

血清人中性粒细胞防御素 1-3 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的临床意义研究

赵劲波 雷玉华 向家培 张长江 李元红

【摘要】 目的:探讨血清人中性粒细胞防御素 1-3(human neutrophil peptide 1-3, HNP1-3)在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)中的临床意义。 方法:纳入 108 例冠心病患者设为病例组,其中重度冠心病患者 32 例,轻度冠心病患者 76 例,选取 108 例同期健康体检者作为对照组。收集两组一般资料,ELISA 法检测血清 HNP1-3 水平, Spearman's 等级相关分析法分析血清 HNP1-3 水平与其他参数的相关性,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 HNP1-3 诊断冠心病的检验效能,logistic 回归分析冠心病的危险因素。 结果:病例组血清 HNP1-3 水平明显高于对照组[(143.96 ± 6.23) ng/mL 对 (112.68 ± 7.23) ng/mL, $P < 0.001$],重度冠心病患者血清 HNP1-3 水平明显高于轻度冠心病患者[(164.56 ± 9.65) ng/mL 对 (135.68 ± 10.43) ng/mL, $P < 0.001$]。血清 HNP1-3 与炎症指标 hs-CRP ($r = 0.419$, $P < 0.001$)及 Gensini 评分 ($r = 0.318$, $P = 0.009$)呈显著相关性。HNP1-3 诊断冠心病的 ROC 曲线下面积为 0.736, 95% CI: 0.706~0.875, 最佳截点为 131.23 ng/mL, 敏感性为 72.36%, 特异性为 75.09%。Logistic 回归分析表明 HNP1-3 > 131.23 ng/mL 是冠心病的危险因素(OR = 2.167, 95% CI: 1.456~3.355, $P < 0.001$)。 结论:血清 HNP1-3 在冠心病中明显升高,有望作为血清生物标志物用于预测冠心病及其严重程度。

【关键词】 人中性粒细胞防御素 1-3;冠状动脉粥样硬化性心脏病;生物标志物

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.06.014

近年来,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的发病率逐年增长,这种现象在发展中国家尤为明显^[1]。炎症反应在冠心病的发病中发挥重要作用^[2-3]。人中性粒细胞防御素 1-3(HNP1-3)又称 α -防御素,由中性粒细胞分泌,在无病原体感染的情况下可诱发炎症反应。本文通过检测冠心病患者血清中 HNP1-3 的表达水平,探讨其在冠心病中的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2016 年 5 月至 2017 年 6 月恩施土家族苗族自治州中心医院内科心血管病中心诊断的 108 例冠心病患者(病例组),其中重度冠心病患者 32 例,

轻度冠心病患者 76 例,诊断标准及分类参考中国冠心病诊疗指南。选取 108 例同期健康体检者作为对照组。排除标准:(1)近 3 个月有激素治疗史;(2)有糖尿病、肿瘤、感染等病史;(3)不愿意参加本研究。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

收集患者与健康体检者年龄、性别、吸烟史及家族史等一般资料。采集患者与健康体检者的空腹血,采用 HNP1-3 ELISA 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)检测 HNP1-3 水平,常规方法检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。计算体质量指数(BMI = 体质量/身高²),BMI > 25 kg/m² 时判定为肥胖。根据冠状动脉造影检查结果,采用 Gensini 评分系统对冠状动脉狭窄程度进行评分。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料以均数 ± 标准差表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用卡方检验。采用 Spearman's 等级相关分析法分析血清 HNP1-3 水平与其他参数的相关性, 受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 HNP1-3 诊断冠心病的检验效能, logistic 回归分析冠心病的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

病例组吸烟比例、肥胖比例、TC、TG、LDL-C、hs-CRP 均明显高于对照组, HDL-C 低于对照组(P 均 < 0.05)。病例组与对照组年龄、中性粒细胞计数、性别的差异无统计学意义。见表 1。

2.2 两组 HNP1-3 水平比较

病例组血清 HNP1-3 水平明显高于对照组 [(143.96 ± 6.23) ng/mL 对 (112.68 ± 7.23) ng/mL, $P < 0.001$]。重度冠心病患者血清 HNP1-3 水平明显高于轻度冠心病患者 [(164.56 ± 9.65) ng/mL 对 (135.68 ± 10.43) ng/mL, $P < 0.001$]。

2.3 Spearman's 等级相关分析

Spearman's 等级相关分析显示, 血清 HNP1-3 与炎性指标 hs-CRP ($r = 0.419$, $P < 0.001$) 及 Gensini 评分 ($r = 0.318$, $P = 0.009$) 呈显著相关性, 与 TC、TG、LDL-C、HDL-C、hs-CRP 以及年龄无明显相关性。

表 1 病例组与对照组一般情况比较

项目	对照组	病例组	<i>P</i> 值
年龄/岁	46.81 ± 6.42	51.80 ± 7.45	0.074
女性/例(%)	51(47.2)	58(53.7)	0.915
吸烟/例(%)	24(22.2)	34(31.5)	0.037
中性粒细胞/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	4.12 ± 0.54	4.36 ± 0.74	0.814
家族史/例(%)	26(24.1)	32(29.6)	0.765
肥胖/例(%)	41(38.0)	59(54.6)	0.047
TC/ $mmol \cdot L^{-1}$	3.31 ± 1.01	3.90 ± 1.08	0.005
TG/ $mmol \cdot L^{-1}$	2.98 ± 0.64	3.41 ± 0.74	< 0.001
LDL-C/ $mmol \cdot L^{-1}$	2.23 ± 0.76	3.81 ± 1.11	< 0.001
HDL-C/ $mmol \cdot L^{-1}$	2.21 ± 0.81	1.92 ± 0.57	0.018
hs-CRP/ $ng \cdot mL^{-1}$	2.29 ± 0.71	2.81 ± 0.65	0.031

2.4 ROC 曲线分析

ROC 曲线显示, HNP1-3 诊断冠心病的曲线下面积为 0.736, 95% CI: 0.706 ~ 0.875, 最佳截点为 131.23 ng/mL, 敏感性为 72.36%, 特异性为 75.09%。

2.5 Logistic 回归分析

设定是否有冠心病为因变量, 将表 1 中两组间有显著差异的变量以及 HNP1-3 > 131.23 ng/mL 设定为自变量, 进行 logistic 回归分析, 结果显示 HNP1-3 > 131.23 ng/mL、TG、肥胖是冠心病的独立危险因素。见表 2。

表 2 冠心病危险因素的 logistic 回归分析结果

变量	β 值	SE	χ^2	<i>P</i> 值	OR	95% CI
肥胖	3.122	0.891	4.671	0.000	3.523	2.012 ~ 9.122
TG	1.343	0.626	6.123	0.016	3.541	1.211 ~ 9.821
HNP1-3	3.231	0.871	7.321	0.002	2.167	1.456 ~ 3.355

3 讨论

HNP1-3 是一种存在于生物体内的内源性小分子多肽, 具有抗微生物、免疫调节等作用。本研究发现, 病例组血清 HNP1-3 水平高于对照组; 重度冠心病患者血清 HNP1-3 水平高于轻度冠心病患者, 血清 HNP1-3 > 131.23 ng/mL 是冠心病的独立危险因素。无菌性炎性反应是冠心病的主要发病机制之一^[2-3]。Kougias 等^[4] 在 2005 年首次报道 HNP 在血管硬化中的作用。研究发现, 来源于中性粒细胞、低密度脂蛋白(LDL)和 LDL 代谢混合物的 HNP1-3 通过介导无菌性炎性反应在血管硬化中扮演着重要角色^[5-8]。2016 年泰国学者发现冠心病患者外周血单核细胞中的 HNP mRNA 表达水平明显增加^[9], 该研究与本文研究结果存在一定差异。可能是由于本研究检测的是血清中的 HNP, 其不仅来源于单核细胞, 还来源于自然杀伤细胞、淋巴细胞等。HNP 除了参与心血管疾病的发病, 还参与其他疾病的发病。Maeda 等^[10] 发现低浓度的 HNP 可以减轻动物模型的结肠炎。我国学者在研究 HNP1-3 水平与肺结核活动的相关性时发现, 活动性肺结核组血浆 HNP1-3 水平明显高于静止期肺结核组和对照组, 但静止期肺结核组与对照组血浆 HNP1-3 水平的差异无统计学意义^[11]。该研究通过相关性分析发现, 肺结核患者血浆 HNP1-3 水平与 CRP 呈正相关^[11], 这一结果与本研究结果一致。

临床上冠心病的诊断主要依赖冠状动脉造影,血清生物标志物因重复性好,取样创伤小,近年来在冠心病诊断及病情检测方面得到广泛应用^[12-13]。本研究发现,HNP1-3 诊断冠心病的 ROC 曲线下面积为 0.736,95% CI: 0.706~0.875,最佳截点 131.23 ng/mL,敏感性 72.36%,特异性 75.09%。本研究尚存在不足,如样本量有限,未考虑饮食、生活节律等因素对 HNP1-3 的影响。

参 考 文 献

- [1] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome [J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(13):256.
- [2] Wirtz PH, Von Känel R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(11):111.
- [3] Fava F, Lovegrove JA, Gitau R, et al. The gut microbiota and lipid metabolism: implications for human health and coronary heart disease [J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(25): 3005-3021.
- [4] Kougias P, Chai H, Lin PH, et al. Defensins and cathelicidins: neutrophil peptides with roles in inflammation, hyperlipidemia and atherosclerosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(1):3-10.
- [5] Quinn K, Henriques M, Parker T, et al. Human neutrophil peptides: a novel potential mediator of inflammatory cardiovascular diseases [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(5):H1817-H1824.
- [6] Yau MH, Wang Y, Lam KS, et al. A highly conserved motif within the NH2-terminal coiled-coil domain of angiopoietin-like protein 4 confers its inhibitory effects on lipoprotein lipase by disrupting the enzyme dimerization [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(18):11942-11952.
- [7] Bdeir K, Cane W, Canziani G, et al. Defensin promotes the binding of lipoprotein (a) to vascular matrix [J]. *Blood*, 1999, 94(6):2007-2019.
- [8] López-Bermejo A, Chico-Julià B, Castro A, et al. Alpha defensins 1, 2, and 3: potential roles in dyslipidemia and vascular dysfunction in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(5):1166-1171.
- [9] Maneerat Y, Prasongsukarn K, Benjathummarak S, et al. Increased alpha-defensin expression is associated with risk of coronary heart disease: a feasible predictive inflammatory biomarker of coronary heart disease in hyperlipidemia patients [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15:117.
- [10] Maeda T, Sakiyama T, Kanmura S, et al. Low concentrations of human neutrophil peptide ameliorate experimental murine colitis [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(6): 1777-1785.
- [11] 许建民. 肺结核患者血浆中性粒细胞防御素 1-3 浓度与病情活动的关系 [J]. *中国现代医生*, 2011, 49(15):159-160.
- [12] Alraies MC, Darmoch F, Tummala R, et al. Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries [J]. *World J Cardiol*, 2017, 9(8):640-651.
- [13] Ragosta M. Left main coronary artery disease: importance, diagnosis, assessment, and management [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2015, 40(3):93-126.
- (收稿:2017-11-28 修回:2018-09-02)
(本文编辑:胡晓静)
- ~~~~~
- (上接第 375 页)
- [16] 高丽华,陈欣,卢成志,等. 心肌血流储备分数在冠脉多支病变介入治疗中的应用 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(21): 3544-3546.
- [17] 汤成春,马根山,冯毅,等. 心肌血流储备分数在冠心病介入治疗中的应用 [J]. *江苏医药*, 2011, 37(8):918-920.
- [18] Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(2):100-111.
- (收稿:2018-03-15 修回:2018-04-08)
(本文编辑:丁媛媛)