

急性冠状动脉综合征患者血清可溶性 E-选择素和白介素-10 水平的变化及其与冠状动脉病变程度的相关性

汤凤英^{1,2}, 马礼坤¹, 石增刚², 桑更生²

[摘要] **目的:**探讨急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 血清可溶性 E-选择素 (soluble E-selectin, SES)、白介素-10 (interleukin-10, IL-10) 水平变化及其与冠状动脉病变程度的相关关系。 **方法:**选择冠状动脉造影患者 94 例, 分为 ACS 组 39 例, 稳定型心绞痛组 (SAP) 组 23 例, 正常对照组 32 例, 应用 ELISA 法测定患者血清 SES、IL-10 水平; 免疫比浊法检测血清超敏 C 反应蛋白 (high-sensitive creactive protein, hs-CRP)。 **结果:**ACS 组血清 SES、IL-10 和 hs-CRP 水平均明显高于 SAP 组和对照组 ($P < 0.01$)。SAP 组 SES 和 hs-CRP 水平与对照组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。SES、IL-10 与冠状动脉病变数量及冠状动脉病变程度均无明显的相关关系 ($P > 0.05$)。 **结论:**ACS 患者血清 SES 和 IL-10 水平明显增高, 提示其与斑块的不稳定性有关, 而与冠状动脉病变程度无关。

[关键词] 心肌缺血; 急性冠状动脉综合征; 心绞痛; E-选择素; 白介素-10

[中国图书资料分类法分类号] R 541 **[文献标识码]** A

Correlation between serum soluble E-selectin, interleukin-10 and the degree of coronary artery lesions in acute coronary syndrome

TANG Feng-ying^{1,2}, MA Li-kun¹, SHI Zeng-gang², SANG Geng-sheng²

(1. Department of Cardiology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui 230001;

2. Department of Cardiology, Bengbu Third People's Hospital, Bengbu Anhui 233000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the correlation between the levels of soluble E-selectin (SES), interleukin-10 (IL-10) and the degree of coronary artery stenosis in acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** Ninety-four patients receiving coronary artery angiography were divided into ACS group (39 cases), stable angina pectoris (SAP) group (23 cases) and control group (32 cases). The serum levels of SES and IL-10 were measured by ELISA, and the high-sensitive creactive protein (hs-CRP) was determined by immunoturbidimetry. **Results:** The serum levels of SES and hs-CRP in ACS group were significantly higher than those in SAP group and control group ($P < 0.01$); the serum levels of SES and hs-CRP in SAP group had no significant difference compared with those of the control ($P < 0.05$). SES and IL-10 had no obvious correlation with the count of coronary artery stenosis or the degree of coronary artery stenosis ($P > 0.05$). **Conclusions:** Increased serum levels of SES and IL-10 may reflect the instability of atherosclerotic plaques but not the degree of coronary artery stenosis in acute coronary syndrome.

[Key words] myocardial ischemia; acute coronary syndrome; soluble E-selectin; interleukin-10

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是由冠状动脉内不稳定粥样硬化斑块破裂致冠状动脉严重狭窄或闭塞所产生的一组临床综合征^[1]。目前已知, 炎症因子与抗炎因子失衡可能是导致 ACS 的重要机制。有报道可溶性 E-选择素 (soluble E-selectin, SES)、白介素-10 (interleukin-10, IL-10) 血清水平可预测斑块的不稳定^[2-3]。为进一步探讨 SES、IL-10 在 ACS 过程中的作用, 本研究通过测定 ACS 患者血清 SES、IL-10、超敏 C 反应

蛋白 (high-sensitive creactive protein, hs-CRP) 水平并结合冠状动脉造影结果, 探讨 ACS 患者血清 SES、IL-10 水平的变化及其与冠状动脉病变严重程度的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2007 年 9 月至 2008 年 9 月在安徽省蚌埠市第三人民医院行冠状动脉造影的患者 94 例, 排除合并感染、肿瘤、全身免疫性疾病及外周血管疾病、肝肾功能不全、严重高血压而血压未控制正常者、糖尿病而血糖长期未控制在理想范围者。结合临床病史, 并参考 WHO 诊断标准, 分为 ACS 组 39 例; 稳定型心绞痛 (SAP) 组 23 例; 对照组 32 例为临床怀疑冠心病心绞痛住院, 但冠状动脉造影阴性及其他检查排除冠心病者。三组患者的性别、年龄及高血压、糖尿病、高血脂等方面差异均无统计学

[收稿日期] 2009-10-29

[作者单位] 1. 安徽医科大学附属省立医院 心血管内科, 安徽 合肥 230001; 2. 安徽省蚌埠市第三人民医院 心血管内科, 安徽 蚌埠 233000

[作者简介] 汤凤英 (1973 -), 女, 硕士, 主治医师。

[通讯作者] 马礼坤, 研究生导师, 主任医师, 教授, Email: L.Kma08@yahoo. cn

意义($P > 0.05$)(见表 1)。

表 1 三组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	性别(男)	年龄(岁)	高血压	糖尿病	高血脂	甘油三酯(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	吸烟
ACS 组	39	30	66.8 ± 9.0	14	7	14	2.02 ± 1.54	4.38 ± 0.94	16
SAP 组	23	16	64.4 ± 7.8	9	5	10	1.82 ± 1.21	1.74 ± 2.01	10
对照组	32	21	63.1 ± 7.2	12	6	11	1.74 ± 2.01	3.98 ± 0.72	10
F	—	1.14 ^Δ	1.89	0.07 ^Δ	0.14 ^Δ	0.53 ^Δ	0.27	2.39	1.06 ^Δ
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
MS _{组内}	—	—	66.193	—	—	—	2.721	0.682	—

Δ 示 χ^2 值

1.2 标本采集及测定 ACS 患者在应用肝素和低分子量肝素及静脉溶栓药之前采静脉血, SAP 组及对照组于入院第 2 日清晨空腹采静脉血, 留取外周静脉血 5 ml 放置在 ENTA-2Na 抗凝管内, 经高速离心后留取上层血浆并冻存于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱备用。测定时, 室温解冻, SES、IL-10 血清水平测定采用 ELISA 双抗体夹心法, 应用美国宝特酶标仪(ELX-800), 试剂盒由上海蓝基生物有限公司提供, 严格按照要求操作。hs-CRP 采用免疫透射比浊法, 日本株式会社第一化学提供的试剂盒, 应用全自动日立生化仪 H7600 测得, hs-CRP 健康人水平 $< 400\text{ mg/L}$ 。

1.3 冠状动脉病变评定 应用 Judkins 法行冠状动脉造影, 采用日本岛津心血管照影机进行选择左右冠状动脉造影, 以国际通用的直径法评估造影结果。冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 作为有意义的病变, 根据左前降支及其分支、左回旋支及其分支、右冠状动脉及其分支受累数量分为单支血管病变、双支病变及三支病变, 左主干病变按左前降支和左回旋支同时受累。应用改良的 Gensini^[4] 冠状动脉病变积分方法, 评价病变严重程度。对冠状动脉左主干、左前降支、左回旋支及右冠状动脉按其内径狭窄程度, 每支每处均计分, 若 1 支血管多处狭窄, 即以该段血管最狭窄处计分, 然后计算出各冠状动脉狭窄各计分之总和, 即为冠状动脉病变积分。积分越高冠状动脉病变越严重。0 分: 无狭窄; 1 分: 狭窄 $< 25\%$; 2 分: 狭窄 $25\% \sim 50\%$; 3 分: 狭窄 $> 50\% \sim 75\%$; 4 分: 狭窄 $> 75\% \sim < 100\%$; 5 分: 狭窄 100% (完全闭塞)。

1.4 统计学方法 采用方差分析和 q 检验、 t 检验、 χ^2 检验及直线相关和等级相关性分析。

2 结果

2.1 三组血清 SES、IL-10 及 hs-CRP 水平比较

ACS 患者血清 SES、IL-10 和 hs-CRP 水平均显著高于 SAP 组及对照组 ($P < 0.01$); SAP 组患者 IL-10、SES 和 hs-CRP 水平与对照组比较差异均无统计学

意义 ($P > 0.05$)。SES 水平与 hs-CRP 有相关关系 ($r = 0.260, P < 0.05$), IL-10 与 hs-CRP 无相关关系 ($r = 0.098, P > 0.05$) (见表 2)。

表 2 三组患者 SES、IL-10 和 hs-CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	SES(ng/ml)	IL-10(pg/ml)	hs-CRP(mg/L)
ACS 组	39	2.11 ± 0.13 ^{Δ*}	402.87 ± 19.21 ^{Δ*}	773.33 ± 50.49 ^{Δ*}
SAP 组	23	1.37 ± 0.16	303.52 ± 25.01 ^{**}	399.96 ± 65.75
对照组	32	1.42 ± 0.14	300.47 ± 21.20	231.75 ± 55.74
F	—	290.27	214.03	859.51
P	—	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	0.020	458.424	3 168.065

q 检验: 与对照组比较 $**P < 0.01$; 与 SAP 比较 $\Delta P < 0.01$

2.2 SAP、ACS 组冠状动脉病变程度比较 SAP 组与 ACS 组单支、双支和三支病变差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组 Gensini 积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 3)。

表 3 ACS 组与 SAP 组患者冠状动脉病变程度比较

分组	n	Gensini 评分	冠状动脉病变		
			单支	双支	三支
ACS 组	39	7.28 ± 3.40	8	9	22
SAP 组	23	6.96 ± 4.30	7	4	12
t	—	0.32		0.86 ^Δ	
P	—	>0.05		>0.05	

Δ 示 χ^2 值

2.3 SES、IL-10、hs-CRP 与 CAG 相关分析 SES、IL-10、hs-CRP 水平与病变支数均无相关关系 (r 依次为 0.093、 -0.026 和 0.043, $P > 0.05$); 与 Gensini 积分也均无相关关系 (r 依次为 0.043、 -0.077 和 0.051, $P > 0.05$)。

3 讨论

冠状动脉粥样硬化基础上不稳定斑块的破裂以及血栓形成是 ACS 的主要发病机制。炎症不仅在动脉粥样硬化斑块的发生、发展中起着重要作用, 且

参与了斑块的不稳定性。各种炎性因子激活在其局部的炎症反应中发挥重要作用。SES 是一种促炎因子,仅表达于活化的内皮细胞。动脉粥样硬化形成的最初步骤涉及到白细胞向血管内皮细胞的滚动和聚集,SES 在其中起着重要作用。研究^[3,5-6]表明,冠心病患者血清 SES 水平升高,且 SES 可以作为冠心病病情严重程度的评价指标。血清 SES 水平的增高表明,在 ACS 急性期所介导的白细胞与血管内皮细胞黏附作用的增强,可反映 ACS 患者内皮损伤严重程度,SES 升高导致大量白细胞黏附血管内皮,进一步损伤血管内皮,促进冠状动脉斑块破裂、血栓形成及冠状动脉痉挛,导致 ACS 发生。本研究中,ACS 组患者血清 SES 水平明显高于 SAP 组患者及对照组,提示 SES 参与了斑块的不稳定性发生。但同时亦发现,SES 与冠状动脉病变数量及冠状动脉病变评分均无明显相关性,说明 SES 不能反映冠状动脉的病变程度。hs-CRP 是一种强致炎因子,也是目前公认的炎症标志物。本研究结果发现,SES 和 hs-CRP 在 ACS 患者均明显增高,两者具有相关性。

IL-10 又称细胞因子合成抑制因子,是由 B 细胞刺激激活的一种内源性抗炎因子,与人类粥样硬化斑块的形成过程有关,IL-10 作为免疫和炎症抑制因子,能拮抗肿瘤坏死因子、IFN- γ 、IL-8 等炎症因子的生物学效应,可对抗某些促丝裂物质的生物学效应,从而抑制血管平滑肌细胞的增殖及胶原的合成与分泌,有利于维持斑块的稳定。它可抑制多种炎症因子的作用,在 ACS 发生、发展的多个病理阶段发挥重要的保护作用。实验研究^[7]表明,IL-10 有强大的抗粥样硬化斑块形成的作用。研究^[8-9]还发现,ACS 患者的 IL-10 的血清浓度较 SAP 患者明显增高,故认为入院时高水平 IL-10 的 ACS 患者预后良好^[10]。这可能与不稳定斑块破裂,发生炎症时,IL-10 分泌增加增强了对炎症因子的抑制作用,发挥了保护机制有关。本研究结果显示,ACS 患者血清中 IL-10 浓度水平显著高于 SAP 组和对照组,提示 ACS 时存在抗炎因子 IL-10 代偿性激活,是机体对炎症反应防御的结果。此外炎症因子 SES 及 hs-CRP 显著增加,存在炎症与抗炎因子失衡。本研究同样发现 IL-10 与冠状动脉病变数量及病变程度之间无明显相关关系,不能反映冠状动脉的病变程度。

综上所述,ACS 患者血清 SES、IL-10 水平明显升高,提示两者可能参与 ACS 炎症反应和斑块的不稳定发生,对 SES、IL-10 进行定量、定性检测可以作为疾病的早期诊断和鉴别诊断的辅助指标,并对判断疾病的预后具有重要的参考价。但两者与冠状动脉病变数量及病变程度无明显相关关系,同时均不能作为反应冠状动脉病变程度的指标。由于本研究样本量较小,对此还需进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Monroe VS, Kerensky RA, Rivera E, *et al.* Pharmacologic plaque passivation for the reduction of recurrent cardiac events in acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41 (4 Suppl S): S23 - S30.
- [2] 王丽岳, 曾秋棠, 董晓雁. 急性冠脉综合征患者白介素-10 及白介素-6 表达 [J]. *临床心血管病杂志*, 2008, 24 (5): 363 - 365.
- [3] Lin GQ, Jiang HH, Li YQ. Changes of plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels in patients with coronary artery disease [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2005, 30 (4): 399 - 402.
- [4] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1994, 47 (1): 37 - 43.
- [5] Temaglia AN, Buda AJ, Wilkins RG, *et al.* Levels of expression of P-selectin, E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 in coronary atherectomy, specimens from patients with stable and unstable angina pectoris [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 79 (6): 742 - 747.
- [6] 张娜娜, 杨志明, 梁斌, 等. 急性冠脉综合征患者血清可溶性 E-选择素和单核细胞趋化因子-1 水平变化 [J]. *山西医科大学学报*, 2008, 39 (6): 556 - 558.
- [7] von Der Thusen JH, Kuiper J, Fekkes ML, *et al.* Attenuation of atherogenesis by systemic and local adenovirus-mediated gene transfer of interleukin-10 in LDLr^{-/-} mice [J]. *FASEB J*, 2001, 15 (14): 2730 - 2732.
- [8] 林祖近, 潘宏伟. IL-10 和 TNF- α 在急性冠脉综合征患者的意义 [J]. *心脑血管病防治*, 2006, 6 (5): 297 - 299.
- [9] Mizia-Stec K, Gasior Z, Zahorska-Markiewicz B, *et al.* Serum tumour necrosis factor-alpha, interleukin-2 and interleukin-10 activation in stable angina and acute coronary syndromes [J]. *Coron Artery Dis*, 2003, 14 (6): 431 - 438.
- [10] Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, *et al.* Serum level of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2003, 107 (16): 2109 - 2114.