

# 早发冠心病触珠蛋白水平及其在免疫调节中的作用研究\*

李 焱, 杨 平 (宝鸡市人民医院心内科, 陕西宝鸡 721000)

**摘要:**目的 探讨触珠蛋白(haptoglobin, HP)在早发冠心病(coronary heart disease, CHD)免疫调节中的作用。方法 分析2012年1月~2014年1月在宝鸡市人民医院接受治疗的60例早发冠心病患者的临床资料(观察组),并纳入同期健康体检者40例作为对照组。比较两组患者一般资料、血清Hp、高敏C反应蛋白(hs-CRP)和白介素-6(IL-6)水平,并分析相关性。结果 两组受试者一般资料比较,吸烟史观察组明显高于对照组,差异有统计学意义(27/33 vs 9/31,  $\chi^2=3.324$ ,  $P<0.05$ ),性别、年龄、体质指数、高血压、糖尿病等差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组Hp、hs-CRP及IL-6水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $97.76\pm23.08$  mg/L vs  $65.81\pm19.42$  mg/L,  $10.43\pm3.81$  mg/L vs  $3.05\pm0.94$  mg/L,  $16.43\pm4.59$  pg/L vs  $4.62\pm1.83$  pg/L,  $P<0.001$ )。相关性分析显示,观察组Hp与hs-CRP( $r=0.518$ ,  $P<0.001$ )及IL-6( $r=0.291$ ,  $P=0.024$ )均呈现正相关。结论 冠心病患者血浆Hp水平明显升高,提示Hp在冠心病的发生发展中起一定的作用。

**关键词:**冠心病;触珠蛋白;高敏C反应蛋白;白介素-6

中图分类号:R541.4;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)01-098-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.027

## Role of Haptoglobin in the Immunomodulatory in Patients with Premature Coronary Heart Disease

LI Yao, YANG Ping

(Department of Cardiology, Baoji People's Hospital, Shaanxi Baoji 721000, China)

**Abstract:** **Objective** To analyse the role of haptoglobin in the immunomodulatory in patients with premature coronary heart disease. **Methods** Clinical data of 60 premature coronary heart disease patients and 40 healthy people was analysed. The general information and serum haptoglobin, hs-CRP and IL-6 were compared. **Results** There were no statistically difference between the two groups of the general information such as sex, years, BMI, hypertension and diabetes ( $P>0.05$ ), excepts the smoking history (27/33 vs 9/31,  $\chi^2=3.324$ ,  $P<0.05$ ). Hp, hs-CRP and IL-6 levels in the observer group were significantly higher than the control group, the difference was statistically significant ( $97.76\pm23.08$  mg/L vs  $65.81\pm19.42$  mg/L,  $10.43\pm3.81$  mg/L vs  $3.05\pm0.94$  mg/L,  $16.43\pm4.59$  pg/L vs  $4.62\pm1.83$  pg/L,  $P<0.001$ ). Correlation analysis showed that in the observer group Hp and hs-CRP showed a significant positive correlation ( $r=0.518$ ,  $P<0.001$ ), and the same results was found between IL-6 and Hp ( $r=0.291$ ,  $P=0.024$ ). **Conclusion** Haptoglobin level was significantly increased in patients with coronary heart disease, which suggested that haptoglobin played a role in the development of coronary heart disease, and its level was correlated with IL-6.

**Keywords:** coronary heart disease; haptoglobin; high-sensitivity C-reactive protein; interleukin-6

早发冠心病是冠心病的特殊形式,其定义为冠心病发生时男性 $<55$ 岁,女性 $<65$ 岁<sup>[1]</sup>。随着医疗水平的进步以及人们对自身健康的重视,早发冠心病的检出率不断提高。相较于普通冠心病虽然早发冠心病病变程度较轻,且冠脉病变多以单支为主,但由于病程短,侧支循环尚未建立,粥样斑块纤维成分少,脂质成分为主,一旦发生急性冠脉事件,预后不良可能性增加<sup>[2]</sup>。因此对于早发冠心病,早期诊断、早期治疗尤为重要。我们分析我院接受治疗的早发冠心病患者的临床资料,分析触珠蛋白(haptoglobin, Hp)在早发冠心病免疫调节中的作用,以期对该病的发病机制、早期诊断和治疗有所裨益。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 分析2012年1月~2014年1月在我院接受治疗的早发冠心病患者的临床资料;所有患者经均临床及实验室检查明确诊断为早发冠心病;患者无并发严重肝肾功能障碍,无并发恶性肿瘤等终末期疾病,无并发免疫缺陷性疾病;所有入组患者临床资料完整。纳入的60例早发冠心病患者列为观察组,另纳入40例健康体检者作为对照组。

1.2 定义及标准 冠心病的诊断参照2001年美国心脏病协会制定的AHA/ACC指南:①有心肌缺血的典型心绞痛病史,而且心电图存在缺血性改变;②冠状动脉造影检查证实存在血管狭窄性病

\* 作者简介:李 焱(1982-),本科,主治医师,研究方向:冠心病, Tel:15191961892, E-mail: wangliankai\_\_es@163.com。

变<sup>[3]</sup>。

血清学指标的检测:采取晨起静脉血,双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 IL-6 水平,免疫透射比浊法检测 Hp 及 hs-CRP 水平。所有指标的检测均由同一名医师严格按照试剂盒说明要求完成。体质指数(body mass index,BMI)是用体重(公斤)除以身高(米的平方)得出的数字,是目前常用的衡量人体胖瘦程度的一个标准,BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup> 为体重低下,18.5~24.9 kg/m<sup>2</sup> 为正常,25~29.9 kg/m<sup>2</sup> 为超重,>30 kg/m<sup>2</sup> 即为肥胖。

1.3 观察指标 比较两组受试者一般临床资料;比较两组受试者 Hp,hs-CRP 及 IL-6 水平;分析 Hp 与 hs-CRP 及 IL-6 的相关性。

1.4 统计学分析 数据采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,率的比较使用卡方( $\chi^2$ )检验,相关性分析采用 Pearson 相关性检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 本研究观察组纳入 60 例,对照组 40 例。两组受试者一般资料见表 1。两组受试者在性别比例、年龄、体质指数(BMI)的比较,差异均

无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组吸烟史患者高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 两组患者一般资料的比较

| 项 目                     | 观察组(n=60) | 对照组(n=40) | $t/\chi^2$ | P     |
|-------------------------|-----------|-----------|------------|-------|
| 性别(男/女)                 | 34/26     | 23/17     | 0.007      | 0.934 |
| 年龄(岁)                   | 51.9±6.8  | 49.6±8.2  | 1.525      | 0.13  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 27.1±3.7  | 26.3±4.1  | 1.014      | 0.313 |
| 吸烟史(%)                  | 27(45)    | 9(22.5)   | 5.273      | 0.022 |
| 高血压(%)                  | 31(51.67) | 13(32.5)  | 3.578      | 0.059 |
| 糖尿病(%)                  | 24(40)    | 9(22.5)   | 3.324      | 0.068 |

## 2.2 两组受试者 Hp,hs-CRP 及 IL-6 水平的比较

见表 2。采用独立样本 *t* 检验,观察组 Hp,hs-CRP 及 IL-6 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。

表 2 两组患者血清 Hp,hs-CRP 及 IL-6 水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项 目          | 观察组         | 对照组         | <i>t</i> | P      |
|--------------|-------------|-------------|----------|--------|
| Hp(mg/L)     | 97.76±23.08 | 65.81±19.42 | 7.214    | <0.001 |
| hs-CRP(mg/L) | 10.43±3.81  | 3.05±0.94   | 11.99    | <0.001 |
| IL-6(pg/ml)  | 16.43±4.59  | 4.62±1.83   | 15.45    | <0.001 |

## 2.3 观察组 Hp 与 hs-CRP 及 IL-6 的相关性

Pearson 相关性检验显示,观察组 Hp 与 hs-CRP( $r = 0.518, P < 0.001$ )及 IL-6( $r = 0.291, P = 0.024$ )均呈现显著正相关,见图 1。

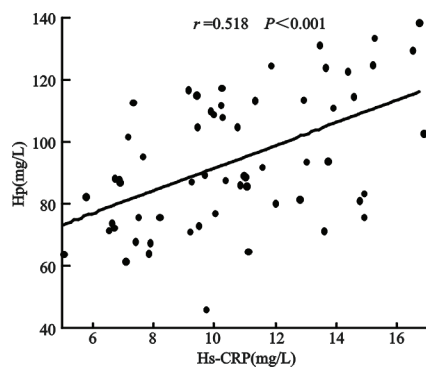
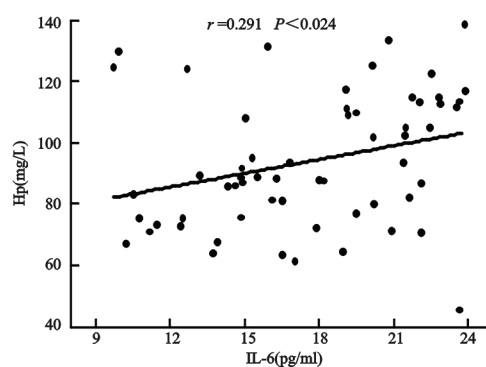


图 1 观察组 Hp 与 hs-CRP 及 IL-6 的相关性分析



3 讨论 研究证实,冠心病是由众多的炎症细胞和炎症因子参与的慢性炎症过程,炎症反应贯穿冠心病的发生、发展过程。早发冠心病是冠心病的一种特殊类型,指冠心病发病时男性<55岁,女性<65岁。冠心病粥样硬化主要累及大中动脉,动脉内膜下脂质积聚、内膜灶状纤维化,形成粥样斑块,斑块可继发破裂、出血、管腔狭窄、血栓、动脉瘤形成等复合性病变。而早发冠心病由于病程短,侧支循环尚未建立或未能完全代偿,粥样斑块内以脂质成分为主,纤维成分少,一旦发生急性冠脉事件,预后不良可能性增加,因此对于早发冠心病的研究具有重要的意义。基于炎症反应在冠心病发病中的重要作用,众多的炎症标志物被选取作为评价冠心

病危险因素及预后的指标,其中 hs-CRP 及 IL-6 应用较为广泛。CRP 作为全身炎症反应的典型标志物,主要是在 IL-6 的调控下由肝脏合成,在炎症时可迅速升高,可反映斑块的稳定性及预测冠心病的预后<sup>[4~6]</sup>。IL-6 除可诱导肝脏产生急性期反应蛋白,如 CRP 和血浆纤维蛋白原,促进血栓的形成,增强白细胞以及心肌细胞的黏附作用,加重血管及心肌的损伤;诱导血小板源性生长因子的分泌从而促进血管平滑肌的增生,加速动脉粥样硬化的进展<sup>[7]</sup>;同时 IL-6 与粥样硬化不稳定斑块关系密切,后者的破裂释放刺激 IL-6 的分泌,使得血管内皮的活性氧簇生成增多,激发氧化氧自由基,引起血管内皮功能紊乱,加速动脉粥样硬化<sup>[8]</sup>。

触珠蛋白(Hp)又名结合珠蛋白,是 $\alpha_2$ 球蛋白组分中的酸性糖蛋白之一,主要由肝脏合成,广泛分布于血清及其它体液(如脑脊液、关节液、胸腹腔积液)中。Hp属于急性时相反应蛋白的一种,表达水平受脂多糖、细胞因子、激素等多种因素的调节。它能够结合并清除血浆游离血红蛋白,形成Hp-Hb复合物,继而被单核巨噬细胞系统介导的清道夫受体CD163吞噬清除,减少游离血红蛋白对组织的氧化刺激以及对肾脏的损害<sup>[9]</sup>。我们的研究显示早发冠心病患者Hp水平较正常对照组明显升高,这与国内外研究结果一致<sup>[10,11]</sup>。Guthrie等<sup>[12]</sup>研究认为,冠心病患者Hp水平的增高可能属于一种代偿机制,Hp水平增高与Hb结合,减少游离血红蛋白通过免疫和炎症反应介导的脂质过氧化;同时Hp还可以与载脂蛋白L形成复合物,从而降低血浆低密度脂蛋白的浓度,减缓冠心病的进展<sup>[13]</sup>;触珠蛋白还是一种重要的血管生成因子,能促进新生血管内皮细胞的分化和生长,对于侧支循环的建立有一定的积极意义。因而触珠蛋白的抗炎、抗氧化以及促进血管生成等重要功能均有可能在抑制早发冠心病的疾病进展中发挥重要作用。其中涉及较为复杂的细胞信号通路,尚需进一步研究以明确。

我们的研究显示早发冠心病患者IL-6水平较正常人明显增高,且与Hp水平呈正相关。IL-6由单核细胞、成纤维细胞或T细胞等分泌,具有多种生物学活性,它可以刺激并诱导肝脏细胞合成并分泌多种急性时相反应蛋白,包括hs-CRP和Hp,提高血液中二者的含量,对于冠心病的发生、发展具有重要的作用。

本研究中观察组与对照组一般资料比较,性别、年龄、体质指数差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),并发高血压及糖尿病的比例观察组高于对照组,但差异无统计学意义。冠心病组吸烟的比例高于对照组,作为冠心病、心肌梗死主要的、独立的危险因素,吸烟可以增加血液中一氧化碳的浓度,造成血管内皮细胞的缺氧性损伤,并加速低密度脂蛋白的氧化及粥样斑块的形成,但是吸烟对于触珠蛋白的影响机制尚有待进一步研究。

综上,冠心病患者血浆Hp明显升高,提示触珠蛋白在冠心病的发生发展中起一定的作用,并且其水平与CRP、IL-6相关。

#### 参考文献:

[1] Michos ED, Vasamreddy CR, Becker DM, et al. Women with a low Framingham risk score and a family history of premature coronary heart disease have a high prevalence of subclinical coronary atherosclerosis[J]. Am Heart J, 2005, 150(6):1276-1281.

[2] Sadeghi R, Adnani N, Erfanifar A, et al. Premature coronary heart disease and traditional risk factors-can we do better? [J]. Int Cardiovasc Res J, 2013, 7(2): 46-50.

[3] Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update; A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology[J]. Circulation, 2001, 104(13):1577-1579.

[4] Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention [J]. Circulation, 2003, 107(3):363-369.

[5] Van Loon JE, de Maat MP, Deckers JW, et al. Prognostic markers in young patients with premature coronary heart disease [J]. Atherosclerosis, 2012, 224(1):213-217.

[6] 戴丽萍. 冠心病患者血清脂联素和超敏C-反应蛋白测定的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(6):102-104.

Dai LP. Clinical value of detecting serum adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein in patients with coronary heart disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2008, 23(6):102-104.

[7] Heliovaara MK, Teppo AM, Karonen SL, et al. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute-phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects [J]. Diabetes Obes Metab, 2005, 7(6):729-736.

[8] Chen Z, Qian Q, Tang CC, et al. Association of two variants in the interleukin-6 receptor gene and premature coronary heart disease in a Chinese Han population [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(2):1021-1026.

[9] Yang FM, Haile DJ, Berger FG, et al. Haptoglobin reduces lung injury associated with exposure to blood [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 284(2):L402-L409.

[10] Purushothaman KR, Purushothaman M, Levy AP, et al. Increased expression of oxidation-specific epitopes and apoptosis are associated with haptoglobin genotype; possible implications for plaque progression in human atherosclerosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(2):112-119.

[11] 许莉, 刘玉清, 王平, 等. 冠心病患者血浆结合珠蛋白的检测及临床意义 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2010, 10(4):210-212.

Xu L, Liu YQ, Wang P, et al. Study on the level of haptoglobin and its significant on the coronary heart disease [J]. Molecular Cardiology of China, 2010, 10(4):210-212.

[12] Guthrie PA, Rodriguez S, Gaunt TR, et al. Complexity of a complex trait locus; HP, HPR, haemoglobin and cholesterol [J]. Gene, 2012, 499(1):8-13.

[13] Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review [J]. Clin Cardiol, 1997, 20(5):426-432.