

绝经前女性冠心病与免疫炎症性反应相关因子的研究^{*}

张秀云^{1,2}, 王学惠², 张永春^{2△}, 娄婷叶³ (1. 新乡医学院, 河南新乡 453000; 新乡医学院第一附属医院; 2. 心血管内科; 3. 检验科, 河南新乡 453100)

【摘要】 目的 探讨免疫炎症性反应相关因子及雌激素水平与绝经前女性冠心病的关系, 分析其临床特征及冠状动脉造影特点。**方法** 按照入选标准选取 2013 年 1 月至 2014 年 10 月于新乡医学院第一附属医院心血管内科住院拟诊冠心病的绝经前女性 43 例, 根据冠状动脉造影结果分为冠心病组(19 例)和对照组(24 例), 均抽血测定免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 和补体 C3、C4 水平, 同时检测超敏 C 反应蛋白及雌激素水平, 观察冠心病患者的临床特征及冠状动脉病变特点。**结果** 冠心病组 IgG、hs-CRP 水平显著高于对照组($P < 0.05$), IgM、IgA、C3 及 C4 的水平显著高于对照组($P < 0.05$), 冠心病组雌激素水平显著低于对照组($P < 0.05$); 绝经前女性冠心病患者冠状动脉造影显示病变以单支病变为主, 所占比例为 58%, 罪犯血管为左前降支者占 79%。**结论** 绝经前女性冠心病患者存在体液免疫功能亢进, hs-CRP 水平升高及雌激素的缺乏与绝经前女性冠心病发生有关, 其临床症状不典型, 以单支血管病变为主, 易累及左前降支。

【关键词】 绝经前女性; 冠心病; 免疫炎症性相关因子; 雌激素; 冠状动脉造影

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.18.012 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)18-2677-03

Study on immune inflammation reaction associated factors and premenopausal female coronary heart disease^{*}

ZHANG Xiu-yun^{1,2}, Wang Xue-hui², ZHANG Yong-chun^{2△}, LOU Ting-ye³ (1. Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan 453000, China; 2. Department of Cardiology; 3. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan 453100, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between immune inflammation reaction associated factors and estrogen levels with premenopausal female coronary heart disease, and to analyze its clinical characteristics and the coronary arteriographic features. **Methods** 43 premenopausal women patients diagnosed as coronary heart disease (CHD) in the First Affiliated Hospital of Xingxiang Medical College from January 2013 and October 2014 were selected according to the including criteria and divided into the CHD group(19 cases) and control group(24 cases) according to the coronary angiography results. The levels of IgG, IgA, IgM, complement C3, C4, hs-CRP and E2 were detected. The clinical and angiographic features were observed. **Results** The IgG and hs-CRP levels in the CHD group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$), the IgM, IgA, C3 and C4 levels were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$), while the E2 level in the CHD group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$); the coronary angiography in premenopausal women with CHD showed that the single vessel lesion was predominant, accounting for 58%, culprit vessel was left anterior descending coronary, accounting for 79%. **Conclusion** The humoral immune hyperfunction exists in the premenopausal patients with CHD, the elevation of hs-CRP level and deficiency of E2 could be correlated with occurrence of CHD in premenopause women, its clinical symptoms are atypical, the single vessel lesion is predominant and the left anterior descending artery is most easily involved.

【Key words】 premenopausal women; coronary heart disease; immune inflammation associated factors; estrogen; coronary angiography

冠状动脉粥样硬化性心脏病是常见病、多发病, 已经成为当今世界严重危害人类健康、威胁人们生命安全的最常见疾病之一。传统观点认为女性因有雌激素(E2)的保护作用, 绝经前女性冠心病患病率显著低于男性, 绝经后女性冠心病的患病率增高, 然而近年研究表明, 女性冠心病的发病率明显上升, 且发病年龄逐渐年轻化。研究已证实高血压、血脂异常、糖尿病、肥胖等为冠心病的独立危险因素, 而绝经前女性冠心病患者是否存在特殊的危险因素, 目前研究较少, 近年研究表明冠心病

的发生机制与免疫反应密不可分, 越来越多的研究也表明, 免疫炎症性反应参与了动脉粥样硬化(AS)发生、发展, 因此 AS 的焦点已转向免疫和炎症反应共同作用的结果^[1]。本研究主要测定绝经前女性冠心病患者免疫炎症性反应相关因子指标, 同时测定 E2 水平, 探讨免疫炎症性反应相关因子及 E2 在绝经前女性冠心病发病中的作用机制, 通过观察绝经前女性冠心病患者的临床和冠状动脉病变特点, 提高对女性冠心病的认识, 为年轻女性冠心病的预防及治疗提供一定的理论依据。

^{*} 基金项目: 河南省科技攻关项目(320-2410)。

作者简介: 张秀云, 女, 在读硕士, 住院医师, 主要从事冠心病发病机制的研究。 △ 通讯作者, E-mail: zyclty@xxmu.edu.cn。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2014 年 10 月在新乡医学院第一附属医院心血管内科住院拟诊冠心病的绝经前女性 43 例,均未进行冠心病的一、二级预防,既往无冠状动脉介入治疗或冠状动脉搭桥手术的患者。经冠状动脉造影明确诊断为冠心病的绝经前女性 19 例为冠心病组,年龄 36~52 岁,平均(46.42±5.71)岁,经冠状动脉造影排除冠心病的绝经前女性 24 例为对照组,年龄 35~52 岁,平均(44.58±5.17)岁。两组年龄、体质量指数、原发性高血压、糖尿病及血脂情况经统计学处理差异无统计学意义($P>0.05$),所有入选患者均排除有严重感染病史、严重肝肾功能损害、恶性肿瘤、血液系统疾病、先天性心脏病、心血管畸形、全身免疫系统疾病、既往或正在服用影响免疫功能药物的患者等。

1.2 检测指标 所有患者入院时详细记录年龄、体质量指数、原发性高血压、糖尿病病史等一般信息,空腹 12 h 以上,均于入院次日清晨空腹抽取肘正中静脉血 9 mL,其中 5 mL 置于普通干管,分离血清,-80℃ 冰箱保存;另外 4 mL 置于 EDTA Na₂ 管分离血浆,-80℃ 冰箱保存。E2 采用化学发光法由全自动免疫发光分析仪检测,hs-CRP、IgG、IgA、IgM、C3、C4 采用免疫比浊法由全自动特种蛋白分析仪检测,所有仪器及试剂均为西门子医学诊断产品有限公司生产。

1.3 诊断标准 冠心病的诊断由冠状动脉造影明确诊断,冠状动脉造影由本院心内科专业医师操作,采用 Judkin 法,多体位投照,图像评价采用目测直径法,病变图像由 3 位经验丰富医师共同判读,冠状动脉狭窄程度评价根据美国心脏学会分类标准评价。左冠状动脉的左主干、前降支、回旋支和右冠状动脉为冠状动脉系统主要的 4 支动脉。左冠状动脉至少投照 4 个体位,右冠状动脉至少投照 2 个体位,造影发现冠状动脉狭窄大于或等于 50% 诊断为冠心病,<50% 或无狭窄排除冠心病;根据上述动脉受累的数量,可诊断为单支、双支、三支病变。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS19.0 统计分析软件处理,计量资料数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两样本比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠心病组与对照组免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平和补体 C3、C4 水平的比较 见表 1。冠心病组 IgG、补体 C3、C4 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组 IgM、IgA 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平和补体 C3、C4 水平比较(g/L, $\bar{x}\pm s$)		
检测指标	冠心病组($n=19$)	对照组($n=24$)
IgG	11.66±1.84*	10.08±2.32
IgA	2.39±0.76*	1.72±0.55
IgM	1.24±0.40*	0.88±0.44
C3	1.05±0.28*	0.78±0.34
C4	0.31±0.11*	0.24±0.81

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 冠心病组与对照组 hs-CRP 及 E2 水平的比较 见表 2。冠心病组 hs-CRP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组 E2 水平显著低于对照组,差异有统计学

意义($P<0.05$)。

表 2 两组 hs-CRP 及 E2 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
分组	n	h-CRP(mg/L)	E2(pg/mL)
冠心病组	19	7.08±2.91*	121.47±5.28*
对照组	24	1.52±1.67	163.83±6.62

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 绝经前女性冠心病临床特点分析 19 例绝经前女性冠心病中,急性 ST 段抬高型心肌梗死 3 例(2 例为急性前壁心肌梗死,1 例为急性下壁心肌梗死),非 ST 段抬高型心肌梗死 4 例,不稳定型心绞痛 7 例,稳定型心绞痛 5 例。本研究发现一些冠心病患者临床症状并不典型,表现为乏力、背痛、呼吸困难,通常将胸痛描述成上腹部饱胀感,多使用情绪化词汇。

2.4 冠状动脉造影结果 19 例绝经前女性冠心病中,单支病变 11 例(累及左前降支 10 例,右冠状动脉 1 例)占 58%,双支病变 4 例(左前降支+右冠脉 2 例,左前降支+回旋支 1 例,前降支+中间支 1 例),三支病变 3 例,左主干病变 1 例,其中罪犯血管为前降支者占 79%。

3 讨 论

既往因 E2 的保护作用,人们普遍认为绝经前女性冠心病发病率较低。然而新近 1 项资料表明心肌梗死发病率在年龄为 35~54 岁的女性中比同年龄段的男性有所增加,表明女性冠心病的发病年龄提前,呈现年轻化趋势,而关于这些年轻女性冠心病的发病机制研究较少^[2-3]。高血压、糖尿病、血脂异常、肥胖等为冠心病的传统危险因素,然而绝经前女性冠心病患者是否存在特殊的危险因素,目前国内外研究较少。免疫因素是近年来研究热点,国外研究发现在冠心病的病理基础冠状动脉粥样硬化斑块中有免疫、炎性反应细胞浸润及免疫复合物沉积,说明 AS 与免疫炎性反应关系密切^[4]。基于此,本研究通过对绝经前女性冠心病患者免疫炎性反应相关指标及 E2 水平进行检测,以探讨绝经前女性发生冠心病的可能机制。免疫球蛋白由 B 细胞活化增殖为浆细胞所分泌,具有抗体活性。临床研究表明,AS 斑块中存在特异性的抗氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)抗体,ox-LDL 可诱发机体对修饰后产物产生反应,而在 AS 斑块中的免疫球蛋白 IgG 则含有这种抗体,抗原抗体反应导致的组织损伤,引起机体免疫球蛋白的增加及补体合成功能的亢进^[5-6]。国内有学者认为,IgG 升高是血管内皮受损标志,免疫球蛋白及脂蛋白可损伤内皮细胞及深层动脉壁细胞,暴露血管壁结构抗原,形成免疫复合物,造成血小板黏附、聚集及脂质沉积^[7]。国外的一些研究表明针对 ox-LDL 的 IgG 抗体滴度与心血管疾病的发生呈正相关^[8]。国外研究表明血清中 IgM 抗体水平与心血管疾病的发生密切相关,补体系统由多样的血浆蛋白成分组成,是体液免疫的一部分,活化补体系统导致级联反应产生,从而产生不同种类的促炎因子,其在 As 的发病过程中也发挥着重要作用,国外一项研究显示补体 C3 在冠心病患者中存在普遍升高的现象^[9-10]。在本研究 2 组免疫球蛋白及补体水平的比较中,绝经前女性冠心病组的免疫球蛋白及补体水平与对照组比较显著增高,差异有统计学意义,与国内外研究结果一致,表明冠心病患者存在不同程度的体液免疫亢进。目前认为炎性反应机制在 AS 的起始、进展和终末阶段中扮演了重要作用,hs-CRP 是机体炎性反应的敏感标志物,血清 CRP 水平升高可预测冠心病患者临床不良事件的发生^[11]。当 hs-CRP≥30 mg/L 时冠心病患者发生急性心

血管事件概率明显增加,急性冠状动脉综合征患者死亡事件增加。CRP 可促进局部黏附因子的表达,同时降低内皮依赖性一氧化氮的利用,能改变巨噬细胞对低密度脂蛋白的摄取,并激活补体,从而促进血管炎性反应和血栓形成,发生急性冠状动脉事件^[12]。本研究显示,冠心病组 hs-CRP 水平高于对照组,提示炎性反应参与了绝经前女性冠心病的发生。内源性 E2 对绝经前女性 AS 性血管疾病有保护作用,它可促进肝脏对低密度脂蛋白胆固醇的摄取及代谢^[13];抑制肝脂肪酶对高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的分解,增加 HDL-C 水平;增加载脂蛋白合成;抑制血小板聚集,改变动脉管壁上的胶原蛋白和弹性蛋白成分,产生有利的心血管效应。本研究显示冠心病组 E2 水平低于对照组,提示 E2 水平下降可能参与了绝经前女性冠心病的发生、发展。

本研究显示绝经前女性冠心病患者单支病变发生率高,且多累及前降支,与国内报道一致。大量研究表明前降支近中段病变是心脏不良事件的预测因素。这可能与前降支血流供应左心室前壁以及前间隔,该部位梗死易发生左心室重构,从而影响收缩功能和电生理功能有关。另外,女性冠状动脉左主干和前降支的血管与男性相比直径较小,并且这种差异独立于体表面积,因此女性更容易发生左主干和前降支的病变^[14]。作者在临床中发现这类女性冠心病患者症状多不典型,主要表现为乏力、背痛、呼吸困难等,通常将胸痛描述成上腹部饱胀感,多使用情绪化词汇。其中 1 例心肌梗死患者在入院前并没有胸痛的表现,仅仅觉全身乏力,这类患者的症状不典型可能与解剖学及社会心理学上的差异相关。

综上所述,绝经前女性作为冠心病患者的一个特殊群体,已有日益增多的趋势,这部分人群的危险因素、临床特点、发病机制的研究还不充分。本研究发现除冠心病的传统危险因素外,绝经前女性冠心病患者可能存在体液免疫功能亢进,hs-CRP 水平升高及 E2 水平下降参与了 AS 的发生、发展。绝经前女性冠心病患者多为单支病变且前降支受累常见,临床症状不典型。由于本研究样本量较小,其结果可能存在偏倚,这一结果可靠性有待进一步的研究证实。同时应为这些女性建立更好的、全面的危险因素评价及制订合理的预防、诊治方案。

参考文献

- [1] Ponnuswamy P, Van Vré EA, Mallat Z, et al. Humoral and cellular immune responses in atherosclerosis: spotlight on B- and T-cells[J]. Vasc Pharmacol, 2012, 56(5/6):193-203.
- [2] Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in (上接第 2676 页)
- 腹腔镜肾上腺手术与开放肾上腺手术的疗效比较[J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, 23(6): 332-334.
- [22] Mohammad MR, Mehdizadeh A, Badalzadeh A, et al. Comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy in a prospective randomized study[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2013, 23(4): 362-366.
- [23] 杨庆, 李汉忠. 后腹腔镜下保留肾上腺手术治疗腺瘤型原发性醛固酮增多症[J]. 中华泌尿外科杂志, 2008, 29

- midlife coronary heart disease risk and prevalence[J]. Arch Intern Med, 2009, 169(19): 1762-1766.
- [3] Kolovou G, Giannakopoulou V, Vasiliadis Y, et al. Effects of estrogens on atherogenesis[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2011, 9(2): 244-257.
- [4] Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization[J]. Stroke, 2006, 37(7): 1923-1932.
- [5] 杨小云, 袁娅娟, 张莹. 探讨血清 GGT、LDL-C 及胆红素水平与冠心病的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(11): 1310-1313.
- [6] 李虹. 老年冠心病患者免疫功能探讨[J]. 人民军医, 2007, 50(12): 742-745.
- [7] 王昀, 颜乾麟, 季蓓. 冠心病患者免疫功能紊乱及中医药研究概况[J]. 中国中医药科技, 2005, 12(5): 327-330.
- [8] Lichtman AH, Binder CJ, Tsimikas S, et al. Adaptive immunity in atherogenesis: new insights and therapeutic approaches[J]. J Clin Invest, 2013, 123(1): 27-36.
- [9] Tsiatoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, et al. B cell and humoral immunity in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2014, 114(11): 1743-1756.
- [10] Ajjan R, Grant PJ, Futers TS, et al. Complement C3 and C-reactive protein levels in patients with stable coronary artery disease[J]. Thromb Haemost, 2005, 94(5): 1048-1053.
- [11] Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes part I: introduction and cytokine[J]. Circulation, 2006, 113(6): e72-e75.
- [12] 问海燕, 陈宏斌. 强化阿托伐他汀对老年冠状动脉介入后血清 MCP-1、hs-CRP 和 s-Fas 因子的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(2): 167-168.
- [13] Barton M. Cholesterol and atherosclerosis: modulation by oestrogen[J]. Curr Opin Lipidol, 2013, 24(3): 214-220.
- [14] Kim SG, Apple S, Mintz GS, et al. The importance of gender on coronary artery size: in-vivo assessment by intravascular ultrasound[J]. Clin Cardiol, 2004, 27(5): 291-294.

(收稿日期: 2015-03-20 修回日期: 2015-04-25)

- (11): 736-739.
- [24] Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism-changing concepts in diagnosis and treatment[J]. Endocrinology, 2003, 144(6): 2208-2213.
- [25] Rutherford JC, Taylor WL, Stowasser M, et al. Success of surgery for primary aldosteronism judged by residual autonomous aldosterone production[J]. World J Surg, 1998, 22(12): 1243-1245.

(收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-04-15)