

• 论 著 •

血清乳凝集素、唾液酸与冠心病的相关性研究

乔 荔, 彭 辉

(新疆医科大学附属中医医院检验科, 乌鲁木齐 830000)

摘 要:目的 探讨血清乳凝集素(MFG-E8)、唾液酸(SA)水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)发生发展的关系。方法 将 2014 年 6 月至 2015 年 11 月该院心内科收住的 166 例住院患者纳入研究, 其中 56 例冠状动脉造影结果完全正常者作为对照组, 另 110 例诊断为 CHD 的患者作为 CHD 组。CHD 组根据临床诊断分为稳定型心绞痛(StA)组、不稳定型心绞痛(UA)组以及急性心肌梗死(AMI)组。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定血清 MFG-E8 水平, 使用生化分析检测血清 SA、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及血脂水平, Gensini 评分表示冠状动脉狭窄程度, 各检测指标间进行 Spearman 相关分析。结果 与对照组相比, CHD 组患者血清 MFG-E8 水平明显降低, SA 水平显著升高(均 $P < 0.05$); AMI 亚组 MFG-E8 显著低于 StA 和 UA 亚组, AMI 亚组 SA 显著高于 StA 和 UA 亚组(均 $P < 0.05$)。相关性分析表明, 血清 MFG-E8 水平与 TG、hs-CRP 水平及 Gensini 评分呈负相关(均 $P < 0.05$), SA 水平与 TG、hs-CRP 水平及 Gensini 评分呈正相关, 与 MFG-E8 水平呈负相关(均 $P < 0.05$)。结论 MFG-E8、SA 与 CHD 发生发展有关, 联合检测血清 MFG-E8、SA 水平可能有助于 CHD 的临床诊断和风险评估。

关键词:冠心病; 乳凝集素; 唾液酸; 超敏 C 反应蛋白; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.13.024

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)13-1793-03

The correlation research between serum lactadherin, sialic acid level and patients with coronary heart disease

QIAO Li, PENG Hui

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumchi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship between serum lactadherin (MFG-E8), sialic acid (SA) level and coronary heart disease (CHD) occurrence and development. **Methods** 166 patients in our hospital were selected from June 2014 to November 2015, and then according to the result of coronary angiography divide the subjects into control group ($n=56$, the result of coronary angiography completely normal) and CHD group, including stable angina 48 cases (StA subgroup), unstable angina 30 cases (UA subgroup) and acute myocardial infarction 32 cases (AMI subgroup). The serum level of MFG-E8 was detected by ELISA method, the serum level of SA, hs-CRP and lipid index were detected by biochemical analysis. Gensini score showed the severity of coronary stenosis. The correlation analysis between detecting parameters was carried out by Spearman method. **Results** Compared with the control group, the patients with CHD have a higher level of serum SA and a lower level of MFG-E8 (both $P < 0.05$). The AMI subgroup has a lower level of serum MFG-E8 than StA and UA subgroups, and the AMI subgroup has a higher level of serum SA than StA and UA subgroups (all $P < 0.05$). The correlation analysis showed that the serum SA has a positively correlation with the level of TG, hs-CRP, and Gensini score, and has a negatively correlated with the level of MFG-E8 (all $P < 0.05$). The MFG-E8 has a negatively correlated with the level of TG, hs-CRP, and Gensini score (all $P < 0.05$). **Conclusion** MFG-E8 and SA play an important role in the development of CHD, and combined detection of serum MFG-E8 and SA may be helpful in the clinical diagnosis and risk assessment of patients with CHD.

Key words: coronary heart disease; lactadherin; sialic acid; hypersensitive C-reactive protein; risk factor

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是一种由冠状动脉狭窄、供血不足引起的心肌功能障碍和(或)器质性病变。随着社会的进步, CHD 发病年龄年轻化, 其相关危险因素也在不断增加, 特别是一些潜在的危险因素亟待发现与研究^[1]。研究表明血清唾液酸(SA)是心血管疾病中一个持续的炎症反应标志物, 并有可能是心血管疾病发生发展的一个潜在危险因素^[2-3]。乳凝集素又称乳脂球形表皮生长因子 8(MFG-E8), 在体内参与凋亡细胞清除、炎症的清除^[4]、血管平滑肌细胞侵袭^[5]及内皮细胞的损伤修复^[6]等过程, 其在 CHD 中的作用值得进一步研究。本研究通过测定 CHD 患者血清中 MFG-E8、SA、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等指标的浓度, 探讨 MFG-E8、SA 与 CHD 发生发展的相关性, 及其在 CHD 临床诊断和危险评估中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2014 年 6 月至 2015 年 11 月本院心内科收治的住院患者 166 例纳入研究, 所有患者均行冠状动脉造影以明确诊断。其中 56 例冠状动脉完全正常, 作为对照组, 男 32 例、女 24 例, 平均年龄(61.7 ± 5.4)岁, 吸烟 16 例, 糖尿病 11 例; 110 例患者根据造影结果至少有 1 支主要冠状动脉(左主干、左前降支、左回旋支及右冠状动脉)狭窄大于 30% 则诊断为 CHD, 作为 CHD 组, 男 61 例、女 49 例, 平均年龄(62.1 ± 5.7)岁, 吸烟 34 例, 糖尿病 23 例, 再根据 CHD 诊断标准^[7], 将 CHD 组分为稳定型心绞痛(StA)、不稳定型心绞痛(UA)及急性心肌梗死(AMI)3 个亚组, 分别为 48、30、32 例。排除患有其他严重疾病如肿瘤、感染及明显肝肾功能异常, 或已接受降脂或溶栓治疗的患者。所有受试对象均知情同意参加本次研

究。患者年龄、吸烟、性别等一般资料组间比较差异无统计意义(均 $P>0.05$)。

1.2 检测方法 患者入院后次日凌晨空腹采集外周静脉血 5 mL, 2 500 r/min 离心 5 min, 留取上清, 3 h 内完成血脂、血清 SA 及 hs-CRP 等检测, 其余上清分装后 70 ℃ 冻存, MFG-E8 水平待测。血脂、血清 SA 及 hs-CRP 等检测使用德国西门子公司 ADVIA2400 全自动生化分析仪, MFG-E8 测定使用美国 BIO-RAD-Imark 全自动酶标仪, 采用 ELISA 法测定, 血清检验过程严格按照试剂和仪器操作说明书进行。血清 SA 检测试剂盒为上海润裕生物科技有限公司产品, MFG-E8 试剂盒为上海酶联生物科技有限公司产品。

1.3 Gensini 评分 应用 Gensini 评分标准^[8], 对全部入组者进行评分。Gensini 评分为各冠状动脉段狭窄程度积分与相应

病变段系数的乘积之和, 积分越高则表示狭窄程度越严重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对 t 检验, 各组间比较采用单因素方差分析, 两两比较选择 SNK 检验, 各指标之间的相关性采用 Spearman 相关系数进行描述, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 CHD 患者血清 MFG-E8、SA 水平 CHD 组中血清 MFG-E8、HDL-C 水平显著低于对照组, 而血清 SA、hs-CRP、TG 水平均显著高于对照组, 两组间比较差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$), LDL-C 水平两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 对照组与 CHD 组检测指标组间比较

组别	<i>n</i>	MFG-E8 (ng/mL)	SA (mg/L)	hs-CRP (mg/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
CHD 组	110	121.24±40.18*	620.13±82.37*	10.14±6.05*	1.72±0.69*	0.95±0.23*	2.57±0.64
对照组	56	256.54±74.29	530.15±52.32	2.63±1.27	1.36±0.42	1.17±0.19	2.54±0.58

注:与对照组比较, * $P<0.05$ 。

2.2 CHD 各亚组间血清 MFG-E8、SA 及 hs-CRP 水平比较 StA 组、UA 组及 AMI 组 3 组间血清 MFG-E8、SA 及 hs-CRP 水平比较, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。StA 组、UA 组及 AMI 组患者的血清 MFG-E8 水平呈下降趋势, 且 AMI 组明显低于 StA 组和 UA 组(均 $P<0.05$), UA 组明显低于 StA 组($P<0.05$); AMI 组的 SA 水平明显高于 StA 及 UA 组(均 $P<0.05$); hs-CRP 呈上升趋势, 且 AMI 组的 hs-CRP 水平明显高于 StA 组及 UA 组(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 CHD 各亚组间血清 MFG-E8、SA 及 hs-CRP 水平比较

组别	<i>n</i>	MFG-E8 (ng/mL)	SA (mg/L)	hs-CRP (mg/L)
AMI 组	32	87.95±31.56*#	695.84±90.17*#	13.54±7.36*#
UA 组	30	113.05±36.24*	585.37±65.01	9.72±5.84
StA 组	48	148.56±49.01	591.38±76.42	8.13±4.72

注:与 StA 组比较, * $P<0.05$; 与 UA 组比较, # $P<0.05$ 。

2.3 CHD 组 MFG-E8、SA 与各指标的 Spearman 相关性分析 相关性分析结果表明, 在 CHD 患者中, 血清 MFG-E8 水平与 TG、hs-CRP 水平及 Gensini 评分呈负相关(均 $P<0.05$); SA 水平与 TG、hs-CRP 水平及 Gensini 评分呈正相关, 与 MFG-E8 水平呈负相关(均 $P<0.05$)。见表 3。

表 3 CHD 组患者 MFG-E8、SA 水平与各指标间的相关性分析系数

指标	MFG-E8	TG	hs-CRP	Gensini 评分
MFG-E8	—	0.172	0.431	0.576
SA	0.312	0.215	0.470	0.398

注:—表示无数据。

3 讨 论

MFG-E8 是一种乳汁脂肪小球表面的亲脂性多功能蛋白, 参与多种与 CHD 发生发展相关的病理生理过程, 如凋亡细胞的清除、新生血管的形成等^[4,9]。凋亡的内皮细胞释放大量的 MFG-E8, 通过 STAT3 通路, 促进巨噬细胞抗炎表型生成从而

发挥抗炎作用^[10]。本研究结果显示, CHD 组血清 MFG-E8 水平低于对照组, 且 AMI 组水平最低。MFG-E8 的浓度与 Gensini 评分、hs-CRP 及 TG 呈负相关。丁焕等^[11]与周方元等^[12]研究表明 CHD 患者血清 MFG-E8 水平相比对照组显著下降, 急性心肌梗死患者血清 MFG-E8 水平显著低于 StA, 且 MFG-E8 与 Gensini 评分、hs-CRP 呈负相关, 与本研究结果一致, 为本研究结论提供支持。在 CHD 发展过程中, MFG-E8 可用于清除凋亡细胞和胶原蛋白发挥直接的抗炎作用, 并且参与介导平滑肌细胞迁移, 促巨噬细胞表型转换等, 直接导致 MFG-E8 的大量消耗; MFG-E8 还可通过上调血管内皮生长因子的合成来促进新生血管的形成, 内皮细胞受损后, MFG-E8 的合成减少, 机体缺乏 MFG-E8 时, 对炎症损伤的抵抗力及恢复力大幅下降。研究证明抑制小鼠 MFG-E8 的合成, 将导致脂质及凋亡碎片大量聚集, IL-1 β 合成减少, 加速动脉粥样硬化的进程^[13]。因此, MFG-E8 从多方面起到抗炎、抗凋亡效应, 对 CHD 有保护作用, 对于 CHD 的诊治治疗, 预估患者冠状动脉狭窄程度和斑块大小都具有重要的临床意义。

SA 广泛存在于哺乳动物体内, 特别是在内皮细胞表面, 具有大量唾液酸化的糖蛋白。本研究结果显示, CHD 患者的血清 SA 浓度较对照组升高, 且 AMI 组高于 UA 及 StA 组, 血清 SA 水平与 TG、hs-CRP 水平及 Gensini 评分呈正相关, 说明血清 SA 与 CHD 的严重程度有关。血清 SA 可能通过以下机制参与 CHD 的发生与发展: SA 通过炎症反应、干扰铁代谢、促进血小板血栓形成等机制促进动脉粥样硬化形成; SA 是血管内皮细胞表面负电荷的主要来源, 可通过影响血管内皮细胞功能来促进高血压形成; SA 可通过影响 LDL 代谢, 导致血管平滑肌损伤^[14-15]。与 CRP 相比, SA 是更为稳定的炎性标志物, SA 浓度反映了整体急性相反应的水平, 而 CRP 仅代表了从肝脏释放的急性相反应^[14-15], 因而, SA 与 CRP 相比, 更适于作为急性期炎症反应的标志物。CRP 通过损伤血管内皮细胞, 使 NO、前列腺素释放减少, 削弱血管舒张功能, 升高的 CRP 可使内皮素等物质释放增加, 收缩血管, 同时促进血管平滑肌细胞增生、迁移, 动脉内膜增厚, 促进动脉硬化形成和发展^[15-16]。CHD 持续时间越长, 病变程度越严重, 血清 SA 水平就越高;

而高水平的血清 SA 又通过炎症反应、促进白色血栓形成等方式进一步加速动脉粥样硬化的进程^[15]。这部分解释了刚发生心肌梗死的患者中血清 SA 最高的现象,因此,血清 SA 可作为一个持续的炎症标志物,对临床上 CHD 的诊断、严重程度的评估、预后的判断都具有一定的参考作用。

hs-CRP 是 CHD 的一个独立危险因素,本实验血清 SA 与 hs-CRP 呈正相关,而 MFG-E8 与其呈负相关,进一步证明二者在炎症中的作用。MFG-E8 作为 CHD 的保护因子,在 CHD 早期消耗较少,血清中 hs-CRP 等含 SA 的糖蛋白以及低密度脂蛋白含量较少,凋亡内皮细胞得以及时清除,因而血清中 SA 含量较少。CHD 早期肝脏功能多属正常,SA 的合成、转移都在正常水平,而严重 CHD 时,一方面肝脏脂代谢功能紊乱,另一方面 MFG-E8 的大量消耗,凋亡细胞的积累,胞内物质的大量释放,都引起血清 SA 的含量增加。因此,SA 与 MFG-E8 是贯穿 CHD 全程的两个因子,对于 CHD 的发生发展有重要作用。

综上所述,血清 SA 越高,MFG-E8 越低,CHD 的危险性越大,病变程度越高。本研究在 CHD 中将血清 SA 与 MFG-E8 两个潜在危险因素结合分析,为临床上 CHD 的诊断、狭窄程度及危险评估提供了新的依据。

参考文献

- [1] Lyu Y, Jiang X, Dai W. The roles of a novel inflammatory neopterin in subjects with coronary atherosclerotic heart disease[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 24(2): 169-172.
- [2] Altay M, Karakoç MA, Çakir N, et al. Serum Total Sialic Acid Level is Elevated in Hypothyroid Patients as an Atherosclerotic Risk Factor[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 22034.
- [3] Merat A, Arabsolghar R, Zamani J, et al. Serum levels of sialic acid and neuraminidase activity in cardiovascular, diabetic and diabetic retinopathy patients[J]. Iran J Med Sci, 2015, 28(3): 123-126.
- [4] Aziz M, Jacob A, Matsuda A, et al. Review: milk fat globule-EGF factor 8 expression, function and plausible signal transduction in resolving inflammation[J]. Apoptosis, 2011, 16(11): 1077-1086.
- [5] Wang M, Fu Z, Wu J, et al. MFG-E8 activates proliferation of vascular smooth muscle cells via integrin signaling[J]. Aging Cell, 2012, 11(3): 500-508.
- [6] Wang M, Wang HH, Lakatta EG. Milk fat globule epidermal growth factor VIII signaling in arterial wall remodeling[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 11(5): 768-776.

- [7] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/Non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association Task Force[J]. Circulation, 2011, 123(18): 426-579.
- [8] Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum SA, et al. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application[J]. Clinical Research in Cardiology, 2013, 102(7): 495-503.
- [9] Dai W, Li Y, Lv YN, et al. The roles of a novel anti-inflammatory factor, milk fat globule-epidermal growth factor 8, in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2): 661-665.
- [10] Brissette MJ, Lepage S, Lamonde AS, et al. MFG-E8 released by apoptotic endothelial cells triggers anti-inflammatory macrophage reprogramming[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e36368.
- [11] 丁焕, 戴雯, 谢圣高, 等. 血清 MFG-E8 在老年冠心病中的抗炎作用及诊断价值[J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36(2): 274-277.
- [12] 周方元, 戴雯, 李艳. 血清唾液酸和乳凝集素在预估冠状动脉粥样硬化性心脏病风险中的临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(11): 746-750.
- [13] Deroide N, Li X, Lerouet D, et al. MFG-E8 inhibits inflammasome-induced IL-1 beta production and limits postischemic cerebral injury[J]. Journal of Clinical Investigation, 2013, 123(3): 1176-1181.
- [14] Rajendiran KS, Ananthanarayanan RH, Satheesh S, et al. Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure[J]. Br J Biomed Sci, 2014, 71(1): 29-32.
- [15] 曹永彤, 李京华, 王萍, 等. 血清唾液酸和超敏 C 反应蛋白与高血压前期的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(6): 516-518.
- [16] 姚创利, 黎阳, 鲁旭娟, 等. 超氧化物歧化酶及其同工酶和超敏 C-反应蛋白与冠心病的关系[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5): 73-75.

(收稿日期: 2017-02-06 修回日期: 2017-04-06)

(上接第 1792 页)

- et al. Serum CD44 levels predict survival in patients with low-risk myelodysplastic syndromes[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 78(2): 150-161.
- [14] 陈萍, 傅晋翔, 孙兰云, 等. 成人急性淋巴细胞白血病患者血浆中可溶性 CD44 水平变化及其意义[J]. 中国血液流变学杂志, 2002, 12(2): 107-109.
- [15] 李星, 王立茹, 崔建英, 等. 黏附分子 CD56、CD44、CD54、

CD11a 在急性髓系白血病骨髓中的表达及意义[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(7): 600-604.

- [16] 张晓霞, 杨洁, 杨永宾, 等. 骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病患者血清可溶性 CD44 水平检测意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(27): 2965-2967.

(收稿日期: 2017-02-28 修回日期: 2017-04-28)