

• 论 著 •

血清 MFG-E8 水平与颈动脉粥样硬化程度的相关性分析*

江 冰,葛俊伟,夏静雯

(上海中医药大学附属第七人民医院心血管内科,上海 200137)

摘 要:目的 探讨不同程度颈动脉粥样硬化(CAS)患者血清乳脂肪球表皮生长因子 8(MFG-E8)水平变化,及其与血糖、血脂和炎症因子的相关性。**方法** 选取 2015 年 10 月至 2017 年 2 月该院确诊为颈动脉粥样硬化的患者 120 例,分为对照组、增厚组和斑块组,每组各 40 例,比较 3 组血糖、血脂、血清 MFG-E8 和其他炎症因子水平,并分析血清 MFG-E8 与其他指标的相关性。**结果** 斑块组总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平均明显高于增厚组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);斑块组 MFG-E8、白细胞介素-10(IL-10)水平均明显低于增厚组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);3 组间空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平差异无统计学意义($P>0.05$)。血清 MFG-E8 与颈动脉内膜中层厚度、FPG、TC、LDL-C、TNF- α 和 hs-CRP 呈负相关($P<0.05$),与 TG 和 IL-10 呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 无相关性($r=0.105, P=0.255$)。**结论** 血清 MFG-E8 可作为评估 CAS 病情严重程度的新指标,值得临床推广应用。

关键词:颈动脉粥样硬化; 乳脂肪球表皮生长因子 8; 相关性分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.21.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)21-2974-03

Correlation analysis between serum MFG-E8 level and carotid atherosclerosis*

JIANG Bing, GE Junwei, XIA Jingwen

(Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Seventh Affiliated Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum milk fat globule epidermal growth factor 8(MFG-E8) levels in patients with carotid atherosclerosis(CAS), and the correlation analysis between MFG-E8 and blood glucose, blood lipid and inflammatory factors. **Methods** From October 2015 to February 2017, 120 patients with carotid atherosclerosis were selected and divided into control group, thickening group and plaque group, 40 cases in each group. The levels of blood glucose, blood lipid, serum MFG-E8 and other inflammatory factors of the three groups were compared, and the correlation between serum MFG-E8 and other indicators was analyzed. **Results** The levels of total cholesterol(TC), low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C), tumor necrosis factor alpha(TNF- α), and high sensitive C reactive protein(hs-CRP) in plaque group were significantly higher than those in thickening group and control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); the levels of MFG-E8 and interleukin-10(IL-10) in plaque group were significantly lower than those in thickening group and control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); there was no significant difference in the levels of fasting blood glucose(FPG), triglyceride(TG) and high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C) between the three groups($P>0.05$). Serum MFG-E8 was negatively correlated with carotid intima-media thickness, FPG, TC, LDL-C, TNF- α and hs-CRP($P<0.05$) and positively correlated with TG and IL-10($P<0.05$), and there was no correlation between serum MFG-E8 and HDL-C($r=0.105, P=0.255$). **Conclusion** Serum MFG-E8 can be used as a new index to assess the severity of CAS and it is worthy of clinical application.

Key words: CAS; MFG-E8; correlation analysis

冠心病是老年临床上的常见病及多发病,特别是随着我国人口老龄化的加剧,与之相关的心脑血管疾病的发生风险也急剧上升。动脉粥样硬化(AS)是血管衰老的一种表现形式,是众多心脑血管疾病发生发展的病理生理基础^[1]。颈动脉内膜中层厚度(IMT)是颈动脉的常规检测指标,同时也是心脑血管疾病的重要预测因子和危险因素。研究已证实,机体的炎性反应是颈动脉粥样硬化(CAS)发生及发展的重要危险因素^[2],乳脂肪球表皮生长因子 8(MFG-E8)与 CAS 的关系较为密切^[3]。本研究旨在探讨不同程度的 CAS 患者血清 MFG-E8 水平变化,并分析其与血糖、血脂和炎症因子水平的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 10 月至 2017 年 2 月本院确诊

为 CAS 的患者 120 例,依据 IMT 水平分为对照组、增厚组和斑块组,每组各 40 例。所有研究对象均符合本研究制订的筛选标准。对照组中男 21 例,女 19 例,年龄 41~75 岁,平均(58.67 $\pm$ 5.49)岁;增厚组中男 23 例,女 17 例,年龄 43~74 岁,平均(59.51 $\pm$ 6.27)岁;斑块组中男 23 例,女 17 例,年龄 42~76 岁,平均(58.23 $\pm$ 6.43)岁。诊断标准:IMT<1.0 mm 为颈动脉正常;IMT 为 1.0~<1.5 mm 为颈动脉增厚;IMT $\geq$ 1.5 mm 或局部回声结构突出官腔者为颈动脉斑块。CAS 诊断依据为 IMT 增厚和(或)出现颈动脉斑块^[4]。纳入标准:符合 CAS 的诊断标准;临床资料完整且自愿加入研究。排除标准:伴有严重心、肝、肾等脏器功能不全、全身性免疫系统疾病及慢性感染性疾病;近期内服用过激素类药物;新近发生脑梗

* 基金项目:上海市第七人民医院人才培养计划资助项目(XX2015-14)。

作者简介:江冰,女,主治医师,主要从事心脏电生理起搏方面研究。

死及周围血管疾病。本研究经本院伦理委员会批准实施,所有患者均知情同意并签署知情同意书。3 组研究对象一般临床资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有研究对象均于清晨抽取空腹静脉血,采用日立 7600 全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。采用 ELISA 法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、MFG-E8 和白细胞介素-10(IL-10)水平,采用乳胶增强透射免疫比浊法检测高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。选用彩色多普勒超声诊断仪检测颈动脉,探头频率为 5.0~11.0 MHz,依次扫查颈总动脉、颈总动脉分叉处,测量颈总动脉远端近分叉处 10~15 mm 的 IMT。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理;各指标水平及积分等计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用 Pearson 相关分析各指标间的相关性;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血糖、血脂水平比较 见表 1。增厚组与斑块组 FPG 水平略高于对照组,且斑块组 FPG 水平高于增厚组,差

异无统计学意义($P>0.05$);斑块组 HDL-C 水平低于增厚组,差异均无统计学意义($P>0.05$);增厚组 TG 水平低于斑块组,且两组 TG 水平均低于对照组,差异均无统计学意义($P>0.05$);斑块组 TC、LDL-C 水平明显高于增厚组,且两组 TC、LDL-C 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 3 组炎症因子水平比较 见表 2。增厚组与斑块组 TNF- α 、hs-CRP 水平明显高于对照组,且斑块组 TNF- α 、hs-CRP 水平明显高于增厚组,差异均有统计学意义($P<0.05$);斑块组与增厚组 MFG-E8、IL-10 水平明显低于对照组,且斑块组 MFG-E8、IL-10 水平明显低于增厚组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 血清 MFG-E8 与其余指标的相关性分析 血清 MFG-E8 与 IMT、FPG、TC、LDL-C、TNF- α 和 hs-CRP 水平呈负相关(r 分别为 -0.932、-0.291、-0.477、-0.275、-0.691、-0.767, $P<0.05$),与 TG、IL-10 水平呈正相关(r 分别为 0.252、0.857, $P<0.05$),与 HDL-C 水平无相关性($r=0.105$, $P=0.255$)。

表 1 3 组血糖及血脂水平比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	<i>n</i>	FPG	TG	TC	HDL-C	LDL-C
对照组	40	5.67±0.48	1.65±0.62	4.58±0.87	1.25±0.31	2.71±0.42
增厚组	40	5.72±0.53	1.39±0.59	4.89±0.42	1.22±0.37	2.94±0.37
斑块组	40	5.92±0.64	1.42±0.57	5.24±0.75	1.18±0.26	3.25±0.54

表 2 3 组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (ng/L)	MFG-E8(ng/L)	hs-CRP(mg/L)	IL-10(ng/L)
对照组	40	23.07±7.58	584.42±91.82	5.51±1.56	117.64±13.81
增厚组	40	35.01±9.74	246.81±59.35	8.83±1.47	89.52±11.27
斑块组	40	46.75±12.59	101.99±13.87	12.36±2.52	63.39±12.54

3 讨 论

颈动脉与冠状动脉同为主动脉的重要分支,是 AS 的主要易损血管。相关研究指出,CAS 发生往往早于冠状动脉与脑动脉,与动脉粥样硬化性心脑血管疾病的发生及发展关系较为密切^[5]。颈动脉超声检查可精确地测量 IMT 水平和斑块的形成情况,前者水平增加是 CAS 发生的早期重要指征,而斑块的形成则是 CAS 的明显特征。目前普遍认为 CAS 的形成是一种血管损伤的慢性炎症反应过程,TNF- α 、hs-CRP 等众多炎症因子通过促进机体的炎症反应和损坏血管内皮等途径参与了 CAS 的发生与发展^[6]。此外相关研究还指出,LDL-C 参与 CAS 的发生,且其水平与病情严重程度呈正相关^[7]。

MFG-E8 属于一种亲脂性糖蛋白,几乎分布于机体的所有器官,其功能包括介导精卵结合、维持并修复肠上皮细胞、吞噬凋亡细胞及促进乳腺分支及血管的生成等。此外,研究发现,MFG-E8 具有抗炎、脏器保护作用^[8-9]。研究已证实,在衰老生物体内,血管壁及心脏内 MFG-E8 水平呈高表达,且随着年龄增加逐渐升高,发挥着促进内皮细胞凋亡、血管平滑肌细胞增殖及迁移等功能。因此,MFG-E8 可作为血管衰老的重要标志物之一,在血管衰老过程中具有重要的作用^[10]。研究还发现,MFG-E8 通过介导凋亡细胞的清除参与了 AS 的形成过程,对

维持机体内环境及激活抗炎通路均具有重要意义^[11]。除此之外,相关研究还指出,MFG-E8 高表达是糖尿病血管并发症发生及发展的重要危险因素,MFG-E8 水平与 2 型糖尿病患者的餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白等指标水平呈显著正相关^[12]。

本研究结果显示,随着 CAS 患者 IMT 水平的升高,TC、LDL-C、TNF- α 和 hs-CRP 水平均明显升高,MFG-E8 和 IL-10 水平均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。LDL-C、HDL-C 是参与 CAS 斑块形成的重要物质,本研究中增厚组及斑块组的 LDL-C 水平显著高于对照组,这与以往的研究结果一致^[13-14],提示 CAS 患者存在较为显著的血脂代谢异常。TNF- α 属于机体内的一种促炎性因子,可直接损伤血管内皮细胞,上调细胞间黏附分子-1 的表达,促进单核细胞及淋巴细胞的黏附及迁移,进而促进病情进一步发展^[15]。hs-CRP 是冠心病的独立危险因素之一,与 CAS 的发展具有一定的相关性^[16]。MFG-E8 和 IL-10 属于抗炎因子,能够抑制多种炎症介质的释放^[17]。本研究结果提示 CAS 患者存在显著的炎症应激反应,与以往报道的内容相一致^[18-19]。随着 CAS 病情严重程度的增加,血清 MFG-E8 水平显著降低,这表明 MFG-E8 水平与 CAS 病情的发展关系较为密切,其水平降低原因可能与 MFG-E8 促进凋亡细胞的吞噬作用有关^[20],具体的机制仍有

待于进一步研究。同时,本研究还表明通过检测 MFG-E8 水平可间接评估患者血糖、血脂和其他炎症因子的水平。

综上所述,血清 MFG-E8 与 CAS 病情的严重程度呈显著负相关,与患者血糖、血脂及炎症因子等呈一定相关性,可作为评估 CAS 病情严重程度及指导治疗的一个新的血清学指标。

参考文献

- [1] 张忠,黄若兰,莫入,等.动脉粥样硬化易损斑块与内质网应激相关机制的研究进展[J].海南医学院学报,2016,22(9):934-936.
- [2] 赵迪,王泽穆,王连生.炎症小体在动脉粥样硬化发展中的研究进展[J].现代生物医学进展,2014,14(30):5983-5985.
- [3] 毛拉提·努尔沙德克.血清炎症因子水平的增龄性改变及其与颈动脉粥样硬化程度的相关性[J].中华保健医学杂志,2016,18(5):406-408.
- [4] 中国医师协会超声医师分会.血管超声检查指南[J].中华超声影像学杂志,2009,18(11):993-1012.
- [5] 刘红梅.颈动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化的相关性分析[J].中国误诊学杂志,2012,12(16):4204.
- [6] 彭晶.SOD、NO、TNF- α 和 hs-CRP 对高血压合并糖尿病患者动脉粥样硬化的影响[J].国际检验医学杂志,2016,37(23):3285-3287.
- [7] 胡军.LDL-C、HDL-C 和 IMT 与动脉粥样硬化的关系[J].中国实用医药,2013,8(16):85-86.
- [8] Deroide N, Li X, Lerouet D, et al. MFG-E8 inhibits inflammasome-induced IL-1 β production and limits postischemic cerebral injury[J]. J Clin Invest, 2013, 123(3): 1176-1181.
- [9] Uchiyama A, Yamada K, Ogino S, et al. MFG-E8 regulates angiogenesis in cutaneous wound healing[J]. Am J Pathol, 2014, 184(7):1981-1990.
- [10] 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.

- [11] Aziz M, Yang W, Corbo LM, et al. MFG-E8 inhibits neutrophil migration through $\alpha v \beta 3$ -integrin-dependent MAP kinase activation[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(1):18-28.
- [12] Cheng M, Li BY, Li XL, et al. Correlation between serum lactadherin and pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 95(1):125-131.
- [13] 菅鹏辉,徐丽粉,张铁军.颈动脉粥样硬化的超声评估及其对冠心病病情的预测价值研究[J].海南医学院学报,2016,22(12):1217-1220.
- [14] 肖青.颈动脉粥样硬化和血脂水平与脑梗死的相关性分析[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(23):71-73.
- [15] 张涛,雷新军. TNF- α 、高敏 C 反应蛋白与颈动脉粥样硬化超声影像的相关性[J].中国临床医学影像杂志,2011,22(12):849-851.
- [16] 胡允兆,黄裕立,吴焱贤,等.不同年龄阶段冠心病患者危险因素的对比如分析[J].实用医学杂志,2013,29(5):737-739.
- [17] 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.
- [18] 温慧军,杨金锁,张建军.急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与血液炎症因子水平的关系[J].临床神经病学杂志,2012,25(1):54-56.
- [19] 张作念,王志晔,顾伟,等.急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究[J].重庆医学,2016,45(10):1375-1377.
- [20] 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.

(收稿日期:2017-03-25 修回日期:2017-07-01)

(上接第 2973 页)

参考文献

- [1] 钟堃,王薇,何法霖,等.半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和 2 微球蛋白参考区间的调查与分析[J].现代检验医学杂志,2015,30(4):32-34.
- [2] 宋文炜.血清胱抑素 C 联合 $\beta 2$ -微球蛋白检测对妊娠期糖尿病早期肾损伤的临床价值研究[J].国际检验医学杂志,2016,37(22):3134-3136.
- [3] Yegane S, Revanil M, Taneli F. The role of $\beta 2$ microglobulin levels in monitoring chronic hepatitis B[J]. Tohoku J Exp Med, 2004, 203(1):53-57.
- [4] 李亚琴,陈晓怡. $\beta 2$ -MG 在原发性肝癌鉴别诊断中的临床意义[C].北京:中华医学会,2012:55-58.
- [5] 曲旭亮,周伟玲.血清 $\beta 2$ -微球蛋白对慢性乙型肝炎临床意义的研究[J].实用医技杂志,2013,20(2):167-168.
- [6] 姜丹丹.血清 $\beta 2$ -微球蛋白检测对原发性肝癌临床应用价

值的研究[D].南宁:广西医科大学,2014:157-160.

- [7] 靳伟杰,谢永强,刘刚.酒精性肝硬化患者尿微量蛋白的变化[J].实用肝脏病杂志,2016,19(2):221-222.
- [8] 谷茂林. HBV 相关慢性肝炎、肝硬化和肝衰竭患者血清 $\beta 2$ -微球蛋白和胱抑素 C 联合检测的临床意义[J].临床肝胆病杂志,2013,29(4):280-281.
- [9] Beorchia S. Elevation of serum $\beta 2$ -microglobulin in liver disease[J]. Clin Chim Acta, 2013, 133(2):245-246.
- [10] 侯步云,荣阳,荣根满.血清 $\beta 2$ -微球蛋白在肝硬化肝癌中的变化与临床研究[J].中国医药指南,2016,14(16):77-78.
- [11] 刘玉霞,尹石华,史健,等.脂肪肝与铁蛋白、血脂及转氨酶的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2010,31(9):1001-1003.

(收稿日期:2017-03-15 修回日期:2017-06-21)