

论 著

CT血管造影结合血清Klotho和FGF23水平对冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断价值*

顾 湘¹ 姚倩东¹ 何禹宏^{2,*}

1.四川省科学城医院放射科

(四川 绵阳 621000)

2.绵阳市中心医院放射科 (四川 绵阳 621000)

【摘要】目的 分析CT血管造影联合血清Klotho和成纤维细胞生长因子23(FGF23)水平对冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断价值。方法 选取2021年1月至2022年10月在我院诊治的185例冠脉临界病变患者作为研究对象,以冠状动脉造影所测狭窄率为金标准,将患者分为轻度狭窄组80例、中重度狭窄组105例。采用酶联免疫吸附(ELISA)法对患者血清Klotho、FGF23水平进行测定。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Klotho、FGF23水平对冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断价值;采用四格表分析CT血管造影联合血清NOX4、Galectin-3水平对冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断价值。结果 CT血管造影结果显示,冠脉临界病变患者狭窄率<50%有85例,狭窄率≥50%有100例,轻度、中重度狭窄组的符合率分别为87.50%、85.71%;与轻度狭窄组相比,中重度狭窄组冠脉临界病变患者血清Klotho水平明显降低($P<0.05$),FGF23水平显著升高($P<0.05$);Klotho、FGF23诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的曲线下面积(AUC)分别为0.930、0.917;CT血管造影联合血清Klotho、FGF23水平诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的敏感度为95.24%、特异度为85.00%、准确度为90.81%,其诊断效能均高于CT血管造影、血清Klotho、FGF23单独诊断。结论 冠脉临界病变中重度狭窄患者血清Klotho水平降低,FGF23水平升高,对冠脉临界病变血管狭窄程度具有一定诊断价值,联合CT血管造影可明显提高冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断价值。

【关键词】冠脉临界病变血管狭窄程度;
CT血管造影; Klotho; FGF23; 诊断

【中图分类号】R826.61

【文献标识码】A

【基金项目】绵阳市卫生和计划生育委员会资助项目(201726)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.09.031

Diagnostic Value of CT Angiography Combined with Serum Klotho and FGF23 Levels for the Degree of Coronary Artery Stenosis in Critical Coronary Lesions*

GU Xiang¹, YAO Qian-dong¹, HE Yu-hong^{2,*}.

1.Department of Radiology, Sichuan Science City Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China

2.Department of Radiology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China

ABSTRACT

Objective To analyze the diagnostic value of CT angiography combined with serum Klotho and fibroblast growth factor 23 (FGF23) levels on the degree of coronary artery stenosis in critical coronary lesions. **Methods** A total of 185 patients with critical coronary artery disease diagnosed and treated in our hospital from January 2021 to October 2022 were regarded as the study subjects, the patients were divided into mild stenosis group (80 cases) and moderate severe stenosis group (105 cases) according to the stenosis rate measured by coronary angiography. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the levels of serum Klotho and FGF23. The diagnostic value of serum Klotho and FGF23 levels for the degree of coronary artery stenosis in patients with critical coronary artery disease was analyzed by ROC curve; the diagnostic value of CT angiography combined with serum NOX4 and Galectin-3 levels for the degree of coronary artery stenosis in critical coronary lesions was analyzed with four grid table. **Results** CT angiography showed that 85 patients with coronary critical disease had stenosis rate <50%, and 100 patients with stenosis rate ≥50%, the coincidence rate in mild and moderate severe stenosis groups was 87.50% and 85.71% respectively; compared with the mild stenosis group, the level of serum Klotho in patients with coronary critical disease in the moderate and severe stenosis group was obviously lower ($P<0.05$), the level of FGF23 was obviously higher ($P<0.05$); the area under the curve (AUC) of Klotho and FGF23 in diagnosing the degree of stenosis of coronary artery critical lesion was 0.930 and 0.917 respectively; the sensitivity, specificity and accuracy of CT angiography combined with serum Klotho and FGF23 levels in the diagnosis of coronary artery stenosis in critical coronary lesions were 95.24%, 85.00% and 90.81%, respectively, the diagnostic efficacy was higher than that of CT angiography, serum Klotho and FGF23 alone. **Conclusion** The level of serum Klotho in patients with moderate and severe coronary critical lesion stenosis is decreased, and the level of FGF23 is increased, which has certain diagnostic value for the degree of coronary critical lesion stenosis. Their combination with CT angiography can obviously improve the diagnostic value of coronary critical lesion stenosis.

Keywords: The Degree of Stenosis of Coronary Artery with Critical Lesion; CT Angiography; Klotho; FGF23; Diagnosis

冠状动脉疾病是一种炎症性的动脉粥样硬化疾病,主要表现为稳定型心绞痛、不稳定性心绞痛、心肌梗死或心源性猝死,长期困扰着人们的健康生活^[1]。评估40-70%血管狭窄的冠脉临界病变患者,对心肌缺血的发生、治疗及预后具有至关重要的作用^[2-3]。因此,对冠脉临界病变血管狭窄程度进行诊断有助于临床尽早对患者进行治疗,挽回患者的健康。CT血管造影是动脉造影增强的一种血管病理无创评估技术,能够对冠脉临界病变血管狭窄程度进行诊断,但在临床严重程度评估中仍存在一定的局限性^[4-5]。Klotho是一种膜结合或可溶性抗衰老蛋白,能够调节氧化应激、减少细胞死亡,维持内分泌系统的稳态,保护许多器官的正常功能^[6]。成纤维细胞生长因子23(FGF23)是一种磷酸尿激素,由成骨细胞和骨细胞分泌到全身循环中,能够调节钙稳态、磷酸盐以及炎症水平,在肾脏、甲状旁腺、心脏、骨骼等器官中发挥着重要作用^[7]。但在诊断冠脉临界病变血管狭窄程度方面没有明确的研究,因此,本研究通过检测冠脉临界病变患者血清中Klotho、FGF23的水平,以冠状动脉造影所测狭窄率为“金标准”,探讨二者联合CT血管造影诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的价值,以期对冠脉临界病变血管狭窄程度诊断提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2022年10月在我院诊治的185例冠脉临界病变患者作为研究对象,以冠状动脉造影所测狭窄率为金标准,将患者分为轻度狭窄组80例(狭窄率<50%)、中重度狭窄组105例(狭窄率≥50%)。轻度狭窄组男性42例,女性38例,平均年龄(55.95 ± 7.30)岁;中重度狭窄组男性55例,女性50例,平均年龄(56.40 ± 7.60)岁,性别、年龄与轻度狭窄组相比无差异($P>0.05$)。

纳入标准: 患者经冠状动脉造影,狭窄度在40-70%;经CT血管造影影像学检查,影像学资料完整;年龄>18周岁,且自愿签署同意书;临床资料完整。排除标准:对造影剂过敏者;既往心肌梗死者;有严重的心肝肾功能衰竭者;有自身免疫性疾病、全身感染性疾病者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 样本收集 收集所有患者入院24h内静脉血3-4mL,自然冷却至室温后进行血清分离,于-20℃冰箱中保存以备检测。

【第一作者】顾 湘,女,主管技师,主要研究方向:医学影像。E-mail: uyp7m8@sina.com

【通讯作者】何禹宏,男,主管技师,主要研究方向:医学影像。E-mail: qiuyunhhd20@163.com

1.2.2 酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清Klotho、FGF23水平 严格按照人Klotho(货号: SEH757Ra02, 南京赛泓瑞生物科技有限公司)、FGF23(货号: FT-P31440R, 上海梵态生物科技有限公司)ELISA试剂盒说明书配制梯度标准品, 利用酶标仪(型号: Multiskan FC, 美国Thermo公司)对不同浓度标准品的吸光值进行测定, 建立吸光度与浓度的工作曲线。于-20℃冰箱中取适量血清样本, 解冻, 测定各样本的吸光度, 根据工作曲线计算各样本血清Klotho、FGF23水平。

1.2.3 CT血管造影检查 使用Philips 256层螺旋CT机, 碘海醇为造影剂, 对患者气管凸起下1cm至心脏膈面下1.5cm进行扫描。对多相位图像进行重建, 观察CT血管造影图像, 使用目测直径法对管径≥1.5cm的冠状动脉进行血管狭窄程度评价, 即血管狭窄程度=(狭窄段近心端正常血管直径-狭窄处直径)/狭窄段近心端正常血管直径×100%^[8]。

1.3 统计学分析 SPSS 25.0软件进行数据处理, 计量资料均符合正态分布, 采用($\bar{x} \pm s$)表示, 两组数据比较采用t检验; 计数资料采用n(%)表示, 利用 χ^2 检验进行比较; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Klotho、FGF23水平对冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断价值, 曲线下面积(AUC)比较采用Z检验; 采用四格表分析CT血管造影联合血清Klotho、FGF23水平对冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断价值。P<0.05表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 两组冠脉临界病变患者CT血管造影结果比较 CT血管造影结果显示, 冠脉临界病变患者狭窄率<50%有85例, 狭窄率≥50%有100例, 轻度、中重度狭窄组的符合率分别为87.50%、85.71%。见表1。

表1 两组冠脉临界病变患者CT血管造影结果比较[n(%)]

组别	n	CT血管造影	
		狭窄率<50%	狭窄率≥50%
轻度狭窄组	80	70(87.50)	10(12.50)
中重度狭窄组	105	15(14.29)	90(85.71)

表2 两组冠脉临界病变患者血清Klotho、FGF23水平比较

组别	n	Klotho(ng/L)	FGF23(ng/L)
轻度狭窄组	80	32.68±10.47	39.14±12.12
中重度狭窄组	105	18.73±5.31	72.06±21.54
t	-	11.810	12.265
P	-	0.000	0.000

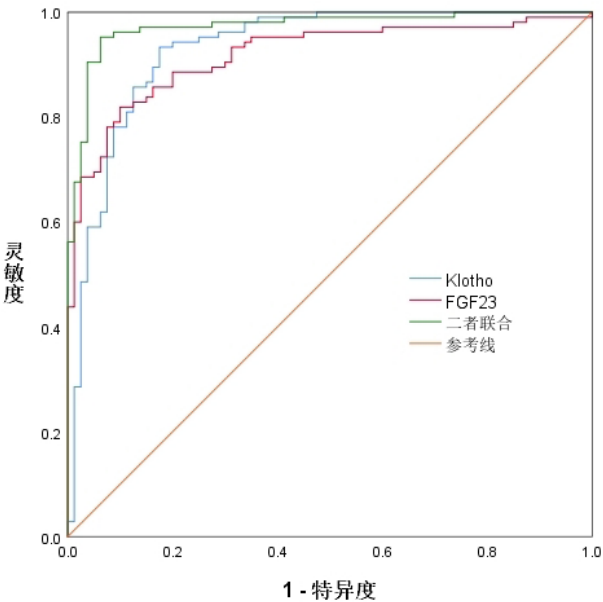


图1 Klotho、FGF23诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的ROC曲线

2.2 两组冠脉临界病变患者血清Klotho、FGF23水平比较 与轻度狭窄组相比, 中重度狭窄组冠脉临界病变患者血清Klotho水平明显降低(P<0.05), FGF23水平显著升高(P<0.05)。见表2。

2.3 血清Klotho、FGF23水平对冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断价值 ROC曲线显示, 血清Klotho诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的AUC为0.930(95%CI: 0.891~0.969), 截断值为22.83ng/L, 约登指数为0.735, 灵敏度、特异度分别为84.76%、88.75%; FGF23诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的AUC为0.917(95%CI: 0.877~0.958), 截断值为51.75ng/L, 约登指数为0.719, 灵敏度、特异度分别为81.90%、90.00%; 二者联合诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的AUC为0.972(95%CI: 0.950~0.994), 均优于其各自单独诊断(Z_{二者联合-Klotho}=1.840, P=0.033; Z_{二者联合-FGF23}=2.320, P=0.010)。见表3和图1。

2.4 CT血管造影联合血清Klotho、FGF23水平对冠脉临界病变血管狭窄程度的效能分析 依据血清Klotho、FGF23截断值, 定义Klotho<22.83ng/L, FGF23>51.75ng/L为冠脉临界病变血管狭窄程度阳性阈值; CT血管造影、血清Klotho、FGF23三项指标其中一项为阳性即联合检测为阳性, 三项均为阴性则联合检测为阴性。以冠状动脉造影所测狭窄率为“金标准”, 50%为判断血管狭窄程度阳性阈值, 评估CT血管造影联合血清Klotho、FGF23水平对冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断价值。CT血管造影联合血清Klotho、FGF23水平诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的敏感度为95.24%、特异度为85.00%、准确度为90.81%, 其诊断效能均高于CT血管造影、血清Klotho、FGF23单独诊断。见表4和表5。

表3 Klotho、FGF23水平对冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断价值

变量	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
Klotho	0.930	22.83ng/L	0.891~0.969	84.76	88.75	0.735
FGF23	0.917	51.75ng/L	0.877~0.958	81.90	90.00	0.719
二者联合	0.972	-	0.950~0.994	92.27	86.58	0.789

表4 CT血管造影、血清Klotho、FGF23单独及联合诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的结果

冠状动脉造影	n	CT血管造影		Klotho		FGF23		三者联合	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	105	90	15	89	16	86	19	100	5
阴性	80	10	70	9	71	8	72	12	68

表5 CT血管造影、血清Klotho、FGF23单独及联合诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的效能分析

诊断方式	敏感度	特异度	准确度
CT血管造影	85.71%	87.50%	86.49%
Klotho	84.76%	88.75%	86.49%
FGF23	81.90%	90.00%	85.41%
三者联合诊断	95.24%	85.00%	90.81%

3 讨 论

冠状动脉疾病是一种对全球人口影响最大的心血管疾病,不同血管狭窄程度需要采取不同的治疗手段,然而对于冠脉临界病变患者,选择最佳治疗方法是较为困难的,冠状动脉事件发生率也较高^[9-10]。研究发现,冠脉临界病变患者是由血管内膜增厚,形成斑块导致血管狭窄^[11],一些技术和蛋白如定量血流分数技术^[12]、胱抑素C^[13]、B型脑钠肽^[14]等与血流分数储备、斑块失稳、心肌缺血缺氧有关,能够对冠脉临界病变血管狭窄程度的进行诊断。因此,寻找有效诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的技术与蛋白,以便在临床医疗中对患者进行及时的治疗,从而挽救患者的生命。

Klotho是一种由Klotho基因编码的多功能蛋白,能够参与信号通路,调节细胞代谢,增强抗氧化反应,在心脏和血管保护中起着至关重要的作用^[15]。研究发现,Klotho可通过介导一氧化氮途径,改善血管内皮功能障碍,参与冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、心肌梗死和左心室肥厚的发生发展^[16]。Navarro等^[17]研究发现,冠状动脉疾病患者Klotho水平降低,而Klotho浓度较高的患者,心外膜动脉的最大狭窄程度和狭窄严重程度指数明显较低。FGF23是磷酸盐和维生素D代谢的循环调节因子,抑制肾脏磷酸盐重吸收以及甲状旁腺激素分泌,诱发血管内皮功能障碍,增加心血管事件的风险^[18]。Kanbay等^[19]研究发现,FGF23与Gensini病变严重程度评分相关,能够评估冠状动脉疾病的严重程度。Parker等^[20]研究发现,与无狭窄的冠状动脉患者相比,轻度、中度、重度狭窄或狭窄血管数量增加的患者血清FGF23水平逐步升高,且血清FGF23水平与狭窄分数呈正相关,能够预测靶血管血运重建和靶病变血运重建的发生。本研究通过对冠脉临界病变患者血清Klotho、FGF23水平进行测定发现,与轻度狭窄组相比,中重度狭窄组冠脉临界病变患者血清Klotho水平明显降低,FGF23水平显著升高。提示Klotho、FGF23与冠脉临界病变血管狭窄程度具有一定的关系。Klotho、FGF23可作为对冠脉临界病变血管狭窄程度判断的指标,对其水平进行检测可协助判断冠脉临界病变血管狭窄程度。进一步经ROC曲线分析发现,Klotho、FGF23诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的曲线下面积(AUC)分别为0.930、0.917,截断值分别为22.83ng/L、51.75ng/L,对冠脉临界病变血管狭窄程度具有一定的诊断价值。当冠脉临界病变患者血清Klotho<22.83ng/L,FGF23>51.75ng/L时,判断冠脉临界病变血管狭窄率≥50%,在临床上采取适当的诊疗方案,防止患者病情恶化。CT血管造影扫描时间短,不仅能显示官腔狭窄状况,还能对周围组织和斑块进行观察,在对冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断评估中,与冠状动脉造影结果具有较高一致性^[21]。经CT血管造影发现,冠脉临界病变患者狭窄率<50%有85例,狭窄率≥50%有100例,轻度、中重度狭窄组的符合率分别为87.50%、85.71%。提示CT血管造影能够对冠脉临界病变血管狭窄程度进行诊断。进一步研究发现,CT血管造影联合血清Klotho、FGF23水平诊断冠脉临界病变血管狭窄程度的敏感度为95.24%、特异度为85.00%、准确度为90.81%,其诊断效能均高于CT血管造影、血清Klotho、FGF23单独诊断。提示CT血管造影联合血清Klotho、FGF23可有效诊断冠脉临界病变血管狭窄程度,提高了其单独诊断的正确率,为临床治疗冠脉临界病变提供很大的帮助。

综上,冠脉临界病变中重度狭窄患者血清Klotho水平降低,FGF23水平升高,对冠脉临界病变血管狭窄程度具有一定诊断价值,联合CT血管造影可明显提高冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断价值。然而,仍需大量样本验证CT血管造影联合血清Klotho、FGF23对冠脉临界病变血管狭窄程度的诊断价值。

参考文献

- [1]Malakar A K,Choudhury D,Halder B,et al.A review on coronary artery disease,its risk factors,and therapeutics[J].J Cell Physiol,2019,234(10):16812-16823.
- [2]Kleczyński P,Dziewierz A,Rzeszutko Ł,et al.Borderline coronary lesion assessment with quantitative flow ratio and its relation to the instantaneous wave-free ratio[J].Advances in Medical Sciences,2021,66(1):1-5.
- [3]杨文钢,薛松.冠状动脉临界病变的评价[J].中国心血管病研究,2022,17(11):1052-1056.
- [4]Kortman H G J,Smit E J,Oei M T H,et al.4D-CTA in neurovascular disease:a review[J].American Journal of Neuroradiology,2015,36(6):1026-1033.
- [5]于昊冉,刘挨师.CCTA在评估冠状动脉粥样硬化易损斑块中的应用价值[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(5):180-182,188.
- [6]Olejnik A,Franczak A,Krzywonos-Zawadzka A,et al.The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases[J].BioMed Research International,2018,2018:5171945.
- [7]Ho B B,Bergwitz C,FGF23 signalling and physiology[J].Journal of Molecular Endocrinology,2021,66(2):R23-R32.
- [8]庄燕波.冠状动脉CT血管造影在评估糖尿病患者冠状动脉临界病变管腔狭窄程度中的应用价值[J].慢性病学杂志,2021,22(9):1409-1411.
- [9]刘燕,王玲云.超声联合CT或MRI在诊断冠状动脉疾病中的应用比较[J].中国CT和MRI杂志,2019,17(1):74-77.
- [10]杨光耀.冠状动脉造影检查患者心血管病危险因素与冠状动脉病变程度的相关性[J].临床合理用药杂志,2014,7(29):3-4.
- [11]毛政尧,毛政栋,梁慧达.心脏腺苷负荷磁共振成像与双源CT冠状动脉造影在冠心病早期诊断中的临床应用分析[J].罕少疾病杂志,2023,30(7):45-46.
- [12]Kleczyński P,Dziewierz A,Rzeszutko Ł,et al.Quantitative flow ratio for evaluation of borderline coronary lesions in patients with severe aortic stenosis[J].Revista Española de Cardiología (English Edition),2022,75(6):472-478.
- [13]Ge C J,FENG L,HUO Y,et al.Combined effect of atorvastatin and probucol on plasma cystatin C levels and severity of coronary lesion in patients with borderline coronary lesion[J].Chinese Medical Journal,2012,125(14):2472-2476.
- [14]张晓松,李霞.AMI患者的血清cTnT、BNP水平检测及对冠状动脉狭窄程度的诊断价值分析[J].检验医学与临床,2020,17(10):1340-1344+1347.
- [15]Huang D,Wang S.Association between the anti-aging protein Klotho and sleep duration in general population[J].International Journal of General Medicine,2021,14:10023-10030.
- [16]Akbari H,Asadikaram G,Aria H,et al.Association of Klotho gene polymorphism with hypertension and coronary artery disease in an Iranian population[J].BMC Cardiovascular Disorders,2018,18(1):1-7.
- [17]Navarro-González J F,Donate-Correa J,de Fuentes M M,et al.Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease[J].Heart,2014,100(1):34-40.
- [18]Xiao Y,Peng C,Huang W,et al.Circulating fibroblast growth factor 23 is associated with angiographic severity and extent of coronary artery disease[J].PLoS One,2013,8(8):e72545.
- [19]Kanbay M,Nicoleta M,Selcoki Y,et al.Fibroblast growth factor 23 and fetuin A are independent predictors for the coronary artery disease extent in mild chronic kidney disease[J].Clinical Journal of the American Society of Nephrology,2010,5(10):1780-1786.
- [20]Parker B D,Schurgers L J,Brandenburg V M,et al.The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease:the Heart and Soul Study[J].Annals of Internal Medicine,2010,152(10):640-648.
- [21]闫慧敏,郭洋洋.冠心病患者冠状动脉易损斑块形成的危险因素及CT的诊断价值分析[J].罕少疾病杂志,2022,29(7):50-52.

(收稿日期:2022-11-30)

(校对编辑:谢诗婷)