

## 合并糖代谢异常的不稳定型心绞痛患者单核细胞趋化蛋白 1 水平与不稳定性斑块的关系

孟 康, 吕树铮, 朱华刚, 周 渊, 宋现涛, 陈 欣, 葛长江, 刘 欣, 陈 华  
(首都医科大学附属北京安贞医院心内科, 北京市 100029)

[关键词] 单核细胞趋化蛋白 1; 冠状动脉易损斑块; 糖代谢异常; 冠状动脉内超声

[摘 要] 目的 明确合并糖代谢异常的不稳定型心绞痛患者单核细胞趋化蛋白 1 水平与不稳定性斑块的关系。方法 连续选取本院冠状动脉造影和冠状动脉内超声明确诊断的不稳定型心绞痛患者 86 例, 合并糖代谢异常的不稳定型心绞痛患者 36 例入选糖代谢异常组, 无糖代谢紊乱的不稳定型心绞痛患者 50 例入选糖代谢正常组, 以酶联免疫吸附法测定血浆炎症因子水平, 比较两组不稳定型心绞痛患者间炎症因子水平以及与冠状动脉易损斑块形态学特征的相关性。结果 在不稳定型心绞痛患者中, 合并糖代谢异常组单核细胞趋化蛋白 1 水平明显高于糖代谢正常组。血清单核细胞趋化蛋白 1 水平与不稳定型心绞痛患者冠状动脉斑块体积存在明显的相关性。结论

合并糖代谢异常的不稳定型心绞痛患者具有更高的血清单核细胞趋化蛋白 1 水平, 并与冠状动脉易损斑块体积大小相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Monocyte Chemoattractant Protein-1 Level and The Relation of Coronary Vulnerable Plaque in Patients with Abnormal Glycometablism

MENG Kang, LV Shu-Zheng, ZHU Hua-Gang, ZHOU Yuan, SONG Xian-Tao, CHEN Xin, GE Chang-Jiang, LIU Xin, and CHEN Hua

(Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital University of Medicine, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] Monocyte Chemoattractant Protein-1; Coronary Vulnerable Plaque; Abnormal Glycometablism; Intravascular Ultrasound

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate monocyte chemoattractant protein-1 level and the relation of the vascular inflammation factor and coronary vulnerable plaque in the patients with abnormal glycometablism. **Methods** 86 unstable angina pectoris patients with the coronary vulnerable plaque undergoing coronary angiogram and IVUS were consecuted. 36 patients with abnormal glycometablism entered the diabetes group, 50 patients with no diabetes in the control group. The serum inflammation factors were tested. **Results** According to the patients with unstable angina pectoris, the serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the patients combined with abnormal glycometablism was more than that of the control groups. And the multiple regression analysis showed that the MCP-1 was related to the plaque square.

**Conclusions** The unstable angina pectoris patients with abnormal glycometablism have MCP-1, moreover the latter was related to the coronary plaque volume.

冠状动脉粥样硬化斑块破裂, 继发血管腔内局部血栓形成, 导致急性冠状动脉闭塞和心肌缺血。文献报道炎症因子参与的血管炎性反应参与冠状动脉粥样硬化发生和发展的全部过程, 斑块易失去稳定状态, 导致斑块破裂或出血, 继发血栓形成, 是斑

块破裂发生的重要环节<sup>[1,2]</sup>, 炎症反应的水平可反映冠状动脉斑块的不稳定程度<sup>[3]</sup>。流行病学研究显示作为冠心病等危症的糖尿病可通过血管炎性反应推动和诱发冠状动脉粥样硬化发生、发展<sup>[4]</sup>, 但具体的作用方式和影响较复杂, 尚未明确。本研究旨

[收稿日期] 2010-11-02

[基金项目] 北京市科委资助(D0906006040191)

[作者简介] 孟康, 硕士, 从事冠心病研究, E-mail 为 Meng kang1970@hotmail.com。通讯作者吕树铮, 从事冠心病研究, E-mail 为 shuzhenglu@medmail.com。朱华刚, 博士, 从事冠心病研究。

在通过冠状动脉内超声评价冠状动脉易损斑块与炎症因子水平在合并糖代谢异常的不稳定型心绞痛患者中的关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

连续选取经冠状动脉造影和冠状动脉内超声明确诊断,符合不稳定型心绞痛诊断标准的患者 86 例;经冠状动脉造影发现冠状动脉狭窄  $> 20\%$  且  $< 70\%$ ,目标血管直径  $\geq 2.25$  mm,参考血管长度大于 30 mm,经冠状动脉内超声检查存在不稳定性斑块、且非 PCI 血管的冠状动脉硬化患者,入组时 LDLC 在 125 ~ 210 mg/dL 之间。排除标准:急性心肌梗死 (STEMI、NSTEMI);合并心源性休克患者;左室射血分数  $< 30\%$ ;冠状动脉旁路移植患者,心脏移植的接受者,48 h 内出现发热、咳嗽症状;已知的肾功能不全,基础肾功能检验男性血清肌酐  $> 2.5$  mg/dl ( $> 220$   $\mu$ mol/L) 女性  $> 2.0$  mg/dl ( $> 175$   $\mu$ mol/L);已知的肝功能不全,基础肝酶检测  $>$  正常值的 3 倍;任何出血体质、凝血病、血小板功能紊乱或血小板减少症的病史,有可能影响抗凝药使用者;活动性或新发 ( $< 3$  个月) 出血包括胃肠道出血,已知的大便潜血,或肉眼血尿。

### 1.2 分组

根据是否合并糖代谢异常分为糖代谢异常组 36 例和糖代谢正常组 50 例,分别比较两组的炎症因子水平和易损斑块的形态学特征。

### 1.3 糖代谢状态分类和糖代谢异常诊断标准

根据 2006 年 WHO 糖尿病和中间型高血糖诊断标准,对过去已确定诊断糖尿病的患者收集空腹血糖、餐后或随机血糖资料,非确诊糖尿病的患者均接受口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT),急性冠心病患者需在出院前 3 ~ 4 天进行 OGTT 试验,慢性患者无试验日期的限制;OGTT 仅检测空腹和 2 h 血糖两个点,且 OGTT 试验只做一次,OGTT 结果的糖代谢状态分类:糖调节正常为 OGTT (0 min)  $< 6.1$  mmol/L 且 OGTT (2 h)  $< 7.8$  mmol/L。单纯性空腹血糖受损为 OGTT (0 min)  $> 6.1$  mmol/L 但  $< 7.0$  mmol/L 且 OGTT (2 h)  $< 7.8$  mmol/L。单纯性糖耐量受损为 OGTT (0 min)  $< 6.1$  mmol/L 且 OGTT (2 h)  $> 7.8$  mmol/L 但  $< 11.1$  mmol/L。复合性糖耐量受损为 OGTT (0 min)  $> 6.1$  mmol/L 但  $< 7.0$  mmol/L 且 OGTT (2 h)  $> 7.8$  mmol/L 但  $< 11.1$  mmol/L。单纯性空腹高血糖为 OG-

TT (0 min)  $> 7.0$  mmol/L 且 OGTT (2 h)  $< 11.1$  mmol/L。单纯性负荷后高血糖为 OGTT (0 min)  $< 7.0$  mmol/L 且 OGTT (2 h)  $> 11.1$  mmol/L。复合性高血糖为 OGTT (0 min)  $> 7.0$  mmol/L 且 OGTT (2 h)  $> 11.1$  mmol/L。糖尿病为 OGTT (0 min)  $> 7.0$  mmol/L 或 OGTT (2h)  $> 11.1$  mmol/L。

### 1.4 冠状动脉造影

行选择性冠状动脉造影,并同步摄影记录造影影像,供测量分析。常规多体位投照,根据显示狭窄最严重的造影图像,协助确定病变血管、病变部位和狭窄程度。

### 1.5 冠状动脉内超声检查

使用 Boston Scientific Cevis IVUS 仪,采用标准的冠状动脉内介入导管操作技术进行检查。在肝素抗凝和冠状动脉内注射硝酸甘油 200  $\mu$ g 后,将 3.2Fr (直径约 1.0 mm) 冠状动脉内超声检查 (IVUS) 导管通过导引钢丝越过靶病变置靶病变远端,采用自动回撤装置,以 1 mm/s 的恒定速度自动回撤至病变近端,并连续录像。再结合手动方式,将 IVUS 探头放至病变处,对病变及其附近血管段进行反复观测。IVUS 图像分析主要观察动脉粥样硬化斑块的类型、性质及其狭窄程度。①斑块类型,用偏心指数 (eccentricity index, EI) 表示,  $EI = (\text{最大斑块之中膜厚度} - \text{最小斑块之中膜厚度}) / \text{最大斑块之中膜厚度}$ 。若  $EI \leq 0.5$  为偏心斑块,  $EI > 0.5$  为向心斑块。②斑块性质,将动脉粥样斑块分为软斑块 (脂质斑块)、硬斑块 (纤维斑块、钙化斑块和混合斑块)。斑块主要成分的回声低于血管外膜回声者为软斑块,接近或者等同于血管外膜回声者为纤维斑块,钙化病变的特点为强回声伴后方声影,若斑块成分有多种回声则视为混合斑块。将斑块分为软斑块和硬斑块,软斑块的回声比血管壁外膜的回声弱,硬斑块与血管壁外膜的回声一致或比血管壁外膜的回声强。软斑块定义为斑块内密度低于外膜密度的成分占整个斑块的 75% 或以上,否则为硬斑块。③斑块破裂,指斑块内膜的纤维帽破裂,完整性被破坏。④定量分析,包括测定动脉粥样硬化斑块处外弹力膜横截面积、管腔横截面积 (reference lumen CSA - minimum lumen CSA) / reference lumen CSA、斑块面积 (EEM CSA - lumen CSA)、斑块负荷,即面积狭窄程度 (斑块面积 / 外弹力膜横截面积  $\times 100\%$ )。⑤冠状动脉重构,用重构指数 (remodeling index, RI) 表示,  $RI = (\text{靶病变处外弹力膜横截面积} / \text{近远端参考血管外弹力膜横截面积})$  的平均值,  $RI > 1.05$  为阳性重构,  $0.95 \sim 1.05$  为无重构,  $< 0.95$  为负性重构。

## 1.6 实验室检测

采用 ELISA 法测定血液中白细胞介素 6 (IL-6)、人白细胞介素 10 (IL-10)、人干扰素诱导蛋白 10 (IP-10)、人单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、人巨噬细胞趋化因子 (MIF)、人巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 等炎症因子浓度。

## 1.7 统计分析

应用 Epidata 3.1 建立数据库,采用数据的双份录入,核对后进行数据锁定。使用 SP SS12.0 进行数据统计分析。正态分布变量用  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布变量检验用 Wilcoxon (Mann-Whitney) 秩和检验,离散型变量的显著性检验采用  $\chi^2$  检验。连续性变量相关性比较,采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结 果

### 2.1 两组冠状动脉易损斑块患者的临床特征

完成 IVUS 和血液样本检测者 86 例,其中男 51 例,女 35 例,平均年龄  $64.3 \pm 8.2$  岁,对两组患者人口学特征、临床特点和炎症因子水平平行对数转换后呈正态性分布,统计学分析两组患者人口学特征、危险因素等临床特征差异无显著性(表 1)。两组间临床特点、危险因素、靶血管、治疗药物差异无显著性。

表 1. 两组冠状动脉易损斑块患者的临床特征

Table 1. The clinic feature of patients with vulnerable plaque

指 标	糖代谢异常组 (n=36)	糖代谢正常组 (n=50)	P 值
男性(例)	24 (66.67%)	27 (54.00%)	0.791
年龄(岁)	63.2 ± 7.6	65.3 ± 10.8	0.304
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.50 ± 5.7	24.10 ± 4.07	0.438
吸烟史(例)	12 (33.33%)	15 (30.00%)	0.223
高血压史(例)	21 (58.33%)	32 (64.00%)	0.541
甘油三酯 (mmol/L)	4.56 ± 0.85	4.66 ± 1.23	0.430
总胆固醇 (mmol/L)	1.88 ± 0.99	2.09 ± 1.36	0.210
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.02 ± 0.17	0.98 ± 0.15	0.346
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.89 ± 0.81	2.76 ± 1.09	0.253
尿酸 (mmol/L)	354.62 ± 104.38	336.07 ± 94.98	0.748
肌酐 (mmol/L)	1.34 ± 0.82	1.90 ± 0.55	0.442
肌酐清除率 (mL/min)	108.32 ± 20.74	106.27 ± 18.69	0.727
靶血管(例)			
左前降支(LAD)	26 (50.98%)	28 (42.42%)	0.756
左回旋支(LCX)	17 (33.33%)	22 (33.33%)	0.212
右冠状动脉(RCA)	8 (15.86%)	16 (24.24%)	0.802
药物(例)			
ACE-I	21 (58.33%)	31 (62%)	0.305
他汀类	31 (86.31%)	47 (94%)	0.342
β-受体阻滞剂	30 (83.33%)	47 (94%)	0.402
抗血小板药物	36 (100%)	50 (100%)	0.115

### 2.2 两组血清炎症因子水平与冠状动脉易损斑块形态学特征

糖代谢异常组 MCP-1 明显高于糖代谢正常组 ( $P = 0.000$ );其他炎症因子水平两组间无明显差异。两组间靶病变近端、远端血管参考面积无明显差别,但是两组间斑块面积 ( $P = 0.032$ )、偏心指数 ( $P = 0.032$ ) 和斑块负性重塑指数 ( $P = 0.038$ ) 差异存在显著性(表 2)。多元回归分析显示血浆 MCP-1 水平仅与冠状动脉斑块体积相关 ( $r = 0.421$ ,  $P = 0.012$ )。

表 2. 血清炎症因子水平与冠状动脉易损斑块形态学特征

Table 2. The different amount of inflammation factors and morphology of vulnerable plaque

指 标	糖代谢异常组 (n=36)	糖代谢正常组 (n=50)
近端参考截面		
外弹力膜横截面 (mm <sup>2</sup> )	16.18 ± 4.05	16.70 ± 5.40
腔内横截面 (mm <sup>2</sup> )	9.62 ± 3.95	9.91 ± 4.64
斑块面积 (mm <sup>2</sup> )	6.54 ± 3.9	6.60 ± 3.32
斑块负荷	41.26% ± 13.73%	40.19% ± 15.07%
远端参考截面		
外弹力膜横截面 (mm <sup>2</sup> )	11.54 ± 3.70	12.10 ± 4.51
腔内横截面 (mm <sup>2</sup> )	8.31 ± 3.61	8.51 ± 3.22
斑块面积 (mm <sup>2</sup> )	3.58 ± 1.59	3.51 ± 1.78
斑块负荷	30.98% ± 10.12%	31.44% ± 9.09%
最小腔截面位置		
外弹力膜横截面 (mm <sup>2</sup> )	11.91 ± 4.32	12.35 ± 3.88
最小腔内横截面 (mm <sup>2</sup> )	5.10 ± 2.89	5.68 ± 3.13
腔内狭窄面积	7.81% ± 2.78%	6.61% ± 2.76%
斑块面积 (mm <sup>2</sup> )	60.92 ± 15.40 <sup>a</sup>	51.27 ± 16.02
斑块负荷	48.36% ± 12.01%	47.28% ± 15.43%
斑块重塑指数	0.95 ± 0.14 <sup>a</sup>	0.85 ± 0.11
阳性重塑(例)	12 (21.05%)	23 (28.75%)
中性重塑(例)	6 (10.53%)	11 (13.75%)
负性重塑(例)	39 (68.42%) <sup>a</sup>	46 (57.50%)
斑块偏心指数	0.74 ± 0.17 <sup>a</sup>	0.66 ± 0.21
斑块体积 (mm <sup>3</sup> )	86.5 ± 56.2 <sup>a</sup>	74.0 ± 50.2
偏心斑块(例)	46 (80.71%)	61 (76.25%)
软斑块(例)	11 (19.30%)	19 (23.75%)
MCP-1 (nmol/L)	756.00 ± 278.56 <sup>a</sup>	216.38 ± 73.23
IL-6 (ng/L)	173.56 ± 102.33	143.34 ± 73.21
I-10 (ng/L)	78.23 ± 47.23	69.39 ± 56.30
MIF (ng/L)	2134.49 ± 953.23	249.17 ± 1023.38
M-CSF (ng/L)	27.46 ± 16.47	25.54 ± 14.56

a 为  $P < 0.05$ ,与糖代谢正常组比较。

## 3 讨 论

MCP-1 水平在糖代谢异常组明显高于糖代谢正常组,而且与合并糖代谢异常的不稳定心绞痛患者的冠状动脉易损斑块体积大小相关。

组织学研究显示单核细胞和(或)巨噬细胞在动脉粥样硬化病变形成和消退过程中均起着重要作用。

用。MCP-1 主要由巨噬细胞和内皮细胞产生,是最为重要的趋化因子之一,它吸引血液中的单核细胞从内皮细胞转移到内皮下间隙,之后被活化成为巨噬细胞,吸收氧化 LDL (ox-LDL),变成富含胆固醇酯的泡沫细胞。炎症反应参与动脉粥样硬化的各个阶段,从脂质条纹到斑块破裂导致的急性冠状动脉事件<sup>[5,6]</sup>。文献报道斑块的不稳定特质并不是取决于斑块大小、狭窄程度,而是浸润入斑块的炎症因子使斑块内部组成物质发生变化,斑块内部炎症细胞释放炎症因子如基质蛋白酶,可溶解纤薄的斑块纤维帽<sup>[7,8]</sup>。

文献报道较糖代谢正常患者而言,糖代谢异常患者冠状动脉病变更弥漫,具有更多的临床心血管事件和更差的临床预后<sup>[9]</sup>,糖代谢异常可加重氧化型低密度脂蛋白对内皮的损伤作用,低密度脂蛋白(LDL)和其他蛋白穿过内皮细胞进入内皮下间隙,在内皮下间隙 LDL 被氧化成氧化型 LDL,后者在导致内皮细胞损伤的同时,还刺激内皮细胞和平滑肌细胞分泌调节单核细胞/巨噬细胞分泌单核细胞趋化因子,因此在高血糖条件下,启动并加剧趋化因子 MCP-1 的释放和表达,血管内炎症反应加重,刺激冠状动脉斑块的进一步进展<sup>[10,11]</sup>。

文献报道,在不稳定型心绞痛患者中,MCP-1 水平明显增高,多元回归分析显示与斑块不稳定相关<sup>[12]</sup>,本研究中针对不稳定型心绞痛患者,对比糖代谢正常者、合并糖代谢异常的不稳定型心绞痛患者具有更高的血清 MCP-1 水平,提示糖代谢异常作为危险因素之一,启动并加剧了趋化因子的释放和表达,血管内炎症反应加重,刺激冠状动脉斑块的进一步进展,斑块体积增加。而且后者的水平与易损斑块的体积相关,提示糖代谢异常可能通过氧化 LDL 刺激单核细胞或巨噬细胞分泌炎症因子,尤其是 MCP-1,使更多的巨噬细胞、或单核细胞变成泡沫细胞,斑块体积增大,尤其是斑块负荷增大,冠状动脉斑块进一步发展为不稳定性斑块,甚至破溃<sup>[13]</sup>。

IVUS 可准确的测定血管内径、动脉硬化斑块分布、形态及大小。在当前的研究中 IVUS 检查显示合并糖代谢异常的不稳定型心绞痛患者冠状动脉斑块体积和斑块的偏心指数明显高于糖代谢正常的不稳定型心绞痛患者。提示合并糖代谢异常的不稳定型心绞痛患者的冠状动脉病变范围更弥漫,斑块亦不稳定。多元回归分析提示血清 MCP-1 水平与冠状动脉斑块的面积和偏心指数相关,提示合并糖代谢异常的不稳定型心绞痛患者中,与血管炎症反应相关的血清 MCP-1 水平增高提示,炎症反应的程度

与冠状动脉斑块病变不稳定状态相关,而且可能与糖代谢异常患者冠状动脉病变较弥漫相关<sup>[14]</sup>。

本研究随访观察 12 个月,短期内并未出现严重的心血管事件,由于动脉硬化的进展是长期过程,因此有待于进一步观察远期的心血管事件。

总之,不同程度糖代谢条件下的炎症反应存在明显差异,血清 MCP-1 水平在合并糖代谢异常的不稳定型心绞痛患者中较糖代谢正常的不稳定型心绞痛患者更高,而且炎症反应程度与合并糖代谢异常的不稳定型心绞痛患者冠状动脉斑块体积相关。

#### [参考文献]

- [1] Samnegard A, Hulthe J, Silveira A, et al. Gender specific associations between matrix metalloproteinases and inflammatory markers in post myocardial infarction patients [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202: 550-556.
- [2] Knudsen EC, Seljeflot I, Michael A, et al. Increased levels of CRP and MCP-1 are associated with previously unknown abnormal glucose regulation in patients with acute STEMI: a cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9: 47.
- [3] Niu J, Kolattukudy PE. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications [J]. *Clin Sci (Lond)*. 2009, 117(3): 95-109.
- [4] Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, et al. Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1084: 89-117.
- [5] Bucova M, Bernadic M, Buckingham T. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2008, 109(8): 333-340.
- [6] Vilahur G, Hernández-Vera R, Molins B, et al. Short-term myocardial ischemia induces cardiac modified C-reactive protein expression and proinflammatory gene (cyclooxygenase-2, monocyte chemoattractant protein-1, and tissue factor) upregulation in peripheral blood mononuclear cells [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7: 485-493.
- [7] Dragomir E, Simionescu M. Monocyte chemoattractant protein-1-a major contributor to the inflammatory process associated with diabetes [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2006, 112: 239-244.
- [8] Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, et al. Pathology of the thin cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque [J]. *Interv Cardiol*, 2003, 16: 267-272.
- [9] Luo YW, Chen F, Zhang WD, et al. Angiographic characteristics and long term clinical outcomes post coronary stenting in non-diabetic and type 2 diabetic patients with coronary artery disease [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2009, 37: 402-405.

- [10] 史国峰, 宋剑南, 陈冰, 等. 沥水调制胶囊对轻度修饰低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞单核细胞趋化因子 1 及内皮细胞 P 选择素表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12 (6): 632-634.
- [11] 张栩, 赵家军, 于文, 等. 高浓度葡萄糖条件下血管紧张素 II 对内皮细胞核因子  $\kappa$ B 和单核细胞趋化蛋白 1 的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12 (5): 531-533.
- [12] Boyle JJ. Macrophage activation in atherosclerosis: Pathogenesis and pharmacology of plaque rupture [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2005, 3: 63-68.
- [13] Kato M, Dote K, Naganuma T, et al. Clinical predictors of culprit plaque rupture assessed on intravascular ultrasound in acute coronary syndrome [J]. Circ J, 2010, 74: 1 936-942.
- (此文编辑 李小玲)