DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.23.025
第25卷第23期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 23
2003年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2003


文章编号:1000-5404(2003)23-2125-02

论著

# 冠心病患者血浆同型半胱氨酸与单核细胞趋化蛋白-1水平的变化

张吉[1],王 广[2],肖颖彬[1] ([1]第三军医大学附属新桥医院心血管外科,重庆 400037;[2]北京大学第三医院血管医学研究所,北京 100088)

提 要:目的 观察冠心病患者血浆同型半胱氨酸和MCP-1浓度的变化,并分析Hcy对血浆MCP-1表达的影响。方法 所有入选的研究对象均经冠状动脉造影检查,其中冠心病组70例,对照组50例。应用高压液相色谱法测定血浆Hcy浓度,标准方法测定血浆丙二醛(MDA)浓度,ELISA法检测血浆MCP-1浓度。结果 ①冠心病组血浆Hcy、MDA及MCP-1浓度均显著高于对照组($P<0.05$)。②冠心病组患者的血浆同型半胱氨酸浓度与MCP-1浓度呈明显线性相关。结论 高同型半胱氨酸血症可能通过提高MCP-1的表达、增加脂质过氧化损伤,而促进动脉粥样硬化的发病。

关键词:同型半胱氨酸;单核细胞趋化蛋白-1;动脉粥样硬化
中图法分类号:R392.11;R541.402 文献标识码:A

# Changes of plasma levels of homocysteine and MCP-1 in patients with coronary artery disease

ZHANG Zhe, WANG Guang, XIAO Ying-bin (Department of Cardiac Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract**: Objective To investigate the changes of plasma levels of homocysteine (Hcy) and monocyte chemoattract protein-1 (MCP-1) in coronary artery disease (CAD) patients and to analyze the effect of Hcy on the expression of MCP-1. Methods The CAD diagnosis of all the studied subjects was confirmed by coronary angiography. A total of 70 patients with CAD and 50 control subjects were recruited in the study. Plasma Hcy concentration, plasma malondialdehyde (MDA) and plasma MCP-1 were determined by high performance liquid chromatography (HPLC), standard protocols and ELISA, respectively. Results Plasma levels of Hcy, MDA and MCP-1 in patients with CAD were significantly higher than those in the control subjects ($P<0.05$). A linear correlation between Hcy and MCP-1 levels of the CAD patients was observed. Conclusion Hyperhomocysteinemia might promote the development of atherosclerosis through the induction of MCP-1 production and recruitment of monocytes into the subendothelium.

**Key words**: homocysteine; MCP-1; atherosclerosis

动脉粥样硬化(Atherosclerosis,AS)是威胁人类健康的主要疾病,已知的危险因素解释了大多数AS的发病原因。近年来,许多研究观察到血浆同型半胱氨酸(Homocysteine,Hcy)的水平升高可能是AS的一项新的独立危险因素[1],但其致病的详细机制尚不清楚。目前认为AS是一种慢性炎症反应过程,细胞因子在AS的各阶段中发挥重要调节作用。单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte chemoattract protein-1,MCP-1)是与AS有密切关系的细胞因子之一。

最近有研究证实Hcy能诱导人主动脉内皮表达和分泌MCP-1,提示Hcy还可能是一种炎症刺激因子。本研究旨在观察冠心病患者血浆Hcy与MCP-1的变化,并探讨Hcy对血浆MCP-1水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 对象

全部研究对象均经冠状动脉造影明确有无冠心病,其中冠心病组(CAD组)70例;正常对照组(Control组)50例。所有入选者无甲状腺、肝脏、肾脏疾病,无肿瘤、滥用药物及酗酒史,无服用维生素类药物。高血压、糖尿病和高血脂症诊断采用WHO/ISH统一标准,或已服用降压、降糖及降脂药治疗。2组中吸烟长于20年且每天多于20支者则吸烟史阳性。

### 1.2 冠状动脉造影

采用Judkins法,每一支血管至少有2个体位以上投影,结果由2名有经验的医师判断,狭窄≥50%为有意义的狭窄。

### 1.3 血标本采集

所有研究对象于冠状动脉造影前从动脉鞘管中抽取8 ml动脉血,0.2%EDTA抗凝,血浆于-70 ℃保存用于测量Hcy。非抗凝血测定血清中的血脂、血糖。

### 1.4 Hcy、MDA和MCP-1测定

Hcy测定使用高压液相色谱法。MDA测定使用硫代巴比

作者简介:张吉(1975-),男,北京市人,硕士研究生,医师,主要从事冠心病的外科治疗方面的研究。电话:13594131756

收稿日期:2003-04-23;修回日期:2003-06-16

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

妥酸比色法，按南京建成生物工程研究所说明书操作。MCP-1测定使用ELISA法，按R&D Systems Inc.说明书操作，最小检测灵敏度为30 pg/ml。

### 1.5 血糖、血脂测定

全自动生化分析仪测定血糖、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

### 1.6 统计学处理

使用SPSS10.0软件进行。各组间数据比较依据资料性质，采用$\chi^2$检验，$t$检验，直线回归分析二者相关性。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

CAD组和对照组在性别，年龄及临床化验检查指标上具有可比性。两组的疾病构成与冠心病家族史的比例也无显著性差异，见表1。

表1 研究对象的一般临床资料

**Tab 1 Clinical data of the cases and controls**

| | CAD ($n$=70) | Control ($n$=50) | $P$ |
|---|---|---|---|
| Sex: male/female | 46/24(66%) | 34/16(67%) | >0.05 |
| Age(year) | 60.08±1.12 | 61.3±1.06 | >0.05 |
| Smoker(%) | 50.8 | 53.8 | >0.05 |
| Hypertension(%) | 68 | 65.5 | >0.05 |
| Diabetes mellitus(%) | 20.9 | 15.6 | >0.05 |
| Dyslipidemia(%) | 30 | 27.1 | >0.05 |
| Family history(%) | 25.4 | 30.3 | >0.05 |
| TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | 4.12±0.11 | 5.01±0.12 | >0.05 |
| TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | 1.76±0.14 | 1.73±0.16 | >0.05 |
| HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | 1.15±0.03 | 1.12±0.04 | >0.05 |
| LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | 2.85±0.13 | 2.91±0.14 | >0.05 |

### 2.2 CAD组血浆Hcy、MDA和MCP-1浓度均显著高于对照组，见表2

表2 CAD组和对照组血浆Hcy、MDA和MCP-1浓度比较($\bar{x}\pm s$)

**Tab 2 Comparison of Hcy, MDA and MCP-1 levels between CAD group and the control group($\bar{x}\pm s$)**

| | $n$ | Hcy(μmol/L) | MDA(μmol/L) | MCP-1(pg/ml) |
|---|---|---|---|---|
| CAD | 70 | 16.73±2.22* | 3.81±0.4* | 149.2±9.2* |
| Control | 50 | 12.38±1.24 | 2.63±0.21 | 121.7±10.15 |

*: $P<0.05$ *vs* control

### 2.3 血浆Hcy与MCP-1浓度相关性

以血浆MCP-1为应变量，以Hcy为自变量。结果显示血浆MCP-1浓度与Hcy呈显著正相关($P<0.05$)。回归方程为$Y=0.906X+102.3$，$r=0.625$($P<0.05$)。

## 3 讨论

部分研究显示，血浆Hcy水平升高可导致AS的发生。在本研究中，我们观察到冠心病患者的血浆Hcy水平明显高于对照组，说明Hcy对研究所涉及的冠心病患者的疾病形成发挥了一定作用。目前已知Hcy可能通过损害血管内皮功能、促进血小板激活、诱导平滑肌细胞增殖、促脂质过氧化等途径诱导AS病变发生[2]，但Hcy致AS的确切机制仍不明确。血浆中的MDA含量可以反映脂质过氧化反应进行的程度。本研究显示，CAD患者血浆MDA浓度较对照组显著升高。这可能是由于Hcy在氧化过程中形成的同源二聚体结构或混合性二巯化物作用于机体时产生氧自由基，后者攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸而引发脂质过氧化作用所致。

目前认为AS是一种慢性炎症纤维增生性疾病。在AS形成的起始阶段，循环中的炎症细胞不断进入血管病变部位，这一过程需要血管内皮和白细胞上的各种粘附分子以及其受体的表达[3]。血管内皮表达的趋化因子，在吸引白细胞到血管病变部位过程中起重要作用。MCP-1是一种重要的趋化因子，它的表达可促进单核细胞不断聚集到血管内皮下并分化为巨噬细胞及泡沫细胞，因此MCP-1对于AS发生起重要作用。对MCP-1受体CCR2基因与ApoE基因双缺陷小鼠的研究发现，其动脉粥样硬化病变明显减轻，提示MCP-1是AS发病中影响单核/巨噬细胞聚集的主要趋化因子[4,5]。本研究中观察到冠心病患者的血浆MCP-1水平明显高于对照组，说明AS患者体内MCP-1的表达明显增强。而且这些患者的血浆MCP-1水平与Hcy水平表现出显著的线性相关，提示Hcy可能通过对机体的过氧化损伤，或者可能其本身就具有潜在的促血管炎性激活作用，诱导内皮细胞、平滑肌细胞和单核细胞表达和释放MCP-1，而MCP-1则进一步增强单核细胞对血管壁的粘附，从而促进其完成迁移过程而导致AS早期斑块的形成。这可能是Hcy诱导AS发生的机制之一。

## 参考文献：


[1] Mehrabi M R, Huber K, Serbecic N, *et al*. Elevated homocysteine serum level is associated with low enrichment of homocysteine in coronary arteries of patients with coronary artery disease[J]. Thromb Res, 2002, 107(5): 189-196.

[2] Sauls D L, Wolberg A S, Hoffman M. Elevated plasma homocysteine leads to alterations in fibrin clot structure and stability: implications for the mechanism of thrombosis in hyperhomocysteinemia[J]. Throm Haemost, 2003, 1(2): 300-306.

[3] Collins R G, Velji R, Guevara N V, *et al*. P-Selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. J Exp Med, 2000, 191(1): 189-194.

[4] Cipollone F, Marini M, Fazia M, *et al*. Elevated circulating levels of monocytes chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(3): 327-334.

[5] Harrington J R. The role of MCP-1 in atherosclerosis[J]. Stem Cells, 2000, 18(1): 65-66.


（编辑 陈聪连）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net