

· 临床研究 ·

# 急性冠状动脉综合征患者血清炎症因子的相关性研究

陆卫华, 方 庆, 龚志刚, 杨捍卫, 程 健, 丁世芳

(南方医科大学广州军区武汉总医院临床医学院, 武汉 430070)

**摘要:**目的 研究血清白细胞黏附分子 CD11b/CD18、C 反应蛋白(CRP)、可溶性血管内皮细胞黏附分子-1(sVCAM-1)和可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)等炎症因子与急性冠脉综合征(ACS)患者的相关性。方法 选择 2008 年 6 月至 2011 年 6 月 ACS 患者 111 例,不稳定型心绞痛(UAP)53 例为 UAP 组,急性心肌梗死(AMI)58 例为 AMI 组,选择同期健康体检者 45 例作为对照组,比较 3 组的血清白细胞黏附分子 CD11b/CD18、CRP、sVCAM-1 和 sICAM-1 等炎症因子水平。结果 UAP 组和 AMI 组的血清 CD11b/CD18 双阳性表达率、CRP、sVCAM-1 以及 sICAM-1 均较对照组高( $P < 0.05$ )。结论 CD11b/CD18、CRP、sVCAM-1 和 sICAM-1 等炎症因子与 ACS 密切相关,并且是 ACS 患者发生不良心脏事件(MACE)的重要危险因素。

**关键词:**急性冠脉综合征;黏附分子;C-反应蛋白;可溶性血管内皮细胞黏附分子-1;可溶性细胞间黏附分子-1

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.07.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)07-0744-02

## Correlation study of inflammatory factors in acute coronary syndrome

Lu Weihua, Fang Qing, Gong Zhigang, Yang Hanwei, Cheng Jian, Ding Shifang

(Clinical Medical College, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Region,

Southern Medical University, Wuhan, Hubei 430070, China)

**Abstract:**Objective To investigate the potential correlation of inflammatory factors including serum leukocyte adhesion molecules CD11b/CD18, C-reactive protein(CRP), soluble vascular cell adhesion molecule-1(sVCAM-1) and soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1) with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** 111 patients with ACS from June 2008 to June 2011 were selected and divided into two groups, the unstable angina pectoris(UAP) group( $n=53$ ) and the acute myocardial infarction(AMI) group( $n=58$ ). And 45 individuals with healthy physical examination were selected as the control group. After 3 months, the serum levels of CD11b/CD18, CRP, sVCAM-1 and sICAM-1 were compared among the three groups. **Results** The double positive expression rate of CD11b/CD18, CRP, sVCAM-1 and sICAM-1 in the UAP and AMI groups were higher than those in the control group( $P < 0.05$ ). **Conclusion** CD11b/CD18, CRP, sVCAM-1 and sICAM-1 are closely correlated with ACS and the important risk factors for the ACS patients happening major adverse cardiac events(MACE).

**Key words:** acute coronary syndrome; adhesion molecules; C-reactive protein; soluble vascular cell adhesion molecule-1; soluble intercellular adhesion molecule-1

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是由于冠状动脉内粥样斑块的破裂、血小板聚集和血栓形成,冠状动脉不完全或完全堵塞所引起的一系列临床表现,包括不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)、ST 段抬高性心肌梗死和非 ST 段抬高性心肌梗死。动脉粥样硬化是 ACS 最重要的病理改变,目前,众多研究显示,该病理过程属于一种炎症性改变,炎症激活可能是导致动脉粥样硬化斑块不稳定和破裂的主要因素<sup>[1-3]</sup>。本文通过探讨血清白细胞黏附分子 CD11b/CD18、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、可溶性血管内皮细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)和可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)等炎症因子与 ACS 患者的相关性,为临床诊疗及其预后提供一定的理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2008 年 6 月至 2011 年 6 月 ACS 患者 111 例,不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)53 例为 UAP 组,其中,男 29 例,女 24 例;年龄 40~75 岁,平均(61.7±10.50)岁;急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)58 例为 AMI 组,其中,男 31 例,女 27 例;年龄 42~77 岁,平均(62.1±10.60)岁;均经过典型的临床表现、心电图、心

肌酶谱等明确诊断,完全符合世界卫生组织(World Health Organization Society of Hyperlension Guidlines, WHO)关于冠心病的诊断标准。选择同期健康体检者 45 例作为对照组,其中,男 24 例,女 21 例;年龄 41~73 岁,平均(62.7±11.30)岁。排除冠心病、糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病以及血常规、血脂、肝功、肾功异常者。门诊定期复查和电话随访,随访时间为 3 个月。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本处理** ACS 患者于发作 24 h 内抽取肘静脉血 3 mL,健康对照组于清晨空腹时抽取肘静脉血 3 mL,取 2 mL 迅速离心(3 000 r/min,离心 15 min,4 ℃),将血清分离出来,置于-20 ℃保存以待集中检测各项生化指标。另外 1 mL 血液置于 4 ℃冰箱保存。

**1.2.2 白细胞黏附分子 CD11b/CD18 的检测** 取 50 μL 全血,加入 CD11b 抗体和 CD18 抗体各 10 μL,20 ℃孵育 20 min;再加入溶血素 1 mL,混匀后放置 10 min;1 500 r/min,离心 5 min,弃去上清液,向沉淀物中加入磷酸缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)2 mL 震荡混匀后,再 3 000 r/min,离心 10 min,再弃去上清液,向沉淀物中加入 PBS 500 μL 震荡混匀后,在 FACSCalibur 流式细胞仪上检测。采用 IgG1-PE、IgG1-

表 1 3 组患者生化指标的比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | n  | CD11b/CD18 双阳性表达率(%) | CRP(mg/L)   | sVCAM-1(ng/L) | sICAM-1(ng/mL) |
|-------|----|----------------------|-------------|---------------|----------------|
| 对照组   | 45 | 70.57±15.12          | 5.52±1.27   | 597.37±55.74  | 251.28±158.32  |
| UAP 组 | 53 | 88.38±10.29*         | 20.23±5.67* | 863.76±72.19* | 432.72±182.78* |
| AMI 组 | 58 | 89.38±12.72*         | 21.21±6.03* | 887.42±80.23* | 467.27±174.92* |

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

FITC 作为阴性对照,其具体操作与上述一致。

**1.2.3 其他生化指标的检测** sVCAM-1 和 sICAM-1 采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测,ELISA 试剂盒由上海彩佑实验室设备试剂有限公司提供,具体操作严格按照说明书进行。血清 CRP 浓度采用免疫比浊法检测,试剂盒购于 Orion Corporation Diagnostics 公司,检测步骤严格按照说明书进行。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验和  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

3 组患者生化指标比较见表 1。生化指标与 ACS 患者发生不良心脏事件(major adverse cardiac events, MACE)和病变血管的相关性。

## 3 讨论

目前,众多研究显示,内皮损伤反应学说是动脉粥样硬化主要的发病机制,血管内膜损伤后,单核细胞和血浆脂蛋白迅速侵入血管内皮下,经过一系列病理生理反应,生产泡沫细胞,后者进一步刺激血管平滑肌增生与迁移,从而导致血管的狭窄与闭塞<sup>[4]</sup>。随着研究不断深入,发现炎症在动脉粥样硬化的病理发展过程中具有重要作用,可以导致粥样斑块的不稳定<sup>[5-6]</sup>。众多研究也证实,炎症是 ACS 的重要病理生理基础,炎症的激活导致斑块的破裂与增生,从而引起一系列心肌缺血性表现<sup>[7]</sup>。

CD11b/CD18 是巨噬细胞分化抗原,属于细胞表面的糖蛋白受体,它们可分别与内皮细胞、淋巴细胞和血小板上的相应配体相结合,从而介导白细胞的识别与黏附,能够间接反映白细胞的活性<sup>[8]</sup>。相关研究显示,发生 ACS 时,大量的白细胞黏附于病变血管内膜,而这一病理生理过程正是 CD11b/CD18 所介导的<sup>[9]</sup>。De Servi 等<sup>[10]</sup>研究发现,不稳定型心绞痛患者的 CD11b/CD18 水平较对照组明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );Krasnikova 等<sup>[11]</sup>研究也证实,CD11b/CD18 水平与 ACS 密切相关。本研究也发现,UAP 组和 AMI 组的血清 CD11b/CD18 双阳性表达率均较对照组增高,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),证实了 CD11b/CD18 与 ACS 密切相关;而 UAP 组和 AMI 组之间的血清 CD11b/CD18 双阳性表达率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明了 CD11b/CD18 与血管闭塞严重程度无关。

sVCAM-1 主要表达于血管内皮细胞,提示其对保持血管内皮正常生理功能具有重要意义。血浆中 sVCAM-1 是蛋白酶溶解内皮细胞表面成分而释放出来的,而 sICAM-1 是蛋白酶水解血管内皮细胞间组织而释放出来的,因而血清中 sVCAM-1 和 sICAM-1 水平是直接反映血管内皮细胞表面的黏附分子表达以及损伤的重要生化标志物<sup>[12]</sup>。内皮细胞中高表达的 VCAM-1 和 ICAM-1 可以介导中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞与内皮细胞的黏附与迁移,参与了粥样斑块的炎症反

应。Niall 等<sup>[13]</sup>研究发现,ACS 急性发作期时 sVCAM-1 水平显著增高,且是以后 6 个月内的再发心绞痛、非致命性心肌梗死、心源性猝死重要危险因素。

CRP 是反映机体非特异性炎症的重要生化指标,通过它可以间接反映 ACS 患者的炎症状态。本研究发现,UAP 组和 AMI 组的血清 CRP 均较对照组增高( $P < 0.05$ ),另外,发生 MACE 组的血清 CRP 水平均较无 MACE 组也明显升高( $P < 0.05$ ),证实了炎症反应在 ACS 中发挥重要作用。颜安华<sup>[14]</sup>研究 84 例 ACS 患者发现,CRP 水平较对照组明显升高。许爱国等<sup>[15]</sup>也证实了 CRP 与 ACS 具有密切的相关性,与本研究保持高度一致。

## 参考文献:

- [1] 孙艳凌,张丛辉,蔡久英.炎症与急性冠脉综合征[J].中国误诊学杂志,2003,3(6):837-840.
- [2] 车少敏,王燕妮.不稳定性冠脉粥样硬化斑块内炎症反应的病理生理学机制[J].心血管病学进展,2003,23(3):154-157.
- [3] 杨胜利,何秉贤.C-反应蛋白与冠心病[J].中华心血管病杂志,2001,29(3):187-188.
- [4] Virmani K, Kolodgie FD, Bruke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesion[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(7): 1262-1275.
- [5] Parker C, Vita JA, Freedman JE. Soluble adhesion molecules and unstable coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2001, 6(2): 417-424.
- [6] 郭远林,张伟,陈纪林.易损斑块的分子病理学研究进展[J].中国分子心脏病学杂志,2004,4(6):358-362.
- [7] 张苏霞,肖翠娥.急性冠脉综合征合并代谢综合征者炎症因子与冠脉病变的相关性[J].心血管康复医学杂志,2011,20(4):310-313.
- [8] 叶飞,陈绍良,段宝祥,等.急性冠脉综合征患者外周白细胞黏附分子表达的临床意义[J].中国综合临床,2004,20(2):108-111.
- [9] Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease[J]. Circulation, 1993, 88(2): 358-363.
- [10] De Servi S, Mazzone A, Ricevuti G, et al. Clinical and angiographic correlates of leukocyte activation in unstable angina[J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 26(5): 1146-1150.
- [11] Krasnikova TL, Parfyonova Y, Alekseeva IA, et al. Urokinase plasminogen activator system in humans with stable coronary artery disease [J]. Clin Exp Pharmacol, 1999, 26(4): 354-357.

郁症与原发性失眠都存在过度觉醒,抑郁症与原发性失眠发病机制存在一定的交叉,可能是导致 DI 患者出现上述特点的原因,即抑郁症患者本身存在心率变异性降低及 HPA 轴的过度激活的特点<sup>[16-17]</sup>,在合并失眠可能后会加剧抑制迷走神经活性;本研究中 DI 患者脑皮质觉醒水平比 PI 患者低,可能与 PI 患者上行网状激活系统各通路全面激活不同,抑郁症患者虽也存在上行网状激活系统部分通路激活现象(胆碱能神经神经元过度激活),但同时存在上行网状激活系统部分通路受抑制现象(中缝核 5-羟色胺神经元和蓝斑去甲肾上腺素神经元抑制)<sup>[17]</sup>。抑郁症伴发失眠出现过度觉醒的具体机制有待进一步研究确认。

与以往认为失眠只是抑郁症的伴随症状不同。目前,认为失眠与抑郁症存在密切的双向关系,失眠是影响抑郁症发病、进展、预后的重要独立因素,如失眠是抑郁症病程中出现自杀观念及自杀行为增加的独立危险因素,抑郁症患者经过成功的抗抑郁治疗后仍将残留有失眠症状,并且将显著增加抑郁症复发的概率,而抑郁症患者在初始治疗中合用改善睡眠药物与抗抑郁药物比单用抗抑郁药物起效更快、预后更好<sup>[17]</sup>。2005 年美国国立卫生研究所正式提出“共病性失眠”取代以往“继发性失眠”,以强调失眠的独立性与重要性,精神疾病与失眠症关系极为紧密,精神疾病相关的失眠占有慢性失眠患者总数 47% 以上,其中与抑郁症相关失眠约占慢性失眠患者总数 14%<sup>[18]</sup>。PI 通过降低过度觉醒水平能有效改善睡眠,能否通过降低躯体过度觉醒水平,即降低交感-肾上腺髓质系统激活与 HPA 轴激活,从而改善抑郁症伴发失眠症状,是未来研究方向,而本研究抑郁症患者的亚型并无细分,在未来研究中将抑郁症类型进一步细化分析,将更能反映各亚型抑郁症伴发失眠的觉醒状态特点。

#### 参考文献:

- [1] Glidewell RN, Moorcroft WH, Lee-Chiong T, et al. Comorbid insomnia: reciprocal relationships and medication management[J]. *Sleep Med Clin*, 2010, 5(4): 627-646.
- [2] Fava M, McCall WV, Krystal A, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia co-existing with major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(11): 1053-1060.
- [3] Reddy MS, Chakraba A. "Comorbid" insomnia[J]. *Indian J Psychol Md*, 2011, 33(1): 1-4.
- [4] Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence[J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 19-31.
- [5] Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state

of the science[J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 9-15.

- [6] American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [M]. 4th ed. Washington, DC: APA, 1994: 339-553.
- [7] Cortoos A, Verstraeten E, Cluydts R. Neurophysiological aspects of primary insomnia: implications for its treatment [J]. *Sleep Med Rev*, 2006, 10(4): 255-266.
- [8] Roth T, Roehrs T, Pies R. Insomnia: pathophysiology and implications for treatment [J]. *Sleep Med Rev*, 2007, 11(1): 71-79.
- [9] 李训军, 蒋晓江, 严家川, 等. 异丙酚麻醉诱导睡眠治疗药物依赖性慢性失眠的疗效评估 [J]. *重庆医学*, 2009, 38(10): 1166-1170.
- [10] Covassin N, Zambotti MD, Sarlo M, et al. Cognitive performance and cardiovascular markers of hyperarousal in primary insomnia [J]. *Int J Psychophysiol*, 2011, 80(1): 79-86.
- [11] Perlis ML, Merica H, Smith MT, et al. Beta EEG activity and insomnia [J]. *Sleep Med Rev*, 2001, 5(5): 365-376.
- [12] Stein PK, Pu YC. Heart rate variability, sleep and sleep disorders [J]. *Sleep Med Rev*, 2011, 16(1): 47-66.
- [13] 陈佩筠, 周为君. 健康人尿氢化可的松排泄节律与血尿氢化可的松昼夜节律关系 [J]. *中国实用内科杂志*, 1995, 15(12): 722-723.
- [14] Perlis ML, Smith MT, Andrews PJ, et al. Beta/Gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls [J]. *Sleep*, 2001, 24(1): 110-117.
- [15] Bastien CH. Insomnia: neurophysiological and neuropsychological approaches [J]. *Neuropsychol Rev*, 2011, 21(1): 22-40.
- [16] Yang AC, Tsai SJ, Yang CH, et al. Reduced physiologic complexity is associated with poor sleep in patients with major depression and primary insomnia [J]. *J Affect Disor*, 2011, 131(1): 179-185.
- [17] Staner L. Comorbidity of insomnia and depression [J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 35-46.
- [18] Becker PM. Insomnia: prevalence, impact, pathogenesis, differential diagnosis, and evaluation [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2006, 29(4): 855-870.

(收稿日期: 2012-08-23 修回日期: 2012-10-17)

(上接第 745 页)

- [12] Piggot R, Dillon LP, Homingway IH, et al. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in the supernants of cytokine activated cultured endothelial cell [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 187(2): 584-589.
- [13] Niall T, Foley JB, Murphy R, et al. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 36(4): 2110-2116.

- [14] 颜安华. 急性冠脉综合征患者血清炎症因子的变化及临床意义 [J]. *临床医学*, 2007, 28(1): 47-49.
- [15] 许爱国, 孙荣青, 黄振文, 等. 急性冠脉综合征患者血清炎症标志物测定 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2006, 41(5): 931-934.

(收稿日期: 2012-08-09 修回日期: 2012-10-22)