

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.35.023

血清 sFas 和 sLOX-1 与急性冠状动脉综合征发生及发展的相关性研究

胡艳清^{1,2}, 马建群^{2△}, 孙子雯³, 冯真真⁴, 徐会圃⁴

(1. 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 济南 250029; 2. 山东省医学科学院附属医院心内科, 济南 250031; 3. 山东省医学科学院附属医院医务部, 济南 250031; 4. 滨州医学院附属医院心内科, 山东滨州 256600)

[摘要] **目的** 探讨可溶性 Fas(sFas)和可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(sLOX-1)水平与急性冠状动脉综合征(ACS)发生、发展的相关性。**方法** 选取经冠状动脉造影(CAG)确诊的 ACS 患者 52 例(ACS 组),其中不稳定型心绞痛(UA)23 例(UA 组)、急性心肌梗死(AMI)29 例(AMI 组);另选取同期 CAG 证实冠状动脉无狭窄者 58 例作为对照组(NC 组)。采用酶联免疫吸附试验测定血清 sFas、sLOX-1 水平。**结果** 与 NC 组比较,ACS 组患者血清 sFas、sLOX-1 水平升高($P < 0.01$);UA 组和 AMI 组患者血清 sFas、sLOX-1 水平均高于 NC 组,且 AMI 组患者血清 sFas、sLOX-1 水平高于 UA 组(均 $P < 0.01$)。ACS 患者血清 sFas 与 sLOX-1 水平呈明显正相关($r = 0.825, P = 0.001$),但二者与肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)无明显相关性($P > 0.05$)。**结论** 血清高水平 sFas 和 sLOX-1 可能是 ACS 的危险因素。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;可溶性 Fas;可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1;细胞凋亡;炎症反应

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)35-4971-03

Study on correlation between serum sFas and sLOX-1 with occurrence and development of acute coronary syndrome

Hu Yanqing^{1,2}, Ma Jianqun^{2△}, Sun Ziwen³, Feng Zhenzhen⁴, Xu Huiyu⁴

(1. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical

Sciences, Jinan, Shandong 250029, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250031, China; 3. Department of Medical Administration, Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250031, China; 4. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou, Shandong 256603, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between serum sFas and sLOX-1 with occurrence and development of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 52 patients definitely diagnosed ACS (ACS group) by coronary artery angiography (CAG) were enrolled, including 23 cases of unstable angina (UA group) and 29 cases of acute myocardial infarction (AMI group), and contemporaneous 58 cases of non-coronary arterial stenosis confirmed by CAG were selected as the control group (NC group). The serum levels of sFas and sLOX-1 were measured by enzyme linked immunosorbent assay. **Results** Compared with the NC group, the serum levels of sFas and sLOX-1 in the ACS group were increased, the serum levels of sFas and sLOX-1 in the AMI group and UA group were higher than those in the NC group, moreover which in the AMI group were higher than those in the UA group ($P < 0.01$). The serum sFas level in the ACS group was positively correlated with the sLOX-1 level ($r = 0.825, P = 0.001$), but both had no obvious correlation with the serum levels of CK-MB and cTnI ($P > 0.05$). **Conclusion** High levels of serum sFas and sLOX-1 may be the risk factors of ACS.

[Key words] acute coronary syndrome; soluble Fas; soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1; apoptosis; inflammatory response

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠状动脉粥样硬化性不稳定斑块破裂、糜烂和出血导致血栓形成引起的心脏急性缺血综合征。斑块的不稳定性是 ACS 发生的病理、生理基础,易损斑块是主因^[1]。研究表明,细胞凋亡和炎症反应在 ACS 不稳定斑块形成、发展及破裂破溃中起重要作用^[2-3]。可溶性 Fas(soluble Fas, sFas)是一种细胞凋亡抑制因子,可加速斑块的破裂破溃^[4]。可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, sLOX-1)是反映 ACS 炎症水平的独立炎症指标,是斑块不稳定或破裂的特异性标志物^[5]。本文检测 ACS 患者血清 sFas、sLOX-1 水平,从细胞凋亡和炎症反应探讨其

在 ACS 发生、发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1—11 月滨州医学院附属医院经冠状动脉造影(CAG)确诊的 ACS 患者 52 例(ACS 组),其中不稳定型心绞痛(UA)23 例(UA 组)、急性心肌梗死(AMI)29 例(AMI 组);另选取同期经 CAG 证实冠状动脉无狭窄者 58 例为对照组(NC 组)。诊断标准:根据美国心脏病学会制订的 ACS 诊断标准(2014 版)^[6]。排除标准:原有心肌炎、心力衰竭、心脏瓣膜病、严重肝肾功能障碍、肿瘤、结缔组织病、各种感染、严重的全身性疾病,近期使用免疫抑制剂、激素和抗炎药物等患者。本研究经滨州医学院附属医院伦理委员会审核通

过,所有患者知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 所有患者均详细记录年龄、性别、吸烟史、高血压发生率、糖尿病发生率、血脂水平等。

1.2.2 标本采集与处理 所有患者入院即刻采集 4 mL 肘静脉血两份,一份用于立即检测心肌标志物肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI),一份在 2 h 内离心分离血清于 EP 管并置于 -80°C 冰箱保存。

1.2.3 标本检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 sFas、sLOX-1 水平,试剂盒购自上海朗顿公司,严格按说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,组间两两比较采用 LSD- t 检验;双变量正态分布计量资料相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACS 组与 NC 组血清 sFas 及 sLOX-1 水平比较 与 NC 组比较,ACS 组患者血清 sFas、sLOX-1 水平均升高,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 ACS 组与 NC 组血清 sFas 及 sLOX-1 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	sFas	sLOX-1
ACS 组	52	388.195 \pm 119.739*	1 578.564 \pm 477.863*
NC 组	58	159.835 \pm 75.705	385.273 \pm 300.892

*: $P<0.01$,与 NC 组比较

2.2 3 组血清 sFas 及 sLOX-1 水平比较 与 NC 组比较,UA 组、AMI 组患者血清 sFas、sLOX-1 水平均升高,差异均有统计学意义($P<0.01$);与 UA 组比较,AMI 组患者血清 sFas、sLOX-1 水平均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 3 组患者血清 sFas 及 sLOX-1 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	sFas	sLOX-1
UA 组	23	346.445 \pm 86.380*	1 355.770 \pm 317.194*
AMI 组	29	421.307 \pm 132.979*#	1 755.262 \pm 513.581*#
NC 组	58	159.835 \pm 75.705	385.273 \pm 300.892

*: $P<0.01$,与 NC 组比较;#: $P<0.01$,与 UA 组比较

2.3 ACS 患者血清 sFas 与 sLOX-1 水平的相关性 ACS 患者血清 sFas 与 sLOX-1 水平呈明显正相关($r=0.825$, $P=0.001$)。

2.4 ACS 患者血清 sFas、sLOX-1 水平与 CK-MB、cTnI 水平的相关性 ACS 患者血清 sFas 与 CK-MB、cTnI 水平均无明显相关性($r=0.098$, $P=0.425$; $r=0.129$, $P=0.357$),sLOX-1 水平与 CK-MB、cTnI 水平亦无明显相关性($r=0.134$, $P=0.274$; $r=0.235$, $P=0.090$)。

3 讨论

Fas/FasL 系统介导的细胞凋亡参与了斑块的破裂,Fas 抗原表达升高引起的冠状动脉血管平滑肌细胞凋亡是导致斑块不稳定而易于破裂的直接原因。血清 sFas 是 Fas 编码的基因

变异产物,其水平反映 Fas 抗原表达水平,sFas 通过逃避 Fas/FasL 启动的细胞凋亡,使细胞增殖与凋亡失衡,从而促进动脉粥样硬化(AS)的发生、发展及斑块的破裂破溃。Boyle 等^[4]发现,由 sFas 水平增高介导的平滑肌细胞凋亡增多及斑块表面纤维帽张力下降可直接导致斑块破裂,加速急性冠状动脉事件的发生、发展。

炎症反应是 AS 发生和发展的关键步骤,直接参与斑块破裂和血栓形成,是 ACS 发生的重要原因^[7]。血清 sLOX-1 是独立于其他普通炎症反应的炎症指标,可评价 ACS 患者体内的炎症水平。焦云根等^[8]证实 sLOX-1 是体现冠心病患者炎症反应的重要指标,也有报道 sLOX-1 在评价血管内炎症水平及斑块不稳定方面发挥重要作用,可作为炎症指标反映急性冠状动脉事件的炎症水平。研究发现,sLOX-1 是 ACS 的血清学预测因子,能反映斑块的不稳定状态、复杂程度及 ACS 的严重程度^[9],是早期诊断 ACS 的一种极具潜在应用价值的敏感而特异的血清学标志物^[10],可作为评估 ACS 预后及冠状动脉血管病变的独立危险因素^[11]。

本研究发现,UA 组与 AMI 组患者血清 sFas、sLOX-1 水平均较 NC 组明显升高,且 AMI 组患者血清 sFas、sLOX-1 水平亦明显高于 UA 组,与国内外多项研究结果一致。因此高水平的血清 sFas、sLOX-1 能反映斑块的不稳定状态和 ACS 的严重程度,可作为 ACS 发生的高危预测因素,二者联合检测可能更有助于 ACS 高危患者的早期识别、危险分层、疗效评估,具有广阔的临床应用前景。本研究结果还显示,ACS 患者血清 sFas 与 sLOX-1 水平呈明显正相关,推测 ACS 患者血清 sFas 和 sLOX-1 可能相互促进,通过细胞凋亡和炎症反应共同参与斑块的发生、发展及破裂破溃,二者可能存在交叉反应,其可能的机制:(1)Imanishi 等^[12]指出在 ACS 的发生、发展中,氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)和血凝素样氧化低密度脂蛋白受体(LOX-1)在冠状动脉内皮细胞中的相互作用可以上调 Fas 抗原的表达,而 sFas 是 Fas 编码的基因变异产物,因此血清 sFas 水平也随之升高;(2)Ox-LDL/LOX-1 相互作用中伴随 LOX-1 表达的增加,升高的血清 sFas 可能使 LOX-1 裂解增多,引起血清 sLOX-1 水平升高;(3)Ox-LDL/LOX-1 的相互作用能释放基质金属蛋白酶(MMPs),MMPs 可提高 LOX-1 表达水平^[13],还可降解细胞外基质致斑块破裂,而斑块的破裂和脱落可以使血液中的 sFas、sLOX-1 急剧增加,其具体调控机制尚待进一步研究。此外,本研究显示,ACS 患者血清 sFas、sLOX-1 水平均与 CK-MB、cTnI 无明显相关性。CK-MB、cTnI 是反映心肌损伤的敏感指标,因此 ACS 患者血清 sFas、sLOX-1 水平升高不是由心肌损伤引起,可能早于心肌损伤或与心肌损伤的程度无明显相关性,可能主要与不稳定斑块或斑块破裂有关,可用于 ACS 的早期诊断。

综上所述,ACS 患者血清 sFas 和 sLOX-1 水平显著升高,且与心肌损伤标志物 CK-MB、cTnI 无明显相关性,因此 sFas 和 sLOX-1 可作为 ACS 发生的高危预测因素,其联合检测可能更能反映斑块的不稳定程度及 ACS 的严重程度;ACS 患者血清 sFas 与 sLOX-1 水平呈明显正相关,可能与二者通过细胞凋亡和炎症反应发挥正反馈的调节有关,对此如果对细胞凋亡、炎症反应进行早期干预,及早打破这种病理生理循环就可能抑制 AS,延缓 ACS 的进展,如消除各种诱发因素、阻断信号通路,以及开发抗心肌凋亡、抗炎的新药、基因生物制品与基因

治疗等,降低血清 sFas、sLOX-1 水平,进而抑制不稳定斑块的发生、发展,为临床防治 ACS 提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] 杨慎先,张艳霞. ACS 患者血清 sCD40L 及 PAPP-A 水平与易损斑块的相关性[J]. 重庆医学, 2015, 44(10):1401-1403.
- [2] Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimón JJ. Pathophysiology of acute coronary syin human plaque-derived vascular smooth muscle cells by Fas-ligand/Fas interactions [J]. Arteriondrome [J]. Curr Atheroscler Rep, 2014, 16(4):99-103.
- [3] 褚福永,刘红旭,程敏,等. 急性冠状动脉综合征患者外周血微小 RNA-24 表达与细胞凋亡及炎症因子的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(8):808-811.
- [4] Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR. Human blood-derived macrophages induce apoptosis in human plaque-derived vascular smooth muscle cells by Fas-ligand/Fas interactions[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(9):1402-1407.
- [5] Kobayashi N, Takano M, Hata N, et al. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) asa valuable diagnostic marker for rupture of thin-cap fibroatheroma; verification by optical coherence tomography[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4):3217-3223.
- [6] Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease;a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guideline[J]. J Am Coll Cardiol,

2014, 130(19):1749-1767.

- [7] 仇昌智,陆永光,黄军章,等. 丹参多酚酸盐对 ACS 患者 PCI 术后内皮细胞微粒和 C 反应蛋白的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(19):2668-2671.
- [8] 焦云根,刘乃丰,孙晓宁,等. 急性冠状动脉综合征患者血清 sLox-1 和 hsCRP 检测的意义[J]. 江苏医药, 2014, 40(20):2434-2437.
- [9] Higuma T, Abe N, Tateyama S, et al. Plasma soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as a novel prognostic biomarker in patients with st-segment elevation acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2015, 79(3):641-648.
- [10] 孟兆丽,相宏宇,谢秋宏. sLOX-1: 一个极具研究潜力的心血管疾病诊断生物标志物[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(10):1061-1065.
- [11] Zhao ZW, Zhu XL, Luo YK, et al. Circulating soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are associated with angiographic coronary lesion complexity in patients with coronary artery disease[J]. Clin Cardiol, 2011, 34(3):172-177.
- [12] Imanishi T, Hano T, Sawamura T, et al. Oxidized low density lipoprotein potentiation of Fas-induced apoptosis through lectin-like oxidized-low density lipoprotein receptor-1 in human umbilical vascular endothelial cells[J]. Circulation Journal, 2002, 66(11):1060-1064.
- [13] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. LOX-1, oxidant stress, mtDNA damage, autophagy, and immune response in atherosclerosis1[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2014, 92(7):524-530.

(收稿日期:2017-07-22 修回日期:2017-09-28)

(上接第 4970 页)

参考文献

- [1] 胡淑霞,梅丽,王志慧. 宫颈锥切术治疗宫颈上皮内瘤变的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(6):960-962.
- [2] 张春玲. 康复新液在消化系统疾病治疗中的临床应用[J]. 中国医药指南, 2012, 10(5):213-215.
- [3] Jiang YM, Chen CX, Li L. Meta-analysis of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9:3907-3915.
- [4] Öz M, Çetinkaya N, Korkmaz E, et al. Optimal cone size to predict positive surgical margins after cold knife conization (CKC) and the risk factors for residual disease[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2016, 17(3):159-162.
- [5] 赖思强. 改良宫颈锥切术对早期宫颈癌患者的疗效分析[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(5):528-530.
- [6] 杨琳,张金玲,张立杰,等. 4 种疗法对宫颈上皮内瘤变 I 级的治疗效果比较[J]. 山东医药, 2013, 53(11):59-60.

- [7] El-Nashar SA, Shazly SA, Hopkins MR, et al. Loop electrosurgical excision procedure instead of cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia in women with unsatisfactory colposcopic examinations; a systematic review and meta-analysis[J]. J Low Genit Tract Dis, 2017, 21(2):129-136.
- [8] Cooper D, Menefee G. Conization Of Cervix[M]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing, 2017.
- [9] 付秋玲,张治远. 康复新液联合微波治疗宫颈糜烂临床观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(24):315-316.
- [10] 刘惠斌,赵海军,李炳禄,王存林. 康复新液对外阴白斑患者 Ki67 影响的临床研究[J]. 四川医学, 2015, 36(2):215-216.
- [11] 唐晓容. LEEP 刀联合康复新液在治疗慢性宫颈炎的临床应用[J]. 川北医学院学报, 2015, 30(4):506-508.
- [12] 唐征宇,李婷,谢斯炜,等. 康复新液促进产后会阴伤口愈合的疗效观察[J]. 华西药理学杂志, 2016, 31(5):551-552.

(收稿日期:2017-06-15 修回日期:2017-09-15)