

• 论著-临床研究 •
冠心病膜突蛋白抗体及其相关炎性因子与
急性冠状动脉综合征*杜峰^{1,2} 张伟¹ 毛华² 郭艳丽²

【摘要】 目的:探讨膜突蛋白抗体与炎性因子的相关性及其在急性冠状动脉综合征(ACS)中的作用。方法:入选经选择性冠状动脉造影(CAG)确诊为 ACS 患者 150 例,动脉粥样硬化症(AS)患者 40 例,对照组为同期健康体检者 120 例。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测入选者血清中膜突蛋白抗体及相关炎性因子的阳性表达水平。结果:①膜突蛋白抗体阳性检出率 ACS 组为 36%,AS 组为 25%,均高于对照组 5%($P<0.01$)。炎性因子阳性表达水平 ACS 组和 AS 组均较对照组显著增高,差异有统计学意义($P<0.01$);ACS 组炎性因子阳性表达水平高于 AS 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。②膜突蛋白抗体与相关炎性因子无相关性($P>0.05$);③ACS 未服用药物(调脂、抗血小板治疗)组膜突蛋白抗体阳性检出率较服药组高,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:①膜突蛋白抗体在 ACS 与 AS 中表达较高;②膜突蛋白抗体与炎性因子表达无相关性;③膜突蛋白抗体在药物干预下可下降。

【关键词】 急性冠状动脉综合征;膜突蛋白抗体;高敏 C 反应蛋白;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-6;白细胞介素-8

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.004

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

Moesin antibody and inflammatory factors and acute coronary syndrome

DU Feng^{1,2} ZHANG Wei¹ MAO Hua² GUO Yanli²

(¹The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405, China;²The First People's Hospital in Guiyang)

Corresponding author: ZHANG Wei, E-mail: 13610208691@163.com

Abstract Objective: To detect moesin antibody and inflammatory factors in serum of patients with acute coronary syndrome(ACS). **Methods:** There were 150 ACS cases in ACS group, 40 atherosclerosis(AS) cases in AS group, and 120 cases of healthy persons as control. We detected serum positive level of moesin antibody and inflammatory factors using the enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** ① moesin antibody-positive expression in ACS group was 34%, was 10% in AS group, and was 5% in control group($P<0.01$). Inflammatory factors expression in ACS group or AS group were increased than control group($P<0.01$). Inflammatory factors expression in ACS group exceeded AS group($P<0.05$); ② There was no relationship between moesin antibody and inflammatory factors in ACS group($P>0.01$); ③ Moesin antibody expression increased significantly in ACS group without drugs(antithrombotic, anti-platelet therapy) than the medication group($P<0.01$). **Conclusion:** ① Moesin antibody expression is relatively high in ACS group or AS group; ② Moesin antibody has no connection with inflammatory factor expression; ③ Drug intervention can reduce the Moesin antibody expression.

Key words acute coronary syndrome; moesin antibody; hs-CRP; TNF- α ; IL-6; IL-8

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发病机制极其复杂,血管内皮细胞的炎性损伤和功能障碍是动脉粥样硬化(AS)的早期特征之一,炎症反应不仅能促使 AS 的发生,还使不稳定斑块易破裂导致 ACS 形成^[1]。内皮细胞

是覆盖于血管表面的一层半透明屏障,其正常功能的维持有赖于细胞间连接的黏附力和细胞骨架的结构^[2]。膜突蛋白(moesin)是连接细胞膜和细胞骨架之间的蛋白,主要表达于内皮细胞的细胞膜及细胞质中,在细胞的生长、运动、黏附及结构形态等调控中发挥重要作用,在 120 例血管内皮损伤相关性疾病患者中发现,膜突蛋白抗体在 ACS 组的阳性表达率高达 70%^[3]。故推测在 ACS 的发生、发展过程中膜突蛋白抗体可能是一种与炎性因子相同的急性损伤标志物,或 AS 病程中的一种慢性持续损伤标志物,其途径机制如何未见报道。因此,

*基金项目:贵州省科技厅科学技术基金项目(No:黔科合 J 字[2013]2015 号);贵阳市科技局科技计划项目(No:筑科合[2018]1-26 号);贵阳市高层次创新型青年卫生人才项目(No:【2017】筑卫科技合同字第 008 号);贵阳市人才创新创业资助项目(No:筑人才办合同字【2014】第 12 号)

¹广州中医药大学第一附属医院(广州,510405)

²贵阳市第一人民医院

通信作者:张伟, E-mail: 13610208691@163.com

本文试图探讨膜突蛋白抗体在 ACS 发生、发展中的作用,对如何进一步预测、评估及治疗 ACS 及 AS 有着重要意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选择贵阳市第一人民医院 2018 年 5 月—2020 年 3 月收治的行冠状动脉造影和颈动脉超声检查的患者 190 例,其中 ACS 组 150 例,AS 组 40 例。选择同期本院健康体检者 120 例作为对照组。

纳入标准:ACS 诊断采用《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》和《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南》制定的标准。AS 组经冠状动脉造影检查显示冠状动脉狭窄程度 < 50%,或经颈动脉超声检查明确有动脉硬化症。

1.2 标本收集

ACS 患者在入院时即刻采集静脉血至 -70℃ 低温冰箱内保存,AS 组于入院第 2 日清晨空腹采集静脉血,待标本收集齐后统一测试。按照试验最优条件进行膜突蛋白抗体的间接酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA) 检测。以重组膜突蛋白作为抗原检测 ACS 患者、AS 患者及对照者外周血中的膜突蛋白抗体。测定光吸收值 (OD):主波长为 450 nm,参考波长为 620 nm~650 nm,优选 630 nm。测定各孔 OD 值。结果判定以阳性判断值 $OD \geq 0.25$ 为阳性。使用 ELISA 测定高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-6、IL-8 水平。

1.3 冠状动脉狭窄的影像学分析

常规行冠状动脉造影检查,冠状动脉狭窄按两个以上相互垂直的投照体位进行分析^[4]。左前降支、回旋支或右冠状动脉:1 支狭窄者归为单支病变;2 支有病变者归为双支病变;3 支均有病变者归为 3 支病变;对于左主干病变者,无论左前降支或回旋支有无病变,均归为双支病变,若同时伴有右冠状动脉病变则归为 3 支病变。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 16.0 软件包进行数据处理。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多因素之间的相关性采用多元线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

各组在性别、年龄、肝功能、肾功能上无明显差异 ($P > 0.05$)。ACS 组的总胆固醇 (TC)、收缩压、舒张压和空腹血糖 (FBG) 均高于对照组 ($P < 0.05$)。ACS 组的 TC、舒张压和 FBG 均高于 AS 组 ($P < 0.05$)。ACS 组服药率为 29.6%,高于 AS 组的 13%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组间基本资料的比较

项目	ACS 组 (150 例)	AS 组 (40 例)	对照组 (120 例)
男/女/例	79/71	22/18	68/52
年龄/岁	67.70±9.73	62±11	58±11
ALT/(U·mL ⁻¹)	31.7±11.8	34.2±10.7	29.8±11.6
Cr/(μ mol·L ⁻¹)	72.7±11.1	76.8±12.1	75.6±12.4
TC/(mmol·L ⁻¹)	6.78±0.16 ¹⁾²⁾	4.14±0.09 ¹⁾	3.87±0.11
收缩压/mmHg Δ	147±11 ¹⁾	138±10 ¹⁾	130±8
舒张压/mmHg	98±7 ¹⁾²⁾	85±7 ¹⁾	80±5
FPG/(mmol·L ⁻¹)	7.38±0.26 ¹⁾²⁾	4.76±0.23	4.38±0.20

Δ 1 mmHg=0.133 kPa。与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 AS 组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 各组膜突蛋白抗体阳性检出率比较

膜突蛋白抗体阳性检出率 ACS 组为 36%,AS 组为 25%,均显著高于对照组的 5% ($P < 0.01$)。

炎症因子阳性表达水平 ACS 组和 AS 组均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);ACS 组炎症因子阳性表达水平高于 AS 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 多元线性回归分析

对 ACS 中各病变组膜突蛋白抗体及 hs-CRP、CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 阳性表达行多元线性回归分析,见表 3。ACS 各病变组中,膜突蛋白抗体与炎症因子阳性表达无相关性 ($P > 0.05$)。

2.4 ACS 组中服用药物及未服用药物患者膜突蛋白抗体阳性检出率比较

服用药物指患者服用包括调血脂药 (如他汀类) 和抗血小板聚集药物 (如阿司匹林和氯吡格雷) 两种药物中的至少 1 种。未服用药物组 106 例,膜突蛋白抗体阳性检出 52 例;服用药物组 44 例,膜突蛋白抗体阳性检出 13 例。

表 2 各组间 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 的结果比较

项目	ACS 组 (150 例)	AS 组 (40 例)	对照组 (120 例)	F 值	P 值
TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	73.35±48.50 ¹⁾²⁾	72.96±54.77 ¹⁾	43.18±17.08	4.13	<0.01
hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	4.06±2.23 ¹⁾²⁾	2.91±0.76 ¹⁾	1.68±0.07	15.30	<0.01
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	1.04±0.84 ¹⁾²⁾	0.84±0.57 ¹⁾	0.54±0.14	11.98	<0.01

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$;与 AS 组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表3 ACS各病变组膜突蛋白抗体及hs-CRP、CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8相关分析

Table 3 Relationship between moesin and inflammatory factors

项目	B	t	P	95%置信区间	
				上限	下限
单支病变组(53例)					
hs-CRP	0.003	0.142	0.888	-0.045	0.052
CRP	-0.190	-1.843	0.074	-0.401	0.20
TNF- α	0.000	0.230	0.820	-0.001	0.001
IL-6	0.298	1.527	0.136	-0.099	0.696
IL-8	0.001	1.793	0.082	0.000	0.001
双支病变组(47例)					
hs-CRP	-0.0063	-0.311	0.757	-0.047	0.035
CRP	0.012	1.451	0.156	-0.005	0.028
TNF- α	-4.12E-05	-0.148	0.883	-0.001	-0.001
IL-6	-0.016	-0.984	0.332	-0.048	0.017
IL-8	7.562E-05	0.715	0.480	0.000	0.000
3支病变组(50例)					
hs-CRP	0.003	0.779	0.443	-0.005	0.011
CRP	0.021	1.763	0.089	-0.004	0.046
TNF- α	0.000	0.113	0.911	-0.002	0.002
IL-6	0.054	1.056	0.300	-0.051	0.160
IL-8	0.000	-1.464	0.155	0.000	0.000

未服用药物组膜突蛋白抗体阳性检出率49.06%,高于服用药物组的29.55%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

膜突蛋白在血管内皮细胞的表达中具有特异性。有研究表明,将TNF- α 与膜突蛋白单抗共同作用于HPMEC内皮细胞,随着时间的延长,内皮细胞结构和功能发生改变,包括细胞骨架结构紊乱、细胞间隙增宽甚至凋亡^[5],提示抗膜突蛋白抗体对血管内皮的损伤可能是一种慢性持续反应。本研究结果显示,膜突蛋白抗体在ACS组表达最高,其次为AS组,均高于对照组($P < 0.01$)。已知从AS的发生发展到引发ACS是一个慢性过程,推测膜突蛋白抗体是一种自身免疫抗体的慢性持续反应。

近年研究表明,血管内皮细胞在TNF- α 、LPS、VEGF等炎症因子刺激下,通过激活Rho、PI3-激酶/Akt的信号传导通路使得膜突蛋白磷酸化而被激活,激活的膜突蛋白则能通过调节细胞间的黏附、诱导细胞骨架改变及通透性增加等方面参与血管内皮细胞损伤^[5-6]。提示炎症递质可能通过上调膜突蛋白表达及其磷酸化水平而促进ACS的发生发展。另有研究表明,炎症递质在冠状动脉单支病变、双支病变、3支病变者中逐渐增高,并与病变范围及严重程度有关^[7]。我们前期研究也证实,膜突蛋白抗体随冠状动脉病变程度加重而逐渐升高,随着GRACE危险评分的增加,膜突蛋白抗体OD值

及肌钙蛋白有增高的趋势^[8]。本实验研究结果显示,ACS组和AS组炎症因子阳性表达水平均较正常对照组显著增高,差异有统计学意义($P < 0.01$);ACS组炎症因子阳性表达水平高于AS组,差异有统计学意义($P < 0.05$);ACS组中膜突蛋白抗体与炎症因子无相关性($P > 0.05$)。推测可能因为,其一,膜突蛋白抗体是一种慢性的持续存在的自身抗体,从AS至ACS的发生发展是一个血管内皮细胞慢性持续损伤过程,说明膜突蛋白抗体是一种慢性持续损伤的产物。其二,炎症因子的表达与膜突蛋白抗体无相关性,考虑因炎症因子是一种急性损伤标志,其反应是即时的状态,其升高说明机体的炎症反应处于活跃状态;再者炎症因子的出现是一过性反应,不是长期持续累积的过程,对于这类患者,需综合考虑其他合并导致内皮损伤的因素,如高血压、糖尿病、血脂异常等,在这些危险因素协同作用下引起的ACS患者中膜突蛋白抗体阳性检出率较高^[3]。

血小板聚集在动脉血栓形成尤其是ACS中起着重要作用。阿司匹林可通过多种机制发挥抗血小板聚集作用。氯吡格雷是噻吩吡啶的衍生物作用于血小板膜ADP受体,生成有活性的代谢产物而发挥抗血小板作用。他汀类药物使血小板因子4和 β 血栓球蛋白表达下调,从而抑制血小板的激活和释放^[9-10]。因此,临床上应用抗血小板类药物及他汀类药物来减少血栓、稳定斑块和改善血管内皮细胞功能。血小板唯一表达的ERN蛋白即膜突蛋白,在静止状态时,膜突蛋白集中于血小板的周边,当血小板处于激活状态时,膜突蛋白分布到丝状足等突出部位,诱导血管内皮细胞骨架改变及通透性增加^[11]。本研究结果显示,ACS组中未服药物组膜突蛋白抗体表达较服用药物组明显增高($P < 0.01$)。提示他汀类调脂药物及抗血小板药物对膜突蛋白表达的影响是通过上述机制而体现的。

综上,本研究结果提示膜突蛋白抗体可能作为一种自身抗体,在AS及冠心病的发生发展过程中,直接参与血管内皮的损伤促使动脉粥样斑块的形成,最终导致ACS的发生。定期监测膜突蛋白抗体并早期给予药物干预,可降低AS及冠心病的发生发展,并可减少ACS的发生率。

参考文献

- [1] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22):2097-2107.
- [2] Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, Marzouk-Rivas R, et al. Clinical evaluation of rosuvastatin in heart transplant patients with hypercholesterolemia and therapeutic failure of other statin regimens: short-term and long-term efficacy and safety results[J]. Transpl Int, 2015, 28(9):1034-1041.

TyG 指数及 TyG 指数联合 Grace 评分对急性心肌梗死患者预后的预测价值

张梦玮¹ 王宇¹ 段洋¹ 陆远¹ 李承宗¹ 徐晤¹ 王志荣¹

[摘要] 目的:探讨甘油三酯-葡萄糖指数(TyG 指数)与 Grace 评分单独及联合预测急性心肌梗死(AMI)患者预后的价值。方法:回顾性分析 2018 年 8 月—2019 年 1 月于我院确诊的 AMI 患者临床资料,计算入院 TyG 指数、Grace 评分。临床终点为主要不良心血管事件(MACE)。对比 MACE 组和非 MACE 组基线资料。根据 TyG 指数分组,比较 MACE 发生率。采用 Cox 生存分析进行单因素和多因素分析,Spearman 相关分析评估 TyG 指数和 Grace 风险评分的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析各单因素指标及联合多因素指标预测 MACE 的效能。结果:TyG 指数、Grace 评分在 MACE 组和非 MACE 组差别有统计学意义($P < 0.001$)。高 TyG 指数组 MACE 发生率更高。将 $P < 0.01$ 的指标进行 Cox 生存分析,结果显示调整混杂因素后 TyG 指数及 Grace 评分仍是预测 MACE 的独立因子($HR 1.038, P < 0.001, 95\% CI 1.028 \sim 1.048; HR 2.467, P < 0.001, 95\% CI 1.556 \sim 3.911$)。相关性分析显示 TyG 指数与 Grace 评分呈正相关($R = 0.286, P < 0.001$)。ROC 曲线结果显示 TyG 指数、Grace 评分预测 MACE 的曲线下面积(AUC)分别为 0.742、0.829,敏感性分别为 86.8%、73.6%,特异性分别是 51.9%、78.9%,阈值分别为 8.806、167.5。二者联合的预测效能、敏感性和特异性均高于单独预测 MACE。DeLong 检验发现二者联合后均比单独预测 MACE 更有效($Z = 4.437, P < 0.001; Z = 2.378, P = 0.017$)。结论:TyG 指数和 Grace 评分是 AMI 患者临床预后的独立预测因子,二者呈正相关。TyG 联合 Grace 评分可以提高对 AMI 预后的预测价值。

[关键词] 急性心肌梗死;风险评估;Grace 评分;甘油三酯-葡萄糖指数

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.005

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

TyG index and Grace score of prognostic value in patients with acute myocardial infarction

ZHANG Mengwei WANG Yu DUAN Yang LU Yuan
LI Chengzong XU Wu WANG Zhirong

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

Corresponding author: WANG Zhirong, E-mail: xzzrw@163.com

Abstract Objective: To investigate the value of triglycerides-glucose index(TyG index) and GRACE score in singly or in combination to predict the prognosis of patients with acute myocardial infarction(AMI). **Methods:** Clinical and laboratory data of AMI patients confirmed in our hospital from August 2018 to January 2019 were ret-

¹徐州医科大学附属医院心内科(江苏徐州,221000)
通信作者:王志荣,E-mail:xzzrw@163.com

- [3] 毛华,杜峰,胥勇,等. Moesin 抗体与动脉粥样硬化相关疾病的关系. [J] 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(6): 549-553.
- [4] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(4): 253-262.
- [5] 李梦涛,尹雷,王迁,等. 膜突蛋白及其抗体对人肺微血管内皮细胞损伤机制的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 232-235.
- [6] 王亚利,唐礼江,王欢,等. 有氧运动对介入术后急性冠脉综合征患者血清高敏 C 反应蛋白及白介素-6 含量的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(4): 301-303.
- [7] Frangogiannis NG. Chemokines in ischemia and reperfusion[J]. Thromb Haemost, 2007, 97(5): 738-747.
- [8] 杜峰,毛华,寿志南,等. 膜突蛋白抗体和 GRACE 评分与急性冠状动脉综合征的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(7): 586-589.
- [9] 艾文婷,傅莹莹,李瑞,等. 急性冠状动脉综合征患者血清 I CTP、III CTP 水平与 TIMI 危险评分的相关性分析[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(6): 433-436, 440.
- [10] Zhou Q. Statin and cardiovascular diseases[J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(5): 467-478.
- [11] 王勇,赖红梅,戴晓燕. 急性冠状动脉综合征患者介入术前后外周血炎症因子水平的变化及其与预后的相关性[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(1): 14-17.

(收稿日期:2020-08-01)