

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.25.005

冠心病患者血清 CyPA 水平变化及临床意义\*

宣 玲<sup>1,2</sup>, 吴继雄<sup>1△</sup>, 唐 碧<sup>2</sup>, 蔡 鑫<sup>2</sup>

(1. 安徽医科大学第二附属医院心血管内科, 合肥 230601; 2. 蚌埠医学院  
第一附属医院心血管内科, 安徽蚌埠 230004)

**摘 要:**目的 观察冠心病患者血清亲环素 A(CyPA)水平变化,探讨其临床意义。方法 64 例确诊冠心病的患者(冠心病组),依临床类型分为稳定型心绞痛组(SAP 组)、不稳定型心绞痛组(UAP 组)、急性心肌梗死组(AMI 组);依冠状动脉病变范围分为单支组、双支组、多支组;26 例检查正常者为对照组。采用 ELISA 法测 CyPA 和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)水平,免疫散射比浊法测 C-反应蛋白(CRP)水平。结果 冠心病组 CyPA、MMP-9、CRP 明显高于对照组( $P<0.01$ );AMI 组、UAP 组 CyPA、MMP-9、CRP 明显高于对照组和 SAP 组( $P<0.05$ ),SAP 组 CyPA、CRP 与对照组差异无统计学意义( $P>0.05$ );单支组、双支组、多支组 CyPA、MMP-9、CRP 显著高于对照组( $P<0.05$ ),CyPA、MMP-9、CRP 随冠脉病变支数增多而升高( $P<0.05$ )。冠心病组 CyPA 与 MMP-9、CRP 呈明显正相关( $r=0.772, 0.749, P<0.01$ )。结论 冠心病患者 CyPA 明显升高,CyPA 可能与冠心病及斑块稳定性有一定关系。

**关键词:**冠心病;亲环素 A;基质金属蛋白酶 9;C 反应蛋白质  
中图分类号:R541.4      文献标识码:A      文章编号:1671-8348(2014)25-3278-03

Serum CyPA level change in patients with coronary heart disease and its clinical significance\*

Xuan Ling<sup>1,2</sup>, Wu Jixiong<sup>1△</sup>, Tang Bi<sup>2</sup>, Cai Xin<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China;  
2. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China)

**Abstract:** Objective To observe the serum cyclophilin A(CyPA) level change in the patients with coronary heart disease (CHD) and to investigate its clinical significance. **Methods** 64 patients with CHD(CHD group) were divided into three groups according to the clinical types: stable angina pectoris(SAP) group, unstable angina pectoris(UAP) group and acute myocardial infarction(AMI) group; which were divided into three groups according to the coronary artery lesion range: single vessel lesion group, double vessels lesions group and multi vessels lesions group; while 26 controls with normal coronary arteries were select as the control group. Serum levels of CyPA and matrix metalloproteinase-9(MMP-9) were detected by ELISA, and C-reactive protein(CRP) concentration was detected by the immune scattering turbidimetry test. **Results** The CyPA, MMP-9 and CRP levels in the CHD group were significantly higher than those in the control group( $P<0.01$ ); the CyPA and CRP levels in the AMI group and the UAP group were significantly higher than those in the control group and the SAP group( $P<0.05$ ), the CyPA and CRP levels had no statistically significant difference between the SAP group and the control group( $P>0.05$ ); serum CyPA, MMP-9 and CRP levels in the single vessel lesion group, the double vessels lesion group, multi vessels lesion group were significantly higher than those in the control group( $P<0.05$ ), serum CyPA, MMP-9 and CRP levels were elevated with the increase of coronary artery lesion vessels ( $P<0.05$ ). In the CHD group, serum CyPA with MMP-9 and CRP showed the significantly positive correlation( $r=0.772, 0.749, P<0.01$ ). **Conclusion** Serum CyPA level is significantly increased in the patients with CHD, CyPA may have some relationship to CHD and the plaque stability.

**Key words:** coronary disease; cyclophilin A; matrix metalloproteinase-9; C-reactive protein

冠心病(coronary heart disease)是威胁人类健康的主要疾病,在西方国家是导致死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。我国冠心病患病率及病死率近年来均处于持续上升阶段。亲环素 A(CyPA)是 1984 年 Hand 等<sup>[2]</sup>从牛胸腺中取得的具有多种生物学功能的蛋白,在多种炎症性疾病中表达上调<sup>[3-4]</sup>。近年研究显示 CyPA 参与动脉粥样硬化的发生和发展<sup>[5-7]</sup>,与心血管系统疾病密切相关。基质金属蛋白酶 9(MMP-9)能特异的与细胞外基质(ECM)结合并降解,消弱动脉粥样斑块纤维帽的结构,促

进不稳定斑块的形成<sup>[8]</sup>,是冠状动脉易损斑块的生化标记物。C-反应蛋白(CRP)促进斑块炎症反应,是心血管疾病强有力的预示因子与危险因子<sup>[9]</sup>。本研究将测定血清 CyPA、MMP-9、CRP 水平变化,探讨冠心病患者 CyPA 水平变化的临床意义。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年 5 月至 2013 年 11 月在蚌埠医学院第一附属医院心血管内科住院的疑似冠心病的患者共 90 例。经冠状动脉造影确诊冠心病患者 64 例,其中男 37 例,女

\* 基金项目:安徽省自然科学基金项目(10040606Q44);蚌埠医学院科研课题(Byky1334)。 作者简介:宣玲(1979—),主治医师,讲师,主要从事心血管内科的研究。 △ 通讯作者, Tel:18855108261; E-mail: wjx8261@163.com。

表 1 冠心病组与对照组血清 CyPA、MMP-9、CRP 水平及其他指标比较(±s)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	CyPA(ng/mL)	MMP-9(ng/mL)	CRP(mg/L)	FPG(mmol/L)	体质量指数
对照组	26	57.76±9.62	2.31±0.56	25.52±3.65	8.19±1.06	4.67±0.77	24.79±1.68
冠心病组	64	62.26±9.86	9.56±6.36	49.81±16.61	15.41±5.67	5.21±1.90	24.96±2.27
<i>t</i>		1.973	9.031	11.054	9.762	1.402	0.334
<i>P</i>		0.606	0.000	0.000	0.000	0.082	0.285

续表 1 冠心病组与对照组血清 CyPA、MMP-9、CRP 水平及其他指标比较(±s)

组别	<i>n</i>	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
对照组	26	124.26±13.38	80.88±8.77	4.07±0.86	1.60±0.84	1.06±0.23	2.51±0.77	2.17±0.81
冠心病组	64	130.26±14.92	81.71±12.12	4.13±0.96	1.38±0.71	1.08±0.34	2.59±0.82	2.36±0.81
<i>t</i>		1.778	0.364	0.118	-1.261	0.367	0.424	0.967
<i>P</i>		0.375	0.017	0.519	0.691	0.347	0.965	0.731

27 例,平均年龄(62.26±9.86)岁;稳定型心绞痛 22 例(SAP 组),不稳定型心绞痛 20 例(UAP 组),急性心肌梗死 22 例(AMI 组);根据冠状动脉病变范围分为单支病变组(单支组,23 例),双支病变组(双支组,19 例),多支病变组(多支组,22 例)。另有冠状动脉正常者 26 例纳入对照组,男 18 例,女 8 例,平均年龄(57.76±9.62)岁。

冠心病诊断标准:造影示左主干、左前降支、左回旋支或右冠状动脉至少有 1 支管腔直径狭窄大于或等于 50%。根据冠状动脉病变范围分为单支病变、双支病变和多支病变(3 支及以上病变),其中左主干病变记为双支病变。

排除标准:既往有冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植病史、心肌梗死病史、心脏瓣膜病、糖尿病、心功能不全、感染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性或结缔组织病、严重肝、肾疾病。

1.2 标本采集及测定 所有研究对象于清晨空腹(禁食 10 h 以上)采肘静脉血 3 mL,置于普通试管中,自然凝固 1 h,以 1 500 r/min 离心 10 min 后分离血清,低温(-80 ℃)冷冻保存,集中检测。血清 CyPA、MMP-9 检测采用双抗夹心酶联免疫吸附(ELISA)法,试剂盒由上海朗顿生物科技有限公司提供。详细记录入选者的临床资料:性别、身高、体质量、年龄、血压、吸烟、既往史等。CRP、TC、TG、HDL、LDL、LDL-C、空腹血糖(FPG)等生化资料在该院临床检验科检测。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS18.0 统计软件进行分析,计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间的比较用 *t* 检验,多组间比较用方差分析;计数资料用  $\chi^2$  检验;指标间的关系采用 Pearson 或 Spearman 相关分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠心病组与对照组血清 CyPA、MMP-9、CRP 水平及其他指标比较 与对照组相比,冠心病患者血清 CyPA、MMP-9、CRP 水平明显升高,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 1。

2.2 组间血清 CyPA、MMP-9、CRP 水平比较 AMI 组、UAP 组的 CyPA、MMP-9、CRP 水平明显高于对照组和 SAP 组(*P*<0.05),但两组间差异无统计学意义(*P*>0.05);SAP 组的 CyPA、CRP 水平与对照组差异无统计学意义(*P*>0.05),但 MMP-9 水平与对照组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见

表 2。单支组、双支组、多支组患者血清 CyPA、MMP-9、CRP 水平显著高于对照组(*P*<0.05),CyPA、MMP-9、CRP 水平随着冠脉病变支数的增多而升高(*P*<0.05),见表 3。

表 2 对照组、SAP 组、UAP 组、AMI 组间血清 CyPA、MMP-9、CRP 水平比较(±s)

组别	<i>n</i>	CyPA(ng/mL)	MMP-9(ng/mL)	CRP(mg/L)
对照组	26	2.31±0.56	25.52±3.65	8.19±1.06
SAP 组	22	2.62±0.63	28.94±4.72 <sup>a</sup>	8.56±0.92
UAP 组	20	12.24±4.16 <sup>ab</sup>	58.89±7.21 <sup>ab</sup>	17.14±2.49 <sup>ab</sup>
AMI 组	22	14.07±5.18 <sup>ab</sup>	62.44±7.57 <sup>ab</sup>	20.68±3.61 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:*P*<0.05,与对照组比较;<sup>b</sup>:*P*<0.05,与 SAP 组比较。

表 3 对照组、单支组、双支组、多支组间血清 CyPA、MMP-9、CRP 水平比较(±s)

组别	<i>n</i>	CyPA(ng/mL)	MMP-9(ng/mL)	CRP(mg/L)
对照组	26	2.31±0.56	25.52±3.65	8.19±1.06
单支组	23	5.66±4.30 <sup>a</sup>	39.78±15.16 <sup>a</sup>	12.04±4.65 <sup>a</sup>
双支组	19	9.61±6.12 <sup>ab</sup>	50.68±13.54 <sup>ab</sup>	15.65±5.02 <sup>ab</sup>
多支组	22	13.60±6.01 <sup>abc</sup>	59.55±14.83 <sup>abc</sup>	18.72±5.31 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup>:*P*<0.05,与对照组相比较;<sup>b</sup>:*P*<0.05,与单支组比较;<sup>c</sup>:*P*<0.05,与双支组比较。

2.3 冠心病组血清 CyPA 与 MMP-9、CRP 相关性分析 Pearson 相关分析显示,冠心病患者血清 CyPA 与 MMP-9(*r*=0.772,*P*<0.01)、CRP(*r*=0.749,*P*<0.01)呈正相关。

3 讨 论

冠状动脉粥样硬化是冠心病的基础。许多研究结果表明炎症反应及免疫介导在冠心病的发生、发展中发挥重要作用。CyPA 能趋化和活化炎性细胞<sup>[10]</sup>,趋化中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞等聚集于炎症反应部位,同时亦将其活化产生各种炎性因子如 IL-8、IL-6、MMPs、TNF-α、MCP-1、IFITM1 等,加强血管内皮的炎症反应。本研究在剔除了感染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性或结缔组织病因素的影响后发现冠心病患者血清 CyPA 浓度明显高于对照组,相

对于 SAP 组,CyPA 在 UAP 组及 AMI 组中水平较高,但 UAP 组及 AMI 组间的差异无统计学意义,而且 SAP 组较对照组无明显差异,提示 CyPA 水平可能与冠脉粥样斑块的不稳定性有一定关系,在斑块稳定期可能因冠脉炎症损伤程度轻而升高不明显。本研究还发现血清 CyPA 水平在单支组、双支组和多支组间有明显的差异,提示血清 CyPA 水平在一定程度上可以间接反映冠状动脉病变的严重程度。这与国内相关报道不一致<sup>[11]</sup>,尚需大规模的实验研究来证实。另外,Piot 等<sup>[12]</sup>和 Seizer 等<sup>[13]</sup>的研究表明,CyPA 有望成为冠心病防治的新靶点。

此外,CyPA 还能介导巨噬细胞通过 ERK1/2 和 I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 途径表达基质金属蛋白酶(MMPS),如 MMP-9 和 MT1-MMP 等<sup>[14]</sup>。MMP-9 不仅能够降解 ECM,破坏血管内皮完整性,为炎性细胞浸润、迁移提供一定基础,同时还能分泌 ECM,形成动脉粥样硬化斑块;其次,MMP-9 可破坏粥样硬化斑块表面的纤维帽,削弱斑块的稳定性,促进斑块破裂。本研究发现,冠心病各组血清 MMP-9 水平明显高于对照组,随着冠状动脉病变支数的增加,血清 MMP-9 水平逐渐增加,进一步表明了血清 MMP-9 与冠心病密切相关。有研究表明,CRP 水平升高可作为冠心病病死率的一个预测指标。本研究与 Harada 等<sup>[15]</sup>的发现一致,CRP 与冠心病及冠脉病变相关。本研究还发现血清 CyPA 水平与 MMP-9、CRP 呈正相关,提示了 CyPA 与冠心病发生、发展及斑块稳定性相关,对冠心病的预后也有预测价值。

综上所述,血清 CyPA 可能与冠状动脉粥样硬化密切相关。临床上检测 CyPA 水平可为冠心病的临床筛查、病情评估提供一定的理论依据。

参考文献:

[1] Sabouret P,Cacoub P,Dallongeville J,et al. REACH; international prospective observational registry in patients at risk of atherothrombotic events. Results for the French arm at baseline and one year[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2008,101(2):81-88.

[2] Hand SR,Harding MW,Rice J,et al. Cyclophilin: a specific cryptozoic binding protein for cyclosporine A[J]. Science,1984,226(4674):544-547.

[3] Yurchenko V,Constant S,Eisenmesser E,et al. Cyclophilin-CD147 interactions: a new target for anti-inflammatory therapeutics[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 160(3): 305-317.

[4] Wang L,Wang CH,Jia JF,et al. Contribution of cyclophilin A to the regulation of inflammatory processes in rheumatoid arthritis[J]. J Clin Immunol,2010,30(1):24-33.

[5] Yuan W,Ge H,He B. Pro-inflammatory activities induced by CyPA-EMMPRIN interaction in monocytes[J]. Atherosclerosis,2010,213(2):415-421.

[6] Nigro P,Satoh K,Odell MR,et al. Cyclophilin a is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice[J]. J Exp Med,2011,208(1):53-66.

[7] Satoh K,Shimokawa H,Berk BC. Cyclophilin a: promising new target in cardiovascular therapy[J]. Circ J,2010,74(11):2249-2256.

[8] Yamamoto D,Takai S. Pharmacological implications of MMP-9 inhibition by ACE inhibitors [J]. Curr Med Chem,2009,16(11):1349-1354.

[9] Pasalic D,Marinkovic N,Grskovic B,et al. C-reactive protein gene polymorphisms affect plasma CRP and homocysteine concentrations in subjects with and without angiographically confirmed coronary artery disease[J]. Mol Biol Rep,2009,36(4):775-780.

[10] Arora K,Gwinn WM,Bower MA,et al. Extracellular cyclophilins contribute to the regulation of inflammatory responses[J]. J Immunol,2005,175(1):517-522.

[11] 臧璇,严金川,袁伟,等. 急性冠脉综合征患者血清亲环素 A 表达升高的临床意义[J]. 江苏医药,2013,39(12):1407-1409.

[12] Piot C,Croisille P,Staat P,et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med,2008,359(5):473-481.

[13] Seizer P,Ochmann C,Schönberger T,et al. Disrupting the EMMPRIN(CD147)-cyclophilin A interaction reduces infarct size and preserves systolic function after myocardial ischemia and reperfusion[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2011,31(6):1377-1386.

[14] Kim JY,Kim WJ,Kim H,et al. The stimulation of CD147 induces MMP-9 expression through ERK and NF-kappaB in macrophages: implication for atherosclerosis[J]. Immune Netw,2009,9(3):90-97.

[15] Harada K,Amano T,Uetani T,et al. Association of inflammatory markers with the morphology and extent of coronary plaque as evaluated by 64-slice multidetector computed tomography in patients with stable coronary artery disease[J]. Int J Cardiovasc Imaging,2013,29(5):1149-1158.

(收稿日期:2014-04-16 修回日期:2014-06-12)

2014 年本刊投稿须知

尊敬的广大读者,本刊一律接受网上投稿,不再接受纸质和电子邮箱投稿!请您直接登陆网站 <http://cqyx.journal.com/> 进行注册投稿以及稿件查询。咨询电话:023-63604477。

来稿须将审稿费 50 元通过邮局或支付宝汇至本刊编辑部,编辑部若未收到审稿费,稿件将不予处理。

感谢您对本刊工作的支持!