

早发冠心病患者血清 MCP-1 与 HDL2、HDL3 水平及其相关性分析

张舒媚^{1,2}, 包金兰², 孙润陆², 黄灿霞², 陈清群¹, 周淑娴², 张玉玲^{2*}
(1. 清远市人民医院心电图室, 广东 清远 511518; 2. 中山大学孙逸仙纪念医院心内科//
广东省心电生理与心律失常重点实验室, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】研究早发冠心病患者血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及 HDL2、HDL3 水平并分析 MCP-1 与 HDL2、HDL3 的相关性,探讨炎症因子与 HDL 颗粒大小在早发冠心病中的作用。【方法】搜集 2011 年 3 月至 2012 年 12 月于中山大学孙逸仙纪念医院心血管内科住院经冠状动脉造影诊断为冠心病的患者共 236 例,其中男性 ≤ 55 岁,女性 ≤ 65 岁的患者共 108 例为早发冠心病组;男性 > 55 岁,女性 > 65 岁患者共 128 例为晚发冠心病组。另外搜集同期男性 ≤ 55 岁,女性 ≤ 65 岁健康体检者 96 例为年轻冠脉正常组。所有患者均抽取空腹外周静脉血并分离血清,应用聚乙二醇沉淀法测定 HDL2 和 HDL3 水平,应用酶联免疫法测定 MCP-1 水平。【结果】①早发冠心病组 HDL2 显著低于晚发冠心病组及年轻冠脉正常组,早发冠心病组 MCP-1 水平显著高于年轻冠脉正常组(P 均 < 0.05)。②以 MCP-1 为因变量,以 HDL、HDL2、HDL3 为自变量进行多重线性回归分析:早发冠心病组 MCP-1 与 HDL2 水平呈负相关($P < 0.05$),而与 HDL、HDL3 无关。③应用非条件 Logistic 回归分析体质量指数(BMI)、糖尿病史、冠心病家族史与早发冠心病呈正相关,而 HDL、HDL2 与早发冠心病呈负相关(P 均 < 0.05)。【结论】早发冠心病患者大颗粒的 HDL2 水平下降,MCP-1 水平升高,MCP-1 与 HDL2 呈负相关,提示早发冠心病患者炎症反应增加,大颗粒的 HDL2 抗炎功能下降,促进了动脉粥样硬化的进展,这可能为早发冠心病发病的主要危险因素。

关键词:早发冠心病;MCP-1;HDL2;HDL3

中图分类号:R54

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2015)03-0403-05

Research of Increase of MCP-1 Level and Its Relationship between HDL₂, HDL₃ in Premature Coronary Artery Disease Patients

ZHANG Shu-mei^{1,2}, BAO Jin-lan¹, SUN Run-lu¹, HUANG Can-xia¹, CHEN Qing-qun², ZHOU Shu-xian¹,
ZHANG Yu-ling^{2*}

(1. Department of Electrocardiogram, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan 511518, China; 2. Department of Cardiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangdong Province Key Laboratory of Arrhythmia and Electrophysiology, Guangzhou 510120, China)

Corresponding to: ZHANG Yu-ling, E-mail: zhangyuling@126.com

Abstract: 【Objective】 To study the level of the MCP-1, HDL2, and HDL3 and analyze the relationship between MCP-1 and HDL2, HDL3, to explore the effect of inflammatory and HDL particle size in premature coronary artery disease. 【Methods】 A total of 236 CAD patients who accepted the examination of coronary angiography of coronary artery from the department of cardiology of Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, including PCAD group ($n = 108$) whose males aged ≤ 55 years and females aged ≤ 65 years and LCAD group ($n = 128$) whose males aged > 55 years and females aged > 65 years. Recruited 96 healthy population whose males aged ≤ 55 years and females aged ≤ 65 years as young healthy group. Peripheral venous blood were collected and separated the serum from all participants, the separation of HDL subfractions (HDL₂, HDL₃) was carried out by enzymatic

收稿日期:2015-02-13

基金资助:国家自然科学基金(81070182);广东省自然科学基金(10151008901000224)

作者简介:张舒媚,在职硕士研究生,E-mail:37593695@qq.com; *通信作者:张玉玲,副教授,硕士生导师,E-mail:zhangyuling@126.com

methods. The levels of MCP-1 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). 【Results】(1) The level of HDL₂ was significantly decreased in PCAD group compared with LCAD group and young healthy group. The level of MCP-1 was significantly increased in PCAD group compared with young healthy group (both $P < 0.05$). (2) MCP-1 as dependent variable, HDL, HDL₂, HDL₃ as independent variable, multiple linear regression analysis showed that the level of HDL₂ was negatively related with the level MCP-1 in PCAD group, while HDL, HDL₃ were irrelevant. (3) Logistic regression model was used to assess the association with PCAD patients, in which BMI, diabetes, family history of CAD, was positive related with PCAD, while the level of HDL, HDL₂ was negative. 【Conclusion】 The decrease of HDL₂, increase of MCP-1 and the negative relationship between MCP-1 and HDL₂, prompted that the inflammatory response to increase by PCAD patients. Decline of HDL₂ anti-inflammatory function contributes the pathogenesis of atherosclerosis, that maybe the risk factors of PCAD.

Key word: premature coronary artery disease; HDL₂; HDL₃; MCP-1

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2015, 36(3):403-407]

早发冠心病 (premature coronary artery disease, PCAD) 是指发病年龄男性小于 55 岁, 女性小于 65 岁的冠心病^[1], 是一种特殊的冠心病类型。PCAD 病理学研究表明, 其动脉粥样硬化斑块富含脂质泡沫细胞, 为软斑块^[2]。此种软斑块进展迅速、易破裂, 是冠状动脉血栓形成的主要原因, 故 PCAD 多无先兆症状, 急性起病, 多表现为急性冠脉综合征, 尤其是急性心肌梗死, 病死率极高^[3]。研究证实高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein, HDL-C) 水平与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 及冠心病的发生发展呈负相关^[4], 但亦有报道称单纯提高 HDL-C 水平与减少冠心病的发生并无相关性, 在急性期反应、慢性炎症以及一些代谢性疾病中, HDL 的抗动脉硬化作用甚至减弱, 研究证实 HDL-C 功能较 HDL-C 水平更好的预测动脉粥样硬化及冠心病发病风险^[5]。而在动脉粥样硬化的病情进展中, 单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 是被确认的具有趋化及活化单核/巨噬细胞的重要趋化细胞因子之一^[6]。MCP-1 吸引单核细胞和巨噬细胞进入内皮下, 黏附并浸润动脉壁, 促进粥样斑块形成^[7]。HDL 亚组分主要由 HDL₂ 和 HDL₃ 组成, 目前国内外关于 HDL₂ 和 HDL₃ 抗动脉粥样硬化作用的强弱仍存在许多争议, 而且 MCP-1 与 HDL₂、HDL₃ 的关系也少见报道。为此, 本研究通过检测早发冠心病、晚发冠心病及年轻冠脉正常人群血清 HDL 亚组分水平及 MCP-1 水平, 以探讨早发冠心病 HDL₂ 和 HDL₃ 抗 AS 作用的强弱以及与 MCP-1 水平的关系。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

搜集 2011 年 3 月至 2012 年 12 月因胸痛于中山大学孙逸仙纪念医院心血管内科住院经冠状动脉造影诊断为冠心病的患者 236 例, 其中男性 ≤ 55 岁, 女性 ≤ 65 岁共 108 例为早发冠心病组 (PCAD group); 男性 > 55 岁, 女性 > 65 岁共 128 例为晚发冠心病组 (late-onset coronary artery disease, LCAD group)。另外搜集同期男性 ≤ 55 岁, 女性 ≤ 65 岁健康体检者 96 例为年轻冠脉正常组 (young healthy group)。

所有患者需排除①风心病、心肌病、肺心病、心脏瓣膜病等其他器质性心脏病; ②合并严重感染; ③严重慢性肝功能不全; ④甲状腺功能亢进、甲状腺功能低下、肿瘤、自身免疫性疾病、结缔组织病、近 2 个月行大手术或发生外伤及烧伤; ⑤既往调脂药物应用史。

1.2 资料搜集

登记所有符合条件患者及健康体检者的性别、年龄、吸烟史及高血压、糖尿病等合并疾病; 测量身高、体质量, 计算体质量指数 (body mass index, BMI); 次日清晨空腹抽取肘静脉血, 肝素抗凝。血浆总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 的测定采用酶比色法, HDL-C、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL-C) 的测定采用直接清除法, 空腹血糖采用己糖激酶终点法。肌酐和尿酸采用氧化酶法测定。血清 HDL₂、HDL₃ 的检测用聚乙二醇 20000 沉淀法, MCP-1 用酶联免疫吸附 (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay, ELISA) 检测, 使用由联科生物公司提供的 Human-MCP-1 Multisciences 试剂盒。本研究经中山大学孙逸仙纪念医院伦理委员会批准, 所有患者及健康体检者血样的搜集均征得患者的同意。

1.3 统计学分析

统计学方法应用 SPSS 17.0 统计分析数据。统计描述时分类变量以例数(百分比)表示。组间比较用卡方检验。定量资料先进行正态性检验,连续型变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间定量资料用单因素方差分析。以 MCP-1 为因变量,以 HDL、HDL2、HDL3 为自变量进行多重线性回归分析。以早发冠心病为因变量,BMI、高血压史、糖尿病史、冠心病家族史、吸烟史、HDL、HDL2 为自变量,校正性别后进行非条件 Logistic 回归分析。所有统计检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组之间临床资料比较

三组患者的性别、年龄、BMI、吸烟史、冠心病家族史、高血压病史、糖尿病病史、肌酐(Creatinine, CREA)、空腹血糖水平比较,差异均具

有统计学意义(P 均 < 0.05),而饮酒史、尿酸水平差异无统计学意义。进一步两两比较发现,早发冠心病组 CREA、冠心病家族史高于晚发冠心病组及年轻冠脉正常组(P 均 < 0.05),而早发冠心病组 BMI、吸烟史、冠心病家族史、高血压病史、糖尿病病史、CREA、空腹血糖水平均高于年轻冠脉正常组(P 均 < 0.05 ,表 1)。

2.2 三组之间 MCP-1 与 HDL₂、HDL₃ 及血脂水平分析

三组人群血脂及 MCP-1 水平比较发现, MCP-1、HDL2、HDL-C、CHOL、TG、水平比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),而三组人群 HDL3 水平差异无统计学意义。进一步两两比较发现,早发冠心病组 MCP-1 水平高于年轻冠脉正常组($P < 0.05$),早发冠心病组 HDL2、HDL-C、CHOL、TG 水平均高于晚发冠心病组及年轻冠脉正常组($P < 0.05$,表 2)。

表 1 三组临床资料分析

Table 1 Clinical data of three groups

$n(\%)$ or $(\bar{x} \pm s)$

	PCAD group($n = 108$)	LCAD group ($n = 128$)	Young healthy group($n = 96$)	χ^2/F	P
Male	60(32.8) ²⁾	90(49.2)	33(18)	28.652	< 0.001
Age/years	51.2 \pm 8.1 ²⁾	68.7 \pm 7.0	52.5 \pm 7.3	201.109	< 0.001
BMI/(kg/m ²)	24.9 \pm 3.1 ¹⁾	24.0 \pm 2.7	23.2 \pm 2.8	7.175	0.001
Smoking	30(38) ¹⁾	37(46.8)	12(15.2)	9.543	0.009
CHD family history	21(56.8) ¹⁾²⁾	12(32.4)	4/96(10.8)	12.638	0.003
Hypertension	50(33.1) ¹⁾	69(45.7)	32(21.2)	9.406	0.008
Diabetes	28(41.2) ¹⁾	29(42.6)	11(16.2)	6.944	0.027
Drinking	4(30.8)	5(38.5)	4(30.8)	0.029	1
CREA/(μ mol/L)	101 \pm 471 ²⁾	115 \pm 52	93 \pm 29	51.46	< 0.001
UA/(μ mol/L)	383 \pm 99	395 \pm 91	375 \pm 98	0.902	0.407
Glucose/(mmol/L)	5.7 \pm 1.7 ¹⁾	5.7 \pm 2.1	5.1 \pm 1.2	9.351	0.009

compared to young healthy group, 1) $P < 0.05$, compare to LCAD group, 2) $P < 0.05$

表 2 三组血脂、HDL2、HDL3 及 MCP-1 水平分析

Table 2 Blood lipid, HDL2, HDL3 and MCP-1 levels of three group

$(\bar{x} \pm s)$

	PCAD group($n = 108$)	LCAD group($n = 128$)	Young healthy group ($n = 96$)	F	P
MCP-1/(pg/ml)	71 \pm 35 ^a	70 \pm 29	36 \pm 18	3.374	0.035
HDL2/(mmol/L)	0.79 \pm 0.22 ¹⁾²⁾	0.89 \pm 0.26	0.96 \pm 0.26	8.367	< 0.001
HDL3/(mmol/L)	0.38 \pm 0.08	0.39 \pm 0.07	0.40 \pm 0.11	0.455	0.635
CHOL/(mmol/L)	5.42 \pm 0.97 ¹⁾²⁾	5.00 \pm 1.1	4.66 \pm 0.80	31.138	< 0.001
TG/(mmol/L)	1.99 \pm 0.83 ¹⁾²⁾	1.77 \pm 0.99	1.44 \pm 0.52	11.284	< 0.001
HDL-C/(mmol/L)	1.12 \pm 0.34 ¹⁾²⁾	1.20 \pm 0.27	1.36 \pm 0.41	13.311	< 0.001
LDL-C/(mmol/L)	3.08 \pm 0.98	3.07 \pm 1.00	2.90 \pm 0.80	1.016	0.363

compared to young healthy group, 1) $P < 0.05$, compare to LCAD group, 2) $P < 0.05$

2.3 早发冠心病组 MCP-1 与 HDL、HDL2、HDL3 的相关性分析

早发冠心病组患者的 MCP-1 与 HDL2 水平均呈负相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 早发冠心病组 MCP-1 与 HDL、HDL2、HDL3 的相关性多重线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis between MCP-1 and HDL, HDL₂, HDL₃ in PCAD group

MCP-1	Unstandardized Coefficient		Beta	t	P
	B	SE			
HDL	-20.3	41.9	-0.046	-0.485	0.628
HDL2	-150.9	65.8	-0.217	-2.293	0.024
HDL3	-174.4	172.8	-0.096	-1.010	0.315

2.4 早发冠心病危险因素分析

以早发冠心病为因变量, 以 BMI、高血压史、糖尿病史、冠心病家族史、吸烟史、HDL、HDL2 为自变量, 考虑性别可能为混杂因素, 校正性别后进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示 BMI、糖尿病史、冠心病家族史与早发冠心病呈正相关, HDL、HDL₂ 与早发冠心病呈负相关 ($P < 0.05$, 表 4)。

表 4 早发冠心病危险因素非条件 logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression of the risk factors in PCAD

	B	SE	OR	OR 95% CI		P
				Lower	Upper	
BMI	0.164	0.053	0.849	0.766	0.942	0.002
Hypertension	0.523	0.309	0.593	0.323	1.087	0.091
Diabetes	0.689	0.350	0.502	0.253	0.997	0.049
CHD family history	1.368	0.425	0.255	0.111	0.585	0.001
Smoking	0.222	0.401	0.801	0.365	1.757	0.579
HDL	-0.556	0.210	1.744	1.156	2.631	0.008
HDL2	-2.130	0.562	8.414	2.799	25.293	<0.001

3 讨论

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 等心血管疾病是严重危害人类生命与健康的最常见的疾病。典型的早发冠心病患者多为超重、重度吸烟、血压升高并且一级亲属多有冠心病病史的患者。血清肌酐水平是临床上评价肾功能的一个常用指

标, 在高血压合并肾功能损害的患者心血管疾病的发病危险会增加, 血清肌酐可作为心血管事件的一个标志^[8]。本研究中, 早发冠心病组中 BMI、吸烟史、冠心病家族史、高血压病史、糖尿病病史、血糖、肌酐均比年轻冠脉正常组显著升高。早发冠心病 logistic 回归分析中发现, BMI、糖尿病史、冠心病家族史和 HDL 是早发冠心病的独立危险因素。

流行病学研究证实 HDL-C 每降低 1 mg/dL, 心血管疾病风险就会增加 2% ~ 3%。但是, 血浆 HDL-C 的测定是一种比较笼统的评价 HDL 心血管保护作用的指标, 因为 HDL 颗粒中蛋白质的种类和含量有很大的差异, 导致 HDL 的作用如胆固醇逆转运、抗氧化、抗炎作用均有较大差异。近年来, 大量研究证实 HDL 功能较 HDL 水平更能预测动脉粥样硬化及冠心病发生风险, 其中 HDL 介导的逆胆固醇转运功能尤为重要。因此确定 HDL 中蛋白质种类和含量对准确评价 HDL 的心血管保护作用具有很重要的作用。HDL 颗粒按其密度大小分为 HDL1、HDL2 和 HDL3 三种亚类, 血浆中以 HDL2 和 HDL3 为主 (各占 1/3 和 2/3)。HDL2 为大的、密度较小、成熟的颗粒, HDL3 为小的、密度较大、未成熟的颗粒。有研究采用多变量分析比较各亚组分的影响力, 发现与 HDL3-C 相比, HDL2-C 是一个更敏感的冠心病预测因子^[9]。HDL 抗 AS 的机制之一是由于其具有抗体内 LDL 被氧化的作用, 而 HDL2 带有可以破坏或防止氧化 LDL 中具有生物活性的脂质形成酶^[10]。本研究显示, 早发冠心病组 HDL2-C 水平低于晚发冠心病组及年轻冠脉正常组 ($P < 0.01$), HDL2-C 水平的下降使促胆固醇逆转运及抗氧化功能下降, 导致 AS 的发生。本研究提示在早发冠心病患者中, HDL2 较 HDL₃ 具有更好的心血管保护作用。Ross 等^[11]1999 年系统地综述了相关文献, 得出“动脉粥样硬化是一种炎症性疾病”概念, 单核/巨噬细胞浸润是 AS 过程中重要的特性之一。血液中的单核/巨噬细胞在特异性趋化因子作用下, 发生迁移并聚集在血管内膜下发挥重要的生物学效应, 如吞噬脂质, 形成泡沫细胞。MCP-1 是被确认的具有趋化及活化单核/巨噬细胞的重要趋化细胞因子之一^[12-14]。因此深入研究 MCP-1 的作用及其机制, 减少其生成, 将有助于更深入地了解 AS 的形成机制。本研究早发冠心病组 MCP-1 水平均高

于年轻冠脉正常组 ($P < 0.05$), 提示血清 MCP-1 水平升高可引起冠状动脉粥样硬化的形成, 增加冠心病的发病风险。

HDL-C 的确是有效的心血管保护因素, 但传统的学说关于单纯提高 HDL 水平能预防冠心病的发生已经受到质疑, 取而代之更多的新进展研究关注的是如何提高 HDL 的功能或组分来发挥其抗 AS 的作用。有报道证实 HDL 可通过促进胆固醇转出抑制细胞炎症反应信号, 抑制 MCP-1 的表达和单核细胞的迁移^[15]。本研究可见虽然早发冠心病组的血清 MCP-1 均与本组的 HDL 水平无相关, 但却与本组的 HDL₂ 水平呈负相关 ($P < 0.05$), 提示了当 HDL₂ 水平下降, HDL 抑制炎症反应的功能随之下降, 可促进 MCP-1 和黏附分子表达, 从而加重 AS 的进展。因此, 我们应该更多地了解 HDL 功能是如何与 HDL 亚类分布和心血管风险相联系的, 为未来冠心病的治疗提供新的作用靶点。

参考文献

- [1] Labarbera M, Milechman G, Dulbecco F. Premature coronary artery disease in a patient with glycogen storage disease III[J]. J Invasive Cardiol, 2010, 22(8): 156-158.
- [2] 李庆祥, 张莹. 早发冠心病患者合并非乙醇性脂肪性肝病的发生率及危险因素 [J]. 心肺血管杂志, 2013, 2(16): 1007-5062.
Li QX, Zhang Y. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in premature coronary heart disease and risk factor[J]. J Cardiovasc Pulmon Dis, 2013, 2(16): 1007-5062.
- [3] Zhang G, Feng S. Study on the coronary features and risk factors of male patients with premature coronary heart disease [J]. Chin J Misdiagn, 2011, 7(11): 2481-2482.
- [4] Schaefer EJ, Anthonot P, Asztalos BF. High-density lipoprotein metabolism, composition, function, and deficiency[J]. Curr Opin Lipidol, 2014, 25(3): 194-199.
- [5] Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis [J]. Circulation, 2013, 128(14): 1504-1512.
- [6] Curran CS, Bertics PJ. Latoferrin regulates an axis involving CD11b and CD49d integrins and the chemokines MIP-1 and MCP-1 in GM-CSF-treated human primary eosinophils [J]. J Interferon Cytokine Res, 2012, 32(10): 450-461.
- [7] Deo R, Khera A, McGuire DK, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(9): 1812-1818.
- [8] Oda E, Kawai R. A possible cross-sectional association of serum total bilirubin with coronary heart disease and stroke in a Japanese health screening population [J]. Heart Vessels, 2012, 27(1): 29-36.
- [9] Asztalos BF, Tani M, Schaefer EJ. Metabolic and functional relevance of HDL subspecies [J]. Curr Opin Lipidol, 2011, 22(3): 176-185.
- [10] 赵水平, 王钟林, 陆宗良, 等. 临床血脂学 [M]. 长沙: 湖南科技出版社, 1997: 390-391.
Zhao SP, Wang ZL, Lu ZL, et al. Clinical lipidology [M]. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 1997: 390-391.
- [11] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.
- [12] Lai C, Ji Y, Liu X, et al. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6 [J]. Chin Med J, 2011, 124(16): 2452-2456.
- [13] Saez CG, Olivares P, Pallavicini J, et al. Increased number of circulating endothelial cells and plasma markers of endothelial damage in chronic cocaine users [J]. Thromb Res, 2011, 128(4): 18-23.
- [14] Hofbaue LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption [J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(1): 2-12.
- [15] Sun HG, Liu TR, Luo TT, et al. Progress of cardioprotective effects of high density lipoprotein: function and mechanism [J]. Med J Chin PLA, 2014, 39(11): 0577-7402.

(编辑 刘清海)