

# 外周血单核细胞五聚蛋白-3 在急性冠脉综合征中的意义<sup>△</sup>

张 卫<sup>1</sup>,姚 震<sup>2</sup>,王天松<sup>2</sup>,褚丽秀<sup>3</sup>,符 健<sup>4</sup>,马瑞莲<sup>2</sup>

(1.三亚市人民医院药物临床试验机构,海南三亚,572000;2.三亚市人民医院心内科,海南三亚 572000;3.贵阳中医学院研究生院,贵阳 550002;4.海南医学院海南省药物安全性评价研究中心,海口 571101)

**摘要:目的** 观察急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者外周血单核细胞五聚蛋白-3(pentraxin-3, PTX-3) 的浓度变化, 探讨其对 ACS 早期诊断的意义。**方法** 将 90 例 ACS 患者分为不稳定型心绞痛(unstable angina group, UAP)组 47 例,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)组 43 例;另外,选同期相匹配的稳定型心绞痛(stable angina group, SAP)组 42 例和健康体检者 33 名作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定各组外周血单核细胞 PTX-3 浓度。**结果** UAP 组、AMI 组外周血单核细胞 PTX-3 浓度均高于 SAP 组和健康对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ );且 AMI 组明显高于 UAP 组, 差异有统计学意义[( $8.32\pm 2.79$ ) $\mu\text{g/L}$  vs. ( $5.37\pm 1.83$ ) $\mu\text{g/L}$ ,  $P<0.01$ ];SAP 组与健康对照组比较, 差异无统计学意义[( $4.28\pm 1.70$ ) $\mu\text{g/L}$  vs. ( $3.69\pm 3.02$ ) $\mu\text{g/L}$ ,  $P>0.05$ ]。**结论** ACS 患者外周血单核细胞中可检测 PTX-3 的存在,且外周血单核细胞 PTX-3 浓度可以作为识别和判断 ACS 发作的临床指标。

**关键词:** 冠状动脉疾病;心绞痛;心肌梗死;外周血单核细胞;五聚蛋白-3

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1007-9688(2015)01-0037-03

## Significance of peripheral blood mononuclear cell pentraxin-3 in patients with acute coronary syndrome

ZHANG Wei<sup>1</sup>, YAO Zhen<sup>2</sup>, WANG Tian-song<sup>2</sup>, CHU Li-xiu<sup>3</sup>, FU Jian<sup>4</sup>, MA Rui-lian<sup>2</sup>

(1. Drug Clinical Trial Institution, The People's Hospital of Sanya, Sanya, Hainan 572000, China; 2. Department of Cardiology, The People's Hospital of Sanya, Sanya, Hainan 572000, China; 3. Graduate School, Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China; 4. Drug Safety Evaluation and Research Center, Hainan Medical College of Hainan Province, Haikou 571101, China)

**Abstract: Objectives** To observe the concentration of peripheral blood mononuclear cell (PBMC) pentraxin-3 (PTX-3) in patients with acute coronary syndrome (ACS) and to discuss its significance for early diagnosis of ACS. **Methods** A total of 90 patients with ACS were divided into unstable angina (UAP) group (47 cases) and acute myocardial infarction (AMI) group (43 cases). In the same period, we selected 42 patients with stable angina pectoris (SAP) that matches the same conditions as SAP group and 33 healthy cases as control group. Concentration of PBMC PTX-3 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Concentrations of PBMC PTX-3 in UAP group, AMI group were significantly higher than those in SAP group and control group ( $P<0.05$ ). Concentration of PBMC PTX-3 in AMI group was significantly higher than that in UAP group [( $8.32\pm 2.79$ )  $\mu\text{g/L}$  vs. ( $5.37\pm 1.83$ )  $\mu\text{g/L}$ ,  $P<0.01$ ]. Concentration of PBMC PTX-3 in SAP group was not statistically different with that in control group [( $4.28\pm 1.70$ )  $\mu\text{g/L}$  vs. ( $3.69\pm 3.02$ )  $\mu\text{g/L}$ ,  $P>0.05$ ]. **Conclusions** PTX-3 can be detected in PBMC in patients with ACS, and PBMC PTX-3 can be used as a clinical indicator for ACS.

**Key words:** coronary artery disease; angina; myocardial infarction; peripheral blood mononuclear cell; pentraxin-3

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)

是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)中的急危重症,病死率较高。炎症反应在 ACS 中扮演重要角色,寻找一种可预测或判断冠状动脉炎性反应的指标将会对 ACS 的临床诊治具有重要意义。五聚蛋白 3(pentraxin-3, PTX-3)是一种新发现的炎症反应指标,主要由单核细胞或巨噬细胞、血管内

<sup>△</sup>基金项目:三亚市院地合作项目(编号:2011YD100)

作者简介:张卫(1982-),男,药理学助理研究员,研究方向为药物基础与临床试验。

通信作者:马瑞莲, E-mail: carrie1644@126.com

皮细胞等分泌表达。它与我们熟知的炎症指标 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 同属于五聚体家族, CRP 主要在肝脏合成, 但是 CRP 可被多种非心脏相关的疾病触发, 因此其特异性受到了质疑。基于 PTX-3 来源于血管内皮细胞和单核细胞等非肝脏的认识, 推测 PTX-3 浓度可能更直接反映血管炎症状态, 故被称为“脉管系统的 CRP”<sup>[1]</sup>。本研究测定 ACS 患者外周血单核细胞 PTX-3 浓度, 探讨其在 ACS 早期诊断方面的临床价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取三亚市人民医院心内科 2011 年至 2013 年确诊为 ACS 患者 90 例作为实验组, 其中不稳定型心绞痛 (unstable angina group, UAP) 组 47 例, 男 22 例, 女 25 例, 年龄 (65.87±9.55) 岁; 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 组 43 例, 男 32 例, 女 11 例, 年龄 (61.84±12.45) 岁。另外, 选同期相匹配的稳定型心绞痛 (stable angina group, SAP) 组 42 例作为对照组, 男 23 例, 女 19 例, 年龄 (66.90±10.75) 岁; 同期相匹配健康体检者 33 名作为健康对照组, 男 18 例, 女 15 例, 年龄 (61.85±11.77) 岁。上述各组排除性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。排除存在急、慢性炎症性疾病; 严重外伤; 自身免疫性疾病; 恶性肿瘤和风湿性疾病; 先天性心脏病; 瓣膜性心脏病; 心肌病; 肝及肾功能不全; 周围血管疾病或周围血管栓塞性疾病; 甲状腺疾病及血液病; 纽约心脏协会 (NYHA) 心功能 IV 级等患者及妊娠、哺乳期患者。本研究课题经我院伦理委员会批准通过, 并与入组人群及其家属签署知情同意书。

### 1.2 方法

患者发病 8 h 内, 禁食 12 h 后, 清晨空腹采肘静脉血经肝素抗凝, 2 h 内应用密度梯度离心法提取单核细胞, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定外周血单核细胞 PTX-3 浓度, 试剂盒购自上海裕平生物科技有限公司。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析处理。统计指标均进行正态性检验, 符合正态分布, 计量资料以 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料以率或百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  认为差异有统计学意义,  $P<0.01$  认为差异有显著的统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组基线资料比较

健康对照组、SAP 组与 AMI 组、UAP 组血糖、收缩压、舒张压比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 详见表 1。

表 1 各组基线资料比较 [ $\bar{x}\pm s$ ]

项目	对照组		ACS 组	
	健康对照组	SAP 组	UAP 组	AMI 组
<i>n</i>	33	42	47	43
血糖/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	6.61±3.51	5.99±1.96	5.78±1.82	6.35±2.77
收缩压/ $\text{mm Hg}$	130.33±18.26	139.40±21.36	140.02±27.66	141.51±31.97
舒张压/ $\text{mm Hg}$	78.24±15.73	81.02±12.05	84.64±14.32	84.05±18.27

注: 1 mm Hg=0.133 kPa

### 2.2 各组外周血单核细胞 PTX-3 浓度比较

UAP 组、AMI 组外周血单核细胞 PTX-3 浓度均高于 SAP 组和健康对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 且 AMI 组明显高于 UAP 组, 差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ); SAP 组和健康对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 详见表 2。

表 2 外周血单核细胞 PTX-3 浓度比较 [ $\bar{x}\pm s, \mu\text{g}/\text{L}$ ]

项目	对照组		ACS 组	
	健康对照组	SAP 组	UAP 组	AMI 组
<i>n</i>	33	42	47	43
PTX-3	3.69±3.02	4.28±1.70	5.37±1.83 <sup>*,2)*</sup>	8.32±2.79 <sup>*,1)***,3)**</sup>

注: 与健康对照组相比,  $**P<0.01$ ; 与 SAP 组相比, <sup>1)</sup>  $**P<0.01$ ; 与 SAP 组相比, <sup>2)</sup>  $P<0.05$ ; 与 UAP 组相比, <sup>3)</sup>  $P<0.01$

## 3 讨论

五聚体结构蛋白是 20 世纪末由 Breviaro 等<sup>[2-4]</sup>发现, 他们依据相对分子质量的大小将该五聚体结构蛋白分为长链五聚体和短链五聚体。既往人们研究的 CRP 和血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid P-component, SPA) 属于短链五聚体结构蛋白, PTX-3 蛋白属长链五聚体蛋白。PTX-3 是由包括 17 个氨基酸信号肽在内的 381 个氨基酸残基组成, 成熟 PTX-3 为长链五聚体蛋白。PTX-3 蛋白分子量约为 40 165 kD, 且表观分子量相当于十聚体。人 PTX-3 基因位于第三号染色体 q25 区, 该基因含有三个外显子, 第一个外显子含有 197 个核苷酸, 第二个外显子覆盖 198-599 位核苷酸, 第三个外显子从第 600 位核苷酸直到 3' 末端。PTX-

3 蛋白包含一个 N 末端区域 (含 178 个氨基酸残基), 和一个 C-末端 (含有 203 个氨基酸残基), PTX-3 之所以较 CRP 和 SAP 长, 主要在于它的 NH2 的终点部分<sup>[5]</sup>。

ACS 主要包括 AMI 和 UAP, 在冠心病中属于危急重症, 约占冠心病的 30%, 病死率较高。ACS 的发生是由于冠脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)斑块的不稳定性所致, 而炎症对斑块是否稳定具有重要意义<sup>[6]</sup>。炎症反应贯穿于 AS 斑块的整个发生、发展过程。在炎症反应过程中, 单核或巨噬细胞受不同的细胞因子刺激可以表现为不同表型并发挥不同作用<sup>[7]</sup>。炎症反应可诱导单核、巨噬细胞产生多种免疫炎性细胞因子、黏附分子以及共刺激分子等, 这些分子在动脉粥样硬化的发生、发展过程中起着重要作用<sup>[8]</sup>。在 AS 斑块中, 中性粒细胞、单核或巨噬细胞均可产生 PTX-3, 提示 PTX-3 可能参与了动脉粥样硬化过程<sup>[9]</sup>。我们的研究证实了人外周血单核细胞 PTX-3 因子的存在, 且单核细胞 PTX-3 浓度在 AMI 组明显高于 UAP 组, 且均高于 SAP 组和健康对照组, 提示单核细胞 PTX-3 浓度随着病情严重程度而升高。出现这一结果的原因可能是单核细胞 PTX-3 的产生源于不稳定斑块活化的过程, 与斑块的不稳定性有关, 而在稳定斑块局部表达很少。炎症刺激单核-巨噬细胞、血管内皮细胞等产生 PTX-3, PTX-3 与 CTq 结合激活经典补体途径, 诱导核因子  $\kappa$ B 的产生, 参与炎症和免疫反应; PTX-3 通过脂多糖诱导内皮细胞表达组织因子, 使动脉粥样硬化斑块局部凝血活性增强, 从而加速动脉 AS 及血栓形成<sup>[10, 11]</sup>。

综上所述, 检测 ACS 患者外周血单核细胞 PTX-3 浓度有助于判断患者的病情严重程度, 外周血单核细胞 PTX-3 浓度可以作为识别和判断 ACS 发作的临床指标。

参考文献:

[1] 刘华, 方唯一, 袁芳, 等. PTX-3 蛋白在兔动脉粥样硬化斑块中的表达研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31(3): 271-274.

[2] BREVIARIO F, D'ANIELLO E M, GOLAY J, et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component [J]. J Biol Chem, 1992, 267(31): 22190-22197.

[3] MONTOVANI A, GARLANDA C, OTERO K, et al. Membrane and soluble pattern recognition receptors: unique functions of the long pentraxin PTX3 [J]. Clin Exp All Rev, 2004, s2(4): S150-S154.

[4] 秦海斌, 刘启明, 印茂峰, 等. 长正五聚蛋白-3 与高敏 C 反应蛋白在急性冠脉综合征的变化及意义[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(7): 491-493.

[5] INTRONA M, ALLES V V, CASTELLANO M, et al. Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites [J]. Blood, 1996, 87(5): 1862-1872.

[6] 王学懂, 侯静波. 炎症反应在斑块稳定性中的作用[J]. 心血管康复医学杂志, 2012, 21(2): 218-220.

[7] 吴杭庆. 烧伤后单核细胞 CD47 表达变化及其与炎症反应的关系[D]. 重庆: 第三军医大学, 2008, 5: P1.

[8] CROCE K, LIBBY P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis [J]. Curr Opin Hematol, 2007, 14(1): 55-61.

[9] GUSTIN C, DELA VE E, DIEU M. Upregulation of pentraxin-3 in human endothelial cells after lysophosphatidic acid exposure [J]. Atheroscler Thromb Vasc Bio, 2008, 28(3): 491-497.

[10] NEBULONI M, PASQUALINI F, ZERBI, et al. PTX3 expression in the heart tissues of patients with myocardial infarction and infectious myocarditis [J]. Cardiovasc Pathol, 2011, 20(1): e27-e35.

[11] 范晓莹, 于波. 血浆五聚素 3 与冠状动脉粥样硬化性心脏病[J]. 心血管病学进展, 2013, 34(3): 391-393.

(收稿日期: 2014-07-01)

更正说明

《岭南心血管病杂志》第 20 卷第 5 期(2014 年 9 月)第 601 页右上角表 2 中异常形态组的肺/主动脉直径比值为 1.9±0.4, 特此更正。