

# 急性冠状动脉综合征患者冠状动脉循环粘附分子的变化

方臻飞, 周胜华, 胡信群, 沈向前, 祁述善

(中南大学湘雅二医院, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 急性冠状动脉综合征与粘附分子的关系; 酶联免疫吸附法; 急性冠状动脉综合征; 细胞间粘附分子 1; 血管细胞粘附分子 1

[摘要] 目的 探讨急性冠状动脉综合征患者冠状动脉循环血浆细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 水平变化的临床意义。方法 应用酶联免疫吸附法检测 65 例冠心病患者(30 例急性冠状动脉综合征, 35 例稳定型心绞痛)及 27 例对照者冠状动脉循环(冠状静脉窦—主动脉根部)血浆细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 水平, 比较其水平变化与不同冠心病类型之间的关系。结果 急性冠状动脉综合征组冠状静脉窦和主动脉根部血浆细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 水平明显高于稳定型心绞痛组和对照组( $P < 0.05$ );急性冠状动脉综合征组冠状动脉循环(冠状静脉窦与主动脉根部的差值)血浆细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 水平明显高于稳定型心绞痛组和对照组( $P < 0.01$ )。稳定型心绞痛组和对照组冠状静脉窦、主动脉根部和冠状动脉循环血浆细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 水平无明显差别( $P > 0.05$ )。血浆细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 水平与冠状动脉病变受累支数无关。结论 急性冠状动脉综合征时血浆细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 浓度显著升高, 冠状动脉循环血浆细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 变化反映冠状动脉炎症活动程度, 细胞粘附分子参与斑块的不稳定。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Changes of Plasma Adhesion Molecule Levels of Coronary Circulation in Patient with Acute Coronary Syndrome

FANG Zhen-Fei, ZHOU Sheng-Hua, HU Xin-Qun, SHEN Xiang-Qian, and QI Shu-Shan

(Department of Cardiology, the Xiangya Second Hospital of Central-South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Intercellular Adhesion Molecule-1; Vascular Cell Adhesion Molecule-1; Coronary Artery Disease; Coronary Circulation; Inflammation

[ABSTRACT] **Aim** To study clinical relationship of plasma adhesion molecule levels of coronary circulation in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** The plasma intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) levels in the coronary sinus and aortic root were simultaneously examined in 30 patients with ACS, 35 patients with stable angina pectoris (SA) and 27 patients with control subjects. The plasma levels of ICAM-1 and VCAM-1 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** Both in the aortic root and the coronary sinus, the plasma ICAM-1 and VCAM-1 levels were significantly higher ( $P < 0.05$ ) in patients with ACS than in those with SA and in control subjects. The different plasma levels of adhesion molecules between coronary sinus and aortic root were significantly higher ( $P < 0.001$ ) in patients with ACS than in those with SA and in control subjects. There were no significant differences in the values between in the coronary sinus and aortic root in patients with SA and control subjects. There were no significant relationship between plasma ICAM-1 and VCAM-1 levels and coronary lesion degree. **Conclusions** The plasma ICAM-1 and VCAM-1 levels were significantly higher in ACS. The changes of plasma ICAM-1 and VCAM-1 levels in coronary circulation reflect the severity of inflammation of coronary artery and may be related to plaque instability.

炎症反应的激活可能是导致动脉粥样硬化斑块不稳定的主要因素。细胞粘附分子通过介导白细胞与血管内皮的粘附, 参与动脉粥样硬化斑块炎症的发生<sup>[1,2]</sup>, 促进冠状动脉粥样硬化斑块局部的炎症反

应, 增加斑块易损性, 从而导致急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的发生。冠状动脉循环(冠状静脉窦—主动脉根部)细胞粘附分子的变化可能更加直接反映冠状动脉粥样硬化斑块局部炎症程度。本研究探讨冠状动脉循环可溶性细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 水平与不同类型冠心病斑块稳定性以及冠状动脉病变之间的关系。

[收稿日期] 2004-10-29

[修回日期] 2005-03-18

[作者简介] 方臻飞, 博士, 主治医师, 主要从事介入心脏病学工作。  
周胜华, 教授, 博士研究生导师。胡信群, 博士, 主治医师。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

所有病例均符合 WHO 冠心病诊断标准。冠状动脉病变程度按照血管受累支数分为 1 支组、2 支组和  $\geq 3$  支组(狭窄程度  $> 50\%$  视为有意义病变)。收集符合条件的病例及对照者共 92 例,其中男性 63 例,女性 29 例,年龄  $58.9 \pm 12.8$  岁。ACS 组 30 例,包括急性心肌梗死患者 11 例,典型不稳定型心绞痛患者 27 例;稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SA)组 35 例;对照组 27 例为症状不典型,运动试验和冠状动脉造影均正常的患者。排除标准:心力衰竭,合并周围血管疾病或周围血管栓塞性疾病,脑卒中,严重的肝、肾功能不全,糖尿病,既往有冠状动脉血运重建手术史,合并感染性疾病,以及应用炎症抑制药物等。

### 1.2 选择性冠状动脉造影

所有冠状动脉造影均采用 Judkins 方法,经股动脉途径。术后应用计算机辅助 CRSPC 系统(美国通用公司)进行定量冠状动脉造影影像分析(quantitative coronary angiographic, QCA)判断冠状动脉病变狭窄程度。

### 1.3 标本采集

冠状动脉造影前分别于冠状静脉窦、主动脉根部抽血,头 2 mL 弃去,再抽血 5~6 mL,注入 10 mL 肝素抗凝离心管,摇匀,3 500 r/min 离心 3 min,取上清血浆-70℃冷冻待测可溶性 ICAM-1(sICAM-1)和可溶性 VCAM-1(sVCAM-1)。同时测定外周血血清总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A<sub>iv</sub>、载脂蛋白 B 及血红蛋白、白细胞、血小板计数、肝肾功能等生物化学指标。

### 1.4 血浆细胞粘附分子的检测

冠状动脉循环 sICAM-1 和 sVCAM-1 值为冠状静脉窦与主动脉根部的差值。采用夹心酶联免疫吸附法测定,试剂盒为法国 DIACLONE 公司提供。sICAM-1 和 sVCAM-1 的浓度单位为  $\mu\text{g/L}$ ,灵敏度分

别为 0.1 g/L 和 0.6  $\mu\text{g/L}$ ,批内误差和批间误差分别为 1.03%~2.82%、3.92%~8.15% (sICAM-1) 和 0.45%~2.27%、0.144%~5.94% (sVCAM-1)。

### 1.5 统计学分析

统计指标均进行正态性检验,正态分布的各统计指标以  $\bar{x} \pm s$  表示。三组间均数比较采用 Oneway ANOVA 检验,用 Bonferroni 方法进行两两比较。双侧  $P < 0.05$  为有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

各组一般资料基本相似,冠心病的各项危险因素如年龄、性别、体质指数、吸烟、血糖、血脂水平等均无统计学差异( $P > 0.05$ ),见表 1(Table 1)。

### 2.2 冠状动脉循环血浆粘附分子水平的变化

在冠状静脉窦及主动脉根部,ACS 组 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平显著高于对照组和 SA 组( $P < 0.05$ ),而对照组和 SA 组之间无明显差别。冠状动脉循环 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平在 ACS 组显著高于 SA 组和对照组( $P < 0.001$ ),而 SA 组和对照组之间无明显差别(表 2, Table 2)。

表 1. 三组一般资料比较

Table 1. Comparison of characteristics in the three groups

指标	对照组 (n=27)	SA 组 (n=35)	ACS 组 (n=30)
年龄(岁)	52.5±14.3	59.1±10.7	62.4±11.2
男/女(例)	19/8	24/11	20/10
吸烟者(例)	10	13	14
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.2±2.1	23.2±2.1	23.1±2.2
白细胞( $\times 10^9/\text{L}$ )	6.41±2.39	6.78±2.18	6.96±1.79
FBS (mmol/L)	4.11±2.31	5.12±1.21	4.91±0.92
TC (mmol/L)	4.28±0.89	4.76±0.81	4.54±0.92
TG (mmol/L)	1.21±0.36	1.74±1.09	1.63±0.82
HDLC (mmol/L)	1.28±0.36	1.16±0.24	1.18±0.21
LDLC (mmol/L)	2.53±0.87	2.81±0.69	2.66±0.78
载脂蛋白 A <sub>iv</sub> (g/L)	1.31±0.45	1.31±0.20	1.14±0.25
载脂蛋白 B (g/L)	1.03±0.45	1.14±0.43	1.41±0.27

表 2. 冠状动脉循环血浆可溶性细胞间粘附分子 1 和可溶性血管细胞粘附分子 1 水平比较

Table 2. Comparison of sICAM-1 and sVCAM-1 levels of coronary circulation

分 组	n	主动脉根部		冠状静脉窦		冠状动脉窦—主动脉根部差值	
		sICAM-1	sVCAM-1	sICAM-1	sVCAM-1	sICAM-1	sVCAM-1
对照组	27	132.15±41.23	736.29±167.19	136.18±39.64	734.69±143.72	3.96±4.18	2.73±6.17
SA	35	148.19±41.09	848.13±187.26	156.63±41.06	853.12±136.19	6.34±4.17	5.14±3.19
ACS	30	221.36±28.96 <sup>a</sup>	1360.11±296.17 <sup>a</sup>	249.27±31.96 <sup>a</sup>	1436.12±218.79 <sup>a</sup>	20.30±18.75 <sup>b</sup>	67.50±30.14 <sup>b</sup>

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.001$ , 与对照组和 SA 组比较。

### 2.3 冠状动脉循环血浆粘附分子与冠状动脉病变程度的关系

冠状动脉病变 1 支组、2 支组和  $\geq 3$  支组分别为 22 例、20 例和 23 例, 其中 ACS 组分别为 8 例、12 例和 10 例, 无明显差别。冠状动脉病变三组之间主动脉根部 and 冠状静脉窦 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平无明显差别 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

研究表明, 炎症细胞的浸润数量与斑块不稳定密切相关<sup>[3]</sup>。炎症细胞跨内皮迁移至血管壁间隙是组织损伤和炎症反应的必要步骤, 炎症细胞与内皮的粘附是此过程中最重要的一环, 粘附分子介导此全过程。ICAM-1 和 VCAM-1 属免疫球蛋白超家族。ICAM-1 主要在内皮细胞表达, 通过白细胞上的配体 CD11/CD18 复合物与任何白细胞相互作用, 是炎症反应的可信标志物<sup>[4,5]</sup>。VCAM-1 在内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞等处表达, 配体为 T 细胞和单核细胞上的  $\alpha 4 \beta 1$ 。ICAM-1 和 VCAM-1 主要介导白细胞向血管壁募集的第二阶段即细胞间特异性识别<sup>[4]</sup>。Ishibashi 等<sup>[6]</sup>研究发现, 在 ACS (包括 AMI 和 UAP) 患者的组织中, ICAM-1 mRNA 表达增强, 而在 SA 患者则下调。冠状动脉粥样硬化斑块局部 ICAM-1 和 VCAM-1 表达增加<sup>[7]</sup>。多项研究发现 AMI 和 UAP 患者 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平明显升高<sup>[8,9]</sup>。本研究发现 ACS 患者冠状静脉窦以及主动脉根部 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平均明显升高, 与上述结果相一致, 表明 sICAM-1 和 sVCAM-1 浓度升高可能反映动脉粥样硬化斑块的炎症程度和稳定性状况。本研究中 SA 组与对照组之间 sICAM-1 和 sVCAM-1 有升高趋势, 但无明显区别, 可能与样本量有关。

研究发现颈动脉和外周动脉粥样硬化时 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平也升高<sup>[10,11]</sup>, 因此外周血细胞粘附分子水平反应全身动脉粥样硬化情况。冠状动脉循环 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平变化可直接反映冠状动脉粥样硬化斑块局部炎症活动程度, 文献<sup>[12]</sup>报道 UAP 患者冠状动脉循环 sICAM-1 明显升高, 本研究发现 ACS 患者冠状动脉循环 sICAM-1 和 sVCAM-1 明显升高, 而 SA 组和对照组无明显变化, 提示 ACS 时冠状动脉细胞粘附分子水平上调, 炎症细胞及内皮细胞激活, 参与斑块不稳定及破裂的发生。本研究各组之间冠心病的主要危险因素无明显区别, 因

此, ACS 患者冠状动脉循环 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平增高与冠心病的危险因素无关, 其升高为本身病理生理改变所致。

既往认为冠状动脉造影是诊断冠心病的金标准, 可反映病情的严重程度。随着对 ACS 机制的认识的不断加深, 发现 ACS 的发生与冠状动脉狭窄程度无关, 而与斑块的不稳定有关。本研究发现 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平与受累支数无关, 提示 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平反映了冠状动脉病变炎症活动情况, 而与本身粥样硬化斑块负荷无关。这与其它作者的研究相一致<sup>[13]</sup>。

综上所述, ACS 患者 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平升高, 冠状动脉循环 sICAM-1 和 sVCAM-1 变化直接反应冠状动脉水平炎症程度, ACS 时细胞粘附分子水平上调, 激活炎症细胞, 参与促进斑块的不稳定及破裂, 对判断冠心病严重程度、斑块稳定性具有指导意义。但对于冠状动脉的狭窄程度和病变支数无判断价值。

### 参考文献

- [1] Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2003, **170** (2): 191-203
- [2] 朱彦琪, 孙宝贵. 可溶性细胞间粘附分子和可溶性血管细胞粘附分子与动脉粥样硬化. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (5): 618-620
- [3] Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation*, 1996, **94** (8): 2 013-020
- [4] Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules, I. *N Engl J Med*, 1996, **334** (23): 1 526-529
- [5] Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules, II: blood vessels and blood cells. *N Engl J Med*, 1996, **335** (1): 43-45
- [6] Ishibashi J, Kijima M, Yokoyama K, Shindo J, Nagata K, Hirotsuka A, et al. Expression of cytokines and adhesion molecule mRNA in atherectomy specimens from patients with coronary artery disease. *Jpn Circ J*, 1999, **63** (4): 249-254
- [7] 梁萍, 孙雷, 唐建武, 王羽中. 细胞间粘附分子、血管细胞粘附分子和肿瘤坏死因子  $\alpha$  在动脉粥样硬化病灶中的表达及意义. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (4): 427-429
- [8] Shyu KG, Chang H, Lin CC, Kuan P. Circulating intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute coronary syndrome. *Chest*, 1996, **109** (6): 1 627-630
- [9] Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart*, 2002, **87** (3): 201-204
- [10] Rohde LE, Lee RT, Rivero J, Jamacochian M, Arroyo LH, Briggs W, et al. Circulating cell adhesion molecules correlate with ultrasound based assessment of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (11): 1 765-770
- [11] Pradhan AD, Nader Rifai, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation*, 2002, **106** (7): 820-825
- [12] Ogawa H, Yasue H, Miyao Y, Sakamoto T, Soejima H, Nishiyama K, et al. Plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 level in coronary circulation in patients with unstable angina. *Am J Cardiol*, 1999, **83** (1): 38-42
- [13] Rifai N, Joubert R, Yu H, Asmi M, Jouma M. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem*, 1999, **45** (11): 1 967-973

(此文编辑 文玉珊)