

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.11.015

血清 MCP-1 和 CRP 水平与老年冠心病的相关性研究

刘丹,徐敏,李杰,颜彦

(贵州省遵义市第一人民医院心血管内科 563000)

[摘要] **目的** 研究血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和 C 反应蛋白(CRP)水平与老年冠心病的相关性。**方法** 以 2014 年 1 月至 2016 年 1 月该院 200 例老年冠心病患者为观察组,以同期 200 例健康老人为对照组。分析两组对象血清 MCP-1 和 CRP 水平与冠状动脉狭窄程度、冠状动脉侧支形成的相关性;分析两组单核细胞内 MCP-1 和 CRP mRNA 与血清中 MCP-1 和 CRP 水平的关系。结果 观察组患者血清 MCP-1 和 CRP 水平明显高于对照组($P < 0.05$),但二者并不影响冠状动脉狭窄程度($P > 0.05$);观察组有冠状动脉侧支形成的患者数明显多于对照组($P < 0.05$),在不同的分级里,观察组患者血清 MCP-1 和 CRP 水平均高于对照组($P < 0.05$);观察组患者单核细胞内 MCP-1 和 CRP mRNA 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。相关性分析显示,冠心病患者单核细胞内 MCP-1 和 CRP mRNA 水平与血清中 MCP-1 和 CRP 水平均呈正相关。冠心病患者的三酰甘油(TG)和总胆固醇(TC)均与血清中 MCP-1 和 CRP 水平呈正相关。结论 血清 MCP-1 和 CRP 水平与冠状动脉侧支级别呈正相关,二者的水平越高,老年冠心病患者冠状动脉侧支形成越多。

[关键词] 冠心病;趋化因子 CCL2;C 反应蛋白质;相关性研究;老年人**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)11-1492-03

Correlation between serum MCP-1 and CRP levels with elderly coronary heart disease

LIU Dan, XU Min, LI Jie, YAN Yan

(Department of Vasculocardiology, Zunyi Municipal First People's Hospital, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between the levels of serum MCP-1 and CRP with elderly coronary heart disease(CHD). **Methods** A total of 200 elderly patients with CHD in this hospital from January 2014 to January 2016 served as the observation group and contemporaneous 200 healthy elderly people as the control group. Then the correlation between the levels of serum MCP-1 and CRP with the degree of coronary artery stenosis and coronary collateral formation was analyzed. The correlations between the mRNA levels of MCP-1 and CRP in monocytes with the levels of serum MCP-1 and CRP was analyzed. **Results** The levels of serum MCP-1 and CRP in the observation group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$), but the both did not affect the degree of coronary artery stenosis. The number of the patients with coronary collateral formation in the observation group was significantly more than that in the control group($P < 0.05$). In different classifications, the levels of serum MCP-1 and CRP in the observation group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$); the mRNA levels of MCP-1 and CRP in monocytes of the observation group were dramatically higher than those in the control group($P < 0.05$). The correlation analysis showed that the mRNA levels of MCP-1 and CRP in monocytes of CHD patients were positively correlated with levels of serum MCP-1 and CRP, respectively. Moreover, the levels of TG and TC in the patients with CHD were positively correlated with levels of serum MCP-1 and CRP. **Conclusion** The levels of serum MCP-1 and CRP are positively correlated with coronary collateral grades in CHD patients. The higher their levels, the more the coronary collateral formation in the elderly CHD patients.

[Key words] coronary disease; chemokine CCL2; C-reactive protein; correlation analysis; elderly

冠心病(coronary heart disease, CHD)是最常见的心脏病之一,患病率为 0.15%,易感人群为 45 岁以上的男性和 55 岁以上或者绝经期的妇女,近年来,中老年人罹患 CHD 的概率越来越高^[1-2]。CHD 是由外界环境和炎症因子等遗传因素相互作用而引起的慢

性炎症疾病^[3]。各种炎症反应在多种急慢性炎症疾病的发生发展中起着重要作用,单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和 C 反应蛋白(CRP)是非常关键的两个炎症因子,MCP-1 促进慢性炎症反应,CRP 促进急性炎症反应,在 CHD 的发生发展过程中至关重要^[4-7]。

MCP-1 是一种单核细胞趋化蛋白,属于 β 亚家族趋化因子,在内皮细胞、平滑肌细胞和心肌细胞上高表达,在急性炎症条件下能够促使血液中的单核-巨噬细胞聚集到损伤的内皮下间隙并活化成巨噬细胞,刺激巨噬细胞不断吞噬类脂质并分化为形成富含胆固醇酯的泡沫细胞,MCP-1 可促进多种炎症因子的产生并形成级联炎症反应,使内皮从抗凝-抗黏附状态转化为促凝-易黏附状态,促进动脉粥样硬化的发生发展,使 CHD 恶化^[5];CRP 是一种由肝脏合成的非特异性急性期炎症反应标志物,可激活经典的补体途径,增强白细胞的吞噬作用,调节淋巴细胞或单核-巨噬系统功能,促进巨噬细胞组织因子的生成^[8]。目前,血清 MCP-1 和 CRP 浓度与 CHD 临床症状的相关性还有待进一步研究,本研究的目的在于探讨血清 MCP-1 和 CRP 于 CHD 临床症状的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 1 月至 2016 年 1 月,收集本院共 200 例老年 CHD 患者作为观察组,其中,男 120 例,女 80 例,平均(65.10±8.75)岁;纳入标准:年龄大于 60 岁;有典型的心绞痛症状且经冠状动脉造影确诊为 CHD;既往无经皮冠状动脉介入治疗(PCI)和冠状动脉搭桥手术史;心功能为 KILLIP 分级 1~2 级;愿意参加本研究,签署知情同意书。排除标准:合并其他心脏病患者,如先天性心脏病、严重瓣膜病、扩张型心肌病、肥厚性心脏病、风湿性心脏病等;合并严重的器官衰竭性疾病,比如肾衰竭(血肌酐大于或等于 25 mg/L)、严重心功能不全(左心室射血分数小于 30%)、器官功能下降性疾病、严重钙化疾病等;合并脑血管疾病或其他神经系统疾病者;合并甲状腺功能亢进及严重结缔组织病者;合并感染、肿瘤、血液系统或免疫系统疾病者;存在影响 hs-CRP 水平的其他疾病或因素的患者;近期手术、创伤者。对照组为 200 例冠状动脉造影正常的健康老人,男 110 例,女 90 例,平均(66.52±7.55)岁。观察组和对照组老人的基本临床特征比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过本院伦理委员会审批,所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 采集血清样本 冠状动脉造影术后,空腹时,采用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采集所有老年

CHD 患者和健康老人的肘静脉血,共收集 8 mL,4 °C 保存待测。

1.2.2 血清 MCP-1 和 CRP 水平的测定 取已收集的 4 mL 外周血,2 000 r/min 离心 20 min 分离血清,-80 °C 冰箱保存待测。采用 MCP-1 双抗体夹心法 ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司)检测,采用 CRP 双抗体夹心法 ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司)检测,操作方法严格按照试剂盒说明书进行,光密度值由 DG5033A 酶联免疫检测仪测定,根据标准曲线计算血清中 MCP-1 和 CRP 的水平。

1.2.3 分离外周血单核细胞 取 4 mL 外周血,密度梯度离心分离单核细胞,细胞计数统计细胞数量。

1.2.4 RT-PCR 检测 以人 MCP-1、CRP 序列为模板,使用 Primer Premier 5.0 设计引物,并由上海生物工程技术有限公司合成。使用 Trizol 提取单核细胞总 RNA,RT-PCR 检测 MCP-1 和 CRP 的 mRNA 表达浓度。MCP 上下游引物序列如下,PF: CCT TCT GTG CCT GCT GCT CA,PR: TCT TCG GAG TTT GGG TTT GC;CRP 上下游引物序列如下,PF: ATT ACG CTA TCT AGC ATC TA,PR: CAT GAT GCA TGA CTA CTA CA。

1.3 统计学处理 所有统计学数据均采用 SPSS 19.0 进行统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组之间比较采用 t 检验,Spearman 进行相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象 CHD 危险因素比较 对照组和观察组年龄、性别和舒张压(DBP)比较差异无统计学意义($P>0.05$);但是两组在体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、血浆纤维蛋白原(FBG)和吸烟史上差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组对象血清 MCP-1、CRP 检测结果比较 观察组患者血清 MCP-1 和 CRP 的水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组对象外周血单核细胞中 MCP-1 和 CRP mRNA 水平比较 观察组患者单核细胞内 MCP-1 和 CRP mRNA 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组对象 CHD 危险因素比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别 (男/女)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	SBP ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	DBP ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	TG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	TC ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	FBG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	吸烟史 (是/否)
对照组	200	66.5±7.5	110/90	24.1±2.5	123.3±3.8	82.5±2.6	1.32±1.1	4.1±3.1	5.2±2.3	118/82
观察组	200	65.1±8.7	120/80	24.6±3.2	148.1±4.2	83.3±3.1	1.95±1.2	4.9±2.7	8.5±3.1	110/90
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 CHD 患者单核细胞内 MCP-1 和 CRP mRNA 与血清 MCP-1 和 CRP 水平的相关性 CHD 患者单核细胞内 MCP-1 mRNA 水平与血清中 MCP-1 水平呈正相关($r=0.810, P<0.05$)。患者单核细胞内 CRP mRNA 水平与血清中 CRP 水平呈正相关($r=0.791, P<0.05$)。

表 2 两组对象血清 MCP-1、CRP 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{pg/mL}$)

组别	n	MCP-1	CRP
对照组	200	54.71±3.27	3.62±2.36
观察组	200	121.72±2.93	5.48±2.85
P		<0.05	<0.05

表 3 两组对象单核细胞内 MCP-1 和 CRP mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MCP-1 mRNA	CRP mRNA
对照组	200	2.28±0.23	4.21±0.19
观察组	200	6.39±0.37	8.16±0.16
P		<0.05	<0.05

2.5 CHD 危险因素与血清 MCP-1 和 CRP 水平的相关性分析 CHD 患者的 TG($r=0.760, P<0.05$)和 TC($r=0.793, P<0.05$)与血清中 MCP-1 水平呈正相关。CHD 患者的 TG($r=0.781, P<0.05$)和 TC($r=0.839, P<0.05$)与血清中 CRP 水平呈正相关。

3 讨论

CHD 是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病,致死率很高且大多数是 40 岁以上的中老年人,已引起全世界的关注^[8-9]。动脉粥样硬化是 CHD 最主要致病因素,“内皮损伤反应学说”是公认的 CHD 发病机制。由于机体脂质(TG 和 TC 等)代谢异常,血液中的脂质黏附在动脉内膜上,形成动脉粥样硬化斑块,随着炎症反应加剧,这些斑块逐渐增多,动脉管腔越来越狭窄,血流受阻,导致心脏缺血,从而产生 CHD^[10-11]。目前认为,动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,由于炎症反应伴随动脉粥样硬化乃至 CHD 的整个发生发展过程,炎症等级越高,动脉粥样硬化程度越重,心血管病死亡率越高,因此,血液中炎症因子的浓度是诊断 CHD 及预测预后的临床分子标志物。

MCP-1 和 CRP 是体内重要的促炎因子,研究显示, MCP-1 和 CRP 等炎症因子的增加,以及持续的炎症反应可诱发动脉粥样硬化、血管狭窄和血流减少,这些症状会进一步加重炎症反应,从而形成恶性循环,最终导致 CHD^[12]。本研究结果显示,老年 CHD 患者血清 MCP-1 和 CRP 的水平均明显高于对照组,表明促炎症因子 MCP-1 和 CRP 水平与 CHD 的发生发展密切相关。单核细胞是血清 MCP-1 和 CRP 的

主要来源之一,进一步分析也显示,CHD 患者单核细胞内 MCP-1 和 CRP mRNA 水平均明显高于对照组,而且,CHD 患者单核细胞内 MCP-1 mRNA 水平与血清中 MCP-1 水平呈正相关,而且单核细胞内 CRP mRNA 水平与血清中 CRP 水平呈正相关,也证实了这一点。

进一步,本研究分析了 CHD 的危险因素。相关性分析结果显示 CHD 患者的 TG 和 TC 均与血清中 MCP-1 和 CRP 水平均呈正相关。既往研究显示, MCP-1 通过与 CCR2(MCP-1 受体)/PKC 信号通路,一方面促进内皮细胞增殖并修复损伤的血管内膜^[13],另一方面,过度的增殖引起动脉硬化和血管重塑,同时不断摄取脂质形成脂质池,促进脂质代谢异常,加重动脉粥样硬化和纤维化。另外, MCP-1 还可刺激单核巨噬细胞合成 IL-6 和基质金属蛋白酶等细胞因子,使斑块不稳定甚至破裂^[14]。而 CRP 可促进巨噬细胞摄取低密度脂蛋白并转化为泡沫细胞,从而形成动脉粥样硬化斑块,在斑块中也可检测到 CRP^[15]。本研究和既往研究结果说明炎症反应能够促进脂质代谢异常,而脂质代谢异常又可进一步加重炎症反应,二者间相互作用,相互调节共同促进进而促进动脉粥样硬化的发生发展。

综上所述,血清 MCP-1 和 CRP 与老年 CHD 紧密相关,这两种炎症因子引起的炎症反应是触发动脉粥样硬化的根本原因,可以作为检测 CHD 心肌缺血损伤程度的炎症标志物。

参考文献

- [1] MENAA F, MENAA A, TRETON J, et al. Technological approaches to minimize industrial trans fatty acids in foods[J]. J Food Sci, 2013, 78(3): 377-386.
- [2] BELLO A E, HOLT R J. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications [J]. Drug Safety, 2014, 37(11): 897-902.
- [3] HUO Q P, LIANG F, LI J P, et al. Effects of wenxiao decoction on the expression of interleukin-6, intercellular adhesion molecular-1, and monocyte chemoattractant protein-1 in experiment[J]. Chin J Integ Med, 2014, 20(6): 445-449.
- [4] TANG W, PANKOW J S, CARR J J, et al. Association of sICAM-1 and MCP-1 with coronary artery calcification in families enriched for coronary heart disease or hypertension: the NHLBI Family Heart Study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2007, 7(1): 1-11.
- [5] CHANG C R, PAN Y P, ZHONG H M. Effect of non-surgical periodontal therapy on the level of serum IL-6 and hs-CRP in coronary heart disease patients with chronic periodontitis[J]. J Oral Sci Res, 2013, 29(3): 244-247.
- [6] GUANG F W, YONG Q Z, JUN L A, et al. Application study of joint detection of Hcy, hs-CRP, LP(a) and DD in the course of coronary heart disease(CHD) [J]. Modern Prev Med, 2014, 9(12): 166-169. (下转第 1508 页)

icance and levels of blood brain natriuretic peptides in patients with persistent atrial fibrillation before and after catheter ablation[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 6953-6959.

- [13] TOUFEKTZIAN L, ZISIS C, BALAKA C, et al. Effectiveness of brain natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing non-cardiac thoracic surgery[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015, 20(5): 654-657.
- [14] RAMAN T, ROISTACHER N, LIU J, et al. Preoperative left atrial dysfunction and risk of postoperative atrial fibrillation complicating thoracic surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(2): 482-487.
- [15] BRECHER O, GULATI H, ROISTACHER N, et al. Preoperative echocardiographic indices of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(4): 1099-1104.
- [16] OJIMA T, IWAHASHI M, NAKAMORI M, et al. Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients[J]. *Surg Today*, 2014, 44(5): 839-847.
- [17] 耿青, 刘艺. 食管癌术后早期心律失常高危危险因素分析[J]. *江苏医药*, 2015, 41(22): 2750-2751.
- [18] ERDIL N, GEDIK E, DONMEZ K, et al. Predictors of postoperative atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass grafting: is duration of mechanical ventilation time a risk factor? [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 20(2): 135-142.

- [19] MAESEN B, NIJS J, MAESSEN J, et al. Post-operative atrial fibrillation; a maze of mechanisms[J]. *Europace*, 2012, 14(2): 159-174.
- [20] 陈雯, 吴兰笛, 王远东, 等. 食管癌病人术后急性疼痛强度分析[J]. *护理研究*, 2014, 28(4): 481-482.
- [21] FRENDEL G, SODICKSON A C, CHUNG M K, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(3): 772-791.
- [22] 杨建江. 食管癌术后频发房颤原因分析及复律治疗[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(28): 3-5.
- [23] 谢芸. 胺碘酮致严重不良反应的临床分析[J]. *临床医学*, 2014(5): 113-114.
- [24] 王鹤, 王文法. 围术期房颤管理策略的研究现状[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(11): 1130-1133.
- [25] VALLURUPALLI S, SHANBHAG A, MEHTA J L. Controversies in postoperative atrial fibrillation after noncardiothoracic surgery: clinical and research implications[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(8): 329-332.
- [26] ZHAO B C, HUANG T Y, DENG Q W, et al. Prophylaxis against atrial fibrillation after general thoracic surgery: trial sequential analysis and network Meta-Analysis[J]. *Chest*, 2017, 151(1): 149-159.
- [27] ELGENDY I Y, MAHMOUD A N, BAVRY A A. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 901.

(收稿日期: 2017-09-12 修回日期: 2017-11-21)

(上接第 1494 页)

- [7] SHI Y J, ZHANG J, TAN C, et al. Genetic association studies reporting on variants in the C-reactive protein gene and coronary artery disease a Meta-Analysis [J]. *Medicine*, 2015, 94(32): 191-193.
- [8] MEGA J L, STITZEL N O, SMITH J G, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials[J]. *Lancet*, 2015, 385(9984): 2264-2271.
- [9] IMAMURA T, DOI Y, NINOMIYA T, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population; the Hisayama Study[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 343-348.
- [10] AULCHENKO Y S, RIPATTI S, LINDQVIST I, et al. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 47-55.
- [11] GUARDAMAGNA O, ABELLO F, ANFOSSI G A. Lipoprotein(a) and family history of cardiovascular disease in children with familial dyslipidemias[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(2): 314-319.

- [12] ZHU H J, LU S, SU W, et al. Effect of liandouqingmai recipe on life quality and vascular endothelial injury in patients with coronary heart disease[J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(4): 529-533.
- [13] KALLEL A, ABDESSALEM S, SEDIRI Y, et al. Polymorphisms in the CC-chemokine receptor-2(CCR2) and-5(CCR5) genes and risk of myocardial infarction among Tunisian male patients[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(6): 420-424.
- [14] LI M, CAI R L, SUN X, et al. Effects of electroacupuncture intervention on blood lipid levels and expression of CD 40 L and MMP-9 in the coronary artery tissue in coronary heart disease rats[J]. *Acupunct Res*, 2013, 38(1): 123-128.
- [15] MÜLLER I I, MÜLLER K A, KARATHANOS A, et al. Impact of counterbalance between macrophage migration inhibitory factor and its inhibitor Gremlin-1 in patients with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(2): 426-432.

(收稿日期: 2017-08-19 修回日期: 2017-11-27)