

· 临床研究 ·

冠心病患者糖调节异常与两种趋化因子的相关性

杨丽霞*, 郭瑞威, 石燕昆, 齐 峰, 徐安妨, 叶金善

(成都军区昆明总医院心血管内科, 昆明 650032)

【摘要】目的 研究冠心病患者血糖、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、活化T细胞趋化因子 (RANTES) 的变化, 探讨其在冠心病发病中的作用。**方法** 纳入冠心病患者300例, 分为急性冠脉综合征 (ACS) 组 ($n=180$) 以及稳定型心绞痛 (SAP) 组 ($n=120$), 另纳入正常受试者60例为对照组。全部行冠状动脉造影 (CAG) 检查, 冠状动脉病变严重程度采用Genisin评分评估, 酶联免疫法测定RANTES、MCP-1浓度, 冠心病组除确诊糖尿病患者, 行简易葡萄糖耐量试验 (OGTT), 分析血糖与RANTES、MCP-1和冠状动脉病变的相关性。**结果** (1) 冠心病患者中糖代谢异常者70.7%, 糖尿病组的 RANTES、MCP-1浓度显著高于糖调节受损及正常血糖组 (组间比较均为 $P < 0.05$)。 (2) RANTES、MCP-1与血糖的相关性分析表明RANTE、MCP-1与血糖呈显著正相关。 (3) ACS组的RANTES、MCP-1浓度显著高于SAP组及正常对照组 (组间比较均为 $P < 0.05$)。 (4) 多元逐步回归分析表明冠状动脉狭窄程度与RANTES、MCP-1、血糖、低密度脂蛋白胆固醇呈正相关, 与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关。**结论** 糖调节异常与RANTES、MCP-1呈正相关, 共同参与冠心病的发生发展。

【关键词】 活化T细胞趋化因子; 单核细胞趋化蛋白-1; 血糖异常; 冠心病; 急性冠脉综合征

【中图分类号】 R543.3

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00052

Correlation of impaired glycoregulation and serum level of RANTES and MCP-1 in patients with coronary heart disease

YANG Lixia*, GUO Ruiwei, SHI Yankun, QI Feng, XU Anfang, YE Jinshan

(Department of Cardiology, Kunming General Hospital, Chengdu Military Command, Kunming 650032, China)

【Abstract】 Objective To investigate the changes of blood glucose, regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in patients with coronary heart disease, and their roles in the incidence of the diseases. **Methods** A total of 300 patients with coronary heart disease who underwent coronary angiography (CAG) in our department from January to October 2009 were divided into 2 groups, acute coronary syndrome (ACS) group ($n=180$), and stable angina pectoris (SAP) group ($n=120$). And other 60 healthy individuals who received CAG during the same period served as control. The severity of coronary lesions was analyzed by CAG and evaluated with Gensini coronary score system. Serum levels of RANTES and MCP-1 were detected with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Oral glucose tolerance test (OGTT) was used to measure the blood glucose except for those with identified diabetes. The correlation of the 3 indexes with coronary lesions was analyzed. **Results** There were 70.7% coronary heart disease patients identified with diabetes mellitus or pre-diabetes. Those with identified diabetes had significantly higher levels of RANTES and MCP-1 than those with impaired glycoregulation and normal blood glucose ($P < 0.05$). The correlation analysis showed that blood glucose was positively correlated with serum levels of RANTES and MCP-1 ($r=0.69, P < 0.05$; $r=0.61, P < 0.05$). And also their levels were higher in ACS group than in SAP and control groups ($P < 0.05$). Multiple stepwise regression analysis indicated that the stenosis of coronary artery had a positive correlation with RANTES, MCP-1, blood glucose, and low-density liprotein cholesterol respectively, and a negative correlation with high-density liprotein cholesterol. **Conclusion** Impaired glycoregulation is positively correlated with RANTES and MCP-1, and they are involved jointly in the incidence and development of coronary heart disease.

【Key words】 RANTES; MCP-1; impaired glycoregulation; coronary heart disease, acute coronary syndrome

糖尿病是冠心病的等危症, NAVIGATOR研究显
示^[1], 诊断为冠心病的病例经简易葡萄糖耐量试验

(oral glucose tolerance test, OGTT) 检测约有62.5%
人群存在糖尿病或糖调节受损, 国内研究结果这一比

收稿日期: 2012-12-10; 修回日期: 2012-12-10

通讯作者: 杨丽霞, Tel: 0871-4774571, E-mail: doctorylixia@yahoo.com.cn

例更是高达80%。冠心病的病理基础是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS), 目前一致认为炎症机制是AS的主要特征^[2]。单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、活化T细胞趋化因子 (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES) 不仅是AS主要靶细胞——单核/巨噬细胞的特异性趋化因子, 也参与易损斑块形成中炎症反应的上游启动和进展。国外研究显示它们在糖尿病及并发症中也发挥重要作用, 可为判断2型糖尿病及其并发症的进展程度提供重要信息, 通过干预还可以减缓病情进展^[3]。但糖尿病或糖调节受损患者高血糖及其代谢终产物能否通过MCP-1、RANTES趋化因子启动并加速AS及急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 易损斑块的炎症反应, 引起斑块破裂导致急性冠状动脉事件目前并不清楚。因此, 本研究对高血糖及MCP-1、RANTES趋化因子与冠状动脉病变相互间的相关性进行研究, 探讨糖代谢异常与MCP-1、RANTES趋化因子在冠状动脉病变中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2009年1月至10月成都军区昆明总医院心血管内科住院行冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG) 的患者360例, 分为ACS组 ($n=180$ 例)、稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 组 ($n=120$ 例), 另纳入对照组 ($n=60$ 例)。ACS组又包括急性ST段抬高型心肌梗死60例、非ST段抬高型心肌梗死60例和不稳定型心绞痛60例。对照组为CAG结果正常者。ACS诊断均符合AHA/ACC诊断标准, 且经CAG检查至少有一只血管病变狭窄程度 $\geq 50\%$ 。不稳定型心绞痛组病例同时行CT冠状动脉血管成像检查提示病变为软斑块 (CT值小于50Hu)。排除合并急性脑卒中、急性周围血管疾病或者血管栓塞性疾病、严重肝肾功能不全、感染、自身免疫疾病、哮喘及肿瘤患者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者于清晨空腹12h, 抗凝管取肘静脉血3ml, 3000r/min离心10min, 分离血清于 -80°C 冰箱冻存待测。同时空腹采肘静脉血用全自动生化仪测定血糖、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 及甘油三酯

(triglyceride, TG) 等生化指标。

1.2.2 冠状动脉造影 采用Judkins法。冠状动脉狭窄程度的计算采用Gensini评分标准: 狭窄 $\leq 25\%$ 为1分, 25%~50%为2分, 50%~75%为4分, 75%~90%为8分, 90%~99%为16分, 100% (闭塞) 为32分; 不同节段冠状动脉评分系数左主干 $\times 5$, 左前降支近段 $\times 2.5$, 中段 $\times 1.5$, 远段 $\times 1$, 第一对角支 $\times 1$, 第二对角支 $\times 0.5$, 左回旋支近段 $\times 2.5$, 远段和后降支、钝缘支均 $\times 1$, 后侧支 $\times 0.5$; 右冠近、中、远段和后降支均 $\times 1$, 最终评分为各分支积分之和。

1.2.3 血糖测定 入选300例冠心病患者, 除明确诊断糖尿病患者外, 次日行OGTT (ACS病例住院5日病情稳定后进行), 按照空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 及OGTT试验2h血糖水平, 根据1999年WHO糖尿病诊断标准, 将所有病例分为糖尿病组 (包括既往已明确诊断糖尿病、 $\text{FBG} \geq 7.0\text{mmol/L}$, OGTT试验2h血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$)、糖调节受损组 (包括 $\text{FBG} \geq 6.1\text{mmol/L}$ 但 $< 7.0\text{mmol/L}$ 或OGTT试验2h血糖 $\geq 7.8\text{mmol/L}$ 但 $< 11.1\text{mmol/L}$, 满足两项中的任一项或两项均满足) 和血糖水平正常组。

1.2.4 RANTES、MCP-1趋化因子测定 采用ELISA法测定RANTES、MCP-1趋化因子, 试剂盒购自大连泛邦生物工程有限公司, 操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

用SPSS11.5统计软件分析, 正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间差异比较采用ANOVA (单因素方差分析), 各组间两两比较采用 q 检验; RANTES、MCP-1趋化因子及血糖与冠状动脉病变关系采用多元回归分析, RANTES、MCP-1趋化因子与血糖相关性采用相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病检出情况

300例确诊冠心病患者经OGTT试验, 检测出糖尿病患者185例, 糖调节异常者27例, 糖代谢异常例数占冠心病患者总比例为70.7%。

2.2 血糖情况与RANTES、MCP-1浓度的关系

糖尿病组、糖调节受损组的RANTES、MCP-1浓度均显著高于正常血糖组 ($P < 0.05$), 且糖尿病组较糖调节受损组增高更显著 ($P < 0.05$; 表1)。相关性分析显示, RANTE与血糖呈正相关 ($r = 0.69$, $P < 0.01$); MCP-1也与血糖呈正相关 ($r = 0.61$, $P < 0.01$)。

表1 糖代谢异常与正常血糖组间RANTES和MCP-1浓度
Table 1 RANTES and MCP-1 concentration in different groups (ng/L $\bar{x} \pm s$)

组别	n	RANTES	MCP-1
正常血糖组	60	170.06 ± 12.50	116.37 ± 7.95
糖调节受损组	27	186.77 ± 17.60*	125.68 ± 12.68*
糖尿病组	185	228.57 ± 24.55*#	156.48 ± 17.10*#

注: MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; RANTES: 活化T细胞趋化因子。与正常组比较, * $P < 0.05$; 与糖调节受损组比较, # $P < 0.05$

2.3 冠心病情况与RANTES、MCP-1浓度和其他代谢指标的关系

ACS组RANTES和MCP-1浓度显著高于SAP组及正常对照组 ($P < 0.05$), ACS组FBG、LDL-C浓度显著高于SAP组及正常对照组, ACS组的HDL-C浓度则显著低于SAP组及正常对照组 (表2)。

以冠状动脉病变Gensini评分为应变变量, 以各危险因素为自变量进行多元逐步回归分析, 有RANTE、MCP-1、FBG、LDL-C、HDL-C五个因素进入回归方程, 结果显示MCP-1、RANTE、FBG、LDL-C与冠状动脉狭窄程度呈正相关, HDL-C与冠状动脉狭窄程度呈负相关 (表3)。

3 讨论

冠心病与糖尿病密切相关, 一方面糖尿病是冠心病的等危症, 另一方面在冠心病患者中普遍存在糖尿病或糖调节受损。我们对300例经冠状动脉造影明确诊断的冠心病患者行简易OGTT试验, 糖代谢异常例数占冠心病患者总比例的70.7%, 显示高血糖对冠心病的发病有重要影响。RANTES和MCP-1趋化因子在糖尿病的发病中发挥重要作用, 对糖代谢异常组间趋化因子浓度的分析表明, RANTES和MCP-1在糖尿病组、糖调节受损组较正常血糖组的浓度逐渐增高, 进一步对血糖与RANTES、血糖与MCP-1的相关性分析表明, RANTES和MCP-1与血糖也呈正相关, 提示两种趋化因子与糖尿病发病密切相关。

分析RANTES和MCP-1两种趋化因子在冠心病各组及对照组间的变化, 结果显示ACS组较SAP组升高, SAP组较正常对照组升高, 血糖、RANTES、MCP-1

与冠状动脉病变狭窄程度均呈正相关。提示RANTES和MCP-1两种趋化因子在冠心病及ACS的发病中有重要作用, 国外研究也提示RANTES和MCP-1浓度的变化与AS进展和临床事件增加相关^[4]。此外, Fuchs等^[5]发现缺血性心肌病患者血浆中MCP-1水平与冠状动脉斑块负荷及斑块成分显著相关。在ACS的发病过程中, 易损斑块的稳定性取决于基质的合成与降解, 基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9)/组织抑制因子 (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) 水平被认为是一种反映基质降解和沉积达到平衡的标志, MMP-9水平的升高将引起纤维斑块的破裂导致ACS的发生。目前的研究已证实升高的血糖及其糖基化终产物会过度激活NF- κ B的表达^[6], Mezzano等^[7]通过免疫组织化学及原位杂交发现, NF- κ B的激活可使RANTES的表达增加, 且NF- κ B活性的增加和RANTES的表达成正比。Liu等^[8]对MMP-9/TIMP的作用及抗-RANTES抗体的干预作用的研究证实, RANTES与MMP-9呈正相关, 经拮抗RANTES抗体干预后MMP-9表达水平显著减弱, 炎症反应活动得到明显控制。因此, RANTES可能通过浸润的单核/巨噬细胞上调MMP-9的分泌和增强其活性, 冠心病尤其是ACS的发病中血糖可能通过NF- κ B/RANTES/MMP-9信号途径发挥重要作用。

MCP-1是冠心病AS炎症反应特异性细胞单核/巨噬细胞的特异性趋化因子, Li等^[9]发现冠心病伴2型糖尿病患者血浆中MCP-1水平明显升高, 且提示MCP-1可能引起糖尿病患者血管损伤的发生发展。Sun等^[10]发现MCP-1可能促进外周血树突状细胞迁移至AS斑块并调节局部免疫及炎症反应, 从而加重冠心病患者斑块不稳定性。魏倩平等^[11]的研究证实高血糖及其糖基化终产物可以引起细胞内丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 家族成员的激活, 而MAPK是细胞内反式作用因子刺激蛋白1 (stimulatory protein 1, SP1) 上游信号分子^[12], SP1是一种强有效的核转录激活因子^[13,14]。在MCP-1启动子近端调控区上有SP1特异结合的GC盒, SP1通过与MCP-1基因转录近端调控区的GC盒结合, 激活MCP-1基因的转录活性。异常升

表2 冠心病各组间RANTES、MCP-1浓度及部分生化指标比较
Table 2 RANTES, MCP-1, GLU, LDL-C, HDL-C in different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RANTES(ng/L)	MCP-1(ng/L)	FBG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
正常组	60	162.06 ± 13.15	112.52 ± 9.95	4.89 ± 0.77	2.53 ± 0.25	1.40 ± 0.33
SAP组	120	199.77 ± 22.2*	127.24 ± 14.53*	6.25 ± 1.83*	2.79 ± 0.38*	1.27 ± 0.27*
ACS组	180	222.57 ± 28.55*#	149.47 ± 18.10*#	6.98 ± 2.19*	2.97 ± 0.35*#	1.12 ± 0.13*

注: SAP: 稳定型心绞痛; ACS: 急性冠脉综合征; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; RANTES: 活化T细胞趋化因子; FBG: 空腹血糖; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。与正常组比较, * $P < 0.05$; 与SAP比较, # $P < 0.05$

表3 各因素与冠脉病变GS评分的关系

Table 3 Relationship of Gensini score with the risk factors

变 量	B	SB	t	P
MCP-1	0.95	0.62	13.90	< 0.001
RANTES	0.65	0.72	9.86	< 0.001
FBG	1.39	0.10	1.97	0.002
LDL-C	18.43	0.24	6.02	< 0.001
HDL-C	-21.87	-0.27	-4.41	< 0.001

注: MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; RANTES: 活化T细胞趋化因子; FBG:空腹血糖; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

高的 MCP-1 通过与其特异受体 CCR2 结合介导 MMP-9 等多种因子活化^[15]。因此, MCP-1 趋化因子可能通过高血糖/MAPK/MCP-1/MMP-9 路径参与冠心病尤其是 ACS 的发病。

总之, 糖代谢异常对冠心病的发病有重要影响。我们的研究显示糖调节异常与 RANTES、MCP-1 血浓度密切关系, 二者相互影响、共同参与冠心病尤其是 ACS 的发生、发展。

【参考文献】

- [1] Presentation of Novartis Satellite Symposium during ESC 2004, Munich, Germany and Poster on the 1st international prediabetes and metabolic syndrome congress in Berlin. April, 2005.
- [2] Lucas AR, Korol R, Pepine CJ. Inflammation in atherosclerosis: some thoughts about acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2006, 113(17): e728 -e732.
- [3] Herder C, Peltonen M, Koenig W, *et al.* Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: results from the Finnish Diabetes Prevention Study[J]. Diabetes, 2006, 55(8): 2340-2346.
- [4] Canoui-Poitaine F, Luc G, Mallat Z, *et al.* Systemic chemokine levels, coronary heart disease, and ischemic stroke events: the PRIME study[J]. Neurology, 2011, 77(12): 1165-1173.
- [5] Fuchs S, Lavi I, Tzang O, *et al.* Intracoronary monocyte chemoattractant protein 1 and vascular endothelial growth factor levels are associated with necrotic core, calcium and fibrous tissue atherosclerotic plaque components: an

intracoronary ultrasound radiofrequency study[J]. Cardiology, 2012, 123(2): 125-132.

- [6] Zhang H, Park Y, Wu J, *et al.* Role of TNF-alpha in vascular dysfunction[J]. Clin Sci, 2009, 116 (3): 219-230.
- [7] Mezzano S, Aros C, Droguett A, *et al.* NF-kappa B activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(10): 2505-2512.
- [8] Liu YL. Effects of metalloproteinases 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase on airway remodeling and the intervention effect of anti-RANTES antibody in rats with asthma[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2008, 13(9): 134-142.
- [9] Li Q, Zhang Z, Du R, *et al.* Association analysis between endothelial function related factors and coronary artery stenosis degree in coronary heart disease patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2012, 25(7-8): 711-716.
- [10] 孙子凯, 钟文亮, 丘毅铭, 等. 冠心病患者外周血树突状细胞亚型分布与血浆单核细胞趋化蛋白1的关系[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(8): 1157-1162.
- [11] 魏倩平, 邓华聪. P38丝裂原活化蛋白激酶对HBZY-1系膜细胞株表达NF-kB和MCP-1的调控[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 6(24): 31-34.
- [12] Ryu S, Zhou S, Ladurner AG, *et al.* The transcriptional cofactor complex CRSP is required for activity of the enhancer-binding protein Sp1[J]. Nature, 1999, 397(6718): 446-450.
- [13] Kao YS, Fong JC. Endothelin-1 induces glut1 transcription through enhanced interaction between Sp1 and NF-kappa B transcription factors[J]. Cell Signal, 2008, 20(4): 771-778.
- [14] Zu L, He J, Jiang H, *et al.* Bacterial endotoxin stimulates adipose lipolysis via toll-like receptor 4 and extracellular signal-regulated kinase pathway[J]. J Bio Chem, 2009, 284 (9): 5915-5926.
- [15] Werle M, Sclma LU, Hanna K, *et al.* MCP-1 induces activation of MAP-kinases ERK, JNK and p38 MAPK in human endothelial cells[J]. Cardiovasc Res, 2002, 56(2): 284-292.

(编辑: 胡晓晖)