

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.24.023

冠心病患者血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平与冠脉病变程度和预后的关系研究 *

杨 春¹ 殷宇岗¹ 徐 恒² 郭 华¹ 李 瑶¹ 吕 磊^{1Δ}

(1 中国人民解放军东部战区总医院干部二科心脏内科 江苏 南京 210002;

2 江苏省军区南京第八离职干休所门诊部 江苏 南京 210002)

摘要 目的:探讨冠心病(CHD)患者血清 CXC 亚族趋化因子受体(CXCR)3、C-X-C 趋化因子配体(CXCL)5、CXCL12 水平与冠状动脉病变程度和预后的关系。**方法:**选择 2018 年 2 月至 2020 年 2 月我院心脏内科收治的 189 例 CHD 患者(CHD 组),根据 Gensini 积分将患者分为轻度病变组(≤ 20 分,62 例)、中度病变组(21~40 分,84 例)和重度病变组(>40 分,43 例),根据随访期间是否发生主要心血管不良事件(MACE)将患者分为 MACE 组(45 例)和无 MACE 组(144 例),另选择 102 例同期于我院进行健康体检志愿者为对照组。检测血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平,分析其与 CHD 患者随访期间发生 MACE 的关系。**结果:**CHD 组血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平高于对照组($P<0.05$),重度病变组血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平高于中度病变组和轻度病变组($P<0.05$),中度病变组血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平高于轻度病变组($P<0.05$)。单因素分析结果显示,左心室射血分数(LVEF)、高血压、糖尿病、高脂血症、血糖、冠脉病变支数、冠脉病变长度、Gensini 积分、血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平与 CHD 患者随访期间发生 MACE 有关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,冠脉病变支数、高血压、CXCR3、CXCL5、CXCL12 是 CHD 患者随访期间发生 MACE 的影响因素($P<0.05$)。**结论:**CHD 患者血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平均增高,且与冠状动脉病变加重和 MACE 发生有关,检测血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 有助于评估 CHD 患者的病情和预后。

关键词:冠心病;Gensini 积分;主要心血管不良事件;CXCR3;CXCL5;CXCL12

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)24-4713-06

Study on the Relationship between Serum CXCR3, CXCL5, CXCL12 Levels and the Severity of Coronary Artery Disease and Prognosis in Patients with Coronary Heart Disease*

YANG Chun¹, YIN Yu-gang¹, XU Heng², GUO Hua¹, LI Yao¹, LÜ Lei^{1Δ}

(1 Second Cadre Department of Cardiology, General Hospital of Eastern Theater of the Chinese People's Liberation Army,

Nanjing, Jiangsu, 210002, China; 2 Department of Outpatient, Nanjing No. 8 Cadre Rest Center of Jiangsu Military Region,

Nanjing, Jiangsu, 210002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate relationship between serum CXC subfamily chemokine receptor 3 (CXCR3), C-X-C chemokine ligand (CXCL) 5, CXCL12 levels and the severity of coronary artery disease and prognosis in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods:** A total of 189 patients with CHD (CHD group) who were admitted to the department of cardiology of our hospital from February 2018 to February 2020 were selected. According to Gensini integral, the patients were divided into mild lesion group (≤ 20 scores, 62 cases), moderate lesion group (21~40 scores, 84 cases) and severe lesion group (>40 scores, 43 cases). According to the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) during the follow-up period, the patients were divided into MACE group (45 cases) and non MACE group (144 cases), another 102 volunteers who underwent physical examination in our hospital at the same time were selected as the control group. Serum CXCR3, CXCL5, CXCL12 levels were detected, and the relationship between them and the occurrence of MACE in patients with CHD during follow-up. **Results:** The serum CXCR3, CXCL5 and CXCL12 levels in CHD group were higher than those in control group ($P<0.05$), and the serum CXCR3, CXCL5 and CXCL12 levels in severe lesion group were higher than those in moderate lesion group and mild lesion group ($P<0.05$). The serum CXCR3, CXCL5 and CXCL12 levels in moderate lesion group were higher than those in mild lesion group ($P<0.05$). The results of single factor analysis showed that left ventricular ejection fraction(LVEF), hypertension, diabetes, hyperlipemia, blood sugar, number of coronary artery lesions, length of coronary artery lesions, Gensini integral, serum C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), CXCR3, CXCL5, CXCL12 levels were cor-

* 基金项目:军委后勤保障卫生局保健专项基金(18BJZ13)

作者简介:杨春(1982-),男,硕士,主治医师,研究方向:心血管疾病诊疗,E-mail: colin_2892@163.com

Δ 通讯作者:吕磊(1978-),女,博士,副主任医师,研究方向:心血管疾病诊疗,E-mail: lvleimm@hotmail.com

(收稿日期:2021-04-17 接受日期:2021-05-11)

related with the occurrence of MACE in patients with CHD during follow-up ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the number of coronary artery lesions, hypertension, CXCR3, CXCL5 and CXCL12 were the influential factors for the occurrence of MACE in patients with CHD during follow-up ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum CXCR3, CXCL5 and CXCL12 levels in patients with CHD are increased, and they are related to the exacerbation of coronary artery disease and the occurrence of MACE. The detection of serum CXCR3, CXCL5 and CXCL12 is helpful to evaluate the condition and prognosis of CHD patients.

Key words: Coronary heart disease; Gensini integral; Major adverse cardiovascular events; CXCR3; CXCL5; CXCL12

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)24-4713-06

前言

冠心病(CHD)是心血管疾病死亡的主要原因,由动脉粥样硬化介导冠状动脉狭窄、阻塞和心肌缺血坏死引起,如果治疗不及时可导致严重后果^[1,2]。因此评估 CHD 患者病情及预后对提高患者生存率,改善预后有重要意义,CHD 发病机制复杂,主要涉及脂质代谢失衡、血小板异常活化、免疫反应、动脉壁慢性炎症反应等,趋化因子及其受体在控制白细胞定向迁移,血小板活化以及动脉粥样硬化过程中发挥重要作用^[3,4]。CXC 亚族趋化因子受体(CXCR)3 是 C-X-C 趋化因子配体(CXCL)9、10、11 的特异性受体,可促进活性辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)募集和选择性归巢到斑块形成或破裂部位,产生干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子等促炎介质,促使动脉粥样硬化发生发展^[5,6]。CXCL5 属于 CXC 型趋化因子家族成员之一,通过 G 蛋白偶联受体结合募集相关免疫细胞参与炎症反应,血清 CXCL5 水平升高被认为与 2 型糖尿病患者颈总动脉内中膜厚度增加有关^[7]。CXCL12 属于血小板衍生的趋化因子,炎症背景下血小板活化,通过分泌趋化因子募集白细胞至血管损伤或功能障碍部位,导致新生内膜增生或动脉粥样硬化^[8,9],CXCL12 被证实可促使动脉粥样硬化进展^[10]。本研究拟探讨 CXCR3、CXCL5、CXCL12 与 CHD 患者冠状动脉病变程度和预后的关系,旨在为此类患者临床诊治及预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 2 月至 2020 年 2 月我院心脏内科收治的 189 例 CHD 患者(CHD 组),男 101 例,女 88 例,年龄 53~72 岁,平均(64.30 $\pm$ 5.82)岁;基础疾病:糖尿病 106 例,高血压 129 例,高脂血症 102 例;CHD 类型:急性冠脉综合征 101 例,慢性心肌缺血综合征 88 例。纳入标准:① 诊断标准参考《临床疾病诊断与疗效判断标准》,结合临床症状、心电图、冠状动脉造影确诊^[11];② 首次诊断 CHD,冠状动脉造影结果完整;③ 年龄 18 周岁以上。排除标准:① 心肌炎、肥厚梗阻性心肌病、心包炎、胸膜炎;② 合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、过敏性疾病;③ 合并急慢性感染;④ 随访失联者。根据 Gensini 积分^[12]将 CHD 组患者分为三组,轻度病变组(≤ 20 分,62 例)、中度病变组(21~40 分,84 例)和重度病变组(>40 分,43 例)。另选择同期于我院进行健康体检的 102 例志愿者为对照组,均排除器质性和功能性心脏病,恶性肿瘤、自身免疫性疾病、过敏性疾病和急性慢性感染等。男 65 例,女 37 例,年龄 51~75 岁,平均(62.89 $\pm$ 5.77)岁。受试者均知情同意签署同意书,两组性别、年龄比较

无统计学差异($P>0.05$),均衡可比。本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 和实验室指标检测

所有受试者入组当日采集外周静脉血 5 mL 分别注入干燥试管(3 mL)和 EDTA 抗凝试管(2 mL),干燥试管血标本经离心(转速 3 000 rpm,半径 10 cm,时间 10 min)处理后取上清。采用 SpectraMax M5 多功能酶标仪(美国 Molecular Devices 公司)运用酶联免疫吸附试验检测血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒均购自上海梵态生物科技有限公司。运用胶乳增强免疫比浊法检测 C 反应蛋白(CRP)水平,试剂盒购自美国 R&D 公司。BS-280 全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)水平,试剂盒均为仪器配套试剂盒。EDTA 抗凝试管标本混匀后,采用西门子 ADVIA 2120 i 全自动五分类血细胞分析仪(德国西门子股份公司)检测白细胞(WBC)、血小板(PLT)计数。采用强生稳豪血糖仪(美国强生公司)测量血糖水平。

1.3 冠脉造影及超声心动图检查

CHD 患者入院当日进行冠脉造影及超声心动图检查。Innova 3100 数字化平板血管造影机(美国 GE 公司),经股静脉穿刺并置入造影导管至双侧冠状动脉口,灌注造影剂后观察梗死动脉位置、累及范围、狭窄程度等,记录冠脉病变支数、冠脉病变长度、Gensini 积分。Gensini 积分根据冠脉病变狭窄程度定量评定^[12]:狭窄程度最严重处直径 $<25\%$ 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。左主干病变:得分 $\times 5$;左前降支病变:近端 $\times 2.5$,中段 $\times 1.5$;对角支病变:D1 $\times 1$,D2 $\times 0.5$;左回旋支病变:近端 $\times 2.5$,远端 $\times 1$;后降支 $\times 1$;后侧支 $\times 0.5$;右冠状动脉病变:近、中、远和后降支均 $\times 1$ 。各病变支得分总和为 Gensini 积分。采用 Vivid E9 心脏超声诊断仪(美国 GE 公司)(三维矩阵探头频率 1.5~3.5 MHz),全容积图像模式,患者取仰卧位,心尖四腔切面测量舒张末期左心室内径(LVEDD)、收缩末期左心室内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)。

1.4 随访和相关资料收集

CHD 患者入院后给予抗 PLT、抗心肌缺血等药物治疗和(或)血运重建治疗,出院后以门诊复查或电话联络的方式随访 12 个月。统计随访期间主要心血管不良事件(MACE)^[13](支架内血栓、再次心肌梗死、血运重建、心源性死亡)发生情况。根据是否发生 MACE 将患者分为 MACE 组(45 例)和非 MACE 组(144 例)。收集性别、年龄、吸烟史(过去 20 年内都有吸烟,吸

烟量最少为 20 包 / 年)^[14]、饮酒史(每日摄入酒精在 50 g 以上,持续 5 年以上)^[15]、基础疾病、CHD 家族史、冠脉造影结果、超声心动图指标和实验室指标。

1.5 统计学分析

SPSS 26.00 进行数据分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验或经对数转换符合正态分布后以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析(两两对比采用 LSD-t 检验)或独立样本 t 检验。计数资料

以例(%)表示采用 χ^2 检验。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析 CHD 患者发生 MACE 的影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CHD 组、对照组血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平比较

CHD 组血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 CHD 组、对照组血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平差异($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 1 Difference of serum CXCR3, CXCL5 and CXCL12 levels between CHD group and control group($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Groups	n	CXCR3	CXCL5	CXCL12
CHD group	189	8.35 $\pm$ 2.01	69.05 $\pm$ 13.47	16.42 $\pm$ 3.95
Control group	162	3.26 $\pm$ 0.77	48.65 $\pm$ 9.11	7.05 $\pm$ 2.09
t		30.373	16.336	27.111
P		0.000	0.000	0.000

2.2 不同冠状动脉病变患者的血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平比较

重度病变组血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平高于中度

病变组和轻度病变组($P<0.05$),中度病变组血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平高于轻度病变组($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同冠状动脉病变患者血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平差异($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 2 Differences of serum CXCR3, CXCL5 and CXCL12 levels in patients with different coronary artery diseases($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Groups	n	CXCR3	CXCL5	CXCL12
Mild lesion group	62	6.89 $\pm$ 0.21	60.65 $\pm$ 3.22	13.95 $\pm$ 0.71
Moderate lesion group	84	8.41 $\pm$ 1.63 [°]	70.24 $\pm$ 8.76 [°]	16.68 $\pm$ 3.04 [°]
Severe lesion group	43	10.34 $\pm$ 0.03 ^{° °}	78.84 $\pm$ 3.11 ^{° °}	19.47 $\pm$ 0.85 ^{° °}
F		23.067	31.541	24.057
P		0.000	0.000	0.000

Note: compared with the mild lesion group [°] $P<0.05$, and the moderate lesion group ^{° °} $P<0.05$.

2.3 CHD 患者发生 MACE 影响因素的单因素分析

MACE 组和非 MACE 组患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、CHD 家族史、CHD 类型、TG、TC、LVESD、LVEDD、WBC、PLT、CK、CK-MB、LDH 比较无统计学意义($P>0.05$)。MACE 组患者 LVEF 低于非 MACE 组($P<0.05$),高血压、糖尿病、高脂血症人数占比,血糖、冠脉病变支数、冠脉病变长度、Gensini 积分,血清 CRP、TNF- α 、CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平高于非 MACE 组($P<0.05$),见表 3。

2.4 CHD 患者发生 MACE 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以 CHD 患者随访期间是否发生 MACE (赋值:0=否,1=是)为因变量,以表 3 中具有统计学差异的因素为自变量,有高血压、糖尿病、高脂血症赋值为 1,无则赋值为 0,其他变量为原值代入,按 $P<0.05$ 进入, $P>0.10$ 剔除的方法选择变量。结果提示冠脉病变支数、高血压、CXCR3、CXCL5、CXCL12 是 CHD 患者发生 MACE 的影响因素($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

动脉粥样硬化是多种心血管疾病的病理基础,其病理生理学机制复杂,以血管壁中脂质、免疫细胞和细胞碎片积聚为特征,随着时间的推移可导致冠脉管腔阻塞,引起心肌缺血和心血管事件^[16]。多种细胞因子参与动脉粥样硬化过程,趋化因子是具有趋化特性的小分子细胞因子,在血管内皮细胞、平滑肌细胞和白细胞表达,可驱使单核细胞 / 巨噬细胞、T 和 B 淋巴细胞、中性粒细胞向动脉粥样硬化病变迁移,介导单核细胞 / 巨噬细胞与血管壁黏附,吞噬管壁积聚的氧化低密度脂蛋白胆固醇,并转化为泡沫细胞,引起初始形态动脉粥样硬化斑块形成,参与动脉粥样硬化发展的所有阶段^[17]。

CXCR3 属于 IFN- γ 诱导型趋化因子受体,由活化的 T 淋巴细胞表达,具有三种可选的剪接变体,分别为 CXCR3A、CXCR3B 和 CXCR3Alt,它们通过激活不同的细胞内信号通路与其配体结合,参与 T 淋巴细胞运输和炎症反应调控过程^[18]。现有报道显示系统性红斑狼疮相关动脉粥样硬化患者外周循环血中 CD4⁺CXCR3⁺T 细胞占比增加,同样在动物模型中可观察到血管壁 CXCR3 表达增加, CXCR3 驱使 CD4⁺T 细胞向动脉壁迁移^[19]。通过流式细胞术检测发现动脉粥样硬化患者外周血

表 3 CHD 患者发生 MACE 影响因素的单因素分析
Table 3 Single factor analysis of influencing factors of MACE in patients with CHD

Factors	MACE group(n=45)	Non MACE group(n=144)	t/χ^2	<i>P</i>
Age(years old)	63.71± 5.06	64.49± 5.71	0.821	0.413
Male[n(%)]	29(64.44)	72(50.00)	2.875	0.090
Hypertension[n(%)]	39(86.67)	90(62.50)	9.241	0.002
Diabetes[n(%)]	33(73.33)	73(50.69)	8.450	0.004
Hyperlipemia[n(%)]	29(64.44)	73(50.69)	4.021	0.045
Smoking history[n(%)]	26(57.78)	71(49.31)	0.985	0.321
Drinking history [n(%)]	20(44.44)	68(47.22)	0.106	0.744
CHD family history [n(%)]	19(42.22)	41(28.47)	2.992	0.084
CHD types [n(%)]				
Acute coronary syndrome	25(55.56)	76(52.78)	0.164	0.686
Chronic myocardial ischemia syndrome	20(44.44)	68(47.22)		
Number of coronary artery lesions(n)	2.86± 0.31	1.71± 0.24	26.081	0.000
Length of coronary artery lesions(mm)	15.02± 3.26	13.76± 3.06	2.374	0.019
Gensini integral(scores)	52.04± 10.06	40.42± 6.34	9.212	0.000
LVEDD(cm)	3.97± 0.31	3.88± 0.32	1.659	0.098
LVEDD(cm)	5.69± 1.42	5.43± 1.43	1.066	0.288
LVEF(%)	46.48± 6.10	53.29± 8.02	5.239	0.000
WBC(× 10 ⁹ /L)	9.32± 2.65	9.02± 2.43	0.707	0.480
PLT(× 10 ⁹ /L)	211.35± 31.78	213.26± 32.16	0.349	0.728
TG(mmol/L)	1.74± 0.35	1.78± 0.36	0.655	0.513
TC(mmol/L)	4.87± 1.99	4.62± 1.04	1.104	0.271
Blood sugar(mmol/L)	9.12± 2.64	8.19± 2.03	2.488	0.014
CRP(mg/L)	14.05± 3.26	12.19± 3.78	2.972	0.003
TNF-α(ng/L)	69.45± 13.71	62.35± 12.05	3.336	0.001
CK(U/L)	265.35± 31.92	263.05± 30.71	0.434	0.665
CK-MB(U/L)	43.53± 13.26	40.16± 13.09	1.503	0.135
LDH(U/L)	406.35± 92.35	402.17± 91.47	0.267	0.790
CXCR3(ng/mL)	9.75± 1.21	7.91± 1.35	8.172	0.000
CXCL5(ng/mL)	76.15± 5.77	66.83± 9.41	6.279	0.000
CXCL12(ng/mL)	18.42± 1.62	15.80± 2.26	7.213	0.000

CXCR3-CCR6⁺、CXCR3-CCR6⁺ 滤泡辅助性 T 细胞亚群占比增加,提示 CXCR3 在促进炎症反应和动脉粥样硬化进展中具有 一定作用^[20]。本研究结果发现 CHD 组患者血清 CXCR3 水平明显高于对照组,且 CXCR3 水平随着冠脉病变程度的加重而增高,CXCR3 是 CHD 患者预后的影响因素之一,表明血清 CXCR3 水平升高与 CHD 冠脉病变程度以及随访期间 MACE 发生有关。分析 CXCR3 参与 CHD 的机制可能为:CHD 患者全身炎症活动增加^[21],IFN-γ 阳性 Th1 淋巴细胞比例增加,诱导 CX-

CR3 及其配体表达并定向迁移 T 淋巴细胞至血管壁破碎部位,并激活促炎性 Th1 淋巴细胞反应,进而诱发和加速动脉粥样硬化斑块形成^[22]。另外,CXCL10/CXCR3 轴可能通过细胞外信号调节激酶 1/2/cAMP 反应元件结合蛋白信号通路促使血管平滑肌细胞增殖,导致内膜增生和动脉粥样硬化^[23]。

CXCL5 属于 C-X-C 趋化因子亚家族,在巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、间皮细胞和成纤维细胞中表达,通过与其受体结合募集 T/B 淋巴细胞和嗜酸性粒细胞,调控先天及后天性免疫应答^[24],

表 4 CHD 患者发生 MACE 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of MACE in patients with CHD

Variable	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Diabetes	0.062	0.055	1.271	1.064(0.955~1.185)	0.531
Hyperlipemia	0.265	0.595	1.053	1.255(1.102~1.458)	0.612
Blood sugar	0.029	0.015	3.738	1.029(1.000~1.060)	0.096
Length of coronary artery lesions	0.232	0.196	1.401	1.261(0.859~1.852)	0.326
Gensini integral	0.302	0.284	1.131	1.353(0.775~2.360)	0.741
LVEF	0.269	0.243	1.225	1.309(0.813~2.107)	0.563
CRP	0.137	0.124	1.221	1.147(0.899~1.462)	0.587
TNF- α	0.154	0.141	1.193	1.166(0.885~1.538)	0.632
Number of coronary artery lesions	0.459	0.124	13.701	1.582(1.241~2.018)	0.000
Hypertension	0.392	0.159	6.078	1.480(1.084~2.021)	0.012
CXCR3	0.405	0.124	10.668	1.499(1.176~1.912)	0.000
CXCL5	0.332	0.107	9.627	1.394(1.130~1.719)	0.005
CXCL12	0.395	0.116	11.595	1.484(1.183~1.863)	0.000

并能调控肿瘤血管生成或诱导上皮间质转化,促使癌细胞转移,与恶性肿瘤发生和进展密切相关^[25,26]。CXCL5 与 CHD 也存在一定关系,现有研究发现 CXCL5 基因变异可能是 CHD 易感性的遗传风险因素^[27],本研究结果表明 CXCL5 与 CHD 冠脉病变程度以及随访期间 MACE 发生均存在密切关系,推测 CXCL5 可能参与了 CHD 冠状动脉粥样硬化进程。马丹丹等人^[28]报道指出 CXCL5 通过活化巨噬细胞和促使泡沫细胞形成参与动脉粥样硬化发生过程。CXCL12 是一种特异性趋化因子配体,由活化 PLT 分泌,通过与 CXCR4 或 CXCR7 结合后激活不同信号级联通路,募集循环造血干细胞、中性粒细胞、单核细胞或淋巴细胞至血管损伤部位,启动或促进局部炎症过程,导致动脉粥样硬化^[29,30]。本研究同样发现 CXCL12 与 CHD 冠脉病变程度以及 MACE 有关,CXCL12 可能通过诱导和加重冠状动脉粥样硬化参与 CHD 发病和进展过程。现有报道显示 CXCL12 可与 CXCR4 相互结合激活磷酸化糖原合酶激酶 3 β ,促使 β -连环蛋白的磷酸化,下调转录因子 21 和三磷酸腺苷结合盒运转体 A1 表达,抑制三磷酸腺苷结合盒运转体 A1 依赖性胆固醇从巨噬细胞流出,加重动脉粥样硬化程度^[31]。抑制 CXCL12 表达可能通过抑制主动脉血管平滑肌细胞增殖及促使其向泡沫细胞转化,阻止动脉粥样硬化的进展^[32]。

综上,CHD 患者血清 CXCR3、CXCL5、CXCL12 水平均增高,高水平 CXCR3、CXCL5、CXCL12 可加重冠状动脉病变程度,增加 MACE 的发生风险。CXCR3、CXCL5、CXCL12 可作为 CHD 病情评估和预后预测的辅助指标。

参考文献(References)

- [1] Pothineni NVK, Subramany S, Kuriakose K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease [J]. Eur Heart J, 2017, 38(43): 3195-3201
- [2] 沈延宝,赵琼琼,乔雪婷,等.降脂通脉胶囊联合瑞舒伐他汀治疗冠

心病合并颈动脉粥样硬化斑块临床研究[J].现代生物医学进展, 2021, 21(9): 1763-1766, 1733

- [3] van der Vorst EP, Döring Y, Weber C. Chemokines and their receptors in Atherosclerosis[J]. J Mol Med (Berl), 2015, 93(9): 963-971
- [4] Drechsler M, Duchene J, Soehnlein O. Chemokines control mobilization, recruitment, and fate of monocytes in atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(5): 1050-1055
- [5] Szentés V, Gazdag M, Szokodi I, et al. The Role of CXCR3 and Associated Chemokines in the Development of Atherosclerosis and During Myocardial Infarction[J]. Front Immunol, 2018, 9(27): 1932
- [6] Altara R, Manca M, Brandão RD, et al. Emerging importance of chemokine receptor CXCR3 and its ligands in cardiovascular diseases [J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(7): 463-478
- [7] Chen L, Yang Z, Lu B, et al. Serum CXC ligand 5 is a new marker of subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 75(6): 766-770
- [8] Koenen RR, Weber C. Platelet-derived chemokines in vascular remodeling and atherosclerosis [J]. Semin Thromb Hemost, 2010, 36(2): 163-169
- [9] Sjaarda J, Gerstein H, Chong M, et al. Blood CSF1 and CXCL12 as Causal Mediators of Coronary Artery Disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(3): 300-310
- [10] Döring Y, van der Vorst EPC, Duchene J, et al. CXCL12 Derived From Endothelial Cells Promotes Atherosclerosis to Drive Coronary Artery Disease[J]. Circulation, 2019, 139(10): 1338-1340
- [11] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2010: 184-185
- [12] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606
- [13] Aronis KN, Moreno M, Polyzos SA, et al. Circulating irisin levels and coronary heart disease: association with future acute coronary

- syndrome and major adverse cardiovascular events [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(1): 156-161
- [14] 卢关平. 退伍军人医院中吸烟相关的疾病[J]. *华南预防医学*, 1989, 17(4): 60-61
- [15] 何文华, 吕农华. 2013 版急性胰腺炎诊治指南解读 [J]. *浙江医学*, 2014, 36(7): 544-544
- [16] 王新, 李春阳, 苏立平, 等. 动脉粥样硬化发病机制及治疗的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(2): 1-4
- [17] Zernecke A, Weber C. Chemokines in atherosclerosis: proceedings resumed[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4): 742-750
- [18] Karin N, Wildbaum G, Thelen M. Biased signaling pathways via CXCR3 control the development and function of CD4⁺T cell subsets[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(6): 857-862
- [19] Clement M, Charles N, Escoubet B, et al. CD4⁺CXCR3⁺T cells and plasmacytoid dendritic cells drive accelerated atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus [J]. *J Autoimmun*, 2015, 63 (9): 59-67
- [20] Ghamar Talepoor A, Khosropanah S, Doroudchi M. Functional subsets of circulating follicular helper T cells in patients with atherosclerosis[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(22): e14637
- [21] 许涵, 翟春丽, 李冰冰. 冠心病患者促炎因子 IL-1 β 和抑炎因子 IL-10 全身与病变局部水平的关系 [J]. *心脑血管病杂志*, 2018, 37 (11): 968-971
- [22] Li J, Ley K. Lymphocyte migration into atherosclerotic plaque[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(1): 40-49
- [23] Wang HJ, Zhou Y, Liu RM, et al. IP-10/CXCR3 Axis Promotes the Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells through ERK1/2/CREB Signaling Pathway [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2017, 75(1): 139-147
- [24] Zhang W, Wang H, Sun M, et al. CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(2-3): 69-80
- [25] Chen C, Xu ZQ, Zong YP, et al. CXCL5 induces tumor angiogenesis via enhancing the expression of FOXD1 mediated by the AKT/NF- κ B pathway in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 178
- [26] Mao Z, Zhang J, Shi Y, et al. CXCL5 promotes gastric cancer metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition and activating neutrophils[J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(7): 63
- [27] Wang XZ, Liu LW, Du XM, et al. CXCL5 is associated with the increased risk of coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26 (7): 612-619
- [28] 马丹丹, 傅羽, 尹新华. 趋化因子及其受体与冠心病关系的研究进展[J]. *心脏杂志*, 2015, 27(2): 221-223
- [29] Gao JH, Yu XH, Tang CK. CXC chemokine ligand 12 (CXCL12) in atherosclerosis: An underlying therapeutic target [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495(8): 538-544
- [30] Duchene J, von Hundelshausen P. Platelet-derived chemokines in atherosclerosis[J]. *Hamostaseologie*, 2015, 35(2): 137-141
- [31] Gao JH, He LH, Yu XH, et al. CXCL12 promotes atherosclerosis by downregulating ABCA1 expression via the CXCR4/GSK3 β / β -catenin/T120/TCF21 pathway [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60 (12): 2020-2033
- [32] Li L, Du Z, Rong B, et al. Foam cells promote atherosclerosis progression by releasing CXCL12 [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40 (1): BSR20193267

(上接第 4732 页)

- [28] Mostafaie A, Ghojzadeh M, Hosseini Fard H, et al. A systematic review of Amblyopia prevalence among the children of the world[J]. *Rom J Ophthalmol*, 2020, 64(4): 342-355
- [29] Pineles S L, Aakalu V K, Hutchinson A K, et al. Binocular Treatment of Amblyopia: A Report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(2): 261-272
- [30] Papageorgiou E, Asproudis I, Maconachie G, et al. The treatment of amblyopia: current practice and emerging trends[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(6): 1061-1078
- [31] Ryu W Y, Lambert S R. Incidence of Strabismus and Amblyopia Among Children Initially Diagnosed With Pseudostrabismus Using the Optum Data Set[J]. *J Mot Behav*, 2020, 211(16): 98-104
- [32] Santhan Gopal K S, Jayadev C, Thomas S, et al. Looking beyond occlusion: A novel perspective for amblyopia treatment [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68(11): 2462-2465
- [33] Sehgal S, Satgunam P. Quantifying Suppression in Anisometropic Amblyopia With VTS4 (Vision Therapy System 4)[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(12): 24
- [34] Xie GJ, Lv LW, Zhang JF. The changes of RNFL thickness and its influence on visual field defect in patients with PXG at different stages [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(21): 10935-10940
- [35] Wong-Kee-You A M B, Wei H, Hou C. Feature Counting Under Dichoptic Viewing in Anisometropic and Strabismic Amblyopia [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(6): 13-15