的发展过程中,炎症和血脂谱的紊乱也是冠状动脉综合征患者冠状动脉狭窄的重要特征,CTGF 是 TGF-β1 的下游直接发生效应的介质,在形成瘢痕、修复损伤与病理状态下纤维化的形成方面起到重要作用。可以通过考察患者年龄、吸烟、高血压、总胆固醇、低密度脂蛋白、脂蛋白 a、CTGF 和 TGF-β1、高密度脂蛋白及其主要载体载脂蛋白 A1 的指标来预计罹患冠心病的可能性以及已患冠心病患者的严重程度。促纤维化导致动脉硬化与动脉粥样硬化<sup>[8-10]</sup>作用互相促进和影响,有学者<sup>[11]</sup>认为,基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达有赖于 CTGF 在血液中水平,可以通过调节其水平,继而干预动脉粥样硬化进程,从而影响冠心病的发生、发展及危险分层。冠心病患者及发病率近年来节节攀升,严重威胁人类健康,对其进行早发现、早治疗将变得越来越重要,CTGF 作为冠状动脉综合征的独立危险因素,研究认为 CTGF 对预防和早诊断早治疗冠心病患者有非常重要的意义。

CTGF 和 TGF-β1 在稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛和心肌梗死间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),而且水平随病情严重程度增加而逐步升高。说明检测 CTGF 和 TGF-β1 在判断不稳定型心绞痛、心肌梗死与稳定型心绞痛的疾病分型和其严重程度有重要意义。姜建国等<sup>[8]</sup>研究表明通过下调 CTGF 表达,抑制 MMP-2 和 MMP-9 在血管平滑肌细胞中的表达,CTGF 转染可显著增加胰腺癌细胞 MMP-9、血管内皮生长因子(VEGF)的表达并促进其细胞增殖。细胞的生长、分化和免疫功能都离不开 TGF-β1 的调节作用,其在体内发挥着广泛的生物学作用,TGF-β1 作为 CTGF 上游介质,在对 CTGF 的基因转录、翻译等发挥着重要的调控作用,是 CTGF 发挥生物学作用网络中的重要节点因子<sup>[9]</sup>。这方面 Chen 等<sup>[10]</sup>研究认为 CTGF 血清浓度急性心肌梗死组水平要高于不稳定型心绞痛

组和稳定型心绞痛组,结果与本研究一致。

综上所述,冠心病是一个多种危险因素相互作用和影响的疾病过程,其中传统危险因素有年龄、性别、血脂异常和吸烟等,纤维化标志物中 TGF-β1 和 CTGF 是反应冠状动脉粥样硬化性心脏病的指标,检测 CTGF 可以更高效的预防和早诊断早治疗冠心病,在评价冠心病的危险分层方面也起到积极的作用。

### 参考文献

- [1] 曾庆鑫,张坤,王少斌,等. 血浆 CTGF 水平与急性动脉粥样硬化性脑梗死的相关性研究[J]. 包头医学院学报,2014,30(1):57-59.
- [2] 胡龙,黄政,章敬水,等. 多功能 5F tiger1 导管与 6F Judkins 导管在经桡动脉途径冠状动脉造影中的对比[J]. 安徽医药,2013,17(3):424-426.
- [3] 刘颖,蔡建华,鄢华,等. 青年男性急性心肌梗死的危险因素及介入治疗 1 年后随访分析[J]. 中国心血管杂志,2014,19(3):172-176.
- [4] 武海滨,胡如英,龚巍巍,等. 2010 至 2012 年浙江省 25 岁及以上居民急性冠心病事件监测[J]. 中华心血管病杂志,2015,43(2):179-184.
- [5] 王越越,汪琦瑛,韩国鑫,等. 青年冠心病患者临床特点及危险因素分析[J]. 中华急诊医学杂志,2015,24(4):386-391.
- [6] 顾秀峰,张寰,刘勇,等. 糖基化终产物对大鼠主动脉平滑肌细胞结缔组织生长因子表达的影响[J]. 中华老年医学杂志,2009,28(10):847-852.
- [7] Ponticos M. Connective tissue growth factor(CCN2) in blood vessels[J]. Vascul Pharmacol,2013,58(3):189-193.
- [8] 姜建国,焦霞,朱晓蔚,等. CTGF 基因转染对胰腺癌细胞 MMP-9、VEGF 表达及增殖的影响[J]. 江苏大学学报:医学版,2013,23(5):377-382.
- [9] 李玉,张言镇,周艳菊,等. 血清 TGF-β1 和 CTGF 水平与急性冠脉综合征的关系[J]. 现代医药卫生,2011,27(7):968-971.
- [10] Chen C,Wei L,Chen WJ,et al. Serum TGF-β1 and SMAD3 levels are closely associated with coronary artery disease[J]. BMC Cardiovascular Disorders,2014,14(3):18.
- [11] 罗俊生,冯旭,关宁,等. CTGF-siRNA 转染对血管平滑肌细胞 MMP-2、MMP-9 表达的影响[J]. 军医进修学院学报,2012,33(9):960-962.

(收稿日期:2015-11-18)

(上接第 500 页)

### 参考文献

- [1] 平竹仙,孙武,蒋红君,等. 自制凝血室内质控品的使用与评估[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(20):2841-2842.
- [2] 苏武钟,钟周琳,邱昌文,等. 四分位极差在血站 ELISA 质控的应用研究[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(6):735-736.
- [3] 张凤兰. 艾滋病抗体初筛室内质控分析[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(3):364-365.
- [4] 尚红,王毓三. 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2014:1028-1037.
- [5] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2008:189-203.
- [6] 郭志宏,张佳峰,夏燕,等. 艾滋病检测实验室 ELISA 室内质控图的评价[J]. 中国卫生检验杂志,2010,20(5):1236-1237.

- [7] 杨春晖,张容,郑鹏,等. 影响抗-HIV 弱阳性血清稳定性的几种因素探讨[J]. 中国输血杂志,2008,21(6):441-443.
- [8] 刘建礼,朱红,张绍福. HIV 质控血清稳定性的关键影响因素研究[J]. 中国国境卫生检疫杂志,2011,34(1):4-6.
- [9] 周志米,张晓燕. 自制梅毒、丙肝、艾滋病抗体复合质控品的稳定性评价[J]. 浙江实用医学,2012,17(4):301-302.
- [10] 李金明. 临床酶免疫测定技术[M]. 北京:人民军医出版社,2005:163-168.

(收稿日期:2015-10-08)

