

急性冠状动脉综合征患者 CD137 水平的变化

张录平¹, 严金川², 王中群², 袁伟², 毛郁²

(1. 句容市人民医院心内科, 江苏省句容市 212400; 2. 江苏大学附属医院心内科, 江苏省镇江市 212001)

[关键词] CD137; 急性冠状动脉综合征; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者 CD137 水平的变化。**方法** 分别应用流式细胞术和 ELISA 对急性冠状动脉综合征($n=80$)、稳定型心绞痛($n=40$)和正常对照者($n=40$)血单核细胞表达 CD137 及血清 CD137 水平进行检测。**结果** ACS 患者血单核细胞表达 CD137(70.3 ± 11.3 MFI)及血清 CD137 水平(30.2 ± 8.1 ng/L)明显高于稳定型心绞痛患者(20.1 ± 5.1 MFI 和 13.1 ± 4.3 ng/L)和正常对照者(20.9 ± 7.2 MFI 和 12.6 ± 5.9 ng/L)。ACS 患者治疗后血清 CD137 水平显著降低。而稳定型心绞痛患者 PTCA 后血清 CD137 水平明显高于 PTCA 前,但单核细胞 CD137 表达无显著差异。**结论** CD137 水平升高可作为冠心病病情演变的一个警示指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Changes of CD137 Level in Patients with Acute Coronary Syndrome

ZHANG Lu-Ping¹, YAN Jin-Chuan², WANG Zhong-Qun², YUAN Wei², and MAO Yu²

(1. Department of Cardiology, Jurong People's Hospital, Jurong, Jiangsu 212400, China; 2. Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[KEY WORDS] CD137; Acute Coronary Syndrome; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the changes of CD137 level in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Methods The present study included healthy controls ($n=40$), patients with stable angina (SA, $n=40$) and patients with ACS ($n=80$). The expression of CD137 on monocytes was analyzed with flow cytometry and serum level of CD137 was determined with ELISA. **Results** The expression of CD137 on monocytes and serum level of CD137 in patients with ACS were significantly higher compared with healthy controls and SA group.

Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) induced a marked rise in serum CD137 levels in all patients. After therapy, serum CD137 levels in ACS patients were significantly reduced. However, it's on the contrary in SA patients with PTCA. **Conclusion** The increased CD137 level may forecast the development of coronary heart disease.

CD137 是肿瘤坏死因子受体-配体超家族成员,与其配体(CD137L)结合具有双向信号传导作用,是 T 细胞抗原应答过程中一对重要的刺激分子,能调节多种免疫细胞的功能。研究显示,CD137-CD137L 相互作用促进动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块的形成和发展,阻断该轴作用则能显著抑制斑块形成,促使斑块向稳定甚至消退方向演进^[1-2]。提示 CD137 可能与斑块不稳定有关。本研究拟探讨急性冠状动脉综合征(acute coronary syn-

drome, ACS)患者血单核细胞 CD137 表达及血清 CD137 水平变化,以揭示 CD137 在冠状动脉不稳定性斑块中的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

冠心病患者 120 例,均为 2012 年 2 月至 2014 年 5 月间入住江苏大学附属医院心内科的住院患者,分为 ACS 患者 80 例、稳定型心绞痛(stable angio-

[收稿日期] 2014-08-26

[修回日期] 2014-11-08

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81370409);江苏省创新团队基金资助(LJ201116);镇江市重点实验室基金资助(SS2012002)

[作者简介] 张录平,主治医师,研究方向为冠心病的临床防治。通讯作者严金川,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 yanjinchuan@hotmail.com。王中群,博士,讲师,主治医师,硕士研究生导师,研究方向为动脉硬化的基础与临床。

na, SA) 患者 40 例, 另设正常对照者 40 例。ACS 包括不稳定型心绞痛和急性心肌梗死, 临床表现、心电图、血清心肌损伤标志物及冠状动脉造影符合 WHO 相应诊断标准。稳定型心绞痛患者包括经皮冠状动脉腔内成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 20 例。在入选病例中 8 例患者原为 SA, 后发展为 ACS。正常对照者为 2012 年 2 月至 2014 年 5 月间入住江苏大学附属医院心内科的住院患者, 经冠状动脉造影明确排除冠心病。所有受试者排除炎症性疾病、肿瘤。

1.2 血样采集及单核细胞分离

参考文献[3], 在导管穿刺时取动脉血 15 mL, 其中 5 mL 于 4℃、1500 r/min 离心 5 min, 血清 -80℃ 保存。10 mL 全血抗凝, 采用 Ficoll 梯度离心法分离单个核细胞, 附壁收集单核细胞, ACS 患者分别于 PTCA 前、后 6 h 各采血一次。8 例 SA 发展为 ACS 患者为 SA 上次入院时留取的标本和因 ACS 再次住院时血标本。

1.3 流式细胞术检测血单核细胞 CD137 表达

将 10^9 /L 细胞悬于 PBS 中, 4℃、600 g 离心 3 min, 去上清, 加 50 μL 一抗, 正常对照组加 50 μL PBS, 4℃ 下孵育 30 min, PBS 清洗 2 次, 加入 50 μL 二抗, 4℃ 孵育 30 min, 重悬细胞, 流式细胞仪检测。用平均荧光强度 (mean fluorescence intensity, MFI) 代表细胞表达 CD 水平。

1.4 ELISA 检测血清 CD137 水平

取 -80℃ 冻存血清溶化后, 按照美国 ADL 公司提供的 ELISA 试剂盒检测血清 CD137 水平。

1.5 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析及 *t* 检验; 计数资料用百分比表示, 组间比较采用非参数检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料比较

正常对照组、SA 组及 ACS 组在基线资料方面如性别、年龄、血脂、吸烟、血糖、血压等均无差异。另外, 冠心病患者在药物治疗的选择中也无显著差异 (表 1)。

2.2 ACS 患者单核细胞表达 CD137 及血清 CD137 水平变化

ACS 患者血单核细胞表达 CD137 (70.3 ± 11.3 MFI) 及血清 CD137 水平 (30.2 ± 8.1 ng/L) 明显高

于 SA 组 (20.1 ± 5.1 MFI 和 13.1 ± 4.3 ng/L)、正常对照组 (20.9 ± 7.2 MFI 和 12.6 ± 5.9 ng/L; $P < 0.001$), 而 SA 组血单核细胞表达 CD137 及血清 CD137 水平与正常对照组无明显差异 (图 1)。

2.3 ACS 演变及治疗前后血清 CD137 变化

SA 演变为 ACS 后, 血清 CD137 水平显著增加。但 ACS 患者经治疗且病情稳定后, 血清 CD137 水平明显下降, 甚至回复至正常对照组水平 (图 2)。

2.4 PTCA 前后血清 CD137 水平及单核细胞表达 CD137 的变化

20 例 SA 患者 PTCA 前后血清 CD137 水平分别为 11.2 ± 5.3 ng/L 和 26.7 ± 10.3 ng/L, PTCA 后血清 CD137 水平明显升高 ($P < 0.01$), 而单核细胞表达 CD137 无明显改变 ($P > 0.05$)。

表 1. 临床基线资料比较

Table 1. Comparison of clinical data

项目	正常对照组 (n=40)	SA 组 (n=40)	ACS 组 (n=80)	P 值
年龄 (岁)	61.3 ± 11.0	63.2 ± 13.4	62.8 ± 12.3	0.310
男/女 (例)	32/8	31/9	65/15	0.089
高血压 (例)	13 (32.5%)	15 (37.5%)	32 (40.0%)	0.158
糖尿病 (例)	7 (17.5%)	6 (15.0%)	19 (23.8%)	0.650
吸烟史 (例)	15 (37.5%)	14 (35.0%)	33 (41.3%)	0.059
TG (mmol/L)	1.72 ± 0.37	1.87 ± 0.63	1.56 ± 0.27	0.824
TC (mmol/L)	5.18 ± 0.55	4.98 ± 0.54	5.48 ± 0.40	0.376
HDL (mmol/L)	1.02 ± 0.27	1.31 ± 0.14	1.32 ± 0.13	0.603
LDL (mmol/L)	4.01 ± 0.31	3.57 ± 0.42	3.78 ± 0.43	0.291
用药情况				
阿司匹林	-	95%	99%	0.132
硝酸酯类	-	15%	16%	0.208
ACEI 类	-	9%	8%	0.757
β 受体阻滞剂	-	80%	78%	0.673
他汀类	-	65%	70%	0.092

3 讨论

ACS 是临床心血管病最常见的高发高危病之一, 目前公认的冠状动脉粥样硬化斑块形成及斑块稳定性降低、易损性增加是导致其临床症状形成发生的最重要病理学基础。已有研究显示, 斑块内巨噬细胞、淋巴细胞等炎细胞中可检测到高表达的 CD137, CD137 的上调表达可能参与了斑块破裂^[4]。

CD137-CD137L 是 T 淋巴细胞活化的关键共刺激分子, 在淋巴细胞增殖、分化、黏附、抗原递呈过程中发挥了举足轻重的作用。我们已有的动物研究证实 As 斑块部位 CD137 含量丰富, CD137-CD137L 相互作用能促进斑块的恶性演进^[4,6]。研究显示, 相较于野生型小鼠及正常对照组来讲, 在

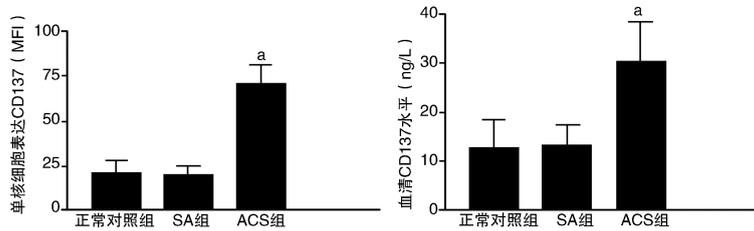


图 1. 血单核细胞表达 CD137 及血清 CD137 水平 a 为 $P < 0.001$, 与 SA 组和正常对照组比较。

Figure 1. CD137 expression in circulating monocytes and serum CD137 levels

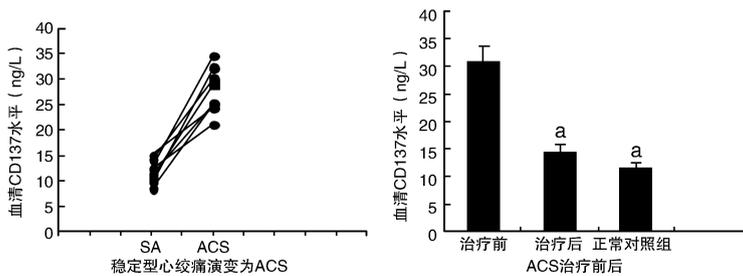


图 2. ACS 演变及治疗前后血清 CD137 变化 a 为 $P < 0.01$, 与治疗前比较。

Figure 2. Changes in serum CD137 levels during ACS development and therapy

CD137^{-/-}小鼠及单克隆抗体封闭 CD137L 的小鼠均可发现粥样硬化斑块面积显著减少。我们最近的研究还发现 CD137-CD137L 相互作用通过促进活化 T 细胞核因子 c1 表达及细胞内信号通路的激活而促进 ApoE^{-/-}小鼠斑块的形成^[4-5]。继之我们进一步的研究又发现 CD137 高表达可能促进了冠状动脉斑块稳定性的丢失和易损性的增加^[7]。因此,临床探讨 ACS 患者体内 CD137 水平的变化便具有更多的现实意义。

我们的研究通过对 ACS 患者血清 CD137 及循环单核细胞 CD137 的检测发现,相较于正常对照组和 SA 组,ACS 患者两种 CD137 均升高显著。而且,当 SA 转变为 ACS 后,血清 CD137 水平明显升高,经 PTCA 治疗且病情稳定后血清 CD137 水平又回降至正常水平附近。提示血清 CD137 可能参与 ACS 的发生,其水平的下调可能与斑块稳定性的上升有关。另一方面,当 SA 患者经 PTCA 治疗后血清 CD137 水平升高而单核细胞 CD137 表达未见显著变化,提示 PTCA 可能对斑块造成人为的挤压、撕裂,导致斑块中 CD137 释放量增加,这部分增加的 CD137 并非单核细胞分泌所致。这与 ACS 患者斑块破裂导致 CD137 水平上升相一致。

总之,结合本临床研究,我们可以认为血清 CD137 水平的升高可能是斑块稳定性丧失的重要标志。但在 ACS 患者,血清 CD137 水平的升高究竟是因还是果?从 SA 患者经皮腔内成形术重塑管腔

后循环中血清 CD137 水平显著升高可以说明 CD137 升高很可能是继发现象。进一步深入研究 CD137 在 ACS 中的作用机制,对于针对性靶向治疗有一定的参考意义。

[参考文献]

- [1] Olofsson PS, Söderström LA, Wågsäter D, et al. CD137 is expressed in human atherosclerosis and promotes development of plaque inflammation in hypercholesterolemic mice[J]. *Circulation*, 2008, 117 (10): 1 292-301.
- [2] Jeon HJ, Choi JH, Jung IH, et al. CD137 (4-1BB) deficiency reduces atherosclerosis in hyperlipidemic mice [J]. *Circulation*, 2010, 121 (9): 1 124-133.
- [3] 毛郁, 严金川, 王翠平, 等. CD147 基因型及血浆水平与 ST 段抬高型心肌梗死的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22 (7): 695-700.
- [4] Li Y, Yan J, Wu C, et al. CD137-CD137L interaction regulates atherosclerosis via cyclophilin A in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e88563.
- [5] 杨海兵, 严金川, 苏红玲, 等. 干预 CD137-CD137 配体轴对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠活化 T 细胞核因子 c1 表达的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40 (9): 775-779.
- [6] Yan J, Wang C, Wang Z, et al. The effect of CD137-CD137 ligand interaction on phospholipase C signaling pathway in human endothelial cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 206 (2): 256-261.
- [7] Yan J, Gong J, Liu P, et al. Positive correlation between CD137 expression and complex stenosis morphology in patients with acute coronary syndromes[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412 (11-12): 993-998.

(此文编辑 文玉珊)