

[文章编号] 1007-3949(2009)17-05-0399-04

• 临床研究 •

巨噬细胞炎症蛋白 1 α 与冠状动脉粥样硬化 斑块病变相关性

黄 斌, 曾高峰, 雷长城

(南华大学附属第二医院心内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 巨噬细胞炎症蛋白 1 α ; 冠状动脉粥样硬化; 斑块

[摘要] 目的 研究血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α 水平在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的变化及与冠状动脉粥样硬化斑块病变严重程度及斑块稳定性的关系。方法 选择正常对照组 25例及冠心病组 84例(稳定型心绞痛 26例, 不稳定型心绞痛 30例, 急性心肌梗死 28例), 均采血测血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α ; 冠心病组患者均行冠状动脉造影记录冠状动脉病变支数及 Gensini 冠状动脉病变积分, 并与血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α 水平进行相关分析。结果 冠心病组血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α 水平明显高于正常对照组 ($P < 0.05$)。血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α 水平在稳定型心绞痛组、不稳定型心绞痛组和急性心肌梗死组间以及轻、中、重度冠状动脉病变组(按 Gensini 积分分组)间均逐级升高, 差异有显著性 ($P < 0.05$), 但冠心病不同冠状动脉病变支数组间血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α 水平差异无显著性 ($P > 0.05$)。血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α 水平与 Gensini 冠状动脉病变积分存在正相关 ($r = 0.28, P < 0.05$)。结论 冠心病患者血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α 升高, 可能是评价冠状动脉粥样硬化斑块病变严重程度及斑块稳定性的有效指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relation of Plasma Levels of Macrophage Inflammatory Protein-1 α with Coronary Atherosclerotic Lesion

HUANG Bin, ZENG Gao-Feng and LEI Chang-Cheng

(Department of Cardiovascular Internal Medicine, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China)

[KEY WORDS] Macrophage Inflammatory Protein-1 α ; Coronary Atherosclerosis; Plaque

[ABSTRACT] **Aim** To study the plasma level of macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) in patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD), and the correlation of MIP-1 α with coronary atherosclerotic lesion severity.

Methods The plasma levels of MIP-1 α were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 25 cases of control group and 84 cases with CHD (including 26 cases with stable pectoris angina (SAP), 30 with unstable angina pectoris (UAP), and 28 with acute myocardial infarction (AMI)). All patients with CHD were taken coronary artery angiography to obtain the branch numbers of coronary lesion and Gensini coronary scoring, then the correlations were analysed between MIP-1 α levels and the lesion severity of coronary lesion with Gensini coronary scoring system.

Results The plasma level of MIP-1 α in patients with CHD were significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). The plasma levels of MIP-1 α were gradually increased among SAP group, UAP group and AMI group, and among mild, moderate and severe coronary lesions groups (all $P < 0.05$), but had no obvious change in different paired coronary branch number groups of CHD ($P > 0.05$). The plasma levels of MIP-1 α were positively correlated with Gensini coronary scoring system ($r = 0.28, P < 0.05$).

Conclusion The plasma level of MIP-1 α were significantly elevated in CHD patients and could possibly efficiently assess the severity and stability of coronary atherosclerotic lesion.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 目前被广泛认为是一种慢性炎症性疾病, 炎症不仅在 As 斑块的形成中起重要作用, 并且与斑块的不稳定密切相关^[1,2]。巨噬细胞炎症蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP-1 α) 属于趋化因子 C-C 亚族,

是一对单核巨噬细胞具有强大趋化活性的多肽, 与造血、病毒感染和血管生成有关, 而最近研究表明 MIP-1 α 与 As 斑块相关^[3,4]。本文旨在研究 MIP-1 α 在冠心病患者的变化及 MIP-1 α 是否与 As 斑块病变严重程度及斑块稳定性相关。

[收稿日期] 2009-02-12 [修回日期] 2009-05-10

[作者简介] 黄斌, 硕士, 主治医师, 主要从事冠心病、高血压病、心律失常诊治及心内科介入治疗, E-mail 为 Highbanner@163.com。曾高峰, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师。雷长城, 硕士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2008 年 1 月 ~ 6 月期间我院心内科初诊

经冠状动脉造影证实为冠心病的住院病人 84 例 (其中稳定型心绞痛 26 例, 不稳定型心绞痛 30 例, 急性心肌梗死 28 例), 年龄 64.23 ± 8.10 岁; 同时自我院体检中心选取正常对照者 25 例, 年龄 61.15 ± 6.39 岁。所有入选对象均常规行血生化、心电图、胸片、心脏及腹部超声检查以排除肝肾疾病、肿瘤、炎症、自身免疫性疾病和血液病。

1.2 冠状动脉造影及结果分析

冠状动脉造影采用桡动脉径路, 以 Seldinger 技术穿刺桡动脉成功后经鞘送入 5F Judkins 导管进行左右冠状动脉造影。依照美国心脏病学院和美国心脏病协会标准以左主干、左前降支、左回旋支及右冠状动脉中至少有一支血管狭窄程度 $\geq 50\%$ 者可确诊为冠心病, 并分为单支、双支和三支冠状动脉病变, 采用 Gensini 积分系统^[5], 对每支血管病变程度进行评分: 狭窄 $\leq 25\%$ 计 1 分, $26\% \sim 50\%$ 计 2 分, $51\% \sim 75\%$ 计 4 分, $76\% \sim 90\%$ 计 8 分, $91\% \sim 99\%$ 计 16 分, 100% 计 32 分, 不同节段冠状动脉评分系数按 Gensini 标准, 每个患者的最终积分为积分之和。以 Gensini 积分 30 分为切点^[6], 积分 < 30 分为轻度冠状动脉病变组, $30 \sim 60$ 分为中度冠状动脉病变组, > 60 分为重度冠状动脉病变组。

1.3 标本采集

所有研究对象均在入选后即日肘静脉采血 3 mL, 以 $3\,000\text{ r/min}$ 离心 10 min 后分离血浆, 保存于 -70°C 冰箱集中待测, 并采血行血常规、心肌酶谱、血脂、血糖和肝肾功能检查。

1.4 标本测定

血浆 MIP-1 α 试剂盒采用美国 A&D system 公司原装 ELISA 试剂盒。在 MIP-1 α 第一抗体包被酶标板加入 $50\text{ }\mu\text{L}$ 蛋白缓冲液, 各孔内分别加入 $50\text{ }\mu\text{L}$ 鼠标准品及 $1:4$ 稀释待测血清标本, 混匀 30 s 后封孔室温温育 2 h , 倒去反应板孔内液体, 每次用洗涤液 $350\text{ }\mu\text{L}$ 冲洗反应孔反复 3 次去除未结合抗原; 再加入 $100\text{ }\mu\text{L}$ 辣根过氧化物酶标记第二抗体, 室温温育 2 h , 倒去反应孔内液体反复以冲洗液洗 3 次去除未反应酶标抗体; 加入底物过氧化氢及四甲基联苯胺 $100\text{ }\mu\text{L}$ 室温反应 30 min , 最后加入 $100\text{ }\mu\text{L}$ 盐酸终止反应, 混匀 30 s 后在 STAT Fax-2100 型酶标仪 450 nm 处读出 OD 值。以标准品 OD 值为纵坐标, 浓度为横坐标建立标准曲线。依据血清样品 OD 值在标准曲线上查出其对应浓度。血常规采用雅培 CD3700 五分类全自动血球计数仪检测, 心肌酶谱、血脂、血糖、肝肾功能检查采用日立 7180 全自动生化仪自动检测。

1.5 统计学处理

实验结果采用 SPSS10.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用 t 检验或秩和检验 (方差不齐时), 检验评估血浆 MIP-1 α 水平与冠状动脉病变 Gensini 积分关系采用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组研究对象年龄、性别、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、血糖组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$), 冠心病组总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 水平明显高于正常对照组 ($P < 0.05$, 表 1)。

表 1 冠心病及正常对照组一般资料 ($\bar{x} \pm s$)

一般资料	正常对照组	冠心病组
男/女(例)	13/12	45/39
年龄(岁)	61.15 ± 6.39	64.23 ± 8.10
TC (mmol/L)	5.03 ± 0.43	6.23 ± 1.35^a
TG (mmol/L)	1.49 ± 0.62	1.53 ± 0.43
LDL (mmol/L)	2.65 ± 0.62	3.45 ± 1.12^a
HDL (mmol/L)	0.79 ± 0.45	0.85 ± 0.21
血糖 (mmol/L)	3.89 ± 0.92	4.13 ± 0.76

a 为 $P < 0.05$ 与正常对照组比较。

2.2 冠心病患者血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α 水平变化

与正常对照组 ($40.22 \pm 0.94\text{ ng/L}$) 比较, 冠心病组血浆 MIP-1 α 水平 ($66.36 \pm 4.61\text{ ng/L}$) 明显升高 ($T = 729, P < 0.05$)。

2.3 冠心病各亚组血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α 的水平

急性心肌梗死组血浆 MIP-1 α 水平明显高于稳定型心绞痛组 ($T = 589, P < 0.05$) 和不稳定型心绞痛组 ($T = 747, P < 0.05$), 不稳定型心绞痛组血浆 MIP-1 α 水平显著高于稳定型心绞痛组 ($T = 599, P < 0.05$), 差异均有统计学意义 (表 2)。

2.4 冠心病不同病变支数组血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α 水平

冠心病单支病变组与双支病变组 ($T = 770, P > 0.05$)、三支病变组 ($T = 469, P > 0.05$) 比较, 以及双支病变组与三支病变组 ($T = 409, P > 0.05$) 比较, 血

浆 MIP-1 α 水平经秩和检验差异无显著性 (表 3)。

表 2 冠心病各亚组血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α 水平

分 组	<i>n</i>	MIP-1 α (ng/L)
稳定型心绞痛组	26	52.25 \pm 1.85
不稳定型心绞痛组	30	60.22 \pm 2.39 ^a
急性心肌梗死组	28	68.93 \pm 4.34 ^{ab}

a为 $P < 0.05$ 与稳定型心绞痛组比较; b为 $P < 0.05$ 与不稳定型心绞痛组比较。

表 3 冠心病不同病变支数组巨噬细胞炎症蛋白 1 α 水平

分 组	<i>n</i>	MIP-1 α (ng/L)
单支病变组	36	58.91 \pm 7.12
双支病变组	28	63.24 \pm 3.63
三支病变组	20	65.63 \pm 5.72

2.5 冠心病冠状动脉不同程度病变组血浆巨噬细胞炎症蛋白 1 α 水平与 Gensini 冠状动脉病变积分

血浆 MIP-1 α 水平在轻、中和重度冠状动脉病变组中逐级升高, 重度冠状动脉病变组血浆 MIP-1 α 水平显著高于轻度 ($T = 697, P < 0.01$) 和中度冠状动脉病变组 ($T = 1147, P < 0.05$), 中度冠状动脉病变组血浆 MIP-1 α 水平高于轻度冠状动脉病变组 ($T = 919, P < 0.05$, 表 4)。重度冠状动脉病变组 Gensini 冠状动脉病变积分显著高于轻度 ($T = 670, P < 0.01$) 和中度冠状动脉病变组 ($T = 1167, P < 0.05$), 中度冠状动脉病变组 Gensini 冠状动脉病变积分高于轻度冠状动脉病变组 ($T = 911, P < 0.05$, 表 4)。血浆 MIP-1 α 水平与 Gensini 冠状动脉病变积分存在正相关关系 ($r = 0.28, P < 0.05$)。

表 4 冠心病不同程度冠状动脉病变亚组血浆 MIP-1 α 水平与 Gensini 冠状动脉病变积分

分 组	<i>n</i>	MIP-1 α (ng/L)	Gensini 积分
轻度冠状动脉病变组	25	49.25 \pm 5.14	25.31 \pm 4.55
中度冠状动脉病变组	36	58.19 \pm 4.22 ^a	44.62 \pm 9.28 ^a
重度冠状动脉病变组	23	66.73 \pm 2.32 ^{ab}	76.35 \pm 7.75 ^{ab}

a为 $P < 0.05$ 与轻度冠状动脉病变组比较; b为 $P < 0.05$ 与中度冠状动脉病变组比较。

3 讨论

冠状动脉粥样硬化性心脏病是冠状动脉粥样硬化使管腔发生狭窄以及冠状动脉功能性改变导致心脏缺血、缺氧而引起的心脏病。大量研究表明动脉

粥样硬化是一种炎症性疾病, 炎症和免疫在动脉粥样硬化的发生、发展中起重要作用^[7-8]。MIP-1 α 是一种分子质量为 8 kDa 的 CC 亚族 (β 亚族) 趋化因子蛋白, 1988 年首次在脂多糖刺激小鼠巨噬细胞中发现^[9]。人 MIP-1 α 编码基因大多位于染色体 17q, 含有 2 个内含子和 3 个外显子, 编码生成有 92 个氨基酸组成的蛋白前体。正常人体内单核/巨噬细胞表达 MIP-1 α RNA 水平极低, 在某些单核细胞诱导剂 (脂多糖、白细胞介素 1 β 和 γ 干扰素等) 刺激外周巨单核细胞时, MIP-1 α 水平显著上升^[9], 并通过跨膜 G 蛋白的磷脂酰肌醇发挥生物学活性^[10], 募集并激活炎症细胞, 抑制造血祖细胞的增殖, 促进新生血管生成^[9, 11, 12]。基础研究表明 MIP-1 α 对动脉粥样硬化的发生、发展起一定作用, 动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病, 巨噬细胞是参与粥样斑块形成的主要细胞, Wilcox 等发现在动脉粥样硬化斑块局部巨噬细胞和 T 细胞丰富, T 细胞表达 MIP-1 α 和 MIP-1 β 蛋白, 提示病变处 T 细胞与巨噬细胞通过趋化因子发挥至关重要的作用, 并且在人动脉粥样硬化斑块处, MIP-1 α 和 MIP-1 β 的受体 CCR5 表达均明显上调^[4]。通过对正常对照组和冠心病组 MIP-1 α 水平对比发现冠心病组 MIP-1 α 水平明显高于正常对照组; 进一步对冠心病患者分组比较发现稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者血浆 MIP-1 α 水平逐级升高且差异有显著性; 虽然冠心病不同冠状动脉病变支数组血浆 MIP-1 α 水平差异无显著性, 但依据 Gensini 冠状动脉病变积分将冠心病分为轻度、中度、重度病变组, 发现三组血浆 MIP-1 α 水平差异具有显著性, 且 MIP-1 α 水平与 Gensini 冠状动脉病变积分存在正相关关系。以上证据表明血浆 MIP-1 α 水平不但与冠心病动脉粥样硬化斑块病变严重程度有关, 并且反映出斑块不稳定性。而冠状动脉粥样硬化斑块不稳定是临床上冠心病患者发生急性冠状动脉综合征的根本原因, 其主要机制可能通过: (1) 促进斑块巨噬细胞内脂质沉积而使斑块增大; (2) 趋化炎症细胞浸润及分泌炎症因子降解基质影响纤维帽结构及强度; (3) 促进斑块内血管生成而影响斑块稳定性^[13], 从而使斑块破裂、出血、血栓闭塞, 演变为急性冠状动脉综合征, 患者出现不稳定型心绞痛, 甚至心肌梗死。因此我们认为通过检测血浆 MIP-1 α 水平可有效评价冠状动脉病变严重程度并反映斑块的稳定性, 可能是评价冠状动脉病变严重程度及斑块稳定性的有效指标。

[参考文献]

- [1] 郑刚. 血清炎症标志物及急性冠状动脉综合征关系的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (3): 262-264
- [2] Chen F, Erisson P, Kimura T, et al. Apoptosis and angiogenesis are induced in the unstable coronary atherosclerotic plaque [J]. *Coronary Artery Disease* 2005 16 (3): 191-197
- [3] Wilcox JN, Nelke NA, Coughlin SR, et al. Local expression of inflammatory cytokines in human atherosclerotic plaques [J]. *J Atheroscler Thromb* 1994 1 (suppl): S3-S10
- [4] Lee SC, Bumment ME, Shaha buddin S, et al. Cutaneous injection of human subjects with macrophage inflammatory protein-1 alpha induces significant recruitment of neutrophils and monocytes [J]. *J Immunol* 2000 161 (6): 3392-401
- [5] Gensini MD, Guffredo G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol* 1983 51 (3): 606-608
- [6] 王洪巨, 刘军, 史晓俊, 等. 血浆非对称二甲基精氨酸浓度与冠状动脉粥样硬化程度有关 [J]. 岭南心血管病杂志, 2007, 13 (5): 327-329
- [7] Panteghini M. Acute coronary syndrome: biochemical strategies in the troponin era [J]. *Chest* 2002 122 (4): 1428-435
- [8] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med* 1999 340 (2): 1928-929
- [9] Menten P, Wuyts A, Van Damme J. Macrophage inflammatory protein-1 [J]. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002 13 (2): 455-481
- [10] Beaulieu P, Hiscott B. Biological and biochemical inhibitor of the particulates and cytokines synthesis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996 7 (1): 175-190
- [11] Barrett J. Chemokines [J]. *Blood* 1997 90 (3): 909-928
- [12] Ogawa S, Yoshida S, Ono M, et al. Induction of macrophage inflammatory protein-1 alpha and vascular endothelial growth factor during inflammatory neovascularization in the mouse cornea [J]. *Angiogenesis* 1999 3 (4): 327-334
- [13] 夏豪, 谭安安, 王志维, 等. 巨噬细胞炎症蛋白 1α 在大鼠主动脉斑块中的表达及其与血管生成的关系 [J]. 中华实验外科杂志, 2007, 24 (10): 1254-256
- (此文编辑 许雪梅)

• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎投稿! 欢迎订阅! 欢迎引用! 欢迎刊登广告!

《中国动脉硬化杂志》

中文核心期刊

作为专业性极强的高级学术期刊,《中国动脉硬化杂志》主要刊载国内外防治动脉硬化性疾病(如高脂蛋白血症、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、高血压、缺血性脑血管病和其它动脉硬化性疾病)中的研究论文(含流行病学研究、实验研究、临床研究和方法学研究)。长期以来,以办刊严谨、内容丰富、编排新颖、对稿件处理快速及时、文章发表周期短、可读性强而深受广大作者和读者厚爱。现为中文核心期刊、科技部《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、中国科学院《中国科学引文数据库》来源期刊和《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,被美国《化学文摘(CA)》、俄罗斯《文摘杂志(AJ)》和国内全部数据库收录。现为月刊,每月26日出版,A4开本,高档双胶纸印刷。定价11元,全年132元。由湖南省报刊发行局发行,医药卫生类,邮发代号42-165。《中国动脉硬化杂志》热忱欢迎海内外同仁和社会各界朋友向《中国动脉硬化杂志》投稿,到当地邮局订阅。若错过邮局征订日期,可直接写信和邮汇订购费到编辑部补办订购手续。为感谢广大作者和读者对本刊的支持,自2009年1月1日起,凡在《中国动脉硬化杂志》上发表的论文被SCI和EI源刊引用,论文第一作者和引用者凭当期封面、目次页和文章的复印件可获南华大学期刊社一定金额的现金奖励。

主编杨永宗教授和编辑部主任李小玲副教授率全体办刊人员向长期关心、爱护和支持《中国动脉硬化杂志》的海内外同仁和社会各界朋友致以衷心的感谢!祝愿您健康长寿,万事如意!