

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2007)15-06-0448-03

冠心病患者血清 C 反应蛋白和可溶性细胞间粘附分子 1 与肺炎衣原体感染的相关性

成士清¹, 刘成玉², 徐守伟¹, 刘冰冰¹

(1. 山东省立医院检验科, 山东省济南市 250021; 2. 青岛大学医学院诊断学教研室, 山东省青岛市 266021)

[关键词] 临床诊断学; 冠心病; C 反应蛋白; 可溶性细胞间粘附分子 1; 肺炎衣原体

[摘要] 目的 探讨冠心病患者血清炎症标志物 C 反应蛋白和可溶性细胞间粘附分子 1 水平的变化及其与肺炎衣原体感染的关系。方法 采用酶联免疫吸附法检测 60 例急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、陈旧性心肌梗死、稳定型心绞痛及 40 例对照者血清 C 反应蛋白、可溶性细胞间粘附分子 1 及肺炎衣原体抗体 IgG、IgM。结果 冠心病组肺炎衣原体 IgG 阳性率和浓度均高于对照组 ($P < 0.01$), 冠心病各组之间肺炎衣原体 IgG 和 IgM 阳性率差异无显著性 ($P > 0.05$), 急性心肌梗死组肺炎衣原体 IgG 浓度高于陈旧性心肌梗死组、不稳定型心绞痛组和稳定型心绞痛组 ($P < 0.05$); 冠心病组 C 反应蛋白、可溶性细胞间粘附分子 1 水平高于对照组 ($P < 0.01$), 急性心肌梗死组 C 反应蛋白、可溶性细胞间粘附分子 1 水平高于不稳定型心绞痛组、陈旧性心肌梗死组和稳定型心绞痛组 ($P < 0.01$), 不稳定型心绞痛组 C 反应蛋白、可溶性细胞间粘附分子 1 水平高于稳定型心绞痛组 ($P < 0.05$); 肺炎衣原体 IgG 浓度、C 反应蛋白、可溶性细胞间粘附分子 1 之间有很好的相关性 ($P < 0.05$)。结论 炎症标志物水平变化在一定程度上反映了冠心病患者病情变化, 肺炎衣原体感染与冠心病有关, 炎症、感染可能共同参与了冠心病的发生发展。

[中图分类号] R44

[文献标识码] A

Study on the Relationship Between Serum Levels of C-Reactive Protein and Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 and the Infection of Chlamydia Pneumoniae in Patients with Coronary Heart Disease

CHENG ShiQing¹, LIU ChengYu², XU ShouWei¹, and LIU BingBing¹

(1. Department of Laboratory, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China; 2. Department of Diagnostic, Medical College of Qingdao University, Qingdao 266021, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; C-Reactive Protein; Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1; Chlamydia Pneumoniae

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relation between serum levels of C-reactive protein (CRP) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and Chlamydia pneumoniae (Cpn) infection and coronary heart disease (CHD). **Methods** Serum levels of CRP, sICAM-1 and IgG, IgM antibodies to Cpn were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 60 patients with CHD and 40 healthy subjects. These patients were divided into four groups: acute myocardial infarction (AMI), unstable angina pectoris (UAP), old myocardial infarction (OMI) and stable angina pectoris (SAP). **Results** Cpr IgG positive rates and levels in patients with CHD were significantly elevated compared with control group ($P < 0.01$); Cpr IgG positive rates between each group weren't different significantly ($P > 0.05$); Cpr IgG levels in AMI were higher than in OMI, UAP and SAP ($P < 0.05$); Cpr IgM positive rates in patients with CHD weren't different compared with control group ($P > 0.05$). The levels of CRP and sICAM-1 in patients with CHD were significantly elevated compared with control group ($P < 0.01$); the levels of CRP and sICAM-1 in AMI were significantly higher than in UAP, OMI and SAP ($P < 0.01$); The levels of CRP and sICAM-1 in UAP were higher than in SAP. There was correlation between the levels of CRP, sICAM-1 and Cpr IgG in patients with CHD ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of CRP and sICAM-1 may reflect the severity of CHD at some degree. There is correlation between Chlamydia pneumoniae infection and CHD. Both inflammation and infection are relevant to CHD.

炎症在冠心病发病机制中的作用日益受到重视, 然而引起炎症的刺激物至今仍不明确, 冠状动脉受微生物潜在感染后引起的反应可能为其原因之

一。近年来研究发现, 感染理论并不与传统危险因素相违背, 而可能是与其对冠心病起协同作用^[1]。本研究采用免疫学方法对肺炎衣原体 (Chlamydia pneumoniae, Cpn) 感染及炎症标志物 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、可溶性细胞间粘附分子 1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1) 与冠心病的关系进行了研究, 并给予报道。

[收稿日期] 2005-10-21

[修回日期] 2007-05-01

[作者简介] 成士清, 硕士, 技师, 研究方向为冠心病的实验室诊断, E-mail 为 csq200320441@163.com。通讯作者刘成玉, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为炎症、感染与冠心病。徐守伟, 主管技师, 研究方向为脂类代谢与冠心病。

1 对象与方法

1.1 对象

选择冠心病患者 60 例, 其中男性 35 例, 女性 25 例, 年龄 61.52 ± 8.02 岁, 分为急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 组、陈旧性心肌梗死 (old myocardial infarction, OMI) 组、不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 组和稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 组, 各 15 例, 均符合 WHO 诊断标准, 并排除心、脑、肺、肝、肾、血管系统等器质性疾病及合并感染性疾病。对照组选择健康体检者 40 例, 其中男性 24 例, 女性 16 例, 年龄 58.6 ± 5.4 岁, 经临床及实验室检查排除心、脑、肺、肝、肾、血管系统等器质性疾病及合并感染性疾病。

1.2 标本收集

入院第二天清晨空腹采集肘静脉血, 收集血清 - 20℃ 保存。

1.3 标本检测

Cpn 特异性 IgG 抗体采用德国欧蒙公司 ELISA 法定量试剂盒检测, IgM 抗体采用北京晶美生物技术有限公司 ELISA 法定性试剂盒检测; CRP 采用上海太阳生物技术公司 ELISA 定量试剂盒检测; sICAM-1 采用北京晶美生物技术有限公司 ELISA 定量试剂盒检测。

1.4 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS10.0 统计软件进行 t 检验、 χ^2 检验及 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病患者血清 C 反应蛋白和可溶性细胞间粘附分子 1 水平

冠心病组血清 CRP 和 sICAM-1 水平明显升高, 与对照组比较差异显著 ($P < 0.01$)。AMI 组血清 CRP 和 sICAM-1 水平高于 UAP 组、OMI 组和 SAP 组 ($P < 0.01$), UAP 组 CRP 和 sICAM-1 水平高于 SAP 组 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$; 表 1)。

2.2 冠心病患者肺炎衣原体抗体阳性率和浓度

冠心病组 Cpr-IgG 阳性率及浓度与对照组相比差异有显著性 ($P < 0.05$), 而 Cpr-IgM 阳性率在两组之间差异无统计学意义 (表 3)。冠心病各组 Cpr-IgG 浓度和阳性率高于对照组 ($P < 0.05$); AMI 组 Cpr-IgG 浓度高于 OMI 组、UAP 组和 SAP 组 ($P < 0.05$), Cpr-IgM 阳性率在冠心病各组之间差异无显著性 (表 3)。

表 1. 冠心病患者血清 C 反应蛋白和可溶性细胞间粘附分子 1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	CRP (mg/L)	sICAM-1 (μ g/L)
对照组	40	0.64 \pm 0.38	136.18 \pm 28.96
冠心病组	60	5.94 \pm 3.36 ^a	231.95 \pm 76.36 ^a
AMI 组	15	9.53 \pm 2.55 ^{ab}	303.49 \pm 83.17 ^{ab}
OMI 组	15	4.77 \pm 3.25 ^a	203.95 \pm 55.20 ^a
UAP 组	15	6.14 \pm 1.97 ^{ad}	230.62 \pm 39.66 ^{ac}
SAP 组	15	3.38 \pm 1.93 ^a	189.68 \pm 61.56 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与 OMI 组和 UAP 组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与 SAP 比较。

表 2. 冠心病组肺炎衣原体抗体阳性率及浓度比较

分 组	n	IgG 阳性率	IgG 浓度 (kIU/L)	IgM 阳性率
对照组	40	45%	37.06 \pm 15.45	15%
冠心病组	60	85% ^a	64.82 \pm 28.51 ^a	30%
AMI 组	15	93.33% ^a	88.18 \pm 35.64	40%
OMI 组	15	86.67% ^a	54.05 \pm 18.53 ^b	26.67%
UAP 组	15	80% ^a	64.01 \pm 22.64 ^b	33.3%
SAP 组	15	80% ^a	53.02 \pm 20.99 ^b	20%

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 AMI 比较。

2.3 相关性分析

冠心病患者血清 CRP 与 sICAM-1、CRP 与 Cpr-IgG、sICAM-1 与 Cpr-IgG 水平之间呈正相关关系 ($r = 0.488$, $P < 0.01$; $r = 0.544$, $P < 0.01$; $r = 0.323$, $P < 0.05$)。

3 讨论

Cpn 是呼吸道常见的病原体, 血清学证据表明约 50% ~ 80% 的成年人曾感染过, 机体感染 Cpn 后能产生特异性抗体, 多数情况下未能阻断感染而呈反复发作的状态^[2], 造成持续性、隐性和反复感染的病理过程, 这种状态是导致动脉粥样硬化和冠心病发病、迁延的病理基础。研究表明 Cpr-IgG 滴度增高是急性冠状动脉综合征及慢性冠心病的独立危险因素^[3]。然而, 也存在着相反的研究结果, 某些血清学研究结果不支持 Cpn 与冠状动脉粥样硬化的相关性^[4], 病理学也未在粥样斑块处发现 Cpn 病原体^[5]。

本研究发现, 冠心病组 Cpr-IgM 抗体阳性率与对照组比较差异无统计学意义, 而表示病毒慢性感染的 Cpr-IgG 阳性率和浓度在冠心病明显高于对照组, 这说明冠心病患者体内存在长期、慢性、反复的 Cpn 感染, 提示长期、慢性、反复的 Cpn 感染可能促

进了动脉粥样硬化的发展,但急性、近期 Cpn 感染并不能明显、迅速地启动或促进冠心病的发生与发展。

C 反应蛋白(CRP)是主要的急性期蛋白,可作为炎性标志物,反映炎症的程度。当个体具有高浓度 CRP 的同时,再合并其他因素如慢性感染的刺激,则再发心血管事件的危险性是增高的。本研究结果发现,冠心病患者 CRP 水平显著高于对照组,其中以 AMI 患者升高最显著,AMI 组与 OMI 组、UAP 组和 SAP 组比较 CRP 水平也明显升高。而 UAP 组和 SAP 组也显著高于对照组。UAP 组则高于 SAP 组。说明血清 CRP 水平是冠心病的敏感指标,而且冠状动脉病变程度越重,血清 CRP 水平越高,与文献[6]报道的结果一致。

可溶性细胞间粘附分子 1(sICAM-1)是细胞表面的 ICAM-1 经蛋白裂解后脱落下的可溶性细胞外成分,内皮细胞上的 ICAM-1 可能是循环中 sICAM-1 的主要来源。在内皮损伤,炎症刺激物作用下,内皮细胞表达的 ICAM-1 增加,从而增强白细胞与血管内皮细胞间的粘附作用,促进炎症的发生与发展。Ikata 等^[7]研究发现,外周血 sICAM-1 水平越高,单核细胞数量越多的患者其冠脉病变程度越严重,提示 ICAM-1 介导的炎症反应与动脉粥样硬化密切相关。本研究结果发现,各组冠心病患者 sICAM-1 均升高,说明冠心病存在着炎症反应,血管内皮细胞膜上 ICAM-1 的表达增高,其中 AMI 患者高于其他各组患者,UAP 患者高于 SAP 患者,推测其原因可能有:UAP 和 AMI 患者粥样硬化斑块内含有较多的单核细胞和淋巴细胞,这些炎症细胞表达丰富的 ICAM-1^[8],释放入血引起循环中 sICAM-1 升高;④循环中单核细胞的活化也可能是 UAP 和 AMI 患者 sICAM-1 水平高于其他两型患者的原因之一^[9];⑤心肌缺血再灌注期,冠状动脉微循环内皮细胞和心肌细胞表

达 ICAM-1,这可能是 AMI 患者 sICAM-1 水平明显高于其他各型患者的又一原因^[10]。综合本文实验结果,提示 sICAM-1 水平可反映冠心病患者的病情严重程度,ELISA 法检测外周血 sICAM-1 水平有望成为冠心病患者病情随访监测的指标。

本研究还发现血清 Cpn-IgG 抗体、CRP 和 sICAM-1 水平之间存在正相关关系,以上结果显示了 Cpn 慢性感染与冠心病的发生有关,其可能具有长期的致动脉硬化作用;另一方面,不同程度的冠心病伴不同程度的炎症激活,且 Cpn 感染程度与炎症因子水平升高相关。炎症、感染与冠心病之间的因果关系,目前尚无定论,本研究仅反映二者相关。

[参考文献]

- [1] DeBoer OJ, vander Wal AC, Becker AE. Atherosclerosis, inflammation and infection [J]. *J Pathol*, 2000, **190** (3): 237-243.
- [2] Wang SP. The microimmunofluorescence test for Chlamydia pneumoniae infection: technique [J]. *J Infect Dis*, 2000, **181** (Suppl3): S421-425.
- [3] Song H, Tasaki H, Yashiro A, Taniguchi H, Nakashima Y. Acute phase proteins and chlamydia pneumoniae infection: which one is more important in acute coronary syndrome [J]. *Jpn Circ J*, 2001, **65** (10): 853-857.
- [4] 张大庆,赵水平. 肺炎衣原体与冠心病的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (3): 274-276.
- [5] Cellesi C, Sansoni A, Casini S, Migliorini L, Zacchini F, Gasparini R. Chlamydia pneumoniae antibodies and angiographically demonstrated coronary artery disease in a sample population from Italy [J]. *Atherosclerosis*, 1999, **145** (1): 81-85.
- [6] 陈学军,李建军. C 反应蛋白与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (4): 355-357.
- [7] Ikata J, Wakatsuki T, Oishi Y, Oki T, Ito S. Leukocyte counts and concentration of soluble adhesion molecules as predictors of coronary atherosclerosis [J]. *Coron Artery Dis*, 2001, **11** (6): 445-449.
- [8] Gao G, Garcia CK, Wyne KL, Schultz KL, Hobbs HH. Structure and localization of the human gene encoding SR-BI/CLA-1, evidence for transcriptional control by steroidogenic factor 1 [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272** (52): 33 068-076.
- [9] Hsu HY, Nicholson AC, Haijjar DP. Inhibition of macrophage scavenger receptor activity by tumor necrosis factor- α is transcriptionally and post-transcriptionally regulated [J]. *J Biol Chem*, 1996, **271** (13): 7 767-773.
- [10] Fang LG. Modulation of macrophage scavenger receptor transport by protein phosphorylation [J]. *J Lipid Res*, 1996, **37** (11): 574-579.

(此文编辑 文玉珊)