

· 临床论著 ·

急性冠脉综合征同病异证与 TM、ICAM-1、Lp-PLA2 水平的相关性研究

许振业^{1△} 柳景华¹ 刘建勋² 王韶屏¹ 任钧国² 程姝娟¹ 马彩云³
马芹¹ 吕媛¹ 吴铮¹ 彭红玉¹ 赵焯婧¹

摘要 **目的** 比较急性冠脉综合征(ACS)气滞血瘀证、气虚血瘀证不同证型蛋白表达水平,为 ACS 辨证分型提供客观依据。**方法** 60 例 2015 年 7 月—2016 年 2 月于首都医科大学附属北京安贞医院心内科住院,临床诊断为 ACS 并经皮冠状动脉造影术证实为冠心病拟行经皮冠状动脉介入治疗的患者,其中气滞血瘀证组 29 例,气虚血瘀证组 31 例。检测血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清血栓调节蛋白(TM)、可溶性细胞间黏附分子(ICAM-1)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平变化,并记录血瘀证计分及冠脉病变程度评分(Gensini 评分)。**结果** 与气滞血瘀证组比较,气虚血瘀证组 TM、ICAM-1 水平升高($P = 0.039$, $P = 0.026$);两组 hs-CRP、Lp-PLA2 水平、Gensini 评分、血瘀证各项计分及总分比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。ACS 气滞血瘀及气虚血瘀证患者 hs-CRP、TM、ICAM-1、Lp-PLA2 水平及血瘀证总计分均与 Gensini 评分无相关性($P > 0.05$)。**结论** 血清 TM、ICAM-1 可考虑作为 ACS 患者气滞血瘀证、气虚血瘀证分型的生物学标志物。

关键词 冠心病;气滞血瘀证;气虚血瘀证;血栓调节蛋白;可溶性细胞间黏附分子;Gensini 评分

Correlation Research on Levels of TM, ICAM-1, Lp-PLA2 and Different Syndrome Patterns In Patients with Acute Coronary Syndrome XU Zhen-ye¹, LIU Jing-hua¹, LIU Jian-xun², WANG Shao-ping¹, REN Jun-guo², CHENG Shu-juan¹, MA Cai-yun³, MA Qin¹, LV Yuan¹, WU Zheng¹, PENG Hong-yu¹, and ZHAO Ye-jing¹ 1 Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing (100029); 2 Institute of Basic Medical Sciences, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 3 Department of Cardiology, Aviation General Hospital, Beijing (100016)

ABSTRACT **Objective** To provide an objective basis for syndrome differentiation of acute coronary syndromes (ACS), and to analyze the differences in expression of different proteins in qi stagnation induced blood stasis syndrome (QSBS) and qi deficiency induced blood stasis syndrome (QDBS). **Methods** Totally 60 patients who were hospitalized in department of cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University from July 2015 to February 2016, were diagnosed as ACS and confirmed by percutaneous coronary angiography as coronary artery coronary intervention. There were 29 cases with QSBS, and 31 cases with QDBS. The changes of serum high sensitive C reactive protein (hs-CRP), serum thrombomodulin (TM), soluble intercellular adhesion molecule (ICAM-1) and lipoprotein related phospholipase A2 (Lp-PLA2) were detected, and the score of blood stasis syndrome and the degree of coronary artery disease (Gensini score) were recorded. **Results** Compared with the qi stagnation induced blood stasis syndrome group, the levels of TM and ICAM-1 in the QDBS group increased ($P = 0.039$, $P = 0.026$). There was no sig-

基金项目:国家重点基础研究发展计划(No. 2015CB554404);国家自然科学基金资助项目(No. 81570388)

作者单位:1.首都医科大学附属北京安贞医院心内科,北京市心肺血管疾病研究所(北京 100029);2.中国中医科学院西苑医院基础医学研究所(北京 100091);3.中国医科大学航空总医院心内科(北京 100012)

通讯作者:柳景华, Tel: 010-64456998, E-mail: liujinghua@vip.sina.com

△现于北京市大兴区人民医院心内科(北京 102600)

DOI: 10.7661/j.cjim.20180408.159

nificant difference in the levels of hs-CRP, Lp-PLA2, Gensini score and blood stasis syndrome score (all $P > 0.05$). The levels of hs-CRP, TM, ICAM-1, Lp-PLA2 and the total score of blood stasis syndrome in patients with QSBS and QDBS were not correlated with the Gensini score. Conclusion The levels of TM and ICAM-1 could be the biomarkers of QSBS and QDBS.

KEYWORDS coronary heart disease; qistagnation induced bloodstasis syndrome; qideficiency induced bloodstasis syndrome; thrombomodulin; soluble intercellular adhesion molecule; Gensini score

冠心病是指冠状动脉粥样硬化和(或)冠脉痉挛使管腔狭窄或阻塞,导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病,是危害人类健康的主要疾病。急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)包括急性心肌梗死和不稳定型心绞痛,近年来发病率和住院率呈明显上升趋势^[1]。血瘀证是指离开经脉之血不能及时消散和瘀滞于某一处,或血流不畅,运行受阻,而郁积于经脉或器官之内的一种病理状态。在中医学中,冠心病属“胸痹”及“真心痛”,气滞血瘀证、气虚血瘀证是血瘀证常见的两种证型。本研究初步探讨 ACS 气滞血瘀证、气虚血瘀证不同蛋白表达水平,为冠心病的中医辨证分型提供客观依据。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 诊断标准 参照 2013 美国心脏病学会基金会(American College of Cardiology Foundation, ACCF)/美国心脏学会(American Heart Association, AHA) ST 段抬高心肌梗死管理指南^[2]和 2012 年中华医学会心血管病学分会制定的非 ST 段抬高 ACS 诊治指南^[3]。

1.2 中医辨证标准 参照 1990 年中国中西医结合学会心血管病专业委员会制订的冠心病中医辨证标准^[4]。

1.3 冠心病血瘀证量化计分标准 参照 1987 年全国活血化瘀委员会制定的《血瘀证诊断标准》^[5],其中脉象计分均为 0。

2 纳入标准 (1)符合 ACS 气滞血瘀证或气虚血瘀证诊断标准者;(2)48 h 内拟行冠脉介入术者;(3)年龄 35~75 岁;(4)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)肾功能不全,男性 $SCr > 220 \mu\text{mol/L}$,女性 $> 175 \mu\text{mol/L}$;(2)患有明显的肝脏疾患或 $ALT, AST >$ 正常上限 3 倍;(3)严重心功能不全($EF < 35\%$),未控制的 III 级高血压病患者,合并急性脑血管疾病或严重瓣膜性心脏病;(4)随机空腹血糖 $\geq 13.7 \text{ mmol/L}$ 的糖尿病患者或糖化血红蛋白 $\geq 9.5\%$ 者;(5)严重的精神疾病患者;(6)恶性

肿瘤或患者预期寿命 < 3 年;(7)严重的造血系统疾病患者;(8)妊娠或准备妊娠妇女,哺乳期妇女;(9)近 3 个月内参加过或正在参加其他临床试验者。

4 一般资料 60 例均为 2015 年 7 月—2016 年 2 月于首都医科大学附属北京安贞医院心内科住院拟行经皮冠状动脉介入治疗术的 ACS 患者,经中医辨证分型后,其中气滞血瘀证组 29 例,气虚血瘀证组 31 例。两组患者在年龄、性别、高血压病、糖尿病、吸烟史、饮酒史、空腹血糖、血脂水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。该研究已获得北京安贞医院伦理委员会批准(审批号:2015031)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	气滞血瘀证组 (29 例)	气虚血瘀证组 (31 例)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.38 \pm 7.09	61.03 \pm 7.27
性别(例,男/女)	20/9	19/12
高血压病[例(%)]	16(55.17)	20(64.52)
糖尿病[例(%)]	8(27.59)	11(35.48)
吸烟史[例(%)]	16(55.17)	12(38.71)
饮酒史[例(%)]	5(17.24)	5(16.13)
空腹血糖(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	5.60 \pm 1.23	6.00 \pm 1.62
TG(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	1.51 \pm 0.86	2.08 \pm 1.72
TC(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	4.30 \pm 1.30	3.95 \pm 1.17
HDL-C(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	1.05 \pm 0.25	0.99 \pm 0.33
LDL-C(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	2.73 \pm 1.19	2.19 \pm 0.75

5 研究方法

5.1 纳入及标本采集 所有观察患者入院后均接受冠心病常规药物治疗方案,入院后 12 h 内进行诊断并筛选。入院后第 2 天清晨 6:00—7:00 抽取全血 6~8 mL,所有血液样本待自然凝固约 30 min 后以 3 000 r/min,离心 10 min,留取上层血清,冻存 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 低温冰箱备用。

5.2 观察指标及检测方法

5.2.1 生化检测 超敏 C 反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)由北京安贞医院检验科完成。

5.2.2 ELISA 法检测蛋白水平 血清血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)、可溶性细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)、脂

蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 测定,操作严格按照试剂盒说明进行。

5.2.3 冠脉病变程度评分(Gensini 计分) 所有观察患者行经皮冠状动脉造影术检查,进行 Gensini 评分^[6]。冠脉狭窄程度用定量冠脉动脉造影分析方法(QCA)法,狭窄 1%~25%、26%~50%、51%~75%、76%~90%、91%~99%、100% 分别计分 1、2、4、8、16、32 分。冠状动脉各段所占系数:左主干记 5 分,前降支近、中、远段分别记 2.5、1.5、1 分,第一、二对角支分别记 1、0.5 分,回旋支近、远段分别记 2.5、1 分,钝缘支记 1 分,右冠近、中、远段及后降支、左室后支各记 1 分。将各段系数与其狭窄程度计分相乘,然后将各狭窄段总积分相加即为该患者 Gensini 评分。

6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料符合正态分布或近似正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;明显偏态分布者以 M (IQR) 表示,采用非参数检验,一般因素影响用直线回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组不同蛋白表达水平比较(表 2) 与气滞血瘀证组比较,气虚血瘀证组血清 TM、ICAM-1 水平升高 ($P = 0.039, P = 0.026$), hs-CRP、Lp-PLA2 水平比较,差异均无统计学意义 ($P = 0.353, P = 0.701$)。

2 两组 Gensini 评分比较 气滞血瘀证组 Gensini 评分为 (53.46 ± 34.50) 分,与气虚血瘀证组 [43.97 ± 28.46] 分] 比较,差异无统计学意义 ($P = 0.416$)。

3 两组血瘀证计分比较(表 3) 气滞血瘀证与气虚血瘀证患者血瘀证各项计分及总分比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 Spearman 相关分析结果比较 ACS 气滞血瘀及气虚血瘀证患者 hs-CRP、TM、ICAM-1、Lp-PLA2 水平及血瘀证总积分与 Gensini 评分无相关性 ($r = 0.007, P = 0.955; r = -0.053, P = 0.692; r = -0.075, P = 0.572; r = 0.089, P = 0.503; r = 0.072, P = 0.590$)。

讨 论

冠心病与动脉粥样硬化有着密切的关系,而动脉粥样硬化是大量炎性细胞和炎性因子共同参与的一种慢性病理过程。冠心病中医证型与炎性介质相关性的研究一直是近几年的热点,本研究所涉及的 TM、ICAM-1、Lp-PLA2 均已被证实与炎性反应密切相关^[7-9]。

既往研究表明炎性介质参与了冠心病血瘀证的发生发展,冠心病血瘀证患者中某些炎性介质水平明显高于健康人,但传统的炎性介质指标并不能指导气病致瘀的辨证分型。任建勋等^[10]初步比较分析了气滞血瘀证组和气虚血瘀证组的炎性介质 CRP、TNF- α 、层粘连蛋白、分泌型免疫球蛋白 A、白细胞介素-1 等指标的异同,结果均无统计学差异,但两组患者 TNF- α 、层粘连蛋白表达较健康人升高 ($P < 0.05$),分泌型免疫球蛋白 A 降低 ($P < 0.05$),提示炎症反应在气病致瘀过程中仍发挥重要作用。林桂永等^[11]亦研究发现,炎性介质 P-选择素、可溶性血管细胞黏附分子含量的变化趋势表现为气滞血瘀组 > 气虚血瘀组 > 对照组,但对传统常规的炎性指标的研究发现,证型之间并无明显不同。

正是因为传统的炎性介质指标并不能特异性地对气病致瘀的过程进行辨证分型,所以本研究在验证传统炎性指标研究的基础上,试图进一步探索和筛查气病致瘀机制的新的特异性炎性生物学标志物。通过查

表 2 两组不同蛋白表达水平比较

组别	例数	hs-CRP [mg/L, M (IQR)]	TM (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	ICAM-1 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	Lp-PLA2 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)
气滞血瘀	29	1.31(2.45)	4.71 \pm 1.47	173.01 \pm 58.42	112.43 \pm 53.1
气虚血瘀	31	0.80(1.41)	4.91 \pm 1.33*	205.73 \pm 52.64*	91.95 \pm 41.53

注:与气滞血瘀证组比较, * $P < 0.05$

表 3 两组血瘀证计分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	心绞痛	舌质	口唇	舌下脉络	总分
气滞血瘀	29	6.66 \pm 4.56	1.55 \pm 1.90	3.38 \pm 1.70	9.03 \pm 1.74	20.62 \pm 5.58
气虚血瘀	31	7.03 \pm 4.10	1.84 \pm 1.85	3.81 \pm 1.58	8.39 \pm 2.49	20.62 \pm 5.58

阅既往文献发现, ICAM-1 在冠心病患者中水平明显升高, 血瘀证患者较健康人 ICAM-1 水平亦呈升高趋势^[12]。冠心病患者 TM 含量明显高于健康人, 与冠心病的危险性呈正相关, 且可作为冠状动脉病变进展的独立危险因素^[13]。Lp-PLA2 可反映斑块炎症程度, 评价冠状动脉病变的活动性, 可独立预测冠状动脉事件或其他不良心血管事件^[14]。ICAM-1、TM、Lp-PLA2 这 3 个指标是近几年冠心病发病机制研究的新兴炎症指标, 具有较强的研究价值。

本研究发现气滞血瘀证组 ICAM-1、TM 水平较气虚血瘀证组明显升高, 差异有统计学意义, 考虑两种指标可能与冠心病气滞血瘀证、气虚血瘀证发病机制密切相关, 中医证型不同, 其分泌水平不同, 可作为血瘀证分型的生物标志物, 对血瘀证的证候演变及预后转归可能具有一定的指导意义。但本研究中, 气滞血瘀证组 Lp-PLA2 虽稍高于气虚血瘀证组, 却无明显统计学差异。因此, 筛选合适的炎症标志物仍需寻找新的方法。课题组目前已将 miRNA 测序、蛋白通路研究与文献报道相结合^[15], 或许是一个可行的途径。

炎症介质反应与血管内皮损伤具有一定的相关性, 炎症反应越重, 血管内皮损伤程度越重。但通过单因素相关性分析发现, TM、ICAM-1、Lp-PLA2 水平与 Gensini 评分无相关性。付京耀等^[16]认为内皮损伤程度与心外膜血管狭窄无明确关系, 这恰与梗死相关血管通畅和生存率之间不一致的情况类似, 内皮损伤的意义可能在于冠脉微循环损伤。本试验结果发现, TM、ICAM-1、Lp-PLA2 水平与 Gensini 评分无相关性, 考虑可能与动脉粥样硬化为多因素(内皮功能不良、致血栓状态和炎症状态等)复杂作用有关, 利用炎症介质评价冠脉狭窄程度与范围的价值仍待进一步研究。

综上所述, 从 ACS 拟行介入患者气滞血瘀证和气虚血瘀证血清 ICAM-1、TM 与冠心病血瘀证的形成密切相关, 在 ACS 拟行介入术的患者中, 血瘀证辨证分型不同, 其分泌水平不同, 可考虑作为气滞血瘀、气虚血瘀辨证分型的生物学标志物。本研究同时侧面反映, 单纯基于文献检索和验证生物学标志物的方法并不能高效地发掘特异性标志物, 如何更加高效的筛选中医证候分型的生物学标志物仍然是值得深入探讨的话题。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

[1] Peng Y, Du X, Rogers KD, et al. Predicting in-

Hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in China[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(7): 1077-1083.

- [2] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 127(4): 529-555.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 353-367.
- [4] 中国中西医结合学会心血管病学会. 冠心病中医辨证标准[J]. *中西医结合杂志*, 1991, 11(5): 257.
- [5] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证诊断标准[J]. *中西医结合杂志*, 1987, 7(3): 129.
- [6] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
- [7] 赖斌, 魏玉杰, 刘惠亮. 血栓调节蛋白的功能及临床研究进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(1): 8-12.
- [8] 宋旭东, 陈爱华, 何非, 等. C 反应蛋白诱导内皮细胞炎症相关因子 iNOS 及 ICAM-1 表达的研究[J]. *解放军医学杂志*, 2011, 36(8): 821-824.
- [9] 郝丽娟, 李保. 冠心病患者脂蛋白相关磷脂酶 A2 的变化及其与炎症标记物的相关性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(7): 776-778.
- [10] 任建勋, 刘建勋, 林成仁, 等. 冠心病不稳定性心绞痛患者气滞血瘀证和气虚血瘀证的生物学基础比较分析[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(4): 352-356.
- [11] 林桂永, 王子健. 冠心病血瘀证气血辨证与内皮细胞损伤的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2005, 3(10): 856-858.
- [12] 李韵清. 冠心病血瘀证与慢性炎症因子相关性临床研究[J]. *山西中医*, 2015, 31(1): 43-44, 62.
- [13] Anastasiou G, Gialeraki A, Merkouri E, et al. Thrombomodulin as a regulator of the anticoagulant pathway: implication in the development of thrombosis[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012, 23(1): 1-10.
- [14] Gu X, Hou J, Yang S, et al. Is lipoprotein-associated phospholipase A2 activity correlated with fibrous-cap thickness and plaque volume in patients with acute coronary syndrome[J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(1): 10-15.
- [15] 王阶, 姚魁武, 刘咏梅, 等. 冠心病血瘀证转录组学研究——病证结合生物标志物研究思路与方法[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(19): 1-5.
- [16] 傅京耀, 赵进军, 冯景辉, 等. 不同易患因素冠心病病人血浆肾上腺髓质素、内皮素与冠脉狭窄程度观察[J]. *中国急救医学*, 2001, 21(5): 287.

(收稿: 2017-02-16 在线: 2018-05-02)

责任编辑: 邱禹