

- 颗粒细胞增殖凋亡的影响研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(17): 1686-1689.
- [9] LIU YD, LI Y, FENG SX, et al. Long noncoding RNAs: potential regulators involved in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome[J]. Endocrinology, 2017, 158(11): 3890-3899.
- [10] 方恋. 血清 miRNA-146a 在多囊卵巢综合征患者中的表达水平及临床意义[J]. 中国生育健康杂志, 2016, 27(6): 568-570.
- [11] 张家贵, 陶辉, 施鹏, 等. 过表达 LncRNA GAS5 对 SD 大鼠心肌成纤维细胞活化增殖的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(3): 328-332.
- [12] 周建勇, 张小月, 于美玲, 等. 经皮穴位电刺激对多囊卵巢综合征大鼠激素及卵巢甾体激素代谢酶表达的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(1): 11-17.
- [13] 连梅, 郭玉佳, 陈丽红, 等. 血清 miR-21 在多囊卵巢综合征患者中的表达及临床意义[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(16): 2518-2520.
- [14] NAJI M, ALEYASIN A, NEKOONAM S, et al. Differential expression of miR-93 and miR-21 in granulosa cells and follicular fluid of polycystic ovary syndrome associating with different phenotypes[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14671-14682.
- [15] 殷科, 刘云, 黄璐, 等. 来曲唑与地塞米松联合治疗多囊卵巢综合征的疗效及对血清单核细胞趋化蛋白-1、抗苗勒管激素水平的影响[J]. 安徽医药, 2019, 23(10): 2069-2072.
- (收稿日期: 2019-12-03, 修回日期: 2020-01-15)

引用本文: 潘颖, 戴力. 冷诱导 RNA 结合蛋白与冠心病病人冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. 安徽医药, 2021, 25(2): 308-312. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.02.024.



◇临床医学◇

冷诱导 RNA 结合蛋白与冠心病病人冠状动脉狭窄程度的相关性

潘颖, 戴力

作者单位: 灵宝市第一人民医院内科, 河南 三门峡 472500

摘要: **目的** 探讨血清中冷诱导 RNA 结合蛋白(CIRP)水平与冠心病病人冠状动脉狭窄程度的相关性。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2019 年 12 月灵宝市第一人民医院收住的冠心病病人 196 例, 根据 Gensini 评分分为 3 组, 即轻度组(< 18 分)、中度组($18 \sim 41$ 分)、重度组(≥ 41 分)。入院后收集基线临床资料, 采用酶联免疫吸附试验测定血清中 CIRP 与炎症因子的水平, 比较 3 组间各指标的差异; 采用 Pearson 法分析 CIRP 与炎症因子的相关性; 有序多分类 logistic 回归模型分析冠脉狭窄程度的独立危险因素; ROC 工作曲线分析 CIRP 水平对重度冠脉狭窄(Gensini 评分 ≥ 41 分)的诊断价值。**结果** 轻、中、重度组总胆固醇(TC) [(3.32 ± 0.67) 、 (4.40 ± 1.02) 、 (4.81 ± 0.99) mmol/L]、三酰甘油(TG) [(1.53 ± 0.53) 、 (1.71 ± 0.66) 、 (1.99 ± 0.67) mmol/L]、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) [(2.45 ± 0.76) 、 (2.82 ± 1.04) 、 (3.14 ± 1.31) mmol/L]、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) [(1.18 ± 0.23) 、 (1.07 ± 0.30) 、 (0.89 ± 0.21) mmol/L]、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) [(20.67 ± 3.99) 、 (34.39 ± 5.20) 、 (42.39 ± 6.12) mg/L]、左心室舒张末期内径(LVEDd) [(48.04 ± 5.33) 、 (51.91 ± 6.24) 、 (53.59 ± 7.12) mm]、左心室射血分数(LVEF) [$(60.27 \pm 8.70)\%$ 、 $(56.18 \pm 8.93)\%$ 、 $(54.30 \pm 8.20)\%$] 比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与轻度组和中度组相比较, 重度组病人血清中 CIRP [(128.77 ± 16.80) ng/L 比 (72.91 ± 10.43) 、 (95.06 ± 12.39) ng/L]、白细胞介素- 1β (IL- 1β) [(14.03 ± 2.05) ng/L 比 (4.14 ± 1.08) 、 (8.80 ± 1.95) ng/L]、白细胞介素-6(IL-6) [(29.48 ± 4.51) ng/L 比 (17.85 ± 3.39) 、 (20.52 ± 4.66) ng/L]、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) [(49.62 ± 6.99) ng/L 比 (26.17 ± 4.65) 、 (35.44 ± 5.83) ng/L] 含量升高($P < 0.05$)。CIRP 水平与 IL- 1β ($r = 0.785$, $P < 0.001$)、IL-6 ($r = 0.736$, $P < 0.001$)、TNF- α ($r = 0.739$, $P < 0.001$) 含量呈正相关。ROC 曲线下面积为 0.972 (95% CI: 0.954 ~ 0.991, $P < 0.001$), 以血清 CIRP 水平 > 110.70 ng/L 作为截断值时, 对重度冠脉狭窄的诊断敏感度为 0.854, 特异度为 0.968。**结论** 血清中 CIRP 水平与炎症因子含量呈正相关, 与冠状动脉狭窄程度密切相关, 有较好的预测与诊断价值。

关键词: 冠心病; 冠状动脉狭窄; 冷诱导 RNA 结合蛋白(CIRP); 炎症因子

Correlation between cold-inducible RNA-binding protein and coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease

PAN Ying, DAI Li

Author Affiliation: Department of Cardiology, The First People's Hospital of Lingbao, Sanmenxia, Henan 472500, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between cold-inducible RNA-binding protein and coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 196 patients with coronary heart disease admitted to Lingbao First People's Hospital from March 2018 to December 2019 were selected as the research objects, and they were assigned into 3 groups according to the Gensini score, namely mild group (< 18 points), moderate group ($18 \leq X < 41$ points), and severe group (≥ 41 points). Base-

line clinical data were collected after admission, and the levels of CIRP and inflammatory factors in serum were measured using enzyme-linked immunosorbent assay, and the differences in each index among the three groups were compared. Correlation between CIRP and inflammatory factors was analyzed using Pearson method. Independent risk factors for coronary stenosis were analyzed using an ordered multi-class logistic regression model. ROC working curve was used to analyze the diagnostic value of CIRP level in severe coronary stenosis (Gensini score ≥ 41 points). **Results** There were significant differences in TC [(3.32 $\pm$ 0.67), (4.40 $\pm$ 1.02), (4.81 $\pm$ 0.99) mmol/L], TG [(1.53 $\pm$ 0.53), (1.71 $\pm$ 0.66), (1.99 $\pm$ 0.67) mmol/L], LDL-C [(2.45 $\pm$ 0.76), (2.82 $\pm$ 1.04), (3.14 $\pm$ 1.31) mmol/L], HDL-C [(1.18 $\pm$ 0.23), (1.07 $\pm$ 0.30), (0.89 $\pm$ 0.21) mmol/L], hs-CRP [(20.67 $\pm$ 3.99), (34.39 $\pm$ 5.20), (42.39 $\pm$ 6.12) mg/L], LVEDd [(48.04 $\pm$ 5.33), (51.91 $\pm$ 6.24), (53.59 $\pm$ 7.12) mm], and LVEF [(60.27 $\pm$ 8.70)%, (56.18 $\pm$ 8.93)%, (54.30 $\pm$ 8.20)%] among the three groups ($P < 0.05$). Compared with the mild group and the moderate group, the serum levels of CIRP [(128.77 $\pm$ 16.80) ng/L vs. (72.91 $\pm$ 10.43), (95.06 $\pm$ 12.39) ng/L], IL-1 β [(14.03 $\pm$ 2.05) ng/L vs. (4.14 $\pm$ 1.08), (8.80 $\pm$ 1.95) ng/L], IL-6 [(29.48 $\pm$ 4.51) ng/L vs. (17.85 $\pm$ 3.39), (20.52 $\pm$ 4.66) ng/L], and TNF- α [(49.62 $\pm$ 6.99) ng/L vs. (26.17 $\pm$ 4.65), (35.44 $\pm$ 5.83) ng/L] increased in patients with the severe group ($P < 0.05$). CIRP levels were positively correlated with IL-1 β ($r = 0.785, P < 0.001$), IL-6 ($r = 0.736, P < 0.001$), and TNF- α ($r = 0.739, P < 0.001$) levels. The area under the ROC curve was 0.972 (95% CI = 0.954 ~ 0.991, $P < 0.001$). When the serum CIRP level ≥ 110.70 ng/L was used as the cutoff value, the diagnostic sensitivity for severe coronary stenosis was 0.854 and the specificity was 0.968. **Conclusion** The serum level of CIRP is positively correlated with the content of inflammatory factors, and is closely related to the degree of coronary artery stenosis, which has a good prediction and diagnostic value.

Key words: Coronary disease; Coronary stenosis; Cold-inducible RNA-binding protein (CIRP); Inflammatory factor

冠状动脉粥样硬化性心脏病,即冠心病,是最常见的心脏疾病,其发病率稳步上升,是现代社会导致死亡的主要原因^[1]。冠状动脉(冠脉)造影是诊断冠心病的金标准,但是由于存在创伤较大、并发症较多、射线防护困难、费用高昂等缺陷,仍需要一些更简单有效的生物标志物来预测。冷诱导RNA结合蛋白(cold-inducible RNA-binding protein, CIRP)是一种保守的RNA结合蛋白,参与多种mRNA的转录后调控,可在低温、低氧、化学物质等应激环境中诱导表达^[2]。近年研究发现, CIRP可促进炎症因子的释放,在腹主动脉瘤、结肠炎等疾病中发挥重要的病理作用^[3-4]。CIRP的促炎效应可能也参与冠心病的发生发展,与冠脉狭窄程度有关,但是国内外尚无报道。因此,本研究旨在探讨血清中CIRP水平与冠心病病人冠状动脉狭窄程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年3月至2019年12月灵宝市第一人民医院冠脉造影确诊为冠心病196例。参照文献报道^[5],根据Gensini评分分为3组,即轻度组(< 18 分)、中度组(18 ~ 41分)、重度组(≥ 41 分),分别为52、41、103例。排除标准:(1)心脏瓣膜病、心肌病、肺源性心脏病等其他心脏疾病;(2)既往行经皮冠状动脉介入治疗术或冠状动脉旁路移植术;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)严重的肝肾功能异常;(5)合并动脉瘤、甲状腺或肾上腺功能异常、血液系统疾病、急慢性感染、免疫系统疾病、肿瘤等疾病。所有病人或其近亲属已签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 基线临床资料的收集 所有病人均于入院

后收集各项临床资料,包括年龄、性别、体质量、身高、心率、收缩压、舒张压、高血压与糖尿病病史等。次日清晨采集空腹静脉血,由检验科采用全自动生化分析仪测定各项生化指标,包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、载脂蛋白A、载脂蛋白B、超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reaction protein, hs-CRP)、空腹血糖、血肌酐、血尿素氮。采用超声心动图测定左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDd)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.2.2 血清中CIRP水平与炎症因子含量的测定 采集3 mL空腹静脉血,3 000 r/min离心20 min,分离血清。采用酶联免疫吸附试验测定血清中CIRP水平、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量。试剂盒由江苏晶美生物科技有限公司提供。

1.2.3 冠脉造影与Gensini评分 经桡动脉或股动脉途径行冠脉造影,由2名专业医师对冠脉病变情况进行评估。采用Gensini评分标准^[6]定量评价冠脉狭窄程度,各冠脉分支Gensini评分=单支冠脉狭窄程度积分 $\times$ 该支冠脉系数,最后总的冠脉Gensini评分为各分支评分之和。冠脉狭窄程度积分:狭窄程度 $\leq 25\%$ 记为1分,26%~50%记为2分,51%~75%记为4分,76%~90%记为8分,91%~99%记为16分,100%记为32分。冠脉系数:左主干为5;左前降支近段为2.5,中段为1.5,远段为1;第一对角支为1,第二对角支为0.5;左回旋支近段为2.5,中段

和远段均为1;钝缘支为1;右冠脉近、中、远段和后降支均为1。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计学处理。定性资料采用病人例数进行表示, χ^2 检验比较组间差异。定量资料均符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素方差分析比较多组间差异,组内两两比较采用LSD- t 检验。采用Pearson法分析CIRP水平与各炎症因子含量的相关性。采用有序多分类logistic回归模型分析冠脉狭窄程度的独立危险因素。采用ROC工作曲线分析CIRP水平对重度冠脉狭窄的诊断价值。当 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组病人基线临床资料的比较 3组病人TC、TG、LDL-C、HDL-C、hs-CRP、LVEDd、LVEF比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余指标比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 血清中CIRP及炎症因子含量的检测 与轻度组和中度组相比较,重度组血清中CIRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 CIRP水平与各炎症因子含量的相关性 相关分析结果显示,CIRP水平与IL-1 β ($r = 0.785$, $P < 0.001$)、IL-6($r = 0.736$, $P < 0.001$)、TNF- α ($r = 0.739$,

表2 冠心病196例血清中CIRP及炎症因子含量比较/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CIRP	IL-1 β	IL-6	TNF- α
轻度组	52	72.91 $\pm$ 10.43	4.14 $\pm$ 1.08	17.85 $\pm$ 3.39	26.17 $\pm$ 4.65
中度组	41	95.06 $\pm$ 12.39 ^①	8.80 $\pm$ 1.95 ^①	20.52 $\pm$ 4.66 ^①	35.44 $\pm$ 5.83 ^①
重度组	103	128.77 $\pm$ 16.80 ^{①②}	14.03 $\pm$ 2.05 ^{①②}	29.48 $\pm$ 4.51 ^{①②}	49.62 $\pm$ 6.99 ^{①②}
F值		274.400	527.300	150.500	263.000
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:CIRP为冷诱导RNA结合蛋白,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,IL-6为白细胞介素-6,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α 。

①与轻度组相比较, $P < 0.05$ 。②与中度组相比较, $P < 0.05$ 。

$P < 0.001$)含量呈正相关,均差异有统计学意义。见图1。

2.4 冠脉狭窄程度的独立危险因素 将CIRP及2.1中差异有统计学意义的因素纳入多因素logistic回归分析,结果显示CIRP($OR = 1.242$, 95%CI: 1.134~1.361, $P < 0.001$)、hs-CRP($OR = 1.774$, 95%CI: 1.372~2.293, $P < 0.001$)是冠脉狭窄程度的独立危险因素,HDL-C($OR = 0.012$, 95%CI: 0.000~0.493, $P = 0.020$)是保护性因素,均差异有统计学意义。见表3。

表1 冠心病196例基线临床资料的比较

指标	轻度组($n = 52$ 例)	中度组($n = 41$ 例)	重度组($n = 103$ 例)	$F(\chi^2)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.51 $\pm$ 8.44	62.78 $\pm$ 9.06	63.90 $\pm$ 8.73	0.243	0.785
男/例	34	27	75	(1.203)	0.548
女/例	18	14	28		
体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.82 $\pm$ 5.66	23.69 $\pm$ 5.81	24.53 $\pm$ 5.58	0.457	0.634
心率/(次/分, $\bar{x} \pm s$)	71.69 $\pm$ 12.80	74.53 $\pm$ 13.44	75.27 $\pm$ 11.91	1.444	0.238
收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	133.60 $\pm$ 18.55	131.32 $\pm$ 20.70	131.84 $\pm$ 19.69	0.191	0.826
舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	79.15 $\pm$ 11.24	76.36 $\pm$ 10.29	77.25 $\pm$ 9.08	1.013	0.365
TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.32 $\pm$ 0.67	4.40 $\pm$ 1.02 ^①	4.81 $\pm$ 0.99 ^{①②}	45.160	0.000
TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.53 $\pm$ 0.53	1.71 $\pm$ 0.66	1.99 $\pm$ 0.67 ^{①②}	9.737	0.000
LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.45 $\pm$ 0.76	2.82 $\pm$ 1.04	3.14 $\pm$ 1.31 ^①	6.507	0.002
HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.18 $\pm$ 0.23	1.07 $\pm$ 0.30 ^①	0.89 $\pm$ 0.21 ^{①②}	27.960	0.000
载脂蛋白A/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.12 $\pm$ 0.25	1.14 $\pm$ 0.22	1.08 $\pm$ 0.26	1.009	0.367
载脂蛋白B/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	0.97 $\pm$ 0.26	0.91 $\pm$ 0.23	0.96 $\pm$ 0.27	0.711	0.493
hs-CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	20.67 $\pm$ 3.99	34.39 $\pm$ 5.20 ^①	42.39 $\pm$ 6.12 ^{①②}	275.600	0.000
空腹血糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.65 $\pm$ 1.68	5.79 $\pm$ 1.98	5.86 $\pm$ 1.87	0.224	0.800
血肌酐/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	65.71 $\pm$ 10.22	69.43 $\pm$ 11.57	69.90 $\pm$ 13.13	2.168	0.117
血尿素氮/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.20 $\pm$ 1.75	6.12 $\pm$ 1.59	6.18 $\pm$ 1.73	0.027	0.973
LVEDd/(mm, $\bar{x} \pm s$)	48.04 $\pm$ 5.33	51.91 $\pm$ 6.24 ^①	53.59 $\pm$ 7.12 ^①	12.570	0.000
LVEF/(%, $\bar{x} \pm s$)	60.27 $\pm$ 8.70	56.18 $\pm$ 8.93 ^①	54.30 $\pm$ 8.20 ^①	8.548	0.000
高血压/例	21	19	48	(0.584)	0.747
糖尿病/例	9	6	25	(2.096)	0.351

注:TC为总胆固醇,TG为三酰甘油,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,hs-CRP为超敏C反应蛋白,LVEDd为左心室舒张末期内径,LVEF为左心室射血分数。

①与轻度组相比较, $P < 0.05$ 。②与中度组相比较, $P < 0.05$ 。

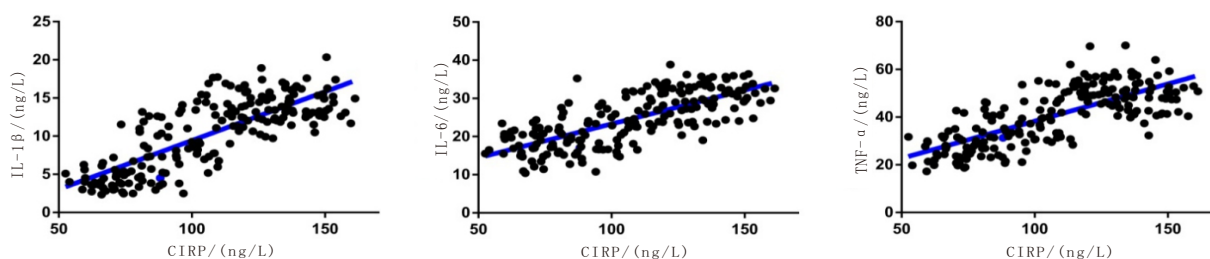


图1 冷诱导RNA结合蛋白(CIRC)水平与各类炎症因子含量的相关性

表3 有序多分类 logistic 回归模型分析冠脉狭窄程度的独立危险因素

因素	偏回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
CIRC	0.217	0.046	21.834	1.242	1.134~1.361	<0.001
TC	0.597	0.405	2.167	1.817	0.820~4.019	0.141
TG	1.167	0.701	2.773	3.212	0.813~12.705	0.096
LDL-C	0.400	0.383	1.090	1.492	0.704~3.158	0.297
HDL-C	-4.418	1.893	5.446	0.012	0.000~0.493	0.020
hs-CRP	0.573	0.131	19.138	1.774	1.372~2.293	<0.001
LVEDd	0.020	0.072	0.077	1.020	0.886~1.174	0.782
LVEF	-0.050	0.048	1.128	0.951	0.866~1.044	0.288

注: CIRC 为冷诱导 RNA 结合蛋白, TC 为总胆固醇, TG 为三酰甘油, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白, LVEDd 为左心室舒张末期内径, LVEF 为左心室射血分数。

2.5 CIRC 水平对重度冠脉狭窄的诊断价值 采用 ROC 工作曲线评价 CIRC 水平对重度冠脉狭窄(Gensini 评分 ≥ 41 分)的诊断效能, 结果显示 ROC 曲线下面积为 0.972 (95%CI: 0.954 ~ 0.991, $P < 0.001$), 以血清 CIRC 水平 > 110.70 ng/L 作为截断值时, 对重度冠脉狭窄的诊断敏感度为 0.854, 特异度为 0.968。见图 2。

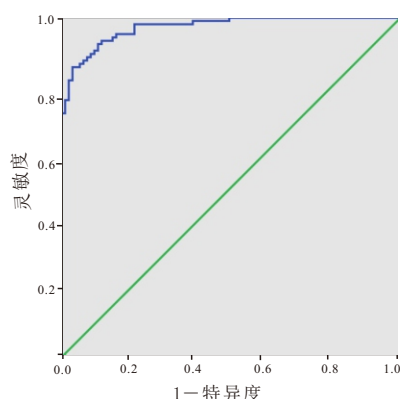


图2 ROC工作曲线分析冷诱导RNA结合蛋白(CIRC)水平对重度冠脉狭窄的诊断价值

3 讨论

CIRC 最初是在筛查紫外线诱导转录因子的过程中发现, 后来被认为是哺乳动物中的第一个冷体

克蛋白, 属于富含甘氨酸蛋白家族, 氨基末端含有一个 RNA 识别与结合域, 羧基末端含有一个富含甘氨酸与精氨酸结构域。随后的研究表明, CIRC 在包括心脏在内的不同组织中表达, 而且可在各种细胞

应激中响应, 如低温、缺氧、紫外线照射、氧化、高渗、热休克、内质网应激等^[7-8]。在应激条件下, CIRC 的表达水平和定位发生改变, 可从细胞核向细胞质转移, 在各种应激中发挥保护作用^[9]。除了缓解应激压力, CIRC 还参与细胞增殖、组织发育、昼夜节律调节以及肿瘤的形成和发展^[10-11]。此外, CIRC 还可以释放到细胞外基质与血液循环系统, 作为一种损伤相关分子模式诱导促炎因子表达, 参与急性炎症疾病的病理过程^[12]。

考虑到 CIRC 在细胞过程和疾病状态中的多重作用, 我们推测 CIRC 可能参与冠心病的发生发展。因此, 本研究对 CIRC 在冠心病病人中的水平进行检测, 发现随着冠脉狭窄程度的加重, 血清 CIRC 水平也明显升高。通过多因素 logistic 回归分析, 进一步确定 CIRC 是冠脉狭窄程度的独立危险因素。此外, hs-CRP 也作为危险性因素被筛选出来, HDL-C 则是保护性因素, 与其他文献报道相一致^[13-14]。但是, LDL-C 纳入模型后却无显著性差异, 有研究报道 LDL-C、HDL-C 在纳入 logistic 回归模型后均无显著性差异^[5], 本研究认为该结果的不一致可能与纳入因素的不同有关。此外, LDL-C/HDL-C 可能较两单独指标更具有稳定性, 其应用价值仍有待探讨^[15, 16]。ROC 工作曲线结果显示, CIRC 具有较好的诊断效能, 以血清 CIRC 水平 > 110.70 ng/L 作为截断值时, 对重度冠脉狭窄的诊断敏感度和特异度分别为 0.854、0.968, 为未来的临床应用提供了具体的参考数值。

冠心病是由基因、环境等多种因素共同引起的复杂异质性疾病, 其发病机制尚未明确, 与炎症、动脉粥样硬化斑块中新血管形成、血小板活化等多种病理过程有关。近年来, 冠心病被认为是一种慢性炎症性疾病, 炎症细胞可被募集至受损的血管系统, 分泌炎症介质, 促进斑块形成, 导致心肌细胞缺血缺氧, 甚至坏死^[17]。本研究结果显示, 重度组病

人血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量显著高于轻度组和中度组,证实了炎症反应在冠脉狭窄程度中的病理作用。CIRP在炎症反应中发挥重要的调节作用,如 Qiang 等^[18]采用 CIRP 重组蛋白刺激巨噬细胞,可促进 TNF- α 和高迁移率族蛋白 1 大量释放,并在体内注射时引起炎症反应,导致严重的组织损伤;Zhou 等^[19]发现 CIRP 在败血症病人的外周血含量明显升高,可作为预后预测的独立危险因素;Sakurai 等^[20]发现 CIRP 通过调节 TNF- α 和 IL-23 的产生来促进肠道炎症和结直肠肿瘤的发展。本文对 CIRP 水平与各炎性因子含量进行 Pearson 相关分析,结果显示 CIRP 水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量均呈正相关,表明 CIRP 可能通过炎症反应促进冠脉狭窄。上述结果提示,CIRP 可能是炎性因子表达上调的重要上游分子,其作用机制可能与细胞表面 Toll 样受体 4 结合,激活下游 NF- κ B 信号通路有关^[18]。

本研究的不足与展望:(1)本研究属于单中心临床研究,未来若能实施多中心研究,将为本文结论提供更多的证据支持;(2)未对 CIRP 在冠脉狭窄中的作用机制进行深入探讨,下一步需要在体外细胞模型与体内动物模型中,通过 RNA 干扰或敲基因等方法探讨 CIRP 的上下游调控机制,为 CIRP 的应用提供坚实的理论依据;(3)CIRP 对冠心病病人远期预后的影响仍有待研究。

综上所述,血清中 CIRP 水平与炎性因子含量呈正相关,与冠状动脉狭窄程度密切相关,有较好的预测与诊断价值。

参考文献

- [1] SHEN C, GE J. Epidemic of cardiovascular disease in China [J]. *Circulation*, 2018, 138(4): 342-344.
- [2] LIAO Y, TONG L, TANG L, et al. The role of cold-inducible RNA binding protein in cell stress response [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(11): 2164-2173.
- [3] LI G, YANG L, YUAN H, et al. Cold-inducible RNA-binding protein plays a central role in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm in a murine experimental model [J]. *Surgery*, 2016, 159(6): 1654-1667.
- [4] JUAN Y, HAIQIAO W, XIE W, et al. Cold-inducible RNA-binding protein mediates airway inflammation and mucus hypersecretion through a post-transcriptional regulatory mechanism under cold stress [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 78: 335-348.
- [5] 匡圆圆, 马琦琳, 张赛丹. 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 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(11): 1077-1080.
- [6] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
- [7] CHEN L, TIAN Q, WANG W. Association between CIRP expression and hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3): 1515-1520.
- [8] LI Z, FAN E K, LIU J, et al. Cold-inducible RNA-binding protein through TLR4 signaling induces mitochondrial DNA fragmentation and regulates macrophage cell death after trauma [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2775. DOI: 10.1038/cddis.2017.187.
- [9] CHEN M, FU H, ZHANG J, et al. CIRP downregulation renders cardiac cells prone to apoptosis in heart failure [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(4): 545-550.
- [10] ZHOU K W, JIANG K, ZHU W, et al. Expression of cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) in renal cell carcinoma and the effect of CIRP downregulation cell proliferation and chemosensitivity to gemcitabine [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7611-7616.
- [11] LU M, GE Q, WANG G, et al. CIRBP is a novel oncogene in human bladder cancer inducing expression of HIF-1 α [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1046.
- [12] AZIZ M, BRENNER M, WANG P. Extracellular CIRP (eCIRP) and inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(1): 133-146.
- [13] 戴雯, 李艳. 冠心病患者血清 sd-LDL 和 hs-CRP 与冠状动脉狭窄程度的相关性研究 [J]. *海南医学*, 2017, 28(7): 1045-1047.
- [14] 叶平, 李枫, 张玲, 等. 血清 HDL-C 水平在老年冠心病患者冠状动脉狭窄中的检测价值研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(7): 981-983, 996.
- [15] 黄安文, 胡青, 李晓平, 等. 低密度脂蛋白与高密度脂蛋白水平之比与冠状动脉病变程度的相关性研究 [J]. *中外医学研究*, 2011, 9(17): 25-26.
- [16] 耿松, 孙宇娇, 张鹏祥, 等. 踝臂指数、趾臂指数、LDL-C/HDL-C 在冠状动脉疾病中的应用价值 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(2): 204-207.
- [17] OLSSON E, NORLUND F, PINGEL R, et al. The effect of group-based cognitive behavioral therapy on inflammatory biomarkers in patients with coronary heart disease—results from the SUPRIM-trial [J/OL]. *Ups J Med Sci*, 2018, 123(3): 167-173. DOI: 10.1080/03009734.2018.1490829.
- [18] QIANG X, YANG W L, WU R, et al. Cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) triggers inflammatory responses in hemorrhagic shock and sepsis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1489-1495.
- [19] ZHOU Y, DONG H, ZHONG Y, et al. The cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) level in peripheral blood predicts sepsis outcome [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137721. DOI: 10.1371/journal.pone.0137721.
- [20] SAKURAI T, KASHIDA H, WATANABE T, et al. Stress response protein cirp links inflammation and tumorigenesis in colitis-associated cancer [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(21): 6119-6128.

(收稿日期: 2020-01-05, 修回日期: 2020-03-18)