

血清补体 C1q 水平与老年患者冠状动脉狭窄程度的相关性研究^{*}

匡圆圆¹ 马琦琳¹ 张赛丹¹

〔摘要〕 目的:探讨血清补体 C1q 水平与老年患者冠状动脉(冠脉)狭窄程度的相关性。方法:采用前瞻性研究,连续选取 2017-12-01—2018-05-31 首次于中南大学湘雅医院心内科住院且≥65 岁的冠心病患者 214 例,入院后采用免疫透射比浊法测定其血清补体 C1q 水平,并完善冠脉造影,进行 Gensini 评分,按照评分分为轻度(0 分≤X<18 分)、中度(18 分≤X<41 分)、重度组(X≥41 分)。采用多元线性回归分析、多因素 Logistic 回归分析及 ROC 曲线研究血清补体 C1q 与老年患者冠脉狭窄程度之间的相关性。**结果:**与轻度组相比,中、重度组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及左室射血分数(LVEF)明显下降(均 P<0.05),三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、C1q 及左心室舒张末期内径(LVEDd)明显上升(均 P<0.05)。相关性分析显示,血清补体 C1q 与冠脉狭窄程度呈显著正相关(r=0.018, P<0.05),是冠脉狭窄程度的独立预测因子(OR=1.071, 95% CI: 1.046~1.096, P<0.05)。ROC 曲线分析显示,血清补体 C1q 水平>172.75 mg/L 的敏感度和特异度分别为 89.5%和 82.0%,曲线下面积为 0.920,具有较好的诊断效能。**结论:**血清补体 C1q 作为一种简单、廉价的临床血清学指标,对老年患者冠脉狭窄程度有较好的评估、诊断价值。

〔关键词〕 补体 C1q;冠状动脉狭窄;多元线性回归;Logistic 回归分析;ROC 工作曲线

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.11.010

〔中图分类号〕 R541.4 **〔文献标志码〕** A

Relationship between serum complement C1q and severity of coronary artery disease in the elderly

KUANG Yuanyuan MA Qilin ZHANG Saidan

(Department of Cardiology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410008, China)

Corresponding author: MA Qilin, E-mail: mqilin2004@163.com

Abstract Objective: To analyze the relationship between serum complement C1q and severity of coronary artery stenosis in elderly patients. **Method:** A total of 214 patients (≥65 years old) who were hospitalised in Xiangya Hospital firstly and diagnosed as coronary artery disease were enrolled. After admission, the serum complement C1q level was determined by immunoturbidimetric assay. Patients were divided into three groups according to the Gensini score: Quartile 1 (0≤X<18) (n=56), Quartile 2 (18≤X<41) (n=44) and Quartile 3 (X≥41) (n=114). Multiple linear regression analysis, Logistic regression and receiver operating characteristic curve were used to evaluate the relationship of serum complement C1q and severity of coronary artery stenosis. **Result:** Compared with Quartile 1, levels of HDL-C and LVEF in Quartile 2 and Quartile 3 were significantly decreased, while TG, TC, LDL-C, hs-CRP, HbA1c, C1q and LVEDd were increased (all P<0.05). The correlation analysis showed that the serum complement C1q was positively related to the severity of coronary artery stenosis (r=0.018, P<0.05). C1q was an independent predictor of coronary stenosis (OR=1.071, 95% CI: 1.046-1.096, P<0.05). ROC curve showed that the sensitivity was 89.5% and the specificity was 82.0% when the cut off value was 172.75 mg/L, and the AUC was 0.920, prompting a good diagnostic efficacy. **Conclusion:** Serum complement C1q is a simple, economic and clinical serologic indicator, which has a good clinical value.

Key words serum complement C1q; coronary artery stenosis; multiple linear regression analysis; logistic regression; ROC curve

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)是常见的心血管疾

病,在老年患者中病死率高、预后差^[1]。由于冠状动脉(冠脉)粥样硬化形成脂质斑块或血栓,引起血管阻塞,导致心肌缺血缺氧,单核巨噬细胞在其中起重要作用。CHD 诊断的金标准是冠脉造影,但其有创,具有并发症,费用相对较高,有放射性,在

^{*} 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81370250);
湖南省科技厅课题(No:2017SK50108)
¹ 中南大学湘雅医院心内科(长沙,410008)
通信作者:马琦琳, E-mail: mqilin2004@163.com

一些医院没有开展,故需一项简单、价廉、易行的指标来做初步筛查。近来研究表明,血清补体 C1q 可通过调节氧化修饰低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)诱导巨噬细胞活化,参与动脉粥样硬化过程^[2-3]。国内外研究表明,血清补体 C1q 与心血管疾病,尤其是 CHD 的发生及预后有关,在 CHD 尤其是急性冠脉综合征(ACS)患者中明显升高^[4-7]。本研究旨在探讨血清补体 C1q 与老年患者冠脉狭窄程度之间的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

连续选取 2017-12-01—2018-05-31 首次就诊于我院心内科的 CHD、需行冠脉造影检查的患者 214 例。纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁;②有胸闷、胸痛等 CHD 症状,心电图提示 ST-T 改变。排除标准:①心脏瓣膜病;②心肌病;③心包炎;④肺源性心脏病;⑤既往行经皮冠脉介入术或冠脉搭桥术;⑥既往或目前有慢性肾脏病病史者;⑦既往或现在有肝病者(包括各种类型肝炎、肝硬化等);⑧甲状腺功能异常、免疫性疾病、结缔组织疾病、肿瘤、血液系统疾病及全身感染者等。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有研究对象入院第 1 天由同一人采用同一血压计测量血压及记录心率。均隔夜禁食 8 h 以上,次日清晨采集空腹外周静脉血,采用全自动生化仪测定肝肾功能、血脂等生化指标。采集所有研究对象空腹血 3 ml,设置温度 4℃、3 000×g 离心 10 min,分离血清标本,采用美国贝克曼 AU5800 型全自动生化仪及上海北加生化试剂有限公司生产的补体 C1q 测定试剂盒(免疫透射比浊法)进行血清 C1q 水平检测。

1.2.2 冠脉造影 采用桡动脉途径进行冠脉造影,冠脉狭窄程度评估采用国际直径法,即:血管狭窄程度=(狭窄端近心端正常血管直径-狭窄处直径)/狭窄端近心端正常血管直径 $\times 100\%$,冠脉直径减少 $\geq 50\%$ 为阳性。

1.2.3 冠脉 Gensini 评分 根据入选患者冠脉造影结果,进行 Gensini 评分^[8],评分标准:①根据冠脉病变血管各支,各段狭窄程度进行定量评定,狭窄程度以每段最严重处积分标记,管腔 $< 25\%$ 计 1 分, $\geq 25\% \sim < 50\%$ 计 2 分, $\geq 50\% \sim < 75\%$ 计 4 分, $\geq 75\% \sim < 90\%$ 计 8 分, $\geq 90\% \sim < 99\%$ 计 16 分, $\geq 99\%$ 计 32 分。②根据不同冠脉及分支制定相应的系数:左主干病变系数为 5;左前降支近段系数为 2.5,中段系数为 1.5,远端系数为 1;对角支病变:第 1 对角支系数为 1,第 2 对角支系数为 0.5;左回旋支近段系数为 2.5,中段及远端系数为 1;钝缘支系数为 1;右冠脉病变,近、中、远段系数均为 1。③评分方法为将单支冠脉管腔狭窄分支乘以病

变血管的相应系数,最后统计积分之和。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS20.0 进行统计分析。定性资料采用例(%)进行描述,使用 χ^2 检验进行组间分布差异分析。正态分布定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间使用单因素方差分析;非正态分布的定量资料使用 M(IQR)描述,组间使用 Kruskal-Wallis H 秩和检验进行组间比较。采用多元线性回归分析、多因素 Logistic 回归分析及受试者工作特征曲线(ROC)对血清补体 C1q 与老年患者冠脉狭窄程度之间的相关性进行探究。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

与轻度组相比,中、重度组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及左心室射血分数(LVEF)明显下降,三酰甘油(TG)、总胆固醇(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、左心室舒张末期内径(LVEDd)及 C1q 均明显上升(均 $P < 0.05$),余指标均差异无统计学意义。见表 1。

2.2 多元线性回归分析各因素对 Gensini 积分的影响

采用多元线性回归,将上述有统计学意义的临床指标代入构建的回归模型,结果显示,LVEDd($r = 0.052, P = 0.011$)、血清补体 C1q($r = 0.018, P < 0.05$)与冠脉 Gensini 积分呈正相关性。余指标无统计学意义。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析冠脉狭窄程度的独立危险因素

将上述多元线性回归分析中具有统计学差异的临床指标纳入多因素 Logistic 回归分析中,结果显示,血清补体 C1q($OR = 1.071, 95\% CI: 1.046 \sim 1.096, P < 0.05$)是老年患者严重冠脉狭窄程度的独立危险因素。见表 3。

2.4 ROC 工作曲线分析 C1q 对老年患者严重冠脉狭窄的诊断价值

利用 ROC 及其曲线下面积(AUC)对血清补体 C1q 诊断老年患者严重冠脉狭窄(Gensini 积分 ≥ 41 分)的效能进行评价,结果显示,血清补体 C1q 预测老年患者严重冠脉狭窄的 AUC 为 0.920 ($95\% CI: 0.884 \sim 0.956, P < 0.001$)。利用约登指数找到 ROC 曲线敏感度及特异度最大点,对应的 C1q 水平的截断值为 172.75 mg/L,此时的敏感度和特异度分别为 89.5%和 82.0%。见图 1。

3 讨论

血清补体 C1q 是补体经典途径激动的重要因素,参与动脉粥样硬化等一系列慢性炎症性疾病^[9-10]。在动脉粥样硬化早期,C1q 与 ox-LDL 结合促进巨噬细胞胆固醇外流,减少泡沫细胞的形

表 1 入选患者一般临床资料

指标	Table 1 General clinical data			$\bar{x}\pm s, M(IQR)$	
	轻度组(56 例)	中度组(44 例)	重度组(114 例)	$F/\chi^2/H$	P
年龄/岁	69.20±4.15	69.86±4.12	69.71±4.83	0.332	0.718
男/例(%)	36(64.3)	29(65.9)	84(73.7)	1.770	0.183
心率/(次·min ⁻¹)	74.18±10.95	74.75±13.41	76.72±12.06	0.985	0.375
收缩压/mmHg	132.75±20.29	130.84±14.07	130.05±20.02	0.377	0.686
舒张压/mmHg	78.46±10.64	78.00±9.67	76.40±11.77	0.769	0.465
谷草转氨酶/(U·L ⁻¹)	26.45±13.30	33.04±19.50	32.07±17.65	2.513	0.083
CK-MB/(U·L ⁻¹)	12.90(10.6,15.9)	12.60(10.8,18.8)	14.45(10.75,21.38)	4.835	0.089
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.54±0.79	1.59±0.52	1.85±0.95	3.206	0.043
TC/(mmol·L ⁻¹)	3.20±0.80	4.54±1.03	4.70±0.97	47.341	<0.001
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.15±0.30	1.10±0.28	0.90±0.22	18.601	<0.001
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.49±0.91	2.85±1.21	3.04±1.03	4.944	0.008
hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	21.67±13.16	37.20±13.93	40.21±15.71	8.575	0.001
尿酸/(mmol·L ⁻¹)	334.22±78.62	364.03±81.14	362.94±101.76	2.048	0.132
HbA1c/%	5.50(5.40,6.00)	5.90(5.65,6.63)	6.00(5.70,6.90)	19.262	<0.001
LVEDd/mm	48.35±6.53	52.77±7.60	53.41±8.64	5.354	0.006
LVEF/%	60.95±10.79	55.86±11.90	54.77±10.82	4.238	0.016
C1q/(mg·L ⁻¹)	139.49±38.05	177.94±30.22	204.60±30.80	74.710	<0.001

CK-MB;肌酸激酶同工酶。1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 多元线性回归分析各因素对 Gensini 积分的影响

Table 2 Effect of various factors on Gensini score by multiple linear regression analysis				
项目	非标准系数		标准 系数 β	P 值
	B	SE		
进入模型的独立变量				
常数项	-4.345	1.693		
C1q	0.018	0.004	0.767	<0.001
LVEDd	0.052	0.018	0.429	0.011
未进入模型的独立变量				
TG	0.146	0.111	0.185	0.208
TC	0.016	0.121	0.023	0.895
HDL-C	0.475	0.499	0.141	0.356
LDL-C	-0.250	0.166	-0.251	0.153
HbA1c	0.046	0.117	0.055	0.699
hs-CRP	0.009	0.007	0.160	0.254
LVEF	-0.002	0.015	-0.017	0.907

成^[11];在中晚期,C1q 与 C1r、C1s 形成复合物,启动补体经典途径,促进动脉粥样硬化进展^[12]。同时,动脉粥样硬化病灶本身可产生 C1q,能激活补体系

统形成膜攻复合物 C5b-9,加重炎症反应,促进斑块不断形成^[13-14]。

本研究通过连续入选来我院进行冠脉造影的老年患者,按照冠脉造影结果进行 Gensini 积分评估,以该积分表示冠脉狭窄程度,对其临床资料进行组间分析,发现冠脉狭窄程度越严重,TC、LDL-C 逐渐升高,而 HDL-C 呈下降趋势。研究指出,脂质代谢异常与动脉粥样硬化之间具有密切关系^[15]。其中,TC 与 LDL-C 是动脉粥样硬化发生、发展的主要危险因素,HDL-C 可减少胆固醇在血管壁的沉积,起到抗动脉粥样硬化作用。本研究 3 组患者中,冠脉狭窄严重者 LVEDd 升高,LVEF 降低;采用多元线性回归分析发现,LVEDd 与冠脉狭窄呈正相关。推测可能是冠脉严重狭窄导致心肌长期供血不足,心肌纤维化、变性,甚至心室腔扩大及心功能下降。但 Logistic 回归分析提示 LVEDd 并不是冠脉严重狭窄的预测因子。

通过构建多元线性回归模型,发现 C1q 水平与老年患者冠脉狭窄程度呈显著正相关,显示 C1q 可能参与冠脉粥样硬化过程。国外研究表明,在 LDL-R^{-/-} 的动脉粥样硬化小鼠模型的早期,C1q

表 3 多因素 Logistic 回归分析老年患者冠脉狭窄的危险因素

指标	β 值	SE	Wald	P 值	OR 值	95%CI	
						上限	下限
C1q	0.068	0.012	32.754	<0.001	1.071	1.046	1.096
LVEDd	0.060	0.031	3.810	0.051	1.062	1.000	1.127

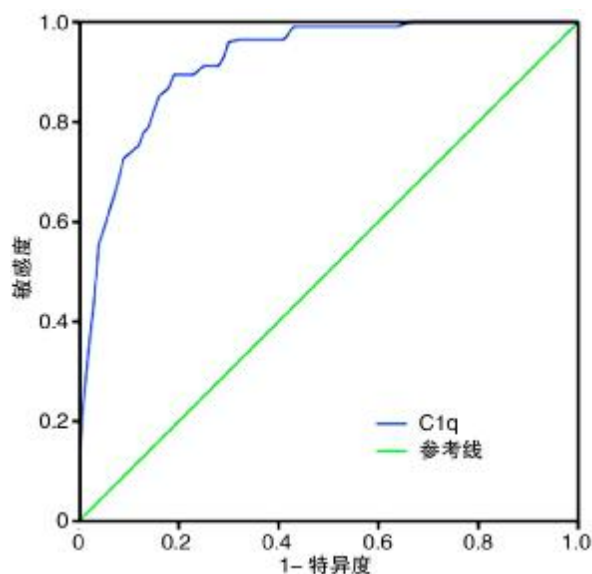


图 1 ROC 工作曲线
Figure 1 The ROC curve

与 ox-LDL 结合,促进胆固醇外流,减少脂质堆积,抑制泡沫细胞产生,同时也可促进凋亡的血管内皮细胞通过各种免疫途径如 MBL 途径清除,从而起到保护作用^[16]。为进一步探讨 C1q 与 CHD 患者冠脉狭窄的情况,本研究构建 Logistic 回归模型,发现 C1q 是老年患者严重冠脉狭窄的独立预测因子。已有研究证实,在动脉粥样硬化病灶中存在补体 C1q,其来源可能是巨噬细胞、平滑肌细胞,提示病灶本身可产生补体^[13]。推测血管狭窄越严重,形成病灶越多,补体 C1q 产生、沉积就越多,从而激活补体系统,促进膜攻复合物 C5b-9 形成,诱导平滑肌细胞和内皮细胞激活、增殖,通过正反馈作用促进斑块不断形成,加重血管狭窄^[14]。ROC 分析显示,血清补体 C1q>172.75 mg/L 预测严重冠脉狭窄的敏感度及特异度分别为 89.5%和 82.0%,AUC 为 0.920,接近于 1,显示临床可以检测血清补体 C1q 来协助判断冠脉病变情况,从而为以后进行冠脉 CTA 及冠脉造影提供参考价值。

本研究属于单中心研究,以后如能实行多中心临床研究探讨血清补体 C1q 与老年患者冠脉狭窄程度之间的相关性,将为临床诊断及评估病情提供更多理论依据。

参考文献

[1] 胡巍娜,王琦,周东晖,等.染色体 9p21 相关基因多态性在人群中与冠心病的关系[J].临床心血管病杂志,2017,33(6):526—530.
[2] Ho MM,Manughianpeter A,Spivia WR,et al. Macrophage molecular signaling and inflammatory responses during ingestion of atherogenic lipoproteins are modulated by complement protein C1q[J]. Atherosclerosis, 2016,253:38—46.

[3] Spivia W,Magno PS,Le P,et al. Complement protein C1q promotes macrophage anti-inflammatory M2-like polarization during the clearance of atherogenic lipoproteins[J]. Inflamm Res,2014,63(10):885—893.
[4] Cavusoglu E,Kassotis JT,Anwaret A,et al. Usefulness of complement c1q to predict 10-year mortality in men with diabetes mellitus referred for coronary angiography[J]. Am J Cardiol,2018,122(1):33—38.
[5] Hertle E,Arts I,Van CDK,et al. Classical pathway of complement activation;longitudinal associations of c1q and c1-inh with cardiovascular outcomes: the codam study (cohort on diabetes and atherosclerosis maas-tricht)[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 35 (8):1242—1244.
[6] 季苙,吴嘉,王苏梦,等.血清补体 C1q 水平预测与区分急性冠脉综合征和稳定性冠心病的临床价值[J].临床检验杂志,2018,36(1):9—13.
[7] Kishida K,Nakagawa Y,Kobayashi H,et al. Increased serum C1q-binding adiponectin complex to total-adiponectin ratio in men with multi-vessel coronary disease[J]. Diabetol Metab Syndr,2014,6(1):1—7.
[8] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol,1983,51(3):606—606.
[9] Ghebrehiwet B,Hosszu KK,Valentino A,et al. The C1q family of proteins;insights into the emerging non-traditional functions[J]. Front Immunol,2012,3:52.
[10] Haskard DO,Boyle JJ,Mason JC. The role of complement in atherosclerosis[J]. Curr Opin Lipidol, 2008, 19(5):478—482.
[11] Pulanco MC,Cosman J,Ho MM,et al. Complement protein C1q enhances macrophage foam cell survival and efferocytosis[J]. J Immunol,2017,198(1):472—480.
[12] Hovland A,Jonasson L,Garred P,et al. The complement system and toll-like receptors as integrated players in the pathophysiology of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis,2015,241(2):480—494.
[13] Yasojima K,Schwab C,Mcgeer EG,et al. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques[J]. Am J Pathol, 2001, 158 (3):1039—1051.
[14] Cubedo J,Padró T,Badimon L. Coordinated proteomic signature changes in immune response and complement proteins in acute myocardial infarction: the implication of serum amyloid P-component[J]. Int J Cardiol,2013,168(6):5196—5204.
[15] 王旖旎,林平,高学琴,等.基于 OCT 的冠状动脉粥样硬化斑块稳定性影响因素的分析[J].临床心血管病杂志,2016,32(9):886—889.
[16] Bhatia VK,Yun S,Leung V,et al. Complement C1q reduces early atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. Am J Pathol, 2007, 170 (1):416—426.

(收稿日期:2018-07-16; 修回日期:2018-09-15)