

# NSTEACS 患者高敏 C 反应蛋白、血清高迁移率族蛋白 1 和细胞间黏附分子 1 与 GRACE 评分的相关性

章若涵, 李春艳

(南华大学附属南华医院心内科, 湖南省衡阳市 421002)

[关键词] 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征; 高敏 C 反应蛋白; 高迁移率族蛋白 1; 细胞间黏附分子 1; GRACE 评分

[摘要] **目的** 通过观察非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTEACS)患者高敏 C 反应蛋白、血清高迁移率族蛋白 1、细胞间黏附分子 1 与 GRACE 评分之间的关系,评价高敏 C 反应蛋白、血清高迁移率族蛋白 1 以及细胞间黏附分子 1 在评估 NSTEACS 患者危险程度中的应用价值。**方法** 随机选择 NSTEACS 患者进行 GRACE 评分,评分 $\leq 108$ 分为低危组,109~140分为中危组,>140分为高危组;随机选择冠状动脉造影阴性志愿者为对照组。检测各组血清中高敏 C 反应蛋白、血清高迁移率族蛋白 1、细胞间黏附分子 1 的浓度,比较高、中、低危组与对照组中各指标的差异,同时分析各项指标与 GRACE 评分之间的相关性。**结果** 低危组、中危组、高危组及对照组之间高敏 C 反应蛋白、血清高迁移率族蛋白 1、细胞间黏附分子 1 浓度两两相比都有显著性差异;相关分析发现高敏 C 反应蛋白、血清高迁移率族蛋白 1、细胞间黏附分子 1 浓度与 GRACE 评分之间存在显著正相关( $r$ 分别为 0.498、0.561、0.526)。**结论** 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者高敏 C 反应蛋白、血清高迁移率族蛋白 1、细胞间黏附分子 1 与 GRACE 评分有密切关系,高敏 C 反应蛋白、血清高迁移率族蛋白 1、细胞间黏附分子 1 在评估 NSTEACS 患者危险程度中有一定的应用价值。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Relationship Between High-sensitivity C-reactive Protein, High Mobility Group Box-1 Protein and Intercellular Adhesion Molecule-1 with GRACE Score in NSTEACS Patients

ZHANG Ruo-Han, and LI Chun-Yan

(Cardiovascular Department, Nanhua Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China)

[KEY WORDS] NSTEACS; High-sensitivity C-reactive Protein; High Mobility Group Box-1 Protein; Intercellular Adhesion Molecule-1; GRACE Score

[ABSTRACT] **Aim** To observe relationship between high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), high mobility group box-1 protein (HMGB1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM1) with GRACE score, and to clarify the value of hs-CRP, HMGB1 and ICAM1 in estimating the criticality of non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEACS) patients. **Methods** According to the GRACE score NSTEACS patients were divided into different groups: risk group ( $\leq 108$  scores), middle risk group (109~140 scores), high risk group ( $> 140$  scores), and 20 volunteers negative in coronary angiography (CAG) were as the control group. The levels of hs-CRP, HMGB1, ICAM1 in each group were detected, and the indexes were compared among various groups. Relationship between the indexes and GRACE score was analyzed. **Results** The levels of hs-CRP, HMGB1, ICAM1 in four groups were significantly different from each other. At the same time, hs-CRP, HMGB1, ICAM1 have significantly positive relationship with GRACE score ( $r=0.498, 0.561, 0.526$ ). **Conclusion** hs-CRP, HMGB1, ICAM1 have intimate connection with GRACE score, and have practical value in estimating the criticality of NSTEACS patients.

全球急性冠状动脉事件注册(Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE)危险评分是针对急

性冠状动脉综合征患者进行危险分层的评分,能有效评估患者短期及长期的预后,并指导患者的个体化治疗。2007年,美国心脏病学会、美国心脏协会指南均推荐 GRACE 评分为非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, NSTEMACS)患者危险评估的主要标准之一。高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、高迁移率族蛋白 1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)和细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM1)与动脉粥样硬化及冠心病的发病密切相关<sup>[1-2]</sup>。本文旨在阐明 hs-CRP、HMGB1、ICAM1 与 GRACE 评分的相关性,评价 hs-CRP、HMGB1、ICAM1 在评估 NSTEMACS 患者危险程度中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

研究对象为 2013 年 9 月至 12 月入住我科的 NSTEMACS 患者,共 70 人,另随机选择冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)阴性志愿者共 20 人作为对照组。所有入选者排除急慢性肝病、严重肝肾功能损害、免疫系统疾病、感染及恶性肿瘤。根据 GRACE 评分,对入选 NSTEMACS 患者进行院内死亡风险评估,≤108 分为低危组,共 25 人;109~140 分为中危组,共 25 人;>140 分为高危组,共 20 人。

表 1. 各组之间临床特征两两比较

Table 1. The comparison of clinic features in each group

项 目	对照组	低危组	中危组	高危组	P 值
男性(例)	13(65.0%)	18(72.0%)	20(80.0%)	11(55.0%)	0.322
年龄(岁)	59.1±9.8	55.1±11.5	60.4±11.2	61.4±10.2	0.194
高血压病(例)	6(30.0%)	11(44.0%)	10(40.0%)	12(60.0%)	0.281
糖尿病(例)	5(25.0%)	5(20.0%)	8(32.0%)	9(45.0%)	0.306
吸烟(例)	10(50.0%)	15(60.0%)	9(36.0%)	11(55.0%)	0.368
高脂血症(例)	7(35.0%)	12(48.0%)	17(68.0%)	8(20.0%)	0.120

表 2. 各组之间 hs-CRP、HMGB1、ICAM1 两两比较

Table 2. The comparison of hs-CRP, HMGB1, ICAM1 in each group

分 组	hs-CRP(mg/L)	HMGB1(μg/L)	ICAM1(μg/L)
对照组	4.19±1.49	1.49±0.39	156±23
低危组	6.09±2.44 <sup>a</sup>	2.38±0.60 <sup>a</sup>	168±21 <sup>a</sup>
中危组	7.84±2.68 <sup>ab</sup>	2.68±0.56 <sup>ab</sup>	179±26 <sup>ab</sup>
高危组	8.91±3.77 <sup>abc</sup>	3.04±0.52 <sup>abc</sup>	195±31 <sup>abc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与低危组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与中危组比较。

### 1.2 血液指标测定

所有入选者均于入院后次日凌晨抽取空腹外周静脉血,分 3 管,每管约 5 mL,提取血清,置于 -80℃ 冰箱保存。采用免疫比浊法同批测定 hs-CRP、胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白水平,仪器为日立 7600 全自动生物化学分析仪;其余两管采用 ELISA 法同批测定血清 HMGB1、ICAM1 浓度(ELISA 试剂盒购自上海博谷生物科技有限公司)。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件,先用方差分析(计数资料)和  $\chi^2$  检验(计量资料)比较各组临床特征,再用单因素方差分析分别对各组血清 hs-CRP、HMGB1、ICAM1 浓度进行两两比较,之后用 Pearson 法做各检测因素与 GRACE 评分之间的相关性分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 各组临床特征比较

NSTEMACS 患者低危组、中危组、高危组及对照组之间各项临床特征如性别、年龄、高血压病、糖尿病、吸烟、高脂血症等无显著差异(表 1)。

### 2.2 各组之间 hs-CRP、HMGB1、ICAM1 比较

NSTEMACS 患者低危组、中危组、高危组及对照组之间 hs-CRP、HMGB1、ICAM1 浓度有显著差异(表 2)。

### 2.3 hs-CRP、HMGB1、ICAM1 与 GRACE 评分之间的相关性分析

通过 Pearson 相关性分析发现:hs-CRP、HMGB1、ICAM1 浓度与 GRACE 评分之间存在正相关性, $r$  值分别为 0.498、0.561、0.526(图 1)。

## 3 讨 论

GRACE 危险评分被认为是能最有效评估急性冠状动脉综合征死亡风险的工具之一<sup>[3-4]</sup>,该评分

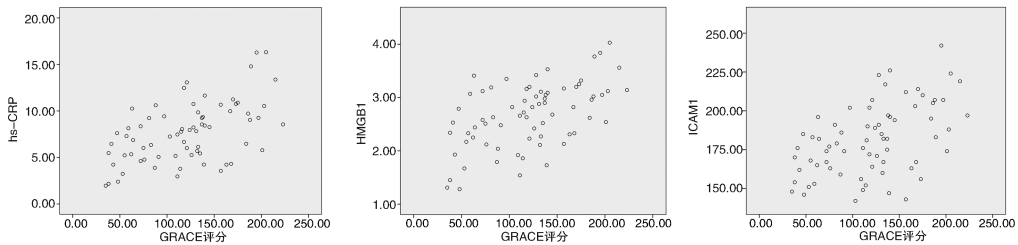


图 1. 各项检测指标与 GRACE 评分相关性的散点图

Figure 1. Scatter graph for relativity of various detection indexes and GRACE score

是由 Granger 等所创立,经过了多国、多中心研究的实践证实,其应用价值已被业内广泛认可。GRACE 评分能有效预测 ACS 患者院内及出院后的主要心血管事件发生率及死亡率,对患者进行危险分层,指导患者个体化治疗。GRACE 评分有 3 种计算方法:手算、网络软件及 GRACE 评分计算器,本实验采用手算法。

HMGB1 是从细胞核中提出的蛋白质,目前国际学术机构将 HMGB 分为 HMGB1、HMGB2、HMGB3 三类,其中 HMGB1 与炎症反应关系密切<sup>[5]</sup>。巨噬细胞、单核细胞受刺激后均能释放 HMGB1,反之, HMGB1 又能激活血管内皮细胞和巨噬细胞/单核细胞表达的炎性细胞因子、趋化因子受体、纤溶酶原激活物系统,参与细胞迁移的调节,增加纤维蛋白溶酶的形成。另外, HMGB1 还可激活基质金属蛋白酶,诱发细胞运动和侵袭。通过以上方式, HMGB1 诱导平滑肌细胞迁移,促进动脉硬化<sup>[6]</sup>。有研究发现冠心病、心绞痛患者血清 HMGB1 显著升高<sup>[1]</sup>,并且能预测急性心肌梗死的不良预后<sup>[7]</sup>。ICAM1 属于免疫球蛋白超家族成员,主要由血管内皮细胞表达,特别在内皮细胞受损后表达增多, ICAM1 能介导内皮细胞与白细胞的黏附,产生和释放氧自由基、血管活性物质,如白三烯、血小板激活因子等,损伤血管内皮细胞,诱导血小板聚集、血管收缩。研究显示在急性冠状动脉综合征患者斑块组织中, ICAM1 表达增高<sup>[8,9]</sup>,血清中 ICAM1 浓度增加<sup>[10]</sup>。C 反应蛋白是一种非特异性炎症标志物,在机体受到炎症及外界其他因素损伤后,肝细胞产生 CRP。在动脉粥样硬化炎症假说中, CRP 被认为与动脉硬化密切相关<sup>[11-12]</sup>。

本研究结果显示急性冠状动脉综合征患者 hs-CRP、HMGB1、ICAM1 浓度较对照组显著增高;以 GRACE 评分标准进行危险分层的低危组、中危组、高危组之间, 3 项炎症标志物也有显著性差别,随着危险评分升级, hs-CRP、HMGB1、ICAM1 显著增高。通过 Pearson 相关分析还发现, hs-CRP、HMGB1、

ICAM1 与 GRACE 评分存在正相关性,因此可以认为 hs-CRP、HMGB1、ICAM1 在评估 NSTEMI 患者预后中有一定的应用价值。

#### [参考文献]

- [1] Hu X, Jiang H, Bai Q, et al. Increased serum HMGB-1 is related to the severity of coronary artery stenosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 406(1/2): 139-142.
- [2] Filippo C, Luigi MB, Antonion B, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 1977, 80(5A): 10-16.
- [3] Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on[J]. *Nature*, 2002, 415(6868): 219-226.
- [4] Zhou Z, Hu D. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China[J]. *J Epidemiol*, 2008, 18(5): 209-216.
- [5] Kawahara K, Biswas KK, Unoshima M, et al. C-reactive protein induces high mobility group box-1 protein release through activation of p38MARK in macrophage RAW264.7 cell[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2008, 17(3): 129-138.
- [6] Yan XX, Lu L, Peng WH, et al. Increased serum HMGB1 level is associated with coronary artery disease in non-diabetic and type 2 diabetic patients[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205(2): 544-548.
- [7] Srensen MV, Pedersen S, Mgelvang R, et al. Plasma high mobility group box 1 levels predict mortality after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(3): 281-286.
- [8] Ishibashi J, Kijima M, Yokoyama K, et al. Expression of cytokines and adhesion molecule mRNA in atherectomy specimens from patients with coronary artery disease[J]. *Jpn Circ J*, 1999, 63(4): 249-254.
- [9] 梁萍, 孙雷, 唐建武, 等. 细胞间黏附分子、血管细胞黏附分子和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 在人动脉粥样硬化病灶中的表达及意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12(4): 427-429.
- [10] Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes[J]. *Heart*, 2002, 87(3): 201-204.
- [11] Haidari M, Javadi E, Sadeghi B, et al. Evaluation of C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery disease[J]. *Clin Biochem*, 2001, 34(4): 309-315.
- [12] 叶平, 王节, 尚延忠, 等. C 反应蛋白与动脉粥样硬化形成有关[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, 9(2): 146-148.

[此文编辑 陈如意(实习)/曾学清]