

血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白在冠心病患者中的意义

李晓涛¹, 夏岳², 郭喜朝¹, 魏立业², 戚国庆²

(1. 北京武警总队医院老年病科, 北京市 100027; 2. 河北医科大学附属第一医院心内科, 河北省石家庄市 050031)

[关键词] 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白; 冠状动脉粥样硬化; 冠心病

[摘要] 目的 通过检测血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白在冠心病患者中的水平, 探讨血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白水平与冠心病及其冠状动脉病变严重程度的关系。方法 选择冠心病患者 70 例, 非冠心病患者(对照组) 30 例, 进行选择性冠状动脉造影, 并根据其冠状动脉病变血管支数将冠心病患者分为单支病变组、双支病变组和三支病变组, 分别比较 3 组之间血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白的水平。结果 冠心病组患者血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白水平明显高于对照组 ($P < 0.01$); 冠心病中冠状动脉单支病变组、双支病变组、三支病变组血清中嗜酸性粒细胞阳离子蛋白水平比较具有统计学意义 ($P < 0.01$)。多元线性回归分析显示血清中嗜酸性粒细胞阳离子蛋白与冠状动脉严重程度有密切关系。多元逐步 Logistic 回归分析显示, 血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白水平是冠心病发病的危险因素。结论 血清中嗜酸性粒细胞阳离子蛋白水平与冠状动脉病变的进展可能有直接关系。嗜酸性粒细胞阳离子蛋白水平越高, 提示冠状动脉病变越严重。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

A Study on the Significance of the Serum Level of Eosinophilic Cation Protein in Coronary Heart Disease Patients

LI Xiao-Tao, XIA Yue, GUO Xi-Chao, WEI Li-Ye, and QI Guo-Qing

(1. Department of Senile Disease, Beijing Armed Police Hospital, Beijing 100027; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

[KEY WORDS] Eosinophilic Cation Protein; Coronary Atherosclerosis; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship of serum level of eosinophilic cation protein (ECP) and classification of coronary artery lesions through measuring their levels. **Methods** The study enrolls 70 patients with coronary heart disease (CHD), and 30 patients without CHD as controls. All patients were confirmed by angiography. According to the number of diseased vessels, we divided the patients into three groups: 1-vessel disease group, 2-vessel disease group and 3-vessel disease group; and then analyzed the relationship between the level of ECP and the number of diseased vessels respectively. **Results** The serum levels of ECP in CHD group were higher than those in control group ($P < 0.01$). The relationship between the serum levels of ECP and the number of diseased vessels were statistically related among three groups ($P < 0.01$). Multiple linear regression analysis showed that levels of ECP were closely associated with the severity of coronary artery lesions. In multivariate analysis, ECP levels were significantly associated with CHD independent of traditional risk factors. **Conclusions** The study indicates that the higher serum levels of ECP may be related to the initiation and development of coronary artery lesions. So the higher serum levels of ECP is likely one of the indexes to predict the severity of the coronary artery lesions.

冠心病(coronary heart disease, CHD)是一种炎症性疾病, 研究发现多种炎性细胞参与了其发生和发展过程。最近研究表明嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)参与了 CHD 的发病过程^[1,2]。血清中嗜

酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)为一种可反映 EOS 活化程度的重要炎症标志物。本研究通过观察 CHD 患者和非 CHD 患者(对照组)血清 ECP 的水平, 并通过研究其与冠状动脉

[收稿日期] 2010-10-14

[作者简介] 李晓涛, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病和心力衰竭, 电话为 15801095812, E-mail 为 li_xiao_tao@sohu.com。
郭喜朝, 学士, 主任医师, 研究方向为冠心病及其相关领域。夏岳, 主任医师, 研究生导师, 研究方向为冠心病及其相关领域。

病变狭窄程度的关系,探讨血清 ECP 水平在 CHD 中的意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 CHD 患者 70 例(男 39,女 31),平均年龄 63 ± 8 岁;非 CHD 患者(对照组)30 例(男 13,女 17),平均年龄 62 ± 7 岁;以上研究对象均经冠状动脉造影证实。排除标准:有明确的细菌、病毒感染;急、慢性炎症性和免疫性疾病、变态性疾病、慢性结缔组织病患者;恶性肿瘤者、血液病患者;1 个月内有手术或创伤史者;已知的血栓性疾病患者;严重贫血、出血性疾病患者;严重肝、肾功能不全者;急性心肌梗死患者。

1.2 方法

1.2.1 记录临床资料 所有患者均详细记录临床病史和一般资料,包括性别、年龄、身高、体重、吸烟史、血压等情况,以及血常规、生化及免疫学检查。

1.2.2 血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白的测定 于入院后次日晨空腹抽取静脉血,试剂盒由卡比发玛西亚有限公司提供。仪器为 Pharmacia Unicap 系统。测试方法:Kabipharmaeia ECP 体外检测法,由 Unicap 系统自动进行。血清 ECP 正常值 $<15 \mu\text{g/L}$ 。

1.2.3 冠状动脉造影 应用 Judkins 方法进行选择性冠状动脉造影,每支血管选择最佳多体位投照,造影结果由 2 名有经验的医师分析完成。冠状动脉狭窄程度采用累积记分法并予以分级,计分方法如下:狭窄 24% 以下为 1 分,25% ~ 49% 为 2 分,50% ~ 74% 为 3 分,75% ~ 89% 为 4 分,90% ~ 99% 为 5 分,100% 为 6 分,分别累计各自的积分总和。并根据其冠状动脉血管病变支数将冠心病患者分为一支病变组、二支病变组和三支病变组,分别比较 3 组之间血清 ECP 的水平。

1.3 统计学处理

首先进行组间均衡性检验;正态分布或轻度偏态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 t 检验分析。明显偏态分布的计量资料以中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数)表示,应用 Mann-Whitney 检验。计量资料服从正态分布且方差齐的成组设计采用方差分析,组间比较采用 SNK- q 检验;非正态分布的计量资料采用 Kruskal-Wallis 法进行成组设计的多样本比较,组间的两两比较采用 Neminyie 法进行检验。计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;数据间相关性采用相关分析;冠状动脉病变狭窄度积分与

各参数的关系采用多元线性回归分析。各变量与 CHD 的关系采用多元逐步 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以上所有数据处理均用 SPSS 17.0 软件。

2 结果

2.1 研究对象的临床特征

两组之间性别比例、吸烟比例、年龄、高血压病比例、血糖、体质指数(body mass index, BMI)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、所服用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockade, ARB)、他汀类药物比较均无统计学意义(均 $P > 0.05$);而甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、所服用阿司匹林、 β 受体阻滞剂比较均有统计学意义(均 $P < 0.01$;表 1)。

2.2 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白水平比较

冠心病组患者血清 ECP 水平明显高于对照组($P < 0.01$;表 1)。CHD 患者不同冠状动脉病变支数分组(单支病变组、双支病变组、三支病变组)间所测的血清 ECP 水平在 3 组间分别为 $6.23 (4.83, 10.91) \mu\text{g/L}$ 、 $12.49 (8.63, 18.18) \mu\text{g/L}$ 、 $20.94 (12.61, 28.25) \mu\text{g/L}$,3 组间比较有显著性差异($H = 23.076$, $P < 0.01$);三支病变组血清 ECP 水平明显高于单支病变组和双支病变组,且单支病变组和双支病变组之间血清 ECP 水平存在统计学差异(图 1)。

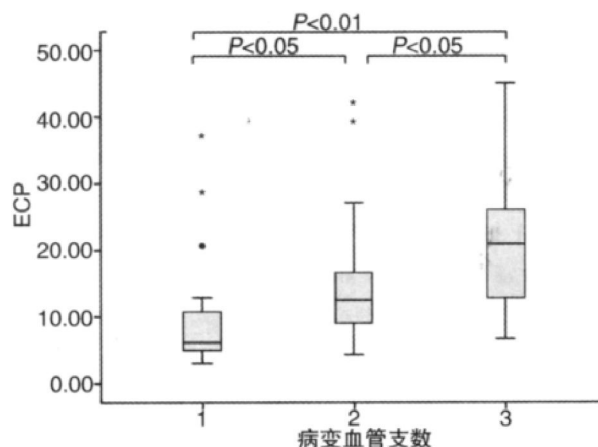


图 1. 冠心病患者不同冠状动脉病变支数间血清 ECP 水平的比较 单支病变组血清 ECP 水平同双支病变组和三支病变组之间比较存在统计学意义($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$);双支病变组和三支病变组之间亦存在统计学差异($P < 0.05$)。

Figure 1. ECP serum levels in patients presenting with CHD with different branch numbers of coronary arteries

表 1. 两组一般临床资料比较

Table 1. Clinical characteristics of patients with and without CHD

项 目	CHD 组 (n = 70)	对照组 (n = 30)
男性 (例)	39 (56%)	13 (43%)
吸烟史 (例)	33 (47%)	11 (37%)
年龄 (岁)	63 ± 8	62 ± 7
高血压病 (例)	43 (61%)	17 (57%)
ACEI 或 ARB (例)	32 (46%)	9 (30%)
阿司匹林 (例)	53 (76%) ^a	5 (17%)
β-受体阻滞剂 (例)	42 (60%) ^a	6 (20%)
他汀类 (例)	35 (50%)	10 (33%)
血糖 (mmol/L)	6.32 (5.33, 7.82)	5.73 (4.91, 7.32)
BMI (kg/m ²)	24.40 (22.38, 26.15)	23.50 (21.75, 25.83)
TG (mmol/L)	1.93 (1.53, 2.63) ^a	1.61 (1.28, 2.11)
TC (mmol/L)	5.2 ± 1.4	4.7 ± 1.3
HDL (mmol/L)	0.99 (0.80, 1.19) ^a	1.14 (1.02, 1.34)
LDL (mmol/L)	2.45 ± 0.91 ^a	2.04 ± 0.83
ECP (μg/L)	12.39 (7.39, 20.97) ^a	4.63 (3.29, 7.70)

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.3 狭窄度积分、病变血管数与各变量的偏相关分析

将年龄、性别、吸烟史、高血压病作为控制变量, 狭窄度积分、病变血管数与各变量进行偏相关分析可知, 狭窄度积分与 ECP、TG、LDL 呈显著性正相

关; 病变血管数与 ECP、TG、TC 和 LDL 水平呈显著性正相关 (表 2)。

表 2. 狭窄度积分、病变血管数与各变量的偏相关分析

Table 2. The partial correlation analysis of branch numbers and stenosis score of coronary arteries and parameters studied

变 量	狭窄度积分		病变血管数	
	偏相关系数	P	偏相关系数	P
ECP	0.478	0.000	0.468	0.000
BMI	0.127	0.310	0.101	0.422
血糖	0.175	0.160	0.131	0.295
TG	0.434	0.000	0.415	0.001
TC	0.223	0.059	0.262	0.033
HDL	-0.075	0.549	-0.152	0.222
LDL	0.402	0.001	0.489	0.000

2.4 狭窄度积分与各参数的多元线性回归分析

以狭窄度积分为应变量, 以年龄、性别、吸烟史、高血压病、IBM、所服用药物、TC、TG、HDL、LDL、血糖、ECP 为自变量, 进行多元逐步线性回归分析可知, ECP、TG、LDL 水平与狭窄度积分独立正相关, 即 ECP、TG、LDL 三变量决定狭窄度积分的 39.2% (表 3)。

表 3. 积分与各参数的多元线性回归分析

Table 3. Multiple liner regression of stenosis score and serum ECP level, risk factors in CHD subgroup

变 量	未标准化系数		标准化系数	T	P
	回归系数	标准误			
TG	1.726	0.723	0.299	2.386	0.021
LDL	1.175	0.513	0.297	2.290	0.026
ECP	0.120	0.037	0.369	3.237	0.002

$R^2 = 0.392$

2.5 多元逐步 Logistic 回归分析

根据四分位间距将年龄、IBM、TC、TG、HDL、LDL、血糖、ECP 变量分为 4 组; 以是否为 CHD 为结果变量, 以年龄、性别、吸烟史、高血压病、IBM、TC、

TG、HDL、LDL、血糖、ECP 为自变量, 进行多因素非条件逐步 Logistic 回归分析, 显示血清 ECP 和 HDL 与冠心病密切相关, 其中 ECP 是冠心病发病的危险因素, 而 HDL 是冠心病发病的保护因素 (表 4)。

表 4. 多元逐步 Logistic 回归分析

Table 4. Associations of the presence of CHD with risk factors and serum ECP level (Multiple Logistic regression analysis in 100 patients)

变 量	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% 可信区间
高密度脂蛋白	-0.643	0.269	5.719	0.017	0.526	0.310 ~ 0.890
ECP	1.385	0.321	18.621	0.000	3.995	2.130 ~ 7.495

3 讨 论

冠心病病因和发病机制复杂, 涉及许多遗传和

环境的因素的作用, 在 CHD 的发病机制中炎症因素占有重要位置。多种致病因素均可诱导血管壁局部炎症级联反应发生, 进而导致冠状动脉粥样硬化的

形成和发展,在众多参与了 CHD 发生和发展过程的炎性细胞中,嗜酸性粒细胞是其中一种,最近研究表明 EOS 存在于急性冠状动脉综合症的冠状动脉斑块血栓中^[2],说明其与 CHD 的发病机制有关。EOS 在变态疾病和自身免疫性疾病中发挥重要作用。研究表明在 CHD 患者血清中反映 EOS 活性的嗜酸细胞活化趋化因子(EOX)水平明显高于对照组^[3,4]。并且研究发现外周 EOX 水平与 CHD 患者冠状动脉病变支数有关^[4]。虽然没有研究证实 EOS 与冠状动脉病变严重程度有关,但研究提示在 CHD 发病过程中可能存在 EOS 的激活。

嗜酸性粒细胞阳离子蛋白最初是从慢性白血病患者白细胞中提纯的,是一种单链、含锌、强碱性糖蛋白,由 EOS 合成并储存在 EOS 的胞浆颗粒中,占 EOS 胞浆颗粒的 30%。它至少有 3 种分子形式,各种分子形式的 ECP 表现出相同的抗原性、氨基酸组成和相同的氨基末端,其分子的异质性主要是由于蛋白的糖基不同所引起。研究表明血清 ECP 水平与多种疾病的发生、发展和病情的严重程度有关,如支气管哮喘、过敏性疾病和自身明显性疾病。ECP 反映了 EOS 的活化程度,血清 ECP 浓度是反应体内血浆 ECP 水平和 EOS 在体外凝血过程中释放 ECP 的综合结果。ECP 主要功能有:①极强的细胞毒性作用^[5];②引起肥大细胞释放组胺;③强烈的神经毒性;④杀菌和杀蠕虫作用;⑤在凝血过程中与蛋白质相互作用;⑥纤维蛋白溶解作用。

本研究发现,CHD 患者中血清 ECP 明显升高,相关分析显示狭窄度积分与 ECP、TG、LDL 呈显著性正相关;病变血管数与 ECP、TG、TC 和 LDL 水平呈显著性正相关。在经过多因素逐步线性回归分析均衡了年龄、性别、吸烟史、高血压性病等影响后显示,ECP、甘油三酯、低密度脂蛋白水平仍与冠状动脉狭窄程度相关。表明血清 ECP 与冠状动脉病变程度有关。通过多元 Logistic 分析显示,血清 ECP 是 CHD 发病的危险因素。

嗜酸性粒细胞阳离子蛋白是 EOS 激活后释放的活性因子中的一种。血清中 ECP 为一种可反映 EOS 活化程度的重要炎症标志物。ECP 可与多种免疫细胞和血浆蛋白如凝血因子和补体系统蛋白相互作用而发挥多种生物学效应^[6];ECP 还可以通过上调内皮细胞的内皮细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesive molecular - 1, ICAM-1) 的表达^[7]和促进单核细胞和内皮细胞的粘附进而启动动脉粥样硬化的形成;虽然激活的 EOS 具有促进血栓形成作用,但

是 ECP 证实可与凝血过程中的组分互相作用而增强纤维蛋白溶解活性^[8],并可以通过调节纤维母细胞活性促进具有稳定动脉斑块作用的胶原释放^[9]。这些研究均提示 ECP 可能与 CHD 发病密切相关,因此研究 ECP 与 CHD 的关系对进一步探讨冠心病发病机制具有一定意义。本研究显示 CHD 患者血清 ECP 水平明显高于对照组,推测在冠状动脉粥样硬化过程中产生的细胞因子如血小板活化因子、肿瘤坏死因子等通过诱导 EOS 激活并导致 ECP 等细胞活性因子的产生和释放增加,进而影响 CHD 的发生和发展。

本研究显示血清 ECP 在 CHD 患者中明显升高,并且血清 ECP 水平在冠状动脉病变血管数分组中的存在显著性差异,并与其冠状动脉病变程度呈正相关,表明 CHD 患者血清 ECP 水平反映了冠状动脉病变的程度,为 CHD 危险分层提供了新的血清学指标依据。

[参考文献]

- [1] Erdogan O, Gul C, Altun A, et al. Increased immunoglobulin E response in acute coronary syndromes [J]. *Angiology*, 2003, 54 (1): 73-79.
- [2] Sakai T, Inoue S, Matsuyama TA, et al. Eosinophils may be involved in thrombus growth in acute coronary syndrome [J]. *Int Heart J*, 2009, 50 (3): 267-277.
- [3] Economou E, Tousoulis D, Katinioti A, et al. Chemokines in patients with ischaemic heart disease and the effect of coronary angioplasty [J]. *Int J Cardiol*, 2001, 80 (1): 55-60.
- [4] Emanuele E, Falcone C, D'Angelo A, et al. Association of plasma eotaxin levels with the presence and extent of angiographic coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 186 (1): 140-145.
- [5] Lehrer RI, Szklarez D, Barton A, et al. Antibacterial properties of eosinophil major basic protein and eosinophil cationic protein [J]. *J Immunol*, 1989, 142 (12): 4 428-434.
- [6] Venge P, Byström J. Eosinophil cationic protein (ECP) [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1998, 30 (4): 433-437.
- [7] Chihara J, Yamamoto T, Kurachi D, et al. Possible release of eosinophil granule proteins in response to signaling from intercellular adhesion molecule-1 and its ligands [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1995, 108 (Suppl 1): 52-54.
- [8] Samoszuk M, Corwin M, Hazen SL. Effects of human mast cell tryptase and eosinophil granule proteins on the kinetics of blood clotting [J]. *Am J Hematol*, 2003, 73 (1): 18-25.
- [9] Hernäs J, Särnstrand B, Lindroth P, et al. Eosinophil cationic protein alters proteoglycan metabolism in human lung fibroblast cultures [J]. *Eur J Cell Biol*, 1992, 59 (2): 352-363.

(此文编辑 曾学清)