

• 短篇论著 •

热休克蛋白 60 与冠状动脉病变的联系及经皮
冠状动脉介入治疗前后的变化

李林锋 洪浪 王洪

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)又称应激蛋白(stressprotein),是一组具有重要生理功能、进化上高度保守的蛋白质分子家族,根据分子量大小和同源程度可分为HSP110、HSP90、HSP70、HSP60、小分子HSP和泛素等。HSP60作为热激蛋白的重要家族,已成为研究的热点,新近国外报道有致动脉粥样硬化作用,并能促进炎症反应释放各种细胞因子而引起粥样斑块不稳定^[1]。笔者通过测定患者血清HSP60水平,探讨冠状动脉病变程度与HSP60水平的相关性,以及经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)前后的变化。

1 对象与方法

1.1 对象 选择2006年2月至2007年2月在江西人民医院住院的因胸闷痛拟行冠状动脉造影的患者共96例,其中男59例,女37例;年龄47~75(67.37±10.88)岁。

1.2 方法 患者于PCI术前及术后24h内空腹静脉采血,全血标本2ml,5000r/min离心10min,吸取上层血清100μl,应用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法测定血清HSP60水平。试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供,灵敏度为3.125μg/L。高敏C-反应蛋白(high sensitive-C reactive protein, hs-CRP)测定采用免疫胶乳散射速率比浊法。

1.3 冠脉造影评判及分组 研究对象均采用Judkis方法进行选择性冠状动脉造影,以冠状动脉造影证实心外膜下有1支或者1支以上的冠状动脉狭窄≥50%确诊冠心病,分为冠状动脉正常组和冠状动脉病变组。冠状动脉病变组结合临床又分为稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗死组。

组间年龄、性别、体重指数、吸烟史、家族史无统计学意义差异。

2 结果

冠状动脉病变组血清HSP60水平为(4121±1786)ng/L,明显高于冠状动脉正常组(915±75)ng/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。冠状动脉病变组中各亚型与冠状动脉正常组相比,血清HSP60间差异均有统计学意义, Pearson相关分析表明, HSP60与冠状动脉病变程度呈正相关($r=0.8172, P<0.01$)。与血清hs-CRP同冠脉病变程度($r=0.4156, P<0.05$)呈正相关相一致(表1)。冠状动脉正常组行冠脉造影术前后血清HSP60水平差异无统计学意义($P>0.05$),冠脉病变组行PCI术后血清HSP60水平均高于术前,差异有统计学意义。不稳定型心绞痛及心肌梗死组行PCI术后血清hs-CRP的水平明显高于术前,差异有统计学意义,与HSP60水平PCI术前后变化相一致(表1)。

3 讨论

目前认为冠心病的基本病理变化为各种致病机制引发的冠状动脉粥样硬化,随后发生粥样斑块不稳定,斑块裂隙、糜烂或破裂继而导致血栓形成。现在许多学者认为,冠状动脉粥样硬化的形成与自身免疫关系密切^[2],为一免疫炎症性疾病,肿瘤坏死因子(TNF-α)、IL-6、T淋巴细胞、CRP等多种免疫介质参与了其发生发展的过程。近年来研究发现, HSP的表达和反应性与作为动脉粥样硬化特征的炎症反应的诱导具有某种联系^[3]。国内外大量研究发现,血清HSP60抗水平与心血管疾病有着密切联系^[4,5]。其机制正在被逐渐

表1 冠脉病变组与冠状动脉正常组 PCI 前后血清 HSP60、hs-CRP 的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术前		术后	
		HSP60(ng/L)	hs-CRP(mg/L)	HSP60(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
冠状动脉正常组	17	915±75	1.8±0.4	1006±92	2.3±0.4
冠状动脉病变组					
稳定型心绞痛	15	2870±1032	2.8±0.8	3920±1246*	3.9±1.0
不稳定型心绞痛	36	3157±1986	5.3±0.9	5389±2253*	10.5±1.2 [△]
心肌梗死	28	5920±2450	7.5±1.6	9216±2969*	15.3±2.4 [△]

注:术后HSP60与术前比较,* $P<0.05$,[#] $P<0.01$;术后hs-CRP与术前比较,[△] $P<0.01$

收稿日期:2008-02-01

作者单位:330006 南昌,江西省人民医院心内二科。E-mail:jy991110@163.com, Tel:0791-6896212

发现,冠心病患者血管内皮受到各种理化刺激,内皮细胞应激后产生大量 HSP60。作为一种信使,HSP60 能激活入血管内皮细胞等各种细胞,表达各种细胞因子,如 TNF- α 、IL-6 等而促炎症反应。促进炎症反应致动脉粥样硬化作用,HSP60 大量沉积加速了粥样斑块形成。

在本研究中,冠心病患者较正常对照组具有更高的血清 HSP60 水平,随着冠状动脉粥样硬化病变程度的加重,血清 HSP60 水平升高越明显。可见血清 HSP60 水平越高,发生急性冠脉事件的可能性就越大,急性冠脉事件发生后,局部血流动力学紊乱,血栓形成,各细胞因子,凝血因子大量释放,促进血管内皮细胞释放 HSP60。同时本研究还显示,不同冠脉病变组行 PCI 术后血清 HSP60 水平明显升高。考虑可能与下列因素有关:(1)PCI 治疗可造成冠脉斑块破裂、出血、动脉内膜损伤,引起炎症细胞聚集,促进内皮细胞释放 HSP60。(2)缺血再灌注损伤,使外周血单核细胞、T 淋巴细胞活化,向内皮细胞浸润并伴大量炎症介质释放,加剧局部炎症反应。(3)支架作为一种异物可引起炎症细胞局部浸润。炎症参与再狭窄发病的机制至今尚不清楚,现有资料表明,炎症可通过多种途径和一系列病理生理变化促进内膜增生、血栓形成和血管重构而发生再狭窄。

综上所述,血清 HSP60 水平可能是冠心病的一个新危险因素,监测血清 HSP60 水平,对预测冠状动脉粥样硬化病

变的严重程度有一定意义;PCI 治疗前后对免疫炎症反应的干预将可能成为预防再狭窄的一个重要手段。

参考文献

- [1] Qinbo XU, Schett G, Persehinka H, et al. Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. *Circulation*, 2000,102:14-20.
- [2] Mandal K, Jahangiri M, Xu Q. Autoimmunity to heat shock protein in atherosclerosis. *Autoimmun Rev*, 2004,3:31-37.
- [3] Hauet-Broere F, Wieten L, Guichelaar T. Heat shock proteins induce T cell regulation of chronic inflammation. *Ann Rheum Dis*, 2006,65(Suppl 3):65-68.
- [4] 周吴刚,吴士尧.血清 HSP60 对冠心病的诊断价值探讨. *实用心脑血管病杂志*,2006,14:360-361.
- [5] Julian PJ, Deanfield HJ. Circulating human heat shock protein 60 in the blood of healthy teenagers: a novel determinant of endothelial dysfunction and early vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 141-142.

(上接第 553 页)

研究的结果显示这种相关性可能存在性别差异,女性高血压颈动脉内膜中层增厚或斑块组血清 hsCRP 显著高于颈动脉内膜中层正常组,在男性高血压的两组间则无明显差异。

至于为什么颈动脉内膜中层增厚及斑块和血清 hsCRP 之间的关系存在性别差异仍有待阐明。一些研究提示,正在服用避孕药或激素替代治疗的女性血清 hsCRP 可升高^[10,11],但本研究中女性无避孕药或激素替代治疗的病史,是否内源性女性激素水平与血清 hsCRP 和颈动脉内膜中层增厚及斑块形成有关,仍需进一步研究。笔者的假设为慢性炎症因子可作为女性动脉粥样硬化和内皮功能异常的危险因素,从而导致颈动脉内膜中层增厚及斑块形成。本研究为横断面研究,且样本量不够大,尚待进一步大样本前瞻性研究以证实这一结论。

参考文献

- [1] Wilson PW, Nam BH, Pencina M, et al. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med*, 2005,165:2473-2478.
- [2] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000, 342:836-843.
- [3] Li X, Zhang H, Huang J, et al. Gender-specific association between pulse pressure and C-reactive protein in a Chinese population. *J Hum Hypertens*, 2005,19: 293-299.
- [4] Sander K, Horn CS, Briesenick C, et al. High-sensi-

tivity C-reactive protein is independently associated with early carotid artery progression in women but not in men. The INVADE study. *Stroke*, 2007, 38:2881-2886.

- [5] Oda E, Abe M, Kato K, et al. Gender differences in correlations among cardiovascular risk factors. *Gend Med*, 2006, 3:196-205.
- [6] Nasermoaddeli A, Sekine M, Kagamimori S. Gender differences in associations of C-reactive protein with atherosclerotic risk factors and psychosocial characteristics in Japanese civil servants. *Psychosom Med*, 2006, 68:58-63.
- [7] Sasaki R, Yamano S, Yamamoto Y, et al. Vascular remodeling of the carotid artery in patients with untreated essential hypertension increases with age. *Hypertens Res*, 2002, 25:373-379.
- [8] 邓爱玲,陈琦玲,马济顺.高血压患者颈动脉粥样硬化病变与脑梗死关系的初步探讨. *中华老年医学杂志*, 2001,2:96-98.
- [9] 王鲁雁,孙宁玲.超敏 C 反应蛋白与老年高血压患者合并颈动脉粥样硬化的关系. *中华老年医学杂志*, 2005,24:499-501.
- [10] Dreon DM, Slavin JL, Phinney SD. Oral contraceptive use and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Life Sci*,2003,73:1245-1252.
- [11] Klufft C, Leuven JA, Helmerhorst FM, et al. Pro-inflammatory effects of oestrogens during use of oral contraceptives and hormone replacement treatment. *Vasc Pharmacol*,2002,39:149-154.