

网络出版时间: 2020-9-4 09:36 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20200903.1449.027.html>

血浆脂氧素 A4、消退素 D1 及保护素 D1 水平与冠心病严重程度及其临床预后相关性研究

王云飞 胡泽平 朱学涛

摘要 目的 探讨血浆脂氧素 A4 (LXA4)、消退素 D1 (RvD1) 及保护素 D1 (PD1) 水平与冠心病 (CHD) 严重程度的相关性及其对 CHD 临床预后的预测价值。方法 选取 CHD 患者 150 例,依据病史及临床检查分为稳定性心绞痛 (SAP) 组、不稳定心绞痛 (UAP) 组和急性心肌梗死 (AMI) 组;依据冠脉病变支数分为单支、双支和三支病变组,并进行 Gensini 评分。对 CHD 患者进行随访,根据是否发生主要不良心血管事件 (MACE),分为预后不良组和预后良好组;同时选取健康体检者 26 例为对照组。检测血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平,分析它们与 CHD 临床类型、冠脉病变支数、Gensini 评分及 MACE 发生率的相关性,评价其对 CHD 严重程度及临床预后的预测价值。结果 ① 与对照组相比, SAP 组、UAP 组和 AMI 组血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平降低 ($P < 0.05$)。与 SAP 组相比, UAP 组血浆 LXA4 水平降低 ($P < 0.05$), 血浆 RvD1、PD1 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); AMI 组血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平降低 ($P < 0.05$)。与 UAP 组相比, AMI 组血浆 LXA4 水平降低 ($P < 0.05$), RvD1、PD1 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。② 与对照组相比, 单支病变组血浆 LXA4、RvD1 水平降低 ($P < 0.05$), 血浆 PD1 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 双支病变组血浆 LXA4 水平降低 ($P < 0.05$), 血浆 RvD1、PD1 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 三支病变组血浆 RvD1、PD1 水平降低 ($P < 0.05$), 血浆 LXA4 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。单支病变组、双支病变组及三支病变组血浆 LXA4、RvD1、PD1 水平组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。③ 血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平与 C 反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6) 呈负相关 ($\rho = -0.263, -0.367, -0.247, -0.229, -0.251, -0.302$; $P < 0.01$), 与白介素-10 (IL-10) 呈正相关 ($\rho = 0.258, 0.245, 0.211$, $P < 0.01$)。血浆 RvD1、PD1 水平与 Gensini 评分呈负相关 ($\rho = -0.227, -0.229$, $P < 0.01$), LXA4 水平与 Gensini 评分无相关性 ($\rho = -0.100$, $P > 0.05$)。多元逐步直线回归分析显示血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平对 Gensini 评分影响

较小。多因素逐步 Logistic 回归分析显示血浆 PD1、IL-10 水平是 CHD 的保护因素。④ 与预后不良组相比, 预后良好组在随访 3 个月时血浆 PD1 水平升高 ($P < 0.01$)。结论 血浆 PD1 水平能较有效地判断 CHD 患者临床严重程度, 可能是 CHD 的保护因素, 对 CHD 患者短期预后具有预测价值; 血浆 LXA4、RvD1 上述价值较弱。

关键词 脂氧素 A4; 消退素 D1; 保护素 D1; 冠心病; 主要不良心血管事件

中图分类号 R 541.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)10-1614-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.10.027

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病 (coronary heart disease, CHD), 是指冠状动脉 (冠脉) 发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞, 导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起的心脏病。近年来, CHD 的发病率逐渐升高, 并呈现年轻化趋势, 已成为导致人类死亡的主要疾病之一。CHD 与自身免疫反应和炎症反应密切相关, 是一种典型的慢性炎症性疾病, 而炎症反应的及时消退又是防止炎症走向慢性化的关键环节。既往研究认为消退是一个被动过程, 但近来研究发现炎症的消退过程和炎症的发生相似, 是一个主动和程序化过程, 由促炎症消退介质 (specialized pro-resolving mediator, SPM) 调控^[1]。但 SPM 是否参与了 CHD 的发生发展, 以及对 CHD 的严重程度与临床预后有无判断价值, 相关研究报道较少。该研究选取 3 种具有代表性的 SPM——脂氧素 A4 (lipoxin A4, LXA4)、消退素 D1 (resolvin D1, RvD1) 及保护素 D1 (protectin D1, PD1) 进行相关研究。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2018 年 10 月~2019 年 10 月于安徽医科大学第一附属医院心内科住院治疗的 CHD 患者 150 例, 男性 94 例, 女性 56 例, 年龄 41~89 (63.91 ± 9.84) 岁。所有病例均符合 2019 年欧洲心脏病学会慢性冠状动脉综合症的诊断和管理指南^[2] 及 2016 年中国医师协会急诊医师分会急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南^[3]。并行冠状动脉造

2020-06-21 接收

基金项目: 安徽省博士后研究人员科研活动经费资助项目 (编号: 2016B097); 安徽高校自然科学研究重大项目 (编号: KJ2019ZD65)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院心血管内科, 合肥 230022

作者简介: 王云飞 男 硕士研究生;

胡泽平 男 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: 1431318679@qq.com

影和相关辅助检查。排除标准:严重慢性心力衰竭[左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 30%];各种急、慢性感染;严重肝肾功能不全;恶性肿瘤;自身免疫性疾病。依据病史及临床检查将CHD临床类型亚组分为稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)组、不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)组、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)组;依据冠状动脉造影结果将冠脉病变支数亚组分为单支、双支及三支病变组,并行Gensini评分。依据临床随访主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生情况,将MACE事件亚组分为预后不良组和预后良好组。选取同期体检中心健康体检者26例作为对照(control, CON)组,男性13例,女性13例,年龄45~79(64.44 ± 10.11)岁。

1.2 一般资料 所有患者入院后收集性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI),以及有无高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史、既往用药史等一般资料。入院24 h内检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)、肌酐(creatinine, CRE)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肌钙蛋白I(troponin I, cTnI)、LVEF等。

1.3 研究方法 所有患者均于入院第2天清晨空腹抽取静脉血5 ml, 4℃ 3 000 r/min离心10 min, 分离血浆, -80℃保存。血浆LXA4、RvD1及PD1水平采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定,试剂盒由上海将来实业股份有限公司提供,按说明书进行操作。血浆C反应蛋白(C-reactin protectin, CRP)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)及白介素-10(interleukin-10, IL-10)水平采用ELISA法测定,试剂盒由欣博盛生物科技有限公司提供,按说明书进行操作。

1.4 冠状动脉造影及诊断标准 冠状动脉主支血管,包括左主干、左前降支、左回旋支及右冠状动脉,任何一支主支血管狭窄≥50%即定义为CHD。以主支血管管腔直径狭窄程度≥50%的支数判定冠状动脉病变支数;其中左主干管腔直径狭窄程度≥50%时,无论是否涉及左前降支和左回旋支,均视为2支病变,并发右冠状动脉病变时视为3支病变;总体上根据冠脉病变支数分为1支、2支和3支病变。冠状动脉造影结果由2名以上经验丰富的心内科介入医师确认。

1.5 Gensini 评分 根据改良的Gensini积分评分标准,对每支冠状动脉血管的病变狭窄程度进行计量评估。冠脉狭窄程度以每只血管最严重狭窄处为计分标准,冠脉血管无狭窄的计为0分,冠状动脉狭窄程度≤25%计为1分,狭窄26%~50%计为2分,狭窄51%~75%计为4分,狭窄76%~90%计为8分,狭窄91%~99%计为16分,狭窄100%(闭塞)计为32分。按Gensini积分评价标准计算冠脉不同节段的评分系数:冠脉左主干病变:得分×5.0;左前降支:近段×2.5、中段×1.5、远段×1.0;对角支:第1对角支×1.0、第2对角支×0.5;左回旋支:近段×2.5、远段、钝缘支×1.0,右冠状动脉病变各段和后降支均为得分×1.0,后侧支×0.5。每支血管的积分计算公式为:每支积分=该支得分×评分系数,入院患者的各冠状动脉病变狭窄程度的总积分是其各冠状动脉血管病变累加得出的积分总和。

1.6 随访方式 通过电话对出院后的150例CHD患者分别进行3个月及6个月随访,记录MACE发生情况,MACE主要包括:再发心绞痛、非致死性心肌梗死、血运重建手术(经皮冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术等)、心力衰竭及心源性猝死。

1.7 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组资料的比较采用方差分析,进一步两两比较采用LSD检验。偏态分布定量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,组间比较采用非参数检验的Kruskal-Wallis H模块进行分析,进一步两两比较采用Nemenyi法编程进行分析。计数资料以例数及百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。两变量间的相关分析采用spearman相关分析。将有相关意义的变量与Gensini评分进行多元逐步直线回归分析。CHD危险因素采用多因素逐步Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 及 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CON组与CHD组临床类型亚组间一般临床资料的比较 4组患者的性别、年龄、BMI、高血压患病率、饮酒史、TC、LDL-c、CRE及既往用药史组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 CHD组临床类型亚组间血浆LXA4、RvD1、PD1、CRP、IL-6及IL-10水平比较 与CON组相比,CHD组各亚组血浆LXA4、RvD1、PD1、IL-10水平降低($P < 0.05$),血浆CRP、IL-6水平升高($P < 0.05$)。与SAP组相比,UAP组血浆LXA4、IL-10水

表1 CON组与CHD组临床类型亚组间一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

一般资料	CON(n=26)	SAP(n=54)	UAP(n=75)	AMI(n=21)	$\chi^2/F/Z$ 值	P 值
男性[n(%)]	13(50.00)	32(59.00)	45(60.00)	17(81.00)	4.924	0.177
年龄(岁)	64.44 ± 10.11	64.78 ± 7.56	63.72 ± 10.11	62.38 ± 13.68	0.334	0.801
BMI	24.14 ± 2.72	24.60 ± 3.17	24.09 ± 2.90	25.31 ± 2.74	1.081	0.359
高血压[n(%)]	—	32(59.00)	42(56.00)	12(57.00)	1.223	0.543
糖尿病[n(%)]	—	7(13.00)	13(17.00)	9(43.00) ^{#Δ}	9.049	0.010
吸烟史[n(%)]	—	5(9.00)	17(23.00) [#]	8(38.00) [#]	8.524	0.014
饮酒史[n(%)]	—	5(9.00)	10(13.00)	5(24.00)	2.770	0.250
TC(mmol/L)	4.10 ± 0.78	3.90 ± 0.83	4.20 ± 1.17	4.60 ± 1.04	2.569	0.056
HDL-c(mmol/L)	1.34 ± 0.39	1.05 ± 0.22 [*]	1.03 ± 0.22 [*]	0.93 ± 0.19 ^{* #}	11.573	0.000
LDL-c(mmol/L)	2.23 ± 0.63	2.22 ± 0.75	2.32 ± 1.08	2.83 ± 0.93	2.446	0.066
CRE[μmol/L M(P ₂₅ P ₇₅)]	66.00(58.50 84.00)	69.40(56.80 78.00)	66.90(56.65 79.13)	67.60(54.10 80.83)	0.199	0.978
BNP[pg/ml M(P ₂₅ P ₇₅)]	—	28.69(16.92 42.53)	31.52(14.00 103.40)	120.00(45 318.59) ^{#Δ}	13.846	0.001
cTnI[μg/L M(P ₂₅ P ₇₅)]	—	0.01(0.01 0.01)	0.01(0.01 0.01)	2.92(0.46 7.74) ^{#Δ}	90.64	0.000
LVEF(%)	—	59.59 ± 6.33	58.85 ± 6.34	54.94 ± 1.40 ^{#Δ}	3.396	0.036
药物[n(%)]						
阿司匹林	—	53(98.00)	73(97.30)	21(100.00)	2.023	0.364
他汀类	—	54(100.00)	71(94.70)	21(100.00)	4.110	0.128
硝酸酯类	—	43(79.60)	61(81.30)	16(76.20)	0.278	0.870
ACEI/ARB 类	—	27(50.00)	31(41.30)	8(38.10)	1.303	0.521
β受体阻滞剂	—	34(63.00)	52(69.30)	16(76.20)	1.338	0.512

与 CON 组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与 SAP 组比较: [#] $P < 0.05$; 与 UAP 组比较: ^Δ $P < 0.05$ 表2 CHD组临床类型亚组间血浆LXA4、RvD1、PD1、CRP、IL-6及IL-10水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CON(n=26)	SAP(n=54)	UAP(n=75)	AMI(n=21)	F/Z 值	P 值
LXA4(pg/ml)	303.56 ± 33.65	274.29 ± 62.59 [*]	253.00 ± 64.30 ^{* #}	224.39 ± 35.76 ^{* #Δ}	2.729	0.046
RvD1[pg/ml M(P ₂₅ P ₇₅)]	230.70(212.6 254.60)	205.70(168.00 250.80) [*]	185.60(142.40 230.40) [*]	159.00(115.00 217.50) ^{* #}	13.177	0.004
PD1[ng/ml M(P ₂₅ P ₇₅)]	32.19(26.89 40.18)	27.74(19.64 34.21) [*]	23.28(18.69 33.47) [*]	22.47(9.65 25.44) ^{* #}	16.532	0.000
CRP(ng/ml)	1.94 ± 0.71	5.15 ± 2.56 [*]	10.90 ± 3.77 ^{* #}	19.08 ± 7.31 ^{* #Δ}	104.000	0.000
IL-6(pg/ml)	3.27 ± 1.53	8.36 ± 2.54 [*]	10.36 ± 3.80 ^{* #}	18.46 ± 6.33 ^{* #Δ}	71.080	0.000
IL-10(pg/ml)	25.50 ± 2.94	23.57 ± 2.06 [*]	16.01 ± 2.23 ^{* #}	14.88 ± 1.12 ^{* #Δ}	219.100	0.001

与 CON 组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与 SAP 组比较: [#] $P < 0.05$; 与 UAP 组比较: ^Δ $P < 0.05$

平降低($P < 0.05$), 血浆 CRP、IL-6 水平升高($P < 0.05$), 血浆 RvD1、PD1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$); AMI 组血浆 LXA4、RvD1、PD1、IL-10 水平降低($P < 0.05$), 血浆 CRP、IL-6 水平升高($P < 0.05$)。与 UAP 组相比, AMI 组血浆 LXA4、IL-10 水平降低($P < 0.05$), 血浆 CRP、IL-6 水平升高($P < 0.05$), 血浆 RvD1、PD1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 冠脉病变支数亚组间血浆 LXA4、RvD1、PD1、CRP、IL-6 及 IL-10 水平比较 与对照组相比, 单支病变组血浆 LXA4、RvD1、IL-10 水平降低($P < 0.05$), 血浆 PD1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 血浆 CRP、IL-6 水平升高($P < 0.05$); 双支病变组血浆 LXA4、IL-10 水平降低($P < 0.05$), 血浆 RvD1、PD1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 血浆 CRP、IL-6 水平升高($P < 0.05$); 三支病变组血浆 RvD1、PD1、IL-10 水平降低($P < 0.05$), 血浆 LXA4

水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 血浆 CRP、IL-6 水平升高($P < 0.05$)。单支病变组、双支病变组及三支病变组血浆 LXA4、RvD1、PD1 水平组间差异无统计学意义($P > 0.05$); 血浆 CRP、IL-6 水平三支病变组高于双支病变组($P < 0.05$), 双支病变组高于单支病变组($P < 0.05$); 血浆 IL-10 水平三支病变组低于双支病变组($P < 0.05$), 双支病变组低于单支病变组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血浆 LXA4、RvD1、PD1 水平与血浆 CRP、IL-6、IL-10 水平、Gensini 评分及 CHD 危险因素的相关分析 将血浆 LXA4、RvD1、PD1 水平与血浆 CRP、IL-6、IL-10 水平及 Gensini 评分进行 spearman 相关分析, 结果表明: 血浆 LXA4、RvD1、PD1 水平与 CRP、IL-6 呈负相关($\rho = -0.263$ 、 -0.367 、 -0.247 、 -0.229 、 -0.251 、 -0.302 , $P < 0.01$), 与 IL-10 呈正相关($\rho = 0.258$ 、 0.245 、 0.211 , $P < 0.01$), 血浆 RvD1、PD1 水平与 Gensini 评分呈负相

表3 冠脉病变亚组间血浆 LXA4、RvD1、PD1、CRP、IL-6 及 IL-10 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	对照组($n=26$)	单支病变组($n=65$)	双支病变组($n=52$)	三支病变组($n=33$)	F 值	P 值
LXA4(pg/ml)	303.56 ± 33.65	252.35 ± 54.83*	268.21 ± 71.54*	275.81 ± 59.67	6.511	0.000
RvD1(pg/ml)	236.80 ± 40.93	202.44 ± 72.38*	213.70 ± 73.25	184.46 ± 64.77*	3.068	0.030
PD1(ng/ml)	33.54 ± 8.84	26.87 ± 13.66	31.10 ± 14.40	25.02 ± 14.40*	2.137	0.048
CRP(ng/ml)	1.94 ± 0.71	5.72 ± 2.26*	10.56 ± 3.57* [#]	15.52 ± 4.37* ^{#△}	124.600	0.000
IL-6(pg/ml)	3.27 ± 1.53	7.73 ± 2.22*	11.07 ± 4.12* [#]	15.19 ± 4.18* ^{#△}	78.570	0.000
IL-10(pg/ml)	25.50 ± 2.94	20.91 ± 3.57*	17.93 ± 3.18* [#]	14.38 ± 2.63* ^{#△}	64.620	0.000

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与单支病变组比较: # $P < 0.05$; 与双支病变组比较: △ $P < 0.05$

关($\rho = -0.227, -0.229, P < 0.01$), 而血浆 LXA4 与 Gensini 评分无相关性($\rho = -0.100, P > 0.05$)。再以血浆 LXA4、RvD1、PD1、CRP、IL-6 及 IL-10 水平作为自变量, 以 Gensini 评分作为应变量, 用逐步回归法做多元逐步直线回归分析, 结果显示血浆 LXA4、RvD1、PD1 水平未进入回归方程对 Gensini 评分影响较小(回归方程为: Gensini 评分 = $52.549 + 1.654 \times \text{CRP} - 2.016 \times \text{IL-10}$, 决定系数为 0.675, $F = 56.027, P < 0.01$)。将 CHD 的危险因素(如: 年龄、性别、高血压、糖尿病、LXA4、RvD1、PD1、CRP、IL-6、IL-10 等)作多因素逐步 Logistic 回归分析, 结果显示血浆 CRP 水平为 CHD 的危险因素, 血浆 PD1、IL-10 水平为 CHD 的保护因素。见表 4。

表4 CHD 危险因素多因素 Logistic 回归分析(Forward LR 法)

变量	系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	OR 值 95% CI
CRP	0.294	0.144	4.187	0.041	1.342	1.013 ~ 1.780
PD1	-0.070	0.033	4.602	0.032	0.933	0.875 ~ 0.994
IL-10	-1.364	0.370	13.617	0.000	0.256	0.124 ~ 0.528
常量	25.753	7.275	12.530	0.000	1.529	

2.5 MACE 事件亚组间血浆 LXA4、RvD1、PD1、CRP、IL-6 及 IL-10 水平比较

2.5.1 随访 3 个月 对 150 例 CHD 患者进行 3 个月随访, 失访 1 例。共 24 例发生 MACE, 其中再发心绞痛 16 例、非致死性心肌梗死 1 例、血运重建手术(经皮冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术等) 3 例、心力衰竭 2 例、心源性猝死 2 例。与预后

不良组相比, 预后良好组血浆 PD1 及 IL-10 水平升高($P < 0.01$), 血浆 LXA4 及 RvD1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 血浆 CRP 及 IL-6 水平降低($P < 0.05$)。见表 5。

2.5.2 随访 6 个月 对 150 例 CHD 患者进行 6 个月随访, 54 例 CHD 患者于研究截止时未达到随访时间, 予以排除; 余 96 例 CHD 患者进行 6 个月随访, 失访 3 例。共 21 例发生 MACE, 其中再发心绞痛 6 例、非致死性心肌梗死 1 例、血运重建手术(经皮冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术等) 11 例、心力衰竭 2 例、心源性猝死 1 例。与预后不良组相比, 预后良好组血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 血浆 CRP 及 IL-6 水平降低($P < 0.05$), 血浆 IL-10 水平升高($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

一直以来炎症反应的消退都被认为是个被动的过程, 然而近年研究发现, 炎症反应的消退是由一系列内源性特异性 SPM 诱导调控的主动过程。SPM 主要包括由 $\omega-6$ 多不饱和脂肪酸转化而来的脂氧素和由 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸合成的消退素、保护素及 maresin^[4]。在机体中 SPM 通过与特定受体结合, 调控细胞因子及趋化因子生成, 抑制中性粒细胞浸润, 促进巨噬细胞清除凋亡的中性粒细胞, 从而促进炎症的消退, 使机体恢复稳态^[5]。

本研究选取 LXA4、RvD1 及 PD1 进行相关研

表5 MACE 事件亚组间血浆 LXA4、RvD1、PD1、CRP、IL-6 及 IL-10 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	随访 3 个月		t 值	P 值	随访 6 个月		t 值	P 值
	预后不良组($n=24$)	预后良好组($n=125$)			预后不良组($n=21$)	预后良好组($n=72$)		
LXA4(pg/ml)	257.17 ± 61.99	271.84 ± 61.95	-1.063	0.290	272.22 ± 64.27	279.57 ± 63.49	-0.465	0.643
RvD1(pg/ml)	177.55 ± 61.04	200.38 ± 67.89	-1.532	0.128	195.08 ± 76.12	208.37 ± 63.25	-0.808	0.421
PD1(ng/ml)	21.64 ± 8.26	28.25 ± 16.70	-2.933	0.005	24.63 ± 12.07	26.90 ± 14.36	-0.660	0.511
CRP(ng/ml)	14.62 ± 6.50	9.28 ± 5.52	4.217	0.000	15.10 ± 6.76	10.29 ± 5.85	3.225	0.002
IL-6(pg/ml)	13.56 ± 6.88	10.38 ± 4.59	2.181	0.038	14.34 ± 6.95	10.81 ± 4.92	2.618	0.010
IL-10(pg/ml)	16.44 ± 3.63	18.97 ± 4.31	-2.694	0.008	16.34 ± 3.79	18.41 ± 4.29	-1.996	0.049

究。研究表明,与 CON 组相比,CHD 组各亚组血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平均降低($P < 0.05$)。与 SAP 组相比,UAP 组血浆 LXA4 水平降低($P < 0.05$)。AMI 组 LXA4、RvD1 及 PD1 水平均降低($P < 0.05$)。与 UAP 组相比,AMI 组血浆 LXA4 水平降低($P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平与 CRP、IL-6 呈负相关,而与 IL-10 呈正相关。既往研究显示炎症因子 CRP 及 IL-6 是 CHD 的危险因素,血浆中水平越高往往提示患者症状越严重,预后较差^[6-7]。IL-10 为 CHD 的保护因素,血浆中水平越低往往提示患者症状越严重,预后较差^[8-9]。这些结果提示血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平越低,CHD 患者病情越严重。Fredman et al^[10]认为,SPM 在 CHD 中可能的作用机制为:①作为炎症的刹车信号,能及时有效地终止炎症的进一步发展。②具有促进胶原合成及纤维化的作用。③可以促进微血管生成,改善心肌供血不足。LXA4、RvD1 及 PD1 做为 SPM 家族中的重要成员,当其缺乏时,会导致炎症不能及时消退,继而引起动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)的发生和发展;另一方面,因为胶原合成与纤维化作用减弱,会引起 AS 斑块的纤维帽变薄,使得斑块不稳定;再者,微血管生成减少,心肌供血不足不能得到有效改善。这些因素均可加重 CHD 患者病情。

研究^[11]表明,患者在急性 ST 段抬高型心肌梗死中早期 SPM 水平升高,能触发机体的炎症消退系统,进而促进炎症的及时消退。但该研究抽取的血液标本在患者发病的早期,且随着病程的进展,SPM 水平逐渐下降。另外,该研究分组中稳定性 CHD 组 SPM 水平低于正常对照组。故其结论与本研究结果本质上并不相悖。此外,相关研究^[12-14]显示,食物中补充多不饱和脂肪酸或者使用相关药物(如阿司匹林),增加血浆 SPM 水平的同时,亦能减轻 CHD 患者症状及改善预后。提示 SPM 在 CHD 病理过程中起保护作用。

本研究显示在冠脉病变支数亚组中,均有某 1 或 2 个亚组血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平低于对照组,但亚组间没有明显差别。在与 Gensini 评分的相关性中,血浆 RvD1、PD1 水平与 Gensini 评分呈负相关,血浆 LXA4 则与 Gensini 评分无相关性。多元逐步直线回归分析显示血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平对 Gensini 评分影响较小。提示血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平对判断 CHD 患者冠脉是否发生病变有一定价值,但在判断冠脉病变支数及 AS 严重程度上

价值有限。

AS 斑块病变过程中不稳定斑块的形成与 CHD 的临床类型密切相关。进一步将 CHD 相关危险因素进行多因素逐步 Logistic 回归分析,结果显示血浆 CRP、IL-6 水平可能为 CHD 临床类型中 UAP 或 AMI 的危险因素,血浆 PD1、IL-10 水平可能为 CHD 临床类型中 UAP 或 AMI 的保护因素。唐晓晏等^[15]认为,炎症消退障碍对 AS 病变过程中不稳定斑块的形成有极大的影响,其中最主要的可能机制之一是 SPM 内源性减少或缺失,使得多种炎症消退功能降低。目前临床上 CHD 治疗的主要靶点在于促进 AS 斑块稳定,而本研究显示 PD1 与 IL-10 相似,可能是 CHD 临床类型中 UAP 或 AMI 的保护因素,提示增加血浆 PD1 水平可能有助于促进 AS 斑块稳定。

本研究对 CHD 患者进行随访,随访时间为 3 个月时,与预后不良组相比,预后良好组血浆 PD1、IL-10 水平升高($P < 0.01$),血浆 LXA4 及 RvD1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);随访时间为 6 个月时,与预后不良组相比,预后良好组血浆 IL-10 水平升高($P < 0.05$),而血浆 LXA4、RvD1 及 PD1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果表明血浆 PD1 水平对 CHD 患者短期预后具有预测价值。如果同时联合血浆 IL-10 水平,对 CHD 患者预后价值可能有协同作用。

综上,血浆 PD1 水平能较有效的判断 CHD 患者临床严重程度,可能是 CHD 的保护因素,对 CHD 患者短期预后具有预测价值;血浆 LXA4、RvD1 上述价值较弱。

参考文献

- [1] Kasikara C, Doran A C, Cai B, et al. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis[J]. J Clin Invest, 2018, 128(1): 2713-23.
- [2] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2020, 41(3): 407-77.
- [3] 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2016, 9(2): 73-80.
- [4] Gabbs M, Leng S, Devassy J G, et al. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs[J]. Adv Nutr, 2015, 6(5): 513-40.
- [5] Duvall M G, Levy B D. DHA-and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 785: 144-55.
- [6] Bosevski M, Bosevska G, Stojanovska L, et al. CRP and fibrinogen imply clinical outcome of patients with type-2 diabetes and cor-

- onary artery disease[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*(Shanghai) , 2017 ,49(3) : 284 – 5.
- [7] Cho S , Lee S H , Park S , et al. The additive value of multiple biomarkers in prediction of premature coronary artery disease[J]. *Acta Cardiol* 2015 ,70(2) : 205 – 10.
- [8] Smith D A , Irving S D , Sheldon J , et al. Serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina[J]. *Circulation* 2001 ,104(7) : 746 – 9.
- [9] Anguera I , Miranda-Guardiola F , Bosch X , et al. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina[J]. *Am Heart J* ,2002 ,144(5) : 811 – 7.
- [10] Fredman G , Splate M. Specialized pro-resolving mediators in cardiovascular diseases[J]. *Mol Aspects Med* 2017 ,58: 65 – 71.
- [11] Fosshaug L E , Colas R A , Anstensrud A K , et al. Early increase of specialized pro-resolving lipid mediators in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *EBioMedicine* ,2019 ,46: 264 – 73.
- [12] Wang X , Hjorth E , Vedin I , et al. Effects of n-3 FA supplementation on the release of proresolving lipid mediators by blood mononuclear cells: the OmegaAD study[J]. *J Lipid Res* 2015 ,56(3) : 674 – 81.
- [13] Fiala M , Halder R C , Sagong B , et al. Omega-3 supplementation increases amyloid-beta phagocytosis and resolvin D1 in patients with minor cognitive impairment [J]. *FASEB J* ,2015 ,29(7) : 2681 – 9.
- [14] Barden A E , Mas E , Croft K D , et al. Specialized proresolving lipid mediators in humans with the metabolic syndrome after n-3 fatty acids and aspirin[J]. *Am J Clin Nutr* 2015 ,102(6) : 1357 – 64.
- [15] 唐晓晏,申子刚,张志仁. 炎症消退障碍与动脉粥样硬化不稳定斑块形成[J]. *免疫学杂志* 2017 ,33(4) : 364 – 8.

Correlation between the levels of plasma lipoxin A4 , resolvin D1 , protectin D1 and the severity and clinical prognosis of coronary heart disease

Wang Yunfei , Hu Zeping , Zhu Xuetao

(Dept of Cardiology , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the correlation between plasma levels of lipoxin A4(LXA4) , resolvin D1(RvD1) , protectin D1(PD1) and the severity and clinical prognosis of coronary heart disease(CHD) . **Methods** According to the history and clinical examination , 150 patients with CHD were selected and divided into stable angina pectoris(SAP) group , unstable angina pectoris(UAP) group and acute myocardial infarction(AMI) group. Meanwhile , according to the number of coronary artery lesions , 150 patients were divided into single-branch , double-branch and three-branch lesion groups , moreover , the Gensini score was performed. Twenty-six healthy people were selected as the control group. According to whether major adverse cardiovascular events(MACE) occurred during the follow-up , patients with CHD were divided into poor prognosis group and good prognosis group. The levels of plasma LXA4 , RvD1 and PD1 were detected , and their correlations with the clinical type of CHD , number of coronary artery lesions , Gensini score and incidence of MACE were analyzed. **Results** ① Compared with control group , the levels of plasma LXA4 , RvD1 and PD1 were lower in SAP group , UAP group and AMI group($P < 0.05$) . Compared with SAP group , the level of plasma LXA4 in UAP group and the levels of plasma LXA4 , RvD1 and PD1 in AMI group were lower($P < 0.05$) , while the levels of plasma RvD1 and PD1 had no statistical significance between SAP group and UAP group($P > 0.05$) . Compared with UAP group , the levels of plasma LXA4 in AMI group were lower($P < 0.05$) , while the levels of plasma RvD1 and PD1 had no statistical significance between UAP group and AMI group($P > 0.05$) . ② The levels of plasma LXA4 and RvD1 in the single-branch lesion group were lower than those in control group($P < 0.05$) , while the level of plasma PD1 had no significant difference between them($P < 0.05$) . The level of plasma LXA4 in the double-branch lesion group was lower than that in control group($P < 0.05$) , the levels of plasma RvD1 and PD1 had no significant difference between them($P < 0.05$) . The levels of plasma RvD1 and PD1 in the three-branch lesion group were lower than those in control group($P < 0.05$) , while the level of plasma LXA4 had no statistical significance between them($P > 0.05$) . The plasma levels of plasma LXA4 , RvD1 and PD1 had no statistical significance between single-branch lesion group , double-branch lesion

宫颈癌 ING4 基因启动子区甲基化状态及其临床意义

陈 艳¹, 牛三强², 胡卫平¹, 钱莉莉¹

摘要 目的 探讨生长抑制因子 4 (ING4) 基因甲基化与宫颈癌发生的关系及其临床意义。方法 收集确诊的 80 例宫颈癌患者组织标本, 并以同期的子宫良性病变行子宫全切患者的 50 例宫颈组织标本作为对照组。采用甲基化特异性 PCR (MSP) 技术检测子宫颈癌组织及对照组宫颈组织中 ING4 基因启动子的甲基化状态, 并使用实时定量逆转录酶-聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测了 ING4 基因的 mRNA 表达水平, 分析 ING4 基因启动子的甲基化状态与宫颈癌临床病理特征的关系。结果 宫颈癌组织中 ING4 基因的甲基化率为 82.5% (66/80), 高于对照组 12% (6/50) ($P < 0.01$)。宫颈癌组织中 ING4 的 mRNA 表达 (0.41 ± 0.07) 低于对照组中 ING4 的 mRNA 表达 (0.87 ± 0.16)。此外, ING4 启动子区甲基化的宫颈癌组织中 ING4 mRNA 水平 (0.37 ± 0.06 , $n = 66$) 低于 ING4 启动子区未甲基化宫颈癌患者组织中 ING4 mRNA 水平 (0.46 ± 0.11 , $n = 14$)。宫颈癌组织中 ING4 基因启动子区甲基化与年龄、淋巴结状态、宫颈癌的病理学分类和临床分期等变量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 ING4 基因启动子区的高甲基化可能与宫颈癌的发生发展有关。

2020-08-06 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81902632)

作者单位: ¹ 中国科学技术大学附属第一医院 (安徽省立医院) 妇产科, 合肥 230001² 亳州市人民医院妇产科, 亳州 236800

作者简介: 陈 艳, 女, 硕士, 主治医师;

胡卫平, 女, 教授, 主任医师, 责任作者, E-mail: ahslyycy@163.com

关键词 宫颈癌; 生长抑制因子 4; 甲基化

中图分类号 R 737.33

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)10-1620-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.10.028

宫颈癌 (cervical cancer, CC) 是最常见的妇科恶性肿瘤之一, 全球每年估计有 50 万例新病例, 其中有 30 万人死亡^[1]。近年来, 相关报道表明, CC 的发病正在向年轻化方向发展。CC 与高危 HPV 感染有关。研究^[2-3]表明, 单一的高危 HPV 感染不足以引起 CC, 遗传因素和免疫因素在 CC 的发展中也起着重要作用。在过去的几十年中, 对癌症表观遗传修饰, 特别是 DNA 甲基化及其对肿瘤致癌作用的研究一直在不断增加^[4]; 然而, 表观遗传因素对 CC 的影响仍然未知, DNA 甲基化经常发生在多种癌症中, 例如结肠癌、乳腺癌和 CC^[5-7]。尽管认为生长抑制因子 4 (growth inhibitory factor 4, ING4) 启动子区的 CpG 岛甲基化是 ING4 产生的负转录调节因子, 但尚未在 CC 中研究此类事件。因此, 该研究的目的是评估 CC 组织中 ING4 启动子区甲基化情况与 CC 发生的临床意义, 并为研究 CC 的发生和发展提供新的研究方向。

1 材料与方法

1.1 一般资料 收集安徽省立医院 2018 年 1 月 ~ 2019 年 10 月确诊的 80 例 CC 患者组织标本 (CC

group and three-branch lesion group ($P > 0.05$)。③ The levels of plasma LXA4, RvD1 and PD1 were negatively related to C-reactive protein and interleukin-6 (IL-6) ($\rho = -0.263, -0.367; -0.247, -0.229; -0.251, -0.302, P < 0.01$), but positively related to IL-10 ($\rho = 0.258, 0.245, 0.211, P < 0.01$)。The levels of plasma RvD1 and PD1 were negatively related to Gensini score ($\rho = -0.227, -0.229, P < 0.01$), however, there was no correlation between LXA4 and Gensini score ($\rho = -0.100, P > 0.05$)。Stepwise multiple linear regression showed that the levels of plasma LXA4, RvD1 and PD1 had little effect on Gensini score。Stepwise multiple logistic regression showed that plasma PD1 and IL-10 were the protective factors for CHD。④ Compared with poor prognosis group, the level of plasma PD1 was significantly higher at 3 months of follow-up in the good prognosis group ($P < 0.01$)。Conclusion The level of plasma PD1 can effectively judge the clinical severity of CHD patients, which is a protective factor of CHD and has predictive value for short-term prognosis of CHD patients。The values of plasma LXA4 and RvD1 are weak。

Key words lipoxin A4; resolvin D1; protectin D1; coronary heart disease; MACE