

急性冠脉综合征血清 CC 趋化因子 19、21 和髓过氧化物酶的改变

王亚男 陆 林 张瑞岩 张 奇 胡 健 杨震坤 陈秋静 沈卫峰

【摘要】 目的:探讨血清 CC 趋化因子 19(CCL19)、21(CCL21)和髓过氧化物酶(MPO)水平与急性冠脉综合征的关系。**方法:**174 例冠心病患者分为稳定型心绞痛组(109 例)和急性冠脉综合征组(65 例),采用 ELISA 法测定两组血清 CCL19、CCL21 和 MPO 水平。**结果:**急性冠脉综合征组 CCL19、CCL21 和 MPO 水平明显高于稳定型心绞痛组;CCL19 和 CCL21 与 MPO 显著相关。多元 Logistic 回归分析表明,CCL19、CCL21 和 MPO 是发生急性冠脉综合征的独立危险因素。**结论:**CCL19、CCL21 和 MPO 可能参与斑块不稳定和急性冠脉综合征的发生。

【关键词】 急性冠脉综合征;CC 趋化因子;髓过氧化物酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.03.017

Detection of serum CCL19, CCL21 and MPO in acute coronary syndrome WANG Yanan, LU Lin, ZHANG Ruiyan, ZHANG Qi, HU Jian, YANG Zhenkun, CHEN Qiuqing, SHEN Weifeng. Department of Cardiology, Rui Jin Hospital, Institute of Cardiovascular Diseases, Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200025, China

【Abstract】 Objective: To investigate the changes of serum CC-chemokine(CCL)19, CCL21 and myeloperoxidase (MPO) in patients with acute coronary syndrome. **Methods:** Serum levels of CCL19, CCL21 and MPO were measured by ELISA in 109 patients with stable angina and 65 with acute coronary syndrome (ACS). **Results:** Serum levels of CCL19, CCL21 and MPO were significantly elevated in patients with ACS than in those with stable angina. CCL19 and CCL21 correlated with MPO. In multi-variable regression analysis, CCL19, CCL21 and MPO were independently associated with ACS.

Conclusion: Increased serum levels of CCL19, CCL21 and MPO were associated with unstable plaque formation and development of ACS.

【Key words】 Acute coronary syndrome; CC-chemokine; Myeloperoxidase

炎症是动脉粥样硬化发生和发展的重要机制,高敏 C 反应蛋白、白细胞介素-6 等炎症因子成为冠心病危险分层的生物标志物^[1]。研究发现,CC 趋化因子 19(CCL19)、21(CCL21)与动脉粥样硬化斑块不稳定密切相关^[2],而髓过氧化物酶(MPO)已经成为急性冠脉综合征发病和预测心血管事件的危险因素^[3]。本文通过测定冠心病患者血清 CCL19、CCL21 和 MPO 水平,探讨其与急性冠脉综合征的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2005 年 7 月至 2006 年 7 月的连续 174 例冠状动脉造影患者,其中稳定型心绞痛 109 例,男性 76 例,

女性 33 例,平均(65±9)岁;急性冠脉综合征 65 例,男性 50 例,女性 15 例,平均(64±10)岁。各例符合美国心脏病学会(ACC)和美国心脏病协会(AHA)制定的诊断标准,并排除严重肝肾疾病、心力衰竭、恶性肿瘤、1 个月内有创伤或手术史、急性感染、风湿病的患者。所有入选患者签署知情同意书。

1.2 方法

入院后采集外周静脉血 5 ml,以 1 500 g 离心 10 min,分离血清并 -70℃ 冻存待测。采用 ELISA 法测定血清 CCL19、CCL21 和 MPO 水平,试剂盒购自美国 R & D System 公司。

1.3 统计学分析

采用 SPSS13.0 软件分析结果。正态分布计量资料采用两独立样本 *t* 检验分析组间差异,非正态分布计量资料首先进行数据转换为正态分布后,再采用

两独立样本 t 检验分析。计数资料采用 χ^2 检验。采用 Logistic 多元逐步回归分析急性冠脉综合征危险因素。以 Pearson 相关分析 CCL19、CCL21 与炎症因子 MPO 的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

稳定型心绞痛组和急性冠脉综合征组的性别、年龄、吸烟、高血压、糖尿病、血脂紊乱等指标无显著差异。

2.2 血清 CCL19、CCL21 和 MPO 水平

急性冠脉综合征组血清 CCL19、CCL21 和 MPO 水平较稳定型心绞痛组显著增高 (P 值均 < 0.05 , 见表 1)。

表 1 血清 CCL19、CCL21 及 MPO 水平

项目	稳定型心绞痛组	急性冠脉综合征组	P 值
CCL19(pg/ml)	222.37 ± 107.56	322.85 ± 154.60	0.020
CCL21(pg/ml)	340.34 ± 260.90	563.64 ± 374.90	<0.001
MPO(ng/ml)	81.09 ± 54.08	116.07 ± 52.59	0.022

2.3 Logistic 回归分析

为排除其他急性冠脉综合征危险因素的影响,将所有受试者作为整体,以是否患有急性冠脉综合征作为因变量 Y (1 为是, 0 为否)。将性别、年龄、吸烟、高血压、糖尿病、血脂紊乱、血清 CCL19、CCL21、MPO 作为自变量进行多元 Logistic 回归分析,结果发现 CCL19、CCL21 和 MPO 是急性冠脉综合征的独立危险因素(见表 2)。

表 2 急性冠脉综合征危险因素的 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	P 值
CCL19	1.36	0.13	0.045
CCL21	1.49	0.19	0.033
MPO	1.46	0.16	0.048

2.4 相关性分析

Pearson 相关分析表明, CCL19 ($r = 0.890$, $P < 0.001$) 和 CCL21 ($r = 0.200$, $P = 0.024$) 与 MPO 显著正相关。

3 讨论

炎症反应在动脉粥样硬化不稳定斑块形成中具有重要的作用^[4]。MPO 在中性粒细胞中高表达,已成为评价血管炎症反应的生物标志物之一^[5]。血清 MPO 可能反映中性粒细胞的活化程度,而且急性心肌梗死患者中性粒细胞的活化可能在心肌损伤之前已出现^[6,7]。MPO 是评估胸痛患者是否发生心肌梗死的敏感指标^[8]。急性冠脉综合征患者血

清 MPO 水平高于稳定型心绞痛患者^[9]。血清 MPO 联合高敏 C 反应蛋白监测,较单检测高敏 C 反应蛋白能更好地预测长期心血管病死亡率^[10]。研究表明, CCL-2、肿瘤坏死因子、高敏 C 反应蛋白等炎症因子以及反映血管收缩、心肌损伤等生物标志物,已用于辅助诊断动脉粥样硬化斑块破裂、心肌梗死,并可评估急性冠脉综合征患者预后^[11]。但是,目前对 CCL19 和 CCL21 是否能作为急性冠脉综合征诊断和预后的指标,尚不清楚。

本研究结果显示,急性冠脉综合征患者血清 CCL21、CCL19 和 MPO 均较稳定型心绞痛者明显增高,且 CCL19 和 CCL21 与 MPO 显著相关。多元逐步回归分析结果发现, CCL19、CCL21 和 MPO 是急性冠脉综合征的独立危险因素。

CCL19 和 CCL21 可能通过特异性结合趋化因子受体 7(CCR7)介导靶细胞迁移,如正常 T、B 淋巴细胞回巢。病理情况下, CCL 使 T 细胞迁移,参与巨噬细胞活化等炎症反应。冠状动脉介入治疗在一定程度上引起斑块机械性破裂,可在数小时内引起血清 CCL21 一过性升高^[12]。不稳定型心绞痛和稳定型心绞痛患者血清 CCL19、CCL21 水平均高于正常人,且不稳定型心绞痛患者更高^[13]。急性冠脉综合征患者颈动脉斑块炎症细胞中 CCL19、CCL21 高表达;而大剂量阿托伐他汀治疗可降低患者外周血单核细胞 CCL19、CCL21 的表达水平。这些提示,血清 CCL19、CCL21 可能作为冠心病及急性冠脉综合征的标志物。

总之,检测冠心病患者血清 CCL19、CCL21 和 MPO 水平可能有助于临床检出冠状动脉不稳定斑块。

参 考 文 献

- [1] Hermus L, Lefrandt JD, Tio RA, et al. Carotid plaque formation and serum biomarkers[J]. Atherosclerosis, 2010, 213(1): 21-29.
- [2] Erbel C, Sato K, Meyer FB, et al. Functional profile of activated dendritic cells in unstable atherosclerotic plaque[J]. Basic Res Cardiol, 2007, 102(2): 123-132.
- [3] Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain[J]. N Engl J Med, 2003, 349(17): 1595-1604.
- [4] Ni W, Kitamoto S, Ishibashi M, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 is an essential inflammatory mediator in angiotensin II-Induced progression of established atherosclerosis in hypercholesterolemic mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(3): 534-539.

- [5] Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease; Update 2010[J]. Am Heart J, 2010, 160(4): 583-594.
- [6] Rana JS, Arsenault BJ, Després JP, et al. Inflammatory biomarkers, physical activity, waist circumference, and risk of future coronary heart disease in healthy men and women [J]. Eur Heart J, 2011, 32(3):336-344.
- [7] Goldmann BU, Rudolph V, Rudolph TK, et al. Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction[J]. Free Radic Biol Med, 2009, 47(1): 79-83.
- [8] Apple FS, Smith SW, Pearce LA, et al. Myeloperoxidase improves risk stratification in patients with ischemia and normal cardiac troponin I concentrations[J]. Clin Chem, 2011, 57(4):603-608.
- [9] Roman RM, Camargo PV, Borges FK, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in coronary artery disease: comparison of unstable and stable angina patients[J]. Coron Artery Dis, 2010, 21(3):129-136.
- [10] Heslop CL, Frohlich JJ, Hill JS. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(11): 1102-1109.
- [11] Wilbert-Lampen U, Nickel T, Leistner D, et al. Modified serum profiles of inflammatory and vasoconstrictive factors in patients with emotional stress-induced acute coronary syndrome during World Cup Soccer 2006 [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(7):637-642.
- [12] Munk PS, Breland UM, Aukrust P, et al. Inflammatory response to percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease[J]. J Thromb Thrombolysis, 2011, 31(1):92-98.
- [13] Damås JK, Smith C, Øie E, et al. Enhanced expression of the homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 in clinical and experimental atherosclerosis: possible pathogenic role in plaque destabilization[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(3): 614-620.

(收稿:2011-04-06 修回:2011-04-25)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 183 页)

参 考 文 献

- [1] Gercken U, Lansky AJ, Buellesfeld L, et al. Results of the Jostent coronary stent graft implantation in various clinical settings: procedural and follow-up results [J]. Cath Cardiovasc Interv, 2002, 56(3):353-360.
- [2] Lansky AJ, Yang Y, Khan Y, et al. Treatment of coronary artery perforations complicating percutaneous coronary intervention with a polytetrafluoroethylene-covered stent graft[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(3):370-374.
- [3] Ramsdale DR, Mushahwar SS, Morris JL. Repair of coronary artery perforation after rotastenting by implantation of the Jostent covered stent[J]. Catheter Cardiovasc Diagn, 1998, 45(3):310-313.
- [4] Orlic D, Vitrella G, Corvaja N, et al. New technique to seal a long giant coronary aneurysm with PTFE-covered stents: a case report [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2006, 67(1):41-45.
- [5] Szalat A, Durst R, Cohen A, et al. Use of polytetrafluoroethylene-covered stent for treatment of coronary artery aneurysm[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2005, 66(2): 203-208.
- [6] Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome[J]. Circulation, 1994, 90(6): 2725-2730.
- [7] Murarka S, Hatler C, Heuser RR, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stents: 15 years of hope, success and failure[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010, 8(5): 645-650.
- [8] Briguori C, Sarais C, Sivieri G, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stent and coronary artery aneurysms[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2002, 55(3): 326-330.
- [9] Elsner M, Auch-Schwelk W, Britten M, et al. Coronary stent grafts covered by a polytetrafluoroethylene membrane [J]. Am J Cardiol, 1999, 84(3): 335-338.
- [10] Briguori C, Nishida T, Anzuini A, et al. Emergency polytetrafluoroethylene-covered stent implantation to treat coronary ruptures[J]. Circulation, 2000, 102(25):3028-3031.
- [11] Stankovic G, Colombo A, Presbito P, et al. Randomised evaluation of polytetrafluoroethylene-covered stents in saphenous vein grafts: The randomised evaluation of polytetrafluoroethylene covered stent in saphenous vein grafts (RECOVERS) trial[J]. Circulation, 2003, 108(1):37-42.
- [12] Petrie MC, Peels JO, Jessurun G. The role of covered stents: more than an occasional cameo? [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2006, 68(1): 21-26.

(收稿:2010-10-17 修回:2011-01-14)

(本文编辑:丁媛媛)