

血清嗜酸性粒细胞及超敏 C-反应蛋白与冠状动脉病变及预后的关系



张俊奇,任云霞,范春雨

摘要:目的 探讨冠心病(coronary artery disease,CHD)病人血清嗜酸性粒细胞(EOS)及超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平与冠状动脉病变及预后的关系。方法 选择 2016 年 5 月—2016 年 10 月山西医科大学第一医院心内科收治的冠心病病人 111 例作为冠心病组,同期非冠心病病人 66 例为正常对照组。将冠心病组分为急性心肌梗死(AMI)组、不稳定型心绞痛(UA)组及稳定型心绞痛(SAP)组,比较血清 EOS 水平及 hs-CRP 水平。并按照冠状动脉狭窄程度及病变累及支数进行分组,分析血清 EOS 及 hs-CRP 水平与冠状动脉病变程度及支数的关系。随访并记录主要心血管事件(MACE)的发生情况。结果 冠心病组血清 EOS 水平低于正常对照组,hs-CRP 水平明显高于正常对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。EOS 水平与 hs-CRP 之间存在明显负相关($r = -0.3$, $P < 0.01$)。冠状动脉重度狭窄组血清 EOS 水平低于轻度狭窄组($P < 0.05$);冠状动脉病变重度及中度狭窄组 hs-CRP 水平明显高于轻度狭窄组($P < 0.05$);且 hs-CRP 水平与狭窄程度呈正相关($r = 0.345$, $P < 0.01$)。不同冠状动脉病变支数组血清 EOS 及 hs-CRP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示:hs-CRP、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)是影响病人近期 MACE 的危险因素。结论 冠心病病人血清 EOS 与 hs-CRP 之间存在明显负相关,hs-CRP 水平越高,冠状动脉病变越严重,hs-CRP 对冠心病病人近期预后具有预测意义。

关键词:冠心病;冠状动脉病变;嗜酸性粒细胞;超敏 C 反应蛋白;预后;相关性

中图分类号:R541.4 R256.2 文献标识码:A doi:10.12102/j.issn.1672-1349.2019.02.022

Relationship between Serum Eosinophils and High-sensitivity C-reactive Protein and Coronary Lesions and Prognosis

ZHANG Junqi,REN Yunxia,FAN Chunyu

First Hospital of Shanxi Medical University,Taiyuan 030001,Shanxi China

Corresponding Author:FAN Chunyu

Abstract:Objective To investigate the relationship between serum eosinophils (EOS) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and coronary artery lesions and prognosis in patients with coronary artery disease (CHD). **Methods** 111 patients with CHD admitted to the Department of Cardiology, the First Hospital of Shanxi Medical University from May 2016 to October 2016 were selected as the observation group, and 66 patients without CHD were as the control group. The patients in the observation group were divided into acute myocardial infarction (AMI) group, unstable angina (UA) group and stable angina pectoris (SAP) group. The serum EOS and hs-CRP levels were compared between the two groups. According to the degree of coronary artery stenosis and the number of lesions involved, the relationship between serum EOS and hs-CRP levels, and the degree and number of coronary lesions were analyzed. The patients were followed up to record the occurrence of major cardiovascular events (MACE). **Results** The serum EOS level in the CHD group was lower than that in the control group, and the hs-CRP level was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was a significant negative correlation between EOS level and hs-CRP ($r = -0.3$, $P < 0.01$). The serum EOS level in the severe coronary artery stenosis group was lower than that in the mild stenosis group ($P < 0.05$). The hs-CRP level in the severe and moderate stenosis group was significantly higher than that in the mild stenosis group ($P < 0.05$). The hs-CRP level was positively correlated with the degree of stenosis ($r = 0.345$, $P < 0.01$). There was no significant difference in serum EOS and hs-CRP levels among different number of coronary artery lesions ($P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that hs-CRP, cardiac troponin I (cTnI), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were risk factors for recent MACE. **Conclusion** There is a significant negative correlation between serum EOS and hs-CRP in patients with CHD. The higher the hs-CRP level, the more severe the coronary lesions. The hs-CRP has a predictive value for the short-term prognosis in patients with CHD.

Keywords: coronary heart disease; coronary artery lesions; eosinophils; high-sensitivity C-reactive protein; prognosis; correlation

作者单位 山西医科大学第一医院(太原 030001)

通讯作者 范春雨, E-mail: fcy1964@126.com

引用信息 张俊奇,任云霞,范春雨.血清嗜酸性粒细胞及超敏 C-反应蛋白与冠状动脉病变及预后的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(2):243-246.

国内外研究表明,动脉粥样硬化本质上是一种炎症性病变,斑块的稳定性与其内部发生的炎症反应强度存在密切关系。有研究发现血清嗜酸性粒细胞(EOS)中含有促粥样硬化的炎性颗粒,并参与急性心肌梗死(AMI)急性血栓的形成,而超敏C反应蛋白(hs-CRP)可作为一种全身炎症反应的标志物。本研究旨在探讨EOS与hs-CRP在冠状动脉病变及其预后中的意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2016年5月—2016年10月我院住院并行冠状动脉造影证实为冠心病(coronary artery disease, CAD)的病人111例作为冠心病组,同期非冠心病病人66例作为正常对照组;排除有明确细菌、病毒感染,急、慢性炎症和免疫性疾病者,变态性疾病者,慢性结缔组织疾病者及恶性肿瘤、血液病、肝硬化腹水者。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 所有病人均记录临床病史和一般资料,包括性别、年龄、糖尿病、高血压、吸烟史、血常规、血生化等。

1.2.2 研究方法 于入院24h内静脉采血测定血清EOS及hs-CRP水平。将冠心病组分为AMI组45例,不稳定型心绞痛(UA)组51例,稳定型心绞痛(SAP)组15例,比较血清EOS水平及hs-CRP水

平。按照冠状动脉狭窄程度进行分组:50%≤狭窄≤70%为轻度狭窄组,70%<狭窄≤95%为中度狭窄组,95%<狭窄≤100%为重度狭窄组;按病变累及支数分为单支病变组、双支病变组及三支病变组;分析血清EOS及hs-CRP水平与冠状动脉病变程度及支数的关系。随访并记录主要心血管事件(MACE)的发生情况。

1.3 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,进行均衡性检验后对于正态分布或轻度偏态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料使用Mann-Whitney检验,两样本均数比较采用t检验,多组比较采用单因素方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用Spearman相关检验;采用多因素Logistic回归分析影响预后的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 两组性别、年龄、高血压病史、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血糖(GLU)、糖化血红蛋白比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);而糖尿病病史、吸烟史、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、白细胞计数、EOS百分比、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)及胱抑素-C(Cyt-C)比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。

表1 两组基线资料比较

项目	冠心病组 (n = 111)	正常对照组 (n = 66)	P
男性[例(%)]	74(70)	29(45)	0.102
年龄(岁)	60.12±11.08	60.39±12.67	0.881
糖尿病[例(%)]	39(37)	8(13)	0.001
高血压病[例(%)]	67(63)	45(70)	0.405
吸烟史[例(%)]	63(59)	22(34)	0.003
糖化血红蛋白(%)	6.17±1.75	5.80±1.22	0.115
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.43±2.41	6.10±1.60	0.000
EOS(%)	1.79±1.78	2.56±2.21	0.014
GLU(mmol/L)	5.88±2.14	5.47±1.56	0.323
TC(mmol/L)	4.26±1.27	4.53±1.15	0.163
TG(mmol/L)	2.29±1.65	2.01±1.70	0.303
HDL-C(mmol/L)	1.04±1.39	1.36±0.86	0.007
LDL-C(mmol/L)	2.40±0.97	2.61±1.11	0.201
CK-MB(U/L)	12.86±27.88	3.64±3.06	0.001
cTnI(ng/mL)	5.75±18.34	0.01±0.01	0.002
NT-proBNP(ng/mL)	1 141.24±637.72	357.45±167.34	0.000
Cyt-C(mg/L)	1.04±0.54	0.88±0.16	0.003

2.2 冠心病组与正常对照组EOS及hs-CRP水平比较 冠心病组血清EOS水平低于正常对照组,hs-CRP水平明显高于正常对照组,差异均有统计学意义($P <$

0.05)。详见表2。EOS水平与hs-CRP之间存在明显负相关($r = -0.3, P < 0.01$)。

表 2 冠心病组与正常对照组 EOS 及 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	EOS($\times 10^9/L$)	hs-CRP(mg/L)
冠心病组	111	0.11 \pm 0.12	5.95 \pm 6.53
正常对照组	66	0.16 \pm 0.15	1.45 \pm 1.12
<i>t</i> 值		-2.422	7.064
<i>P</i>		0.014	0.000

2.3 不同冠状动脉狭窄程度冠心病病人 EOS 及 hs-CRP 水平比较 冠心病组中冠状动脉重度狭窄组血清 EOS 水平低于轻度狭窄组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但尚不能确定 EOS 水平与冠状动脉病变程度呈负相关;冠状动脉病变重度及中度狭窄组 hs-CRP 水平明显高于轻度狭窄组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且 hs-CRP 水平与冠状动脉狭窄程度呈正相关($r = 0.345, P < 0.01$)。详见表 3。

表 3 不同冠状动脉狭窄程度冠心病病人 EOS 及 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	EOS($\times 10^9/L$)	hs-CRP(mg/L)
轻度狭窄组	27	0.16 \pm 0.16	2.15 \pm 1.99
中度狭窄组	40	0.12 \pm 0.13	7.12 \pm 7.86 ¹⁾
重度狭窄组	44	0.08 \pm 0.07 ¹⁾	7.28 \pm 6.71 ¹⁾
<i>F</i> 值		3.732	17.428
<i>P</i>		0.027	0.000

与轻度狭窄组比较,1) $P < 0.05$

表 5 影响 MACE 事件的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	Wald χ^2 值	<i>P</i>	OR 值	95% <i>CI</i>
hs-CRP	0.326	6.441	0.011	1.385	[1.077, 1.781]
cTnl	0.290	6.368	0.012	1.336	[1.067, 1.674]
NT-proBNP	0.002	6.731	0.009	1.002	[1.000, 1.003]

3 讨论

有报道认为,EOS 特异性颗粒嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)在冠心病病人中明显升高且与预后相关,且 EOS 存在于急性冠脉综合征(ACS)病人的血栓中^[1],提示 EOS 可能参与冠状动脉粥样斑块及急性血栓的形成,而 hs-CRP 作为一种全身炎症反应活跃程度的标志物,亦可能参与粥样斑块的发展。ECP 不但具有细胞毒性,而且可上调细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平,促使单核细胞黏附于血管内皮,这一过程被认为是动脉粥样硬化的基础^[2-3],有研究发现 EOS 特异性趋化因子水平的升高与冠状动脉病变具有相关性,而且可以反映冠状动脉病变的程度^[4]。上述各类因子联合作用于血管内皮,可能导致内膜纤维化,最终在动脉壁形成脂质条纹。

2.4 不同冠状动脉病变支数冠心病病人 EOS 及 hs-CRP 水平比较 冠状动脉单支病变组、双支病变组及三支病变组血清 EOS 及 hs-CRP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 AMI 组、UA 组、SAP 组及正常对照组血清 EOS 及 hs-CRP 水平比较 4 组 EOS 及 hs-CRP 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 AMI 组、UA 组、SAP 组及正常对照组血清 EOS 及 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	EOS($\times 10^9/L$)	hs-CRP(mg/L)
AMI 组	45	0.055 \pm 0.068	11.257 \pm 8.273
UA 组	51	0.140 \pm 0.121	3.274 \pm 2.605
SAP 组	15	0.154 \pm 0.129	2.759 \pm 2.066
正常对照组	66	0.163 \pm 0.146	1.455 \pm 1.120
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.6 冠心病近期预后情况 冠心病组 101 例病人院内及院外连续随访 3 个月发现,共有 19 例病人发生 MACE 事件如心力衰竭、再发心绞痛、重复冠状动脉介入治疗(PCI)等,多因素 Logistic 回归分析结果显示,hs-CRP、cTnl、NT-proBNP 是影响近期 MACE 的危险因素,EOS 并非影响近期 MACE 事件的因素。详见表 5。

流行病学和临床研究表明,EOS 升高可能是引起冠状动脉疾病的危险因素,与多支血管病变、左主干病变、冠状动脉内血栓具有相关性^[5]。本研究发现冠状动脉重度狭窄组 EOS 水平降低,但尚不能认为 EOS 水平随冠状动脉狭窄程度加重而降低。急性冠脉综合征(ACS)病人发生急性事件的重要因素之一是急性血栓形成,已有研究表明冠状动脉狭窄程度与 D-二聚体、纤溶酶原激活剂抑制物等各类血栓前状态分子呈正相关^[6],可推断冠状动脉狭窄程度与血栓形成可能存在某种联系。有研究报道,ACS 病人红色血栓负荷越重的地方 EOS 浸润越严重^[7],而 Jiang 等^[1]也报道了同样的结果,他们还发现心肌损伤越大,外周 EOS 水平越低。有研究发现,EOS 百分比在 AMI 病人中明显降低,可能因为在血栓性事件后 EOS 通过由

肥大细胞介导的与可溶性因子和细胞因子复杂的相互作用被吸引到损伤区域而降低外周 EOS。ACS 急性事件早期皮质醇水平会升高,而皮质醇可降低血清 EOS 计数,外周血 EOS 计数的下降也可能与血浆皮质醇的增加有关^[8]。如上所述,ACS 病人外周血 EOS 计数所表现出的下降趋势可能是由于形成血栓时 EOS 的消耗及皮质醇的影响所致。除此之外,EOS 可能表现出促炎作用和促凝活性^[3],但其确切机制需进一步研究。

C-反应蛋白(CRP)是一种急性时相反应蛋白,在炎症急性反应期,肝细胞在白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)等炎症因子的诱导下合成并释放入血,在正常人的血清中可以以微量形式存在,CRP 存在与 IgG 及补体相似的调理和凝集作用,促进单核巨噬细胞的吞噬作用,增加巨噬细胞吞噬低密度脂蛋白能力,加速泡沫细胞形成^[9]。动脉硬化斑块的主要成分是脂质核心和纤维帽,并有大量的炎性细胞(如单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞)浸润。有研究发现,CRP 与易损斑块的破裂相关^[10],当心肌缺血时可激活炎性细胞并破坏斑块稳定性,导致斑块破裂并释放炎症介质及炎性细胞,刺激肝脏产生 CRP,CRP 可能通过诱导黏附分子表达,如血管细胞黏附因子-1 和细胞内黏附因子-1 等,上调基质金属蛋白酶-1,介导炎症和斑块破裂。国内有研究表明,冠状动脉狭窄程度越重,hs-CRP 水平越高^[11],本研究结果与其具有一致性。

本研究进行 Logistic 回归分析发现,hs-CRP、cTnI 以及 NT-proBNP 可作为冠心病病人 MACE 事件的影响因素,提示 hs-CRP、cTnI 以及 NT-proBNP 可作为冠心病病人近期预后的危险因素,但未发现 EOS 与冠心病病人预后之间存在联系。

综上所述,EOS 可能参与了血栓形成及斑块进展,但确切机制有待进一步研究;血清 EOS 及 hs-CRP 水平

可为判断冠状动脉病变提供一定依据,hs-CRP 对冠心病病人近期疾病进展有预测意义。

参考文献:

- [1] JIANG P,WANG D Z,REN YL, *et al* .Significance of eosinophilia accumulation in the thrombus and decrease in peripheral blood in patients with acute coronary syndrome[J]. *Coron Artery Dis*, 2015,26(2):101 - 106.
- [2] CHIHARA J,YAMAMOTO T,KURACHI D, *et al* .Possible release of eosinophil granule proteins in response to signaling from intercellular adhesion molecule - 1 and its ligands[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1995,108(1):52 - 54.
- [3] NICCOLI G,COSENTINO N.Eosinophils:a new player in coronary atherosclerotic disease[J]. *Hypertension Research*, 2012,35(3): 269 - 271.
- [4] EMANUELE E,FALCONE C,D' Angelo A, *et al* .Association of plasma eotaxin levels with the presence and extent of angiographic coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 186(1): 140 - 145.
- [5] 班丽素,陈郁,张文玲,等.嗜酸性粒细胞计数与冠心病危险因素相关分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2015,22(7):608 - 610.
- [6] 田秀俊,夏国新.冠心病患者抗凝与纤溶功能的改变及其临床意义[J]. *临床血液学杂志*, 2010,23(6):363 - 365.
- [7] SAKAI T,INOUE S,MATSUYAMA T A, *et al* .Eosinophils may be involved in thrombus growth in acute coronary syndrome[J]. 2009,50(3):267 - 277.
- [8] FINN A V.Eosinophils:an overlooked player in acute myocardial infarction? [J]. *Coron Artery Dis*, 2015,26(2):99 - 100.
- [9] 朱旭,郑利平.冠心病患者血清 Hcy、hs-CRP、Cys-C 水平变化及临床意义[J]. *临床和实验医学杂志* 2012,11(18):1459 - 1462.
- [10] 曹秋玫,宫海滨,吕茜.hs-CRP 和 Tn-I 与冠心病严重程度的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2009,7(5):445 - 446.
- [11] 李娇,李新明,柳亮等.血清 HMGB1 和 hs-CRP 水平与冠心病严重程度的相关性分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015,23(2): 175 - 179.

(收稿日期:2017-02-16)

(本文编辑 王丽)