

急性冠状动脉综合征患者妊娠相关血浆蛋白 A 浓度的变化

杨智勇, 李晓东, 毛颖, 刘红霞

(中国医科大学附属第二临床学院心内科, 辽宁省沈阳市 110004)

[关键词] 内科学; 急性冠状动脉综合征患者妊娠相关血浆蛋白 A 浓度的变化; 时间分辨光度法; 急性冠状动脉综合征; 妊娠相关血浆蛋白 A; C 反应蛋白; 白细胞介素 6

[摘要] 目的 在急性冠状动脉综合征拟探索一种早期灵敏和特异的斑块不稳定性的标志物—妊娠相关血浆蛋白 A。方法 在 20 例急性心肌梗死患者、25 例不稳定型心绞痛患者、21 例稳定型心绞痛患者及 15 例非冠心病人群中测定妊娠相关血浆蛋白 A、C 反应蛋白、白细胞介素 6、肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白 iv。结果 急性心肌梗死患者和不稳定型心绞痛患者妊娠相关血浆蛋白 A 的浓度显著高于稳定型心绞痛患者和对照者 ($P < 0.01$); 急性心肌梗死患者和不稳定型心绞痛患者妊娠相关血浆蛋白 A 与 C 反应蛋白、白细胞介素 6 呈正相关, 与肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白 iv 无相关性。结论 急性冠状动脉综合征患者妊娠相关血浆蛋白 A 的升高不代表心肌特异性坏死改变, 而可能提示冠状动脉粥样斑块的不稳定。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Changes and Significance of Pregnancy-Associated Plasma Protein A in Patients with Acute Coronary Syndrome

YANG Zhi-Yong, LI Xiao-Dong, MAO Ying, and LIU Hong-Xia

(Department of Cardiology, the Second Hospital affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndromes; Pregnancy-Associated Plasma Protein A; C-Reactive Protein; Interleukin 6; MB isoenzyme of creatine kinase; Cardiac Troponin iv

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as an early sensitive and specific marker indicating the instability of atherosclerotic plaques in patients with acute coronary syndromes (ACS). **Methods** In 20 patients with acute myocardial infarction (AMI), 25 with unstable angina pectoris (UAP), 21 with stable angina pectoris (SAP), and 15 controls without coronary heart disease, the levels of PAPP-A were measured. Meanwhile, C-reactive protein (CRP), Interleukin 6 (IL-6), the MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB) and cardiac troponin iv (cTn iv) were examined. **Results** The PAPP-A, CRP and IL-6 levels were significantly higher in patients with AMI and UAP than in patients with SAP and controls ($P < 0.01$). In patients with ACS (including AMI and UAP), PAPP-A correlated with levels of CRP and IL-6, but not with markers of myocardial injury CK-MB and cTn iv. **Conclusions** PAPP-A levels are elevated in ACS. These increased levels may reflect the instability of atherosclerotic plaques in coronary artery, not representing specific myocardial necrosis.

多数急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 系由于狭窄不十分严重的动脉粥样硬化斑块破裂、继发血栓形成所致, 通过冠状动脉血运重建可纠正严重狭窄, 但并不改变动脉粥样硬化的生物学过程, 斑块不稳定的问题仍然存在^[1]。斑块破裂及继发的血栓形成是 ACS 发生的主要原因, 那么不稳定性斑块的鉴别和破裂的预防将具有极重要的临床意义。常规急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 检测项目多为心肌坏死后产物, 往往出现较晚, 阳性时患者已失去第一救助时间。本研究

拟探索一种早期灵敏和特异的斑块不稳定的标志物—妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A), 希望为 ACS 的早期诊断提供临床检验指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象

AMI 患者 20 例, 不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 患者 25 例, 稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 患者 21 例及非冠心病人群 (对照) 15 例。AMI、UAP 及 SAP 符合 1979 年 WHO 冠心病标准, ACS 患者只包括 AMI 和 UAP 患者, 对照组为无冠心病病史, 心电图表现正常, 运动负荷心电图阴性的门诊体检者及住院患者。并排除有进行性肾功能不全, 肝功能不全, 明显的心功能不全 (㉣ ㉥)

[收稿日期] 2005-04-15 [修回日期] 2005-11-29

[作者简介] 杨智勇, 硕士, 讲师, 研究方向为冠心病及介入心脏病学, E-mail 为 Yangzhiyong200268@yahoo.com.cn。李晓东, 硕士, 副教授, 研究方向为冠心病及介入心脏病学。毛颖, 硕士, 研究方向为冠心病。

级),近3个月内有外科手术或创伤,炎症,有或疑有系统性血栓疾病,妊娠,糖尿病及肿瘤患者。

1.2 标本采集

各组均于清晨空腹状态下抽取静脉血 3 mL。AMI 组采血时间于发病后 24 h 内;UAP 组采血时间于最后一次胸痛发作后 24 h 内。所有标本 30 min 内 1 600 r/min 离心 5 min,分离血清,密封封管, - 30℃保存。

1.3 标本测定

用 Perkin Elmer 公司的 Victor2 1420 时间分辨光度仪测定 PAPP-A 浓度,所用试剂由 Perkin Elmer 公司提供;C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)浓度采用速率散射比浊法定量测定,试剂由 Beckman 公司提供;白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)浓度采用放射免疫法测定,试剂盒和分析仪为解放军总医院科技

开发中心放射免疫所提供,测定的步骤及判断标准皆严格按照规定程序进行;肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)浓度采用酶耦联速率法测定;肌钙蛋白 iv(cardiac troponin iv, cTn iv)浓度用免疫化学发光法测定。

1.4 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析和多元逐步回归法分析。 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 临床资料比较

各组年龄、性别、血压、血脂等临床资料比较无显著性差异(表 1)。

表 1. 各组临床资料比较

危险因素	AMI 组 (n = 20)	UAP 组 (n = 25)	SAP 组 (n = 21)	对照组 (n = 15)
年龄 (岁)	60.9 ± 12.9	63.8 ± 8.6	59.1 ± 10.7	59.5 ± 9.0
男性 (例)	11 (55%)	12 (48%)	11 (52.38%)	7 (46.67%)
高血压 (例)	8 (40%)	11 (44%)	9 (42.86%)	7 (46.67%)
收缩压 (mmHg)	150.2 ± 26.3	145.5 ± 20.3	142.1 ± 23.4	146.2 ± 24.3
舒张压 (mmHg)	92.5 ± 12.3	90.5 ± 13.6	92.6 ± 15.3	89.8 ± 16.2
吸烟 (例)	8 (40%)	9 (36%)	9 (42.86%)	6 (40%)
血脂异常 (例)	5 (25%)	7 (28%)	5 (23.81%)	4 (26.67%)
甘油三酯 (mmol/L)	5.70 ± 1.03	5.46 ± 0.93	5.65 ± 0.96	5.48 ± 1.23
总胆固醇 (mmol/L)	1.76 ± 0.22	1.68 ± 0.10	1.72 ± 0.16	1.65 ± 0.25
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.24 ± 0.28	1.22 ± 0.22	1.19 ± 0.21	1.25 ± 0.23
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.21 ± 1.05	3.05 ± 1.06	3.10 ± 1.09	3.19 ± 0.93

2.2 各观察指标的变化

AMI 组和 UAP 组的 PAPP-A、IL-6 和 CRP 浓度显著高于 SAP 组和对照组 ($P < 0.01$),而 AMI 组与 UAP 组间及对照组与 SAP 组间均无显著性差异。

AMI 组的 CK-MB 和 cTn iv 浓度显著高于 UAP 组、SAP 组和对照组 ($P < 0.01$),而 UAP 组、SAP 组和对照组之间均无显著性差异(表 2)。

表 2. 各组观察指标比较

指标	AMI 组 (n = 20)	UAP 组 (n = 25)	SAP 组 (n = 21)	对照组 (n = 15)
PAPP-A (mIU/L)	23.7 ± 9.9 ^{ab}	19.2 ± 12.2 ^{ab}	8.1 ± 3.9	8.0 ± 1.2
IL-6 (ng/L)	307.2 ± 153.0 ^{ab}	267.3 ± 172.2 ^{ab}	125.5 ± 71.9	117.5 ± 34.8
CRP (mg/L)	24.9 ± 17.2 ^{ab}	17.8 ± 15.6 ^{ab}	6.10 ± 6.3	5.1 ± 2.2
CK-MB (U/L)	93.9 ± 69.8 ^{abc}	13.8 ± 8.4	10.5 ± 6.2	10.8 ± 5.6
cTn iv (μg/L)	43.2 ± 43.6 ^{abc}	0.7 ± 1.2	0.6 ± 0.8	0.6 ± 0.7

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与 SAP 组比较; c 为 $P < 0.01$, 与 UAP 组比较。

2.3 急性冠状动脉综合征组各指标间的相关性

PAPP-A 与 CRP ($r = 0.883, P < 0.01$) 和 IL-6 ($r = 0.920, P < 0.01$) 呈正相关,IL-6 与 CRP 呈正相关

($r = 0.938, P < 0.01$)。见图 1。CK-MB 与 CRP ($r = 0.175, P = 0.249$)、IL-6 ($r = 0.074, P = 0.630$) 和 PAPP-A ($r = 0.073, P = 0.633$) 无相关性。cTn iv 与

CRP ($r = 0.234, P = 0.123$)、IL-6 ($r = 0.122, P = 0.423$) 和 PAPP-A ($r = 0.115, P = 0.453$) 也无相关性。

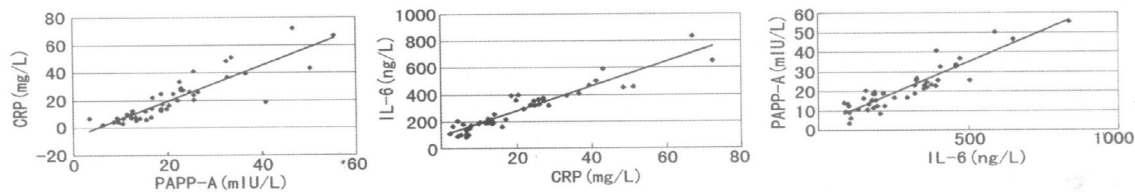


图 1. 相关性分析图谱

3 讨论

妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A) 是一种高分子量的含锌金属蛋白酶, 是一族水解内啡肽酶, 最初在妊娠妇女血清中发现, 主要应用于唐氏综合征 (Down's syndrome, DS) 的诊断, 组织中 PAPP-A (不是胎盘中的) 作用最近才被发现^[2]。Bayes-Genis 等^[3]通过对 8 例心源性猝死患者的 8 块不稳定性斑块和 4 块稳定性斑块的分析, 在组织学上证实了 PAPP-A 在不稳定性斑块中含量丰富, 而稳定性斑块中含量较少。并通过实验证实 ACS 患者血中 PAPP-A 浓度显著升高, 其水平不受性别、年龄、危险因素和用药的影响。近年有研究提示 PAPP-A 水平可作为临床评估冠心病患者病情稳定程度, 并进而成为评价冠状动脉斑块稳定性的指标之一^[4]。本研究结果发现 PAPP-A 浓度在 ACS 患者血中明显升高, 而 SAP 患者及对照组中无升高。PAPP-A 可能是由不稳定性斑块中被激活的巨噬泡沫细胞产生, 被释放到细胞外基质中并降解基质, 使纤维帽软化易于破裂^[5]。Galis 等^[6]利用酶标技术已证实在动脉粥样斑块“肩部”基质分解代谢活性与该部位基质金属蛋白酶存在密切相关。另外, 巨噬细胞是不稳定性斑块的主要构成细胞, 其在斑块的作用从冠状动脉粥样硬化组织中已得到病理证实: 不稳定型心绞痛与非 ST 段抬高性心肌梗死者冠状动脉粥样斑块中的巨噬细胞含量大于稳定型心绞痛者; 与稳定型心绞痛或无症状性动脉粥样硬化比较, ACS 者富含巨噬细胞区与整个斑块的比率较高。斑块中巨噬细胞的浸润程度对不稳定性斑块的损坏过程起重要的调控作用。因此 PAPP-A 可能是使细胞外基质降解的罪魁祸首。

本研究结果发现, PAPP-A 的升高与 CRP 和 IL-6 明显有关, ACS 患者 CRP 和 IL-6 浓度显著高于 SAP 组和对照组。与罗玉梅等^[7]研究结果相一致, 证明炎症参与了 ACS 的病理过程。IL-6 是重要炎性细胞

因子, 是一种非抗体蛋白, 细胞内介质, 是肝细胞合成 CRP 的最初驱动者。IL-6 可诱导 CRP 和纤维蛋白原的分泌, 而不稳定性斑块中巨噬细胞聚集刺激金属蛋白酶 (PAPP-A 等) 的产生, 也可能与 IL-6 和 CRP 水平升高有关。本研究结果还发现 ACS 患者血中 PAPP-A、IL-6、CRP 三者浓度有相关性, 但三者之间的具体相互作用机制, 还有待于进一步研究。综上所述, PAPP-A 水平升高可能预示有破裂倾向的不稳定性斑块存在。另外, PAPP-A、IL-6、CRP 三者浓度与 CK-MB、cTn iv 浓度均无相关性, 揭示 PAPP-A 并不是因心肌坏死刺激炎症细胞因子而产生的急性期反应物, 而是在心肌尚未坏死前已开始升高, 它们的升高不代表心肌有特异性坏死改变, 但可能提示冠状动脉病变的斑块不稳定。说明 PAPP-A 也可能是新的反映冠状动脉粥样硬化斑块不稳定性的标记物, 为 ACS 的早期诊断提供临床检验指标, 有利于及时采取有效的防治措施。

[参考文献]

- [1] Ifikher J, Kullo MD, William D, Edwards MD, Robert T, Schwartz MD. Vulnerable plaque: Pathobiology and clinical implications[J]. *Annals of Internal Medicine*, 1998, **129**: 1 050-060
- [2] Oxving C, Sand O, Kristensen T, Kristensen L, Sottrup-Jensen L. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein A and proform of eosinophil major basic protein[J]. *Biochem Biophys Acta*, 1994, **1201**: 415-423
- [3] Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2001, **345**: 1 022-029
- [4] 梅卫义, 杜志民, 胡承恒, 张辉, 李怡, 罗处凡. 不稳定型心绞痛患者妊娠相关性血浆蛋白 A 与高敏 C 反应蛋白的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (2): 207-209
- [5] Seppo T, Nikkari MD, Kevin D, O'brien MD, Marina Ferguson BS, Thmoas Hatsukami MD, et al. Interstitial collagenase (MMP-1) expression in human caotid atherosclerosis[J]. *Circulation*, 1995, **92**: 1 393-398
- [6] Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Peter Libby. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques[J]. *J Clin Invest*, 1994, **94**: 2 493-503
- [7] 罗玉梅, 姜德谦, 文丹, 杨俭新, 李莉英. 急性冠状动脉综合征患者血清白细胞介素 6 和高敏 C 反应蛋白浓度变化及辛伐他汀干预治疗[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (6): 553-556

(此文编辑 文玉珊)