

血清补体C1s在急性冠脉综合征中特异性升高及其临床意义研究

张可¹, 叶军², 朱莉^{3*}

¹扬州大学医学院, 江苏 扬州

²泰州市人民医院中心实验室, 江苏 泰州

³泰州市人民医院心内科, 江苏 泰州

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月1日

摘要

目的: 探讨补体经典途径关键酶C1s在急性冠脉综合征(ACS)患者血清中的表达特征, 及其与冠状动脉病变严重程度和心肌损伤的相关性。方法: 采用横断面研究, 连续纳入因胸痛接受冠状动脉造影的患者264例, 分为急性心肌梗死(AMI, n = 85)、不稳定型心绞痛(UA, n = 61)、稳定型心绞痛(SAP, n = 35)、非冠脉阻塞性心绞痛(ANOCA, n = 35)及健康对照组(n = 48)。采用ELISA检测血清C1s水平, 收集临床资料、冠脉造影结果(病变支数、Gensini评分)及心肌肌钙蛋白I (cTnI)。结果: AMI组血清C1s水平中位数为986.5 ng/mL, 显著高于UA组(245.2 ng/mL)、SAP组(257.0 ng/mL)、ANOCA组(210.2 ng/mL)及对照组(147.9 ng/mL) (P < 0.001)。C1s水平随病变支数增加呈现递增趋势。C1s水平与Gensini评分(r = 0.32, P < 0.001)及cTnI (r = 0.44, P < 0.001)均呈正相关。ROC曲线分析显示, C1s鉴别AMI的曲线下面积(AUC)为0.78, 优于高敏C反应蛋白(hs-CRP, AUC = 0.68)。多因素Logistic回归分析显示, 校正传统危险因素后, C1s水平每升高100 ng/mL, 发生UA和AMI的风险分别增加75%和87% (P < 0.001)。结论: 补体C1s在ACS, 尤其是AMI中呈现特异性显著升高, 且与冠脉病变解剖学负荷及心肌损伤程度呈适度相关性。C1s是潜在的、优于hs-CRP的ACS辅助诊断与风险评估生物标志物。

关键词

补体C1s, 急性冠脉综合征, 不稳定型心绞痛, 急性心肌梗死, 生物标志物

Specific Elevation of Serum Complement C1s in Acute Coronary Syndrome and Its Clinical Significance Study

Ke Zhang¹, Jun Ye², Li Zhu^{3*}

*通讯作者。

文章引用: 张可, 叶军, 朱莉. 血清补体 C1s 在急性冠脉综合征中特异性升高及其临床意义研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 832-843. DOI: 10.12677/acm.2026.1641313

¹Medical Academy, Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

²Central Laboratory, Taizhou People's Hospital, Taizhou Jiangsu

³Department of Cardiovascular Medicine, Taizhou People's Hospital, Taizhou Jiangsu

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 1, 2026

Abstract

Objective: To investigate the expression profile of C1s, a key enzyme of the classical complement pathway, in the serum of patients with acute coronary syndrome (ACS) and its correlation with the severity of coronary artery lesions and myocardial injury. **Methods:** This cross-sectional study consecutively enrolled 264 patients who underwent coronary angiography for chest pain. They were divided into several groups: acute myocardial infarction (AMI, n = 85), unstable angina (UA, n = 61), stable angina pectoris (SAP, n = 35), angina with non-obstructive coronary arteries (ANOCA, n = 35), and a healthy control group (n = 48). Serum C1s levels were measured by ELISA. Clinical data, coronary angiography results (Gensini score, number of diseased vessels), and cardiac troponin I (cTnI) were collected. **Results:** The median serum C1s level in the AMI group was 986.5 ng/mL, which was significantly higher than that in the UA group (245.2 ng/mL), SAP group (257.0 ng/mL), ANOCA group (210.2 ng/mL), and the control group (147.9 ng/mL) ($P < 0.001$). C1s levels showed an increasing trend with a higher number of diseased vessels. Furthermore, C1s levels were positively correlated with the Gensini score ($r = 0.32$, $P < 0.001$) and cTnI levels ($r = 0.44$, $P < 0.001$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for C1s in distinguishing AMI was 0.78, which was superior to that of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP, AUC = 0.68). Multivariate logistic regression analysis revealed that after adjusting for traditional risk factors, each 100 ng/mL increase in C1s level was associated with a 75% and 87% increased risk of UA and AMI, respectively ($P < 0.001$). **Conclusion:** Complement C1s is specifically and significantly elevated in ACS, particularly in AMI, and shows a moderate correlation with the anatomical burden of coronary artery lesions and the extent of myocardial injury. C1s is a potential biomarker for auxiliary diagnosis and risk assessment of ACS, outperforming hs-CRP.

Keywords

Complement C1s, Acute Coronary Syndrome, Unstable Angina, Acute Myocardial Infarction, Biomarker

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病, CHD)在全球疾病死亡谱和致残原因中持续居于首位, 依据《全球疾病负担研究》系列报告的数据, 近三十年来, 虽然针对该疾病的防治手段不断进步, 但其患病率与死亡率始终处于非传染性疾病的前列[1] [2]。而急性冠脉综合征(ACS)作为其中一组临床表现较为危重的类别, 包含了ST段抬高型心肌梗死(STEMI)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和不稳定型心绞痛(UA)。这类疾病共同发病环节表现为动脉粥样硬化斑块破裂、糜烂继而诱发急性血栓形成。除了传统脂质学说外, 炎症反应及免疫机制在斑块不稳定性及血栓形成中发挥的核心驱动作用也已被广泛证实。补体系统

作为先天免疫的关键效应与放大系统，全程参与了动脉粥样硬化从早期发生、进展到最终并发血栓事件的各个阶段[3]-[6]。

比如，有研究表明血清 C3/C4 升高是急性冠心病中复发心血管事件的一种新颖的标志物[7]，受体研究也证实，C3a 和 C5a 的受体在人类动脉粥样硬化斑块中均有表达。而急性心肌梗死发作后，患者血清里也能测出补体终末复合物[8]。不过，目前多数研究都集中在补体下游的组分或最终产物上，对启动整个经典途径的上游关键酶——C1s 的探讨则相对较少[9]。C1s 是 C1 复合物(由 C1q、C1r 和 C1s 组成)中的一个丝氨酸蛋白酶亚基[10]，它的活化是补体经典途径中决定速度的关键步骤。虽然已有零星报道提到 AMI 患者的 C1r/C1s 水平会上升，但关于 C1s 在整个冠心病谱系(从稳定型心绞痛到急性心肌梗死)中的动态变化规律、其表达水平是否具有临床表型特异性，以及它与冠脉病变解剖学严重程度、心肌损伤之间的直接量化关联，目前都还缺乏系统的阐释。

此外，现有研究大多聚焦于已发生急性事件、冠状动脉有明显狭窄的典型冠心病患者。但在临床上，还有一个值得关注的群体——他们心绞痛症状明确，冠脉造影却显示没有明显阻塞，这类情况被称为非冠状动脉阻塞性心绞痛(ANOCA) [11] [12]。这类患者的病理机制可能与微循环障碍等因素有关[13] [14]。但目前还不清楚的是，他们的补体系统激活状态是否与典型冠心病患者相似，又呈现出哪些特征。本研究把这类人群纳入分析范围，有助于我们从更广、更宽阔的角度去认识心血管疾病的复杂性和多样性。

目前临床上广泛使用的高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)作为系统性炎症的标志物[15] [16]，它对血管壁局部炎症的反映并不够特异。因此，寻找那些更能精准捕捉动脉粥样硬化病理特征的新型炎症标志物[17]，对于优化急性冠脉综合征(ACS)的早期识别、风险分层及预后评估显得尤为关键[18]。本研究采用横断面分析方法，旨在系统比较不同临床表型冠心病患者血清 C1s 水平的差异，并深入分析其与冠脉病变严重程度(以 Gensini 评分和病变支数为指标)及心肌损伤标志物[19] (心肌肌钙蛋白 I, cTnI)的相关性。同时，我们还将初步评估 C1s 在急性心肌梗死(AMI)诊断中的价值，以期明确其作为 ACS 潜在生物标志物的临床意义。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象与分组

本研究是一项单中心横断面观察性研究，共收集了 2023 年 12 月至 2024 年 12 月在泰州市人民医院心内科住院、因胸闷或胸痛前来就诊、并最终接受了冠状动脉造影检查的 216 名患者。各亚组的样本量分布并非提前设定，而是根据实际临床情况——也就是真实疾病发生比例加上严格的纳入和排除标准自然形成的。同期，随机选取本院体检中心经评估排除冠心病的健康体检者 48 例作为对照组。所有参与者均签署知情同意书，研究方案经医院伦理委员会批准。

病例组依据冠状动脉造影结果及临床表现进行分型：① 急性心肌梗死组 85 例：符合第四版“全球心肌梗死通用定义” [20]及《2023 ESC 急性冠脉综合征管理指南》 [21]；② 不稳定型心绞痛组 61 例：参考《2023 年 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 慢性冠心病患者管理指南的 ABCs 指南》 [22]中的相关定义；③ 稳定型心绞痛组 35 例：排除符合不稳定型心绞痛诊断标准的患者；④ 非冠脉阻塞性心绞痛组 35 例：有心绞痛症状及心肌缺血客观证据，但冠状动脉造影显示所有主要冠状动脉狭窄均<50%。

2.2. 排除标准

- 1) 本严重心脏结构异常或功能不全者；
- 2) 严重肝、肾、甲状腺或全身性疾病(如自身免疫病、血液病、肿瘤)者；
- 3) 长期使用影响免疫或炎症反应药物者；

- 4) 近期有重大创伤、手术或急性感染者;
- 5) 妊娠或哺乳期妇女;
- 6) 血清样本不足者。

2.3. 临床资料与血清样本采集

收集所有研究对象在入院或体检时的人口统计学资料、心血管危险因素及基线实验室检查结果。所有病例组患者于入院次日清晨(AMI患者于急诊入院时)采集空腹静脉血 5 mL, 对照组于体检当日采集。血液标本室温静置 2 h 后, 3000 rpm 离心 10 min 分离血清, 分装后于-80℃冰箱保存待测。

2.4. 血清 C1s 检测

采用酶联免疫吸附测定法检测血清 C1s 浓度。使用人血清 C1s ELISA 试剂盒(江莱生物, JL10351), 严格按说明书操作。简要概述步骤如下: 将稀释好的标准品和样本加到预先包被了抗体的微孔板中, 接着加入生物素标记的检测抗体和 HRP 酶结合物, 适宜温度下温育相应时间后洗板。然后加入 TMB 底物进行显色, TMB 在 HRP 酶催化下变成蓝色, 加酸终止反应后蓝色转为黄色。最后用酶标仪在 450 纳米波长下读取吸光度值, 再根据标准曲线计算出样本浓度。

2.5. 冠状动脉造影评估

所有患者均于本院行冠状动脉造影。根据主要冠状动脉(左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉)及其主要分支的狭窄程度($\geq 50\%$)计算病变血管支数。并采用 Gensini 评分系统量化冠脉病变的解剖学严重程度, 通过判断病变所在血管节段的重要性和供血范围, 赋予相应的权重系数, 每处病变的积分为狭窄程度计分与病变部位系数的乘积, 每位患者总 Gensini 积分为其所有病变分支积分之和。总分越高, 代表冠状动脉病变的解剖学严重程度越重。

2.6. 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。连续变量经 Shapiro-Wilk 检验呈非正态分布, 以中位数(四分位间距)表示。分类变量以频数(百分比)表示。多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 两两比较采用 Dunn's 检验并作 Bonferroni 校正。

采用两阶段分析各组间 C1s 水平差异。首先, 采用 Kruskal-Wallis H 检验比较五组间 C1s 水平的总体差异(未校正任何因素)。其次, 为进一步验证在已患病人群中不同临床表型间的 C1s 差异是否独立于用药史, 仅在病例组(AMI, UA, SAP, ANOCA, $n = 216$)中进行协方差分析(ANCOVA)。以 C1s 水平为因变量, 以临床表型(AMI/UA/SAP/ANOCA)为固定因子, 纳入年龄、性别、BMI、吸烟史、及 ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、他汀类、抗血小板药物、硝酸酯类、达格列净作为协变量。模型估计各亚组校正后边际均值(estimated marginal means)及其 95%置信区间, 并采用 Bonferroni 法进行多重比较校正。

相关性分析采用 Spearman 秩相关。通过受试者工作特征曲线分析评估 C1s 对 AMI 的诊断效能, 计算曲线下面积及其 95%置信区间。以健康对照组为参照, 校正年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟史及低密度脂蛋白胆固醇水平, 采用多因素 Logistic 回归分析 C1s 水平与不同冠心病表型的独立关联。文中图表绘制采用 GraphPad Prism 10.6 软件。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究对象基线特征

本研究最终纳入 264 例受试者。各组基线特征见表 1。总体而言, 各组在人口学特征、心血管危险因

素及常规化验指标上存在一些差异。年龄方面,五组人群整体未见显著差别,但性别构成明显不同——AMI组和UA组男性占比更高,而ANOCA组和对照组女性相对多一些($P=0.003$)。体重指数(BMI)在各组间差异显著,ANOCA组和AMI组BMI偏高,对照组最低($P<0.001$)。在心血管危险因素方面,高血压、糖尿病、吸烟史和饮酒史的分布都不均衡(P 均 <0.05),其中AMI组和UA组这些危险因素的比例普遍较高,SAP组次之,ANOCA组再次,对照组最低。实验室指标上,血常规、肝肾功能及血脂谱多数存在组间差异($P<0.05$)。例如,AMI组的白细胞、转氨酶、总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平均明显高于其他组,而高密度脂蛋白则相反,以对照组最高。整体来看,AMI组患者的代谢和炎症指标紊乱更为突出,而对照组各项指标相对平稳。

Table 1. Comparison of baseline characteristics among the five groups

表 1. 五组研究对象基线特征比较

变量	AMI组 (n = 85)	UA组 (n = 61)	SAP组 (n = 35)	ANOCA组 (n = 35)	对照组 (n = 48)	P值 (总体)
人口统计学						
年龄, 岁	60.0 (54.0~74.0)	67.0 (61.0~73.0)	65.0 (56.0~73.0)	63.0 (56.0~70.0)	60.0 (53.5~70.8)	0.084
性别, (男/女)	64/21	47/14	20/15	16/19	27/21	0.003
BMI, kg/m ²	25.4 (23.5~27.8)	24.2 (22.3~26.6)	24.7 (23.3~27.5)	25.8 (23.0~26.9)	23.4 (22.0~23.9)	<0.001
心血管危险因素						
高血压, n (%)	52 (61.2)	38 (62.3)	21 (60.0)	16 (45.7)	16 (33.3)	0.010
糖尿病, n (%)	34 (40.0)	22 (36.1)	9 (25.7)	6 (17.1)	7 (14.6)	0.008
吸烟史, n (%)	52 (61.2)	38 (62.3)	21 (60.0)	16 (45.7)	12 (25.0)	<0.001
饮酒史, n (%)	34 (40.0)	22 (36.1)	9 (25.7)	6 (17.1)	2 (4.2)	<0.001
常规实验室指标						
Hb, g/L	142 (126~155)	137 (125~148)	136 (128~148)	127 (117~147)	147 (133~158)	0.001
WBC, 10 ⁹ /L	9.37 (7.20~11.68)	6.01 (4.75~7.11)	5.39 (4.75~6.93)	5.68 (4.24~6.85)	6.02 (5.37~7.57)	<0.001
PLT, 10 ⁹ /L	193 (151~251)	165 (139~217)	182 (135~215)	185 (143~225)	221 (188~271)	<0.001
ALT, U/L	33 (20~56)	19 (14~28)	28 (15~40)	21 (15~32)	26 (15~31)	<0.001
AST, U/L	54 (28~161)	21 (17~25)	26 (19~40)	23 (20~30)	21 (17~28)	<0.001
TC, mmol/L	4.62 (3.72~5.19)	3.67 (2.89~4.36)	3.82 (3.20~4.81)	3.78 (3.24~4.40)	4.74 (4.42~5.28)	<0.001
TG, mmol/L	1.69 (1.31~2.17)	1.29 (0.95~1.83)	1.40 (1.04~2.04)	1.19 (0.96~1.84)	1.34 (1.01~1.66)	0.002
HDL, mmol/L	1.03 (0.88~1.21)	1.08 (0.87~1.21)	1.04 (0.88~1.22)	1.18 (1.05~1.28)	1.36 (1.20~1.53)	<0.001
LDL, mmol/L	2.88 (2.36~3.53)	2.21 (1.67~2.93)	2.39 (1.99~2.98)	2.41 (1.88~2.72)	2.92 (2.48~3.29)	<0.001

3.2. 血清 C1s 水平在不同临床表型中的差异

血清 C1s 水平在五组间存在极显著差异($P<0.0001$)。如表 2 所示,AMI 组 C1s 水平中位数高达 986.5 ng/mL,是对照组的 6.7 倍,显著高于其他所有组别(两两比较 P 均 <0.0001)。UA 组、SAP 组、ANOCA 组与对照组之间的 C1s 水平无显著差异(图 1)。

Table 2. Comparison of C1s Levels in AMI Group, UA Group, SAP Group, ANOCA Group, and Control Group
表 2. AMI 组、UA 组、SAP 组、ANOCA 组及对照组 C1s 水平比较

组别	例数	M (P25, P75)
AMI 组	85	986.5 (328.7~2720.6)
UA 组	61	245.2 (129.4~380.2)
SAP 组	35	257.0 (96.1~438.5)
ANOCA 组	35	210.2 (104.3~490.8)
对照组	48	147.9 (89.6~247.2)
P 值		<0.0001

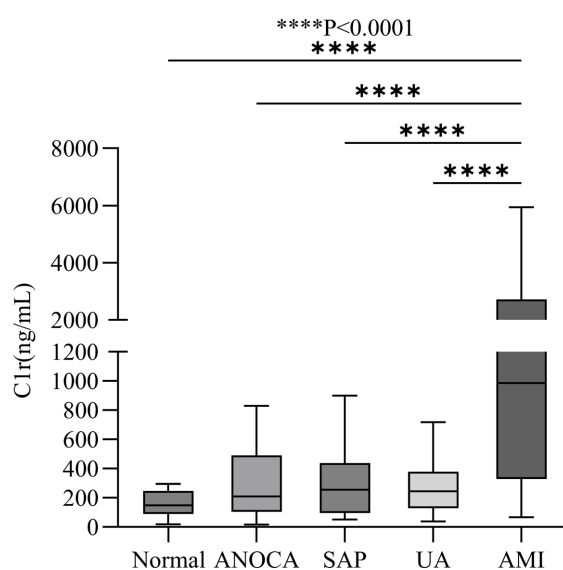


Figure 1. Comparison of serum C1s levels among different angina clinical phenotype groups
图 1. 不同心绞痛临床表型组血清 C1s 水平比较

3.3. 校正用药史后病例组内 C1s 水平的比较

考虑到病例组(AMI, UA, SAP, ANOCA)内部基线用药史可能存在差异,为进一步验证不同临床表型间 C1s 水平的差异是否独立于用药史,采用协方差分析(ANCOVA)在病例组内进行校正分析。校正因素包括年龄、性别、BMI、吸烟史、及表 3 中列出的所有药物类别(ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、他汀类、抗血小板药物、硝酸酯类、达格列净)。

结果显示,年龄是唯一对 C1s 水平有显著独立影响的协变量($F = 5.482$, $P = 0.020$, 偏 $\eta^2 = 0.027$),提示随年龄增长 C1s 水平可能升高。其他协变量,包括性别($P = 0.263$)、BMI ($P = 0.413$)、吸烟史($P = 0.652$)及各药物类别(均 $P > 0.05$),均无显著独立影响,表明这些因素对 C1s 的组间差异贡献有限。

校正后各组 C1s 水平仍存在显著差异($F = 11.280$, $P < 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.144$)。其中 AMI 组校正后 C1s 水平仍显著高于其他三组,且三组间 C1s 水平依旧无显著差异(均 $P > 0.05$)。

上述结果表明,在全面校正混杂因素(尤其是用药史)后,C1s 水平的表型特异性差异依然显著,且独立于基线用药史,进一步证实了 C1s 与 ACS 严重程度的稳健关联。

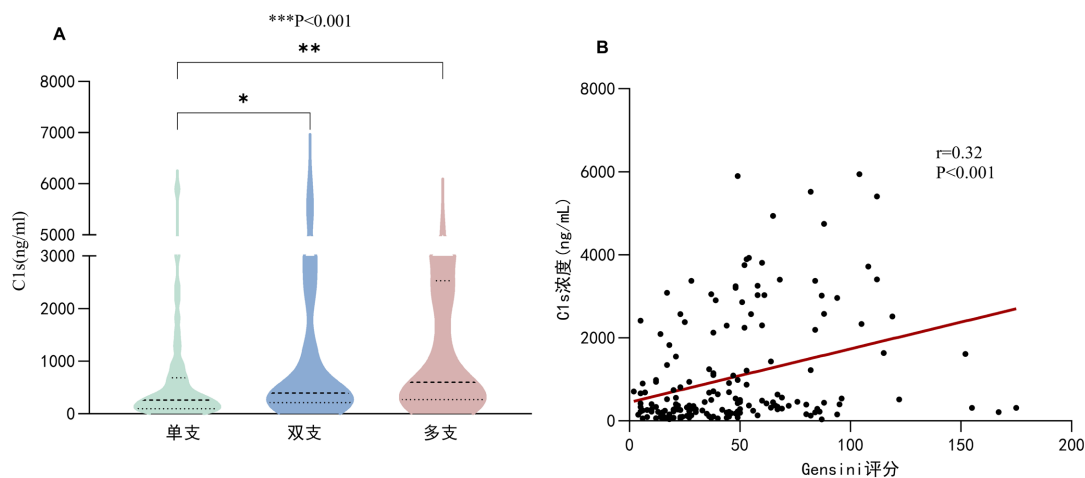
Table 3. Baseline medication history and adjusted serum C1s levels among patient groups**表 3.** 病例组基线用药史及校正用药史后血清 C1s 水平的比较

变量	AMI 组 (n = 85)	UA 组 (n = 61)	SAP 组 (n = 35)	ANOCA 组 (n = 35)	P 值 ⁱ
基线用药史, n (%)					
ACEI/ARB/ARNI	48 (56.5)	38 (62.3)	15 (42.9)	14 (40.0)	0.096
β 受体阻滞剂	67 (78.8)	37 (60.7)	17 (48.6)	11 (31.4)	<0.001
钙通道阻滞剂	18 (21.2)	21 (34.4)	9 (25.7)	11 (31.4)	0.319
他汀类药物	83 (97.6)	60 (98.4)	31 (88.6)	21 (60.0)	<0.001
抗血小板药物	84 (98.8)	59 (96.7)	31 (88.6)	17 (48.6)	<0.001
硝酸酯类	15 (17.6)	7 (11.5)	3 (8.6)	2 (5.7)	0.252
达格列净	36 (42.4)	20 (32.8)	9 (25.7)	6 (17.1)	0.042
血清 C1s 水平(ng/mL)					
校正前 C1s ⁱⁱ	986.5 (328.7~2720.6)	245.2 (129.4~380.2)	257.0 (96.1~438.5)	210.2 (104.3~490.8)	<0.001 ⁱⁱⁱ
校正后 C1s ⁱⁱⁱⁱ (均值[95% CI])	1546.3 [1281.4~1811.3]	581.9 [277.3~886.6]	407.1 [21.5~792.8]	495.8 [21.7~969.9]	<0.001 ⁱⁱⁱⁱ
与 AMI 组比较 P 值 ⁱⁱⁱⁱⁱⁱ	参照	<0.001	<0.001	<0.001	

注: ⁱ 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验(用于用药史); ⁱⁱ 以中位数(四分位间距)表示; ⁱⁱⁱ 采用 Kruskal-Wallis H 检验; ⁱⁱⁱⁱ 校正因素: 年龄、性别、BMI、吸烟史及本表中列出的所有药物类别; ⁱⁱⁱⁱⁱⁱ ANCOVA 模型整体检验; ⁱⁱⁱⁱⁱⁱ 采用 Bonferroni 法进行多重比较校正。

3.4. C1s 水平与冠状动脉病变严重程度的相关性

对 181 例冠心病(AMI + UA + SAP)患者按照病变血管支数进行分组, 可分为单支病变组(n = 63)、双支病变组(n = 68)及多支病变组(n = 50), 如图 2(A)所示, C1s 水平随病变血管支数增加而升高。单支病变组 C1s 水平显著低于双支病变组(P = 0.027)和多支病变组(P = 0.001)。而在双支病变组和多支病变组中间, C1s 水平未见明显差异(P = 0.605)。此外, C1s 水平与 Gensini 评分呈适度正相关(r = 0.32, P < 0.001) (图 2(B))。



注: (A) 不同病变支数组的 C1s 水平小提琴图; (B) C1s 水平与 Gensini 评分的散点图及趋势线。*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001。

Figure 2. Correlation between serum C1s levels and severity of coronary artery disease**图 2.** 血清 C1s 水平与冠状动脉病变严重程度的相关性

3.5. C1s 水平与心肌损伤的相关性

具如图 3 所示, 在全部病例(AMI + UA + SAP + ANOCA)中($n = 216$), C1s 水平与心肌损伤标志物 cTnI 呈正相关($r = 0.44$, $P < 0.001$)。在 AMI 组($n = 85$)中, C1s 水平与心肌损伤标志物 cTnI 亦呈正相关($r = 0.37$, $P < 0.001$)。而在非 AMI 组($n = 131$)中, 两者间未见明显相关性。

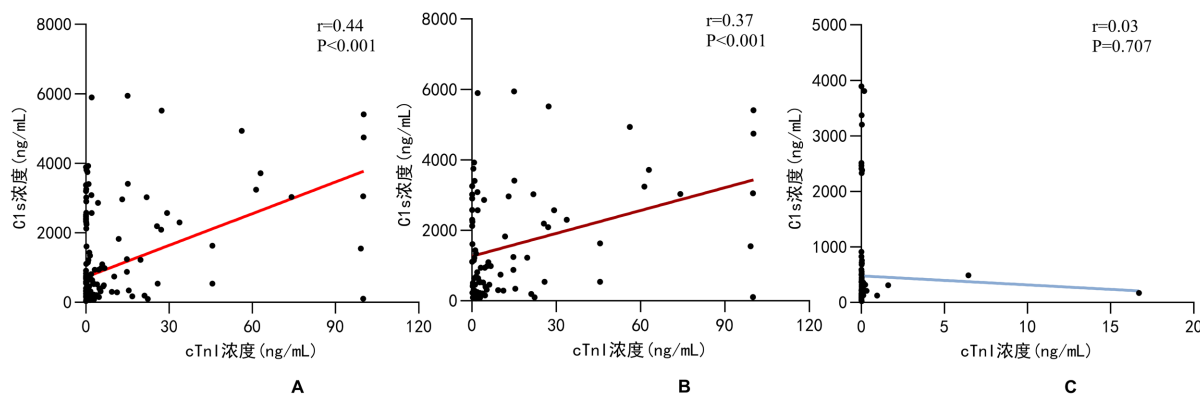
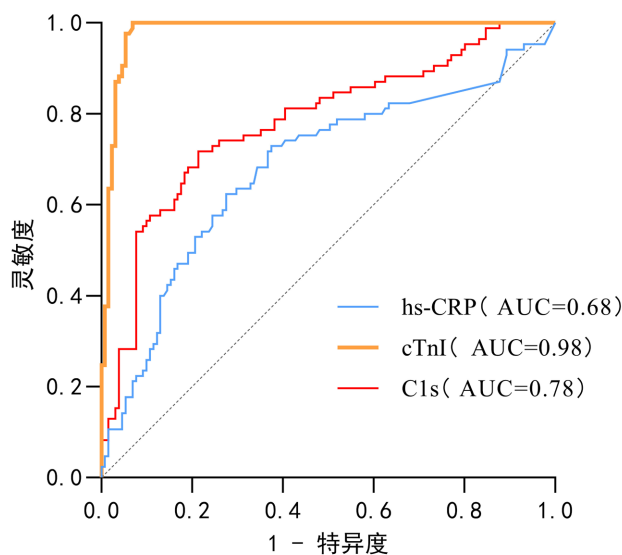


Figure 3. Correlation between serum C1s levels and cardiac troponin I (cTnI)

图 3. C1s 水平与心肌损伤标志物肌钙蛋白的相关性

3.6. C1s 对急性心肌梗死的诊断价值

为评估补体成分对急性心肌梗死(AMI)的诊断价值, 在所有病例组($n = 216$)中进行了 ROC 曲线分析, 并以心肌肌钙蛋白 I(cTnI)和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)作为参照。关键发现如图 4 所示, 尽管不如金标准 cTnI 的诊断效能($AUC = 0.98$, 95% CI: 0.97~1.00), 血清 C1s 水平鉴别 AMI (与非 AMI 人群比较)的 AUC 为 0.78 (95% CI: 0.72~0.85), 优于传统炎症标志物 hs-CRP 的 AUC 值(0.68, 95% CI: 0.61~0.76)。当 C1s 最佳截断值为 451.6 ng/mL 时, 其诊断灵敏度为 71.8%, 特异度为 78.6%。



注: CI: 置信区间。ROC 曲线比较了 C1s 和 hs-CRP 对 AMI 的诊断效能, 对角线为参考线($AUC = 0.5$)。

Figure 4. ROC curves of serum C1s, cTnI, and hs-CRP in differentiating acute myocardial infarction

图 4. 血清 C1s、cTnI、hs-CRP 鉴别急性心肌梗死的 ROC 曲线

3.7. C1s 与冠心病临床表型的多因素 Logistic 回归分析

以健康对照组为参考,在校正年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟史和 LDL-C 后,多因素 Logistic 回归分析显示(表 4),血清 C1s 水平每升高 100 ng/mL,与 UA 和 AMI 的关联最为显著,其调整后的比值比分别为 1.75 和 1.87。C1s 水平与 SAP 和 ANOCA 的关联也具有统计学意义,但关联强度较弱。

Table 4. Multivariate logistic regression analysis of the association between serum C1s level (per 100 ng/mL increase) and different angina clinical phenotype groups

表 4. 血清 C1s 水平(每增加 100 ng/mL)与不同心绞痛表型关联的多因素 Logistic 回归分析

疾病表型	样本量(n)	调整后 OR 值	95% 置信区间	P 值
AMI	85	1.87	1.36~2.57	<0.001
UA	61	1.75	1.27~2.39	<0.001
SAP	35	1.64	1.19~2.26	0.003
ANOCA	35	1.64	1.19~2.26	0.003

注:所有分析采用多元 Logistic 回归模型,以健康对照组为参考。模型调整了年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史及 LDL-C 水平。

4. 讨论

4.1. 本研究结果与当前相关研究现状分析

本研究通过系统分析补体经典途径关键成分 C1s 在冠心病全临床谱系中的表达,获得以下主要发现:首先,血清 C1s 水平在 ACS 患者,尤其是 AMI 患者中呈现特异性显著升高,其升高程度具有临床表型依赖性,AMI > UA > SAP/ANOCA/对照组;其次,C1s 水平与冠状动脉病变的解剖学负荷(病变支数、Gensini 评分)及心肌损伤程度(cTnI)存在明确的正向量化关联;第三,C1s 对 AMI 具有良好的辅助诊断价值,其诊断效能优于目前广泛应用的 hs-CRP;最后,在校正传统危险因素后,C1s 水平升高仍是 UA 和 AMI 的独立相关因素。

五组受试者基线资料显示,不同疾病组别具有各自的临床特征。虽然年龄总体无显著差异,但性别构成、BMI 在各组间差异明显,AMI 与 UA 组男性比例显著更高,与冠心病在男性中更为流行的流行病学趋势一致[23],BMI 方面,除对照组外,其余各组均明显偏高(总体 P < 0.001),再次证实超重或肥胖是冠心病的普遍危险因素[24] [25]。心血管危险因素(高血压、糖尿病、吸烟饮酒史)在 AMI 和 UA 组中比例最高,呈现出由疾病组向对照组逐级递减的趋势。实验室检查结果也有明显规律:AMI 组白细胞、转氨酶及低密度脂蛋白胆固醇水平显著高于其他组[26],而高密度脂蛋白胆固醇水平最低,反映了 AMI 时炎症激活、心肌损伤及脂代谢紊乱的特点。相比之下,对照组的血脂谱最理想,HDL 水平最高,LDL 虽与 AMI 组相近但 HDL 明显占优,体现了良好的抗动脉粥样硬化保护因素。

C1s 在 AMI 中的“爆发性”升高可能源于多重机制。心肌细胞坏死释放大量内源性“危险相关分子模式”,如线粒体 DNA、热休克蛋白等,这些物质本身就能直接或通过形成免疫复合物激活补体经典途径。C1s 一旦被激活,就会推动后续的级联反应,产生过敏毒素 C5a 和膜攻击复合物 C5b-9,后者不仅会加重心肌损伤、造成微循环障碍,还可能让局部炎症陷入一个自我放大的正反馈循环。本研究观察到 C1s 与 cTnI 的高度相关性,以及它在诊断 AMI 时的出色表现,均进一步印证了 C1s 的激活在 AMI 急性期炎症反应中占据着核心位置。

值得注意的是,UA 患者 C1s 水平亦显著高于对照组,但远低于 AMI 组。这暗示在斑块开始变得不稳定但尚未导致血管完全闭塞及心肌坏死的阶段,补体的经典激活途径可能已经悄悄进入了一种“亚临

床”状态。这种激活很可能是被易损斑块里那些暴露出来的促炎物质——比如氧化型低密度脂蛋白或者凋亡的细胞碎片——给触发的。而 C1s 作为上游限速酶，其水平变化可能比下游终末产物更能敏感地反映这种早期的、局部的补体激活现象。

此外还可观察到，ANOCA 与 SAP 两组患者血清 C1s 水平无显著差异，这可能是因为 SAP 患者虽冠脉阻塞明确，但若斑块处于“静止”状态，局部炎症活动可能并不强烈；ANOCA 患者无阻塞性病变，但部分存在微血管炎症或血管痉挛，其炎症负荷与 SAP 重叠，导致两组 C1s 水平难以区分。亚组样本量较小亦可能影响结果。

本研究的 ANCOVA 模型显示，用药史(他汀类、ACEI 等)在校正模型中均不显著(均 $P > 0.05$)，说明这些药物对 C1s 的直接独立影响有限。然而，这并不排除药物通过改善斑块稳定性、减轻炎症负荷等间接途径影响 C1s 的可能性。例如，SAP 患者长期规律服用他汀类药物可能通过抗炎作用降低斑块活性，从而间接使 C1s 维持在较低水平；而 ANOCA 患者他汀使用率较低，其 C1s 水平可能更直接地反映微血管炎症状态。值得关注的是，尽管 ANOCA 组他汀及抗血小板药物使用率显著低于其他三组($P < 0.001$)，但校正后 C1s 仍显著低于 AMI 组，这一结果进一步支持 C1s 升高与急性心肌梗死直接相关，而非主要由药物治疗差异驱动。年龄作为唯一显著的协变量($P = 0.020$)，提示临床应用时需考虑年龄对 C1s 水平的潜在影响。

本研究的另一重要发现是 C1s 水平与冠脉病变的解剖学严重程度(Gensini 评分)和范围(病变支数)呈正相关。这表明 C1s 不仅是一个急性炎症标志物，其基础或累积水平可能反映了全身动脉粥样硬化的整体负荷或活跃度。C1s 与冠脉病变严重度的这种定量关系，为其作为评估冠心病患者远期风险的潜在标志物提供了依据。

与 hs-CRP 相比，C1s 在诊断 AMI 时表现更胜一筹。hs-CRP 是由肝脏产生的急性期蛋白，对全身性炎症反应敏感但特异性不足。而 C1s 作为补体经典途径的特异性蛋白酶，一旦突然升高，很可能直接反映了心脏局部的免疫激活事件，从这个角度看，它对心脏病变的指向性或许更强。当然，就其诊断性能尚不能够撼动 cTnI 作为心肌损伤金标准的地位，不过作为一项辅助标志物，C1s 或许可在 cTnI 升高不典型或结果边缘化时提供有价值的额外补充信息，同时也有助于识别那些炎症负荷比较重的 ACS 患者。

4.2. 局限性

本研究存在若干局限性。首先，横断面设计无法确立 C1s 与 ACS 之间的因果关系。其次，样本量相对有限，尤其是某些亚组。第三，为单中心研究，结论外推需谨慎。未来需要开展大规模、多中心的前瞻性队列研究，以验证 C1s 对 ACS 发病及主要不良心血管事件的预测价值，并探索其动态变化在诊治过程中的意义。

5. 结论

1) 补体经典途径关键酶 C1s 在急性冠脉综合征，特别是急性心肌梗死患者血清中特异性显著升高，其水平与冠状动脉病变的解剖学严重程度、范围及心肌损伤程度呈适度正相关。

2) C1s 对急性心肌梗死具有良好的辅助诊断价值，效能优于高敏 C 反应蛋白。

3) 血清 C1s 是连接冠心病炎症机制与临床表现的潜在新型整合性生物标志物，有望为 ACS 的早期识别、风险分层及病理机制研究提供新视角。

参考文献

- [1] Dai, H., Much, A.A., Maor, E., Asher, E., Younis, A., Xu, Y., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Burden of

- Ischaemic Heart Disease and Its Attributable Risk Factors, 1990-2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *European Heart Journal—Quality of Care and Clinical Outcomes*, **8**, 50-60. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa076>
- [2] Nedkoff, L., Briffa, T., Zemedikun, D., Herrington, S. and Wright, F.L. (2023) Global Trends in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Clinical Therapeutics*, **45**, 1087-1091. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.09.020>
- [3] Maffia, P., Mauro, C., Case, A. and Kemper, C. (2024) Canonical and Non-Canonical Roles of Complement in Atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, **21**, 743-761. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01016-y>
- [4] Chen, H., Lu, Z., Xiao, C., Wang, X., Xi, Y., Yan, Y., *et al.* (2025) Association between Alternative Complement Pathway and Carotid Plaque and the Underlying Gut Microbial and Inflammatory Biomarkers: A Cohort Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **45**, e594-e607. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.125.322968>
- [5] Chiorescu, R.M., Mocan, M., Iacobescu, M., Iuga, C.A., Blendea, D., Roşian, H.S., *et al.* (2025) Behavior of Complement System Effectors in Chronic and Acute Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 3947. <https://doi.org/10.3390/jcm14113947>
- [6] Jiang, Q., Niu, R., Jiang, J., Hu, H., He, S., Wang, H., *et al.* (2025) Association and Predictive Value of Immunoglobulin and Complement Levels for Incident Coronary Heart Disease: A Nested Case-Control Study in Chinese Adults. *European Journal of Preventive Cardiology*, **2025**, zwaf091. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf091>
- [7] Palikhe, A., Sinisalo, J., Seppänen, M., Haario, H., Meri, S., Valtonen, V., *et al.* (2007) Serum Complement C3/C4 Ratio, a Novel Marker for Recurrent Cardiovascular Events. *The American Journal of Cardiology*, **99**, 890-895. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.034>
- [8] Kluge, K.E., Halvorsen, S., Andersen, G.Ø., Hansen, C.H., Seljeflot, I., Tønnessen, T., *et al.* (2025) Combined Complement and Coagulation Activation in ST-Elevation Myocardial Infarction: Associations with Myocardial Injury and Dysfunction. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1613603. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1613603>
- [9] Yuan, D., Zheng, Z., Shen, C., Ye, J. and Zhu, L. (2024) Cytoprotective Effects of C1s Enzyme in Macrophages in Atherosclerosis Mediated through the LRP5 and Wnt/ β -Catenin Pathway. *Molecular Immunology*, **166**, 29-38. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2024.01.002>
- [10] Almitairi, J.O.M., Venkatraman Girija, U., Furze, C.M., Simpson-Gray, X., Badakshi, F., Marshall, J.E., *et al.* (2018) Structure of the C1r-C1s Interaction of the C1 Complex of Complement Activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **115**, 768-773. <https://doi.org/10.1073/pnas.1718709115>
- [11] Mehta, P.K., Huang, J., Levit, R.D., Malas, W., Waheed, N. and Bairey Merz, C.N. (2022) Ischemia and No Obstructive Coronary Arteries (INOCA): A Narrative Review. *Atherosclerosis*, **363**, 8-21. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.009>
- [12] Ong, P., Camici, P.G., Beltrame, J.F., Crea, F., Shimokawa, H., Sechtem, U., *et al.* (2018) International Standardization of Diagnostic Criteria for Microvascular Angina. *International Journal of Cardiology*, **250**, 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
- [13] Kunadian, V., Chieffo, A., Camici, P.G., Berry, C., Escaned, J., Maas, A.H.E.M., *et al.* (2020) An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *European Heart Journal*, **41**, 3504-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
- [14] Del Buono, M.G., Montone, R.A., Camilli, M., Carbone, S., Narula, J., Lavie, C.J., *et al.* (2021) Coronary Microvascular Dysfunction across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, **78**, 1352-1371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
- [15] Pearson, T.A., Mensah, G.A., Alexander, R.W., *et al.* (2003) Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation*, **107**, 499-511. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000052939.59093.45>
- [16] Torzewski, J., Torzewski, M., Bowyer, D.E., Fröhlich, M., Koenig, W., Waltenberger, J., *et al.* (1998) C-Reactive Protein Frequently Colocalizes with the Terminal Complement Complex in the Intima of Early Atherosclerotic Lesions of Human Coronary Arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **18**, 1386-1392. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.9.1386>
- [17] Hlatky, M.A., Greenland, P., Arnett, D.K., *et al.* (2009) Criteria for Evaluation of Novel Markers of Cardiovascular Risk: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **119**, 2408-2416.
- [18] Williams, K.J. (2024) Eradicating Atherosclerotic Events by Targeting Early Subclinical Disease: It Is Time to Retire the Therapeutic Paradigm of Too Much, Too Late. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **44**, 48-64. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.123.320065>
- [19] Kirschner, J. and Hunter, B. (2024) In Suspected ACS, hs-cTnI-vs. c-cTnI-Guided Care Was Associated with Improved Outcomes at 5 Y in Certain Subgroups. *Annals of Internal Medicine*, **177**, JC41. <https://doi.org/10.7326/j24-0012>
- [20] Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S., Chaitman, B.R., Bax, J.J., Morrow, D.A., *et al.* (2018) Fourth Universal Definition

-
- of Myocardial Infarction (2018). *Global Heart*, **13**, 305-338. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2018.08.004>
- [21] Byrne, R.A., Rossello, X., Coughlan, J.J., Barbato, E., Berry, C., Chieffo, A., *et al.* (2023) 2023 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes. *European Heart Journal*, **44**, 3720-3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
- [22] Khorsandi, M., Blumenthal, R.S., Blaha, M.J. and Kohli, P. (2024) The ABCs of the 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients with Chronic Coronary Disease. *Clinical Cardiology*, **47**, e24284. <https://doi.org/10.1002/clc.24284>
- [23] Zhang, X., Huang, D., Zhao, J. and Wu, J. (2025) Hypertension and Burden of Myocardial Infarction in China: Risk Factors, Gender Differences and Temporal Trends from a National Chronic Disease Surveillance Study (2021-2023). *Blood Pressure*, **34**, Article 2487584. <https://doi.org/10.1080/08037051.2025.2487584>
- [24] Giraud, M.T., Milani, L., Padroni, L., Sieri, S., Agnoli, C., Simeon, V., *et al.* (2025) Increased Risk of Coronary Artery Diseases in Overweight and Obese Individuals Is Partially Mediated by Chronic Inflammation: The EPICOR Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **35**, Article 103831. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.103831>
- [25] Song, R., Jiang, Y., Pang, J., Wu, S., Ma, J., Li, P., *et al.* (2025) Association of Obesity Phenotypes with Risk of Cardiovascular Disease Mortality: A Prospective Cohort Study. *BMC Public Health*, **25**, Article No. 2464. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-23628-w>
- [26] Shaya, G.E., Leucker, T.M., Jones, S.R., Martin, S.S. and Toth, P.P. (2022) Coronary Heart Disease Risk: Low-Density Lipoprotein and Beyond. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **32**, 181-194. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.04.002>