

## 冠心病患者经皮冠脉成形术前后血清亲环素 A 浓度变化

于雪, 张倩, 刘君萌, 陈峰, 张闻多, 季福绥  
(卫生部北京医院心内科, 北京 100730)

**[摘要]** **目的** 探讨不同类型冠心病患者 PCI 手术前后血清亲环素 A (Cyclophilin A, CyPA) 变化情况及其与肌酸激酶 MB 亚型 (creatinine kinase-MB, CK-MB) 和 B 型利钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 的相关性。**方法** 连续入选经冠状动脉造影诊断冠心病 (coronary heart disease, CHD) 且行支架植入术患者 120 例, 非 CHD 患者 60 例。CHD 患者中临床诊断急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 60 例, 稳定型心绞痛患者 (Stable angina pectoris, SAP) 60 例。所有患者均在手术当日及次日空腹抽血。用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 方法测定血清 CyPA 水平。**结果** ACS 组患者术前血清 CyPA 水平 ( $8.56 \pm 2.32$ ) ng/mL 明显高于 SAP 组 ( $5.69 \pm 1.79$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ ) 和非 CHD 组 ( $4.87 \pm 1.34$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ ), 但 SAP 组与非 CHD 组比差异无统计学 ( $P > 0.05$ )。术后血清 CyPA 水平在 ACS 组 ( $8.97 \pm 2.65$ ) ng/mL 与 SAP 组 ( $7.43 \pm 1.34$ ) ng/mL 差异无显著意义, 但均高于非 CHD 组 ( $4.09 \pm 1.54$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ )。未植入支架组 (非 CHD 组) 术后 CyPA 浓度 ( $4.09 \pm 1.54$ ) ng/mL 低于植入支架组, 与植入 1 枚 ( $7.70 \pm 1.45$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ )、2 枚 ( $8.21 \pm 1.99$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ )、3 枚 ( $9.02 \pm 2.11$ ) ng/mL, ( $P < 0.01$ ) 支架组相比差异有统计学意义。将术后 CK-MB 浓度进行四分位分组 (Q1-Q4), Q1 组 ( $6.45 \pm 1.43$ ) ng/mL、Q2 ( $7.02 \pm 2.07$ ) ng/mL 组血清 CyPA 浓度分别与 Q4 组 ( $9.79 \pm 2.02$ ) ng/mL 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 但 BNP 四分位各组之间 CyPA 浓度均差异无显著性意义。**结论** 血清 CyPA 水平与冠心病稳定程度相关, PCI 术后 CyPA 水平增加与植入支架数目有相关性。CyPA 有可能作为冠心病 PCI 术后患者的危险分层指标, 预测其发生急性心脏事件的风险。

**[关键词]** 冠心病; 经皮冠脉成形术; 亲环素 A; 肌酸激酶; B 型利钠肽

**[中图分类号]** R541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 11-0031-04

## Variations of Serum Cyclophilin A Levels in Patients with Coronary Heart Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Therapy

YU Xue, ZHANG Qian, LIU Jun-meng, CHEN Feng, ZHANG Wen-duo, JI Fu-sui  
(Dept. of Cardiology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the variation of the serum cyclophilin A (CyPA) levels in patients with different types of coronary heart disease (CHD) who had undergone percutaneous coronary intervention (PCI) therapy and its correlations with creatine kinase-MB (CK-MB) and B-type natriuretic peptide (BNP). **Methods** A total of 180 patients undergoing the coronary angiography were selected as the research subjects. They were divided into three groups by coronary angiography and clinical features: 60 cases of patients with stable angina pectoris (SAP), SAP group; 60 cases of patients with acute coronary syndrome (ACS), ACS group; 60 cases of patients without coronary heart disease (non-CHD) as a control group. Blood from the patients was collected at the day of PCI procedure and the next day. The CyPA levels of all patients were measured using ELISA. **Results** The pre-PCI CyPA levels in the ACS group ( $8.56 \pm 2.32$ ) ng/mL were higher than those in the SAP group ( $5.69 \pm 1.79$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ ) and the non-CHD group ( $4.87 \pm 1.34$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ ). However, there was no significant difference between the SAP group and non-CHD group. The post-PCI CyPA levels in ACS group

**[基金项目]** 留学人员科技活动项目择优资助项目 (2012-34)

**[作者简介]** 于雪 (1972~), 女, 辽宁瓦房店市人, 医学硕士, 副教授, 主要从事冠心病临床和科研工作。

**[通讯作者]** 季福绥. E-mail: jifusui@126.com

( $8.97 \pm 2.65$ ) ng/mL and SAP group ( $7.43 \pm 1.34$ ) ng/mL were higher than those in non-CHD group ( $4.09 \pm 1.54$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ ). The CyPA levels ( $4.09 \pm 1.54$ ) ng/mL in group with no stent implanted (non-CHD group) were much lower than those in 1-stent implanted group ( $7.70 \pm 1.45$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ ), 2-stent group ( $8.21 \pm 1.99$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ ), and 3-stent group ( $9.02 \pm 2.11$ ) ng/mL, ( $P < 0.01$ ), respectively. The post-PCI CyPA levels in the quartile of the highest CK-MB groups Q4: ( $9.79 \pm 2.02$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ ) were significantly higher than those in the lower quartiles Q1: ( $6.45 \pm 1.43$ ), and Q2: ( $7.02 \pm 2.07$ ) ng/mL. But there was no significant difference among the BNP quartiles. **Conclusion** The CyPA levels were associated with the stability of coronary heart disease. In PCI patients, CyPA levels were associated with the amount of implanted stents, which may be used as a maker of risk classification to predict the occurrence of adverse events in CHD patients.

[**Key words**] Coronary heart disease; Percutaneous coronary intervention; Cyclophilin A; Creatine kinase-MB; B-type natriuretic peptide.

炎症反应在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 斑块形成、进展和破裂中发挥着重要作用。近年研究发现, 炎症细胞分泌的亲环素 A (cyclophilin A, CyPA) 在 AS 发生、血管平滑肌细胞增殖及血管狭窄等病理生理过程中起重要的调节作用<sup>[1]</sup>。但 CyPA 在经皮冠状动脉成形术 (PCI) 患者手术前后的变化及临床意义尚未见报道。本研究通过检测不同临床类型冠心病患者术前与术后外周 CyPA 的水平, 观察其与 PCI 操作因素、心肌损伤标记物肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 水平和 B 型利钠肽 (b type natriuretic peptide, BNP) 的相关性, 初步探讨冠心病 PCI 术患者 CyPA 水平变化的临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

连续入选 2014 年 4 月至 2014 年 9 月因胸痛症状或辅助检查疑诊冠心病在卫生部北京医院心内科住院并行冠脉造影检查的患者共 180 例, 其中通过冠脉造影确诊为冠心病并进行冠脉介入治疗的患者 120 例并均植入支架 (男 73 例, 女 47 例, 分别占总人数 40.6% 和 26.1%), 根据临床表现分为稳定性心绞痛 (SAP) 组 ( $n = 60$ ) 和急性冠脉综合征 (ACS) 组 ( $n = 60$ )。非 CHD 患者 60 例 (男 38 例, 女 22 例, 分别占总人数 21.1% 和 12.2%)。

### 1.2 入选标准

临床诊断均符合中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会制定的缺血性心脏病的诊断标准<sup>[2]</sup>和《急性心肌梗死诊断和治疗指南》的冠心病分类诊断标准<sup>[3]</sup>。冠脉造影结果由两位经验丰富的冠脉介入医师判断: 冠状动脉或其

主要分支血管狭窄大于或等于 50% 诊断为冠心病。PCI 术指征为病变血管直径狭窄 70% 及以上, 或临界病变 (直径 50% ~ 70% 狭窄) 经压力导丝测定冠脉血流储备分数 (FFR) 小于 0.75。

### 1.3 排除标准

下列情况之一者: 严重肝、肾功能障碍, 慢性炎症性疾病, 严重凝血机制异常, 恶性肿瘤, 近期有其他活动性出血病史如消化性溃疡等, 酮症酸中毒等糖尿病急性并发症, 心源性休克, 心肌炎或心力衰竭, 近期重大外伤, 自身免疫性疾病, 严重的全身其他系统疾病。所有患者 4 周无感染、手术、高热等。

### 1.4 研究方法

所有患者于手术当日早晨及次日早晨空腹, 各抽取肘静脉血 4 mL, 室温自然凝固 10 ~ 20 min, 3 000 r/min 离心 20 min, 收集上清, 于  $-20^{\circ}\text{C}$  保存。采用北京普生瑞达生物技术有限公司的人 CyPA 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒对 CyPA 水平进行检测, 具体操作详见说明书。BNP、CK-MB 等水平采用自动生化分析仪进行检测。

### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 统计软件进行统计分析, 数据均以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 四分位数、率、构成比及相关图表表示, 多组间比较采用 F 检验, 两两比较采用 SNK-q 检验, 两因素相关性采用 Pearson 相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组临床资料的比较

比较各组性别、年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟相关危险因素的比例, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 各组血清亲环素 A 水平的比较

ACS 组患者血清 CyPA 水平为 ( $8.56 \pm 2.32$ )

表 1 不同类型冠心病组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data in different types of CHD patients

组别	性别(女)	年龄(岁)	高血压	糖尿病	血脂异常	吸烟
非 CAD 组(n=60)	13	63.5 ± 14.4	37	15	43	19
SAP 组(n=60)	19	64.6 ± 10.2	49	20	49	31
ACS 组(n=60)	14	65.3 ± 11.0	41	19	43	25
P 值	0.49	0.48	0.36	0.55	0.29	0.46

ng/mL, 明显高于 SAP 组的 ( $5.69 \pm 1.79$ ) ng/mL ( $P < 0.05$ ) 和非冠组 ( $4.87 \pm 1.34$ ) ng/mL ( $P < 0.05$ ), 但 SAP 组与非 CHD 组比无明显差异 ( $P > 0.05$ ). 术后血清亲环素 A 水平在 ACS 组 ( $8.97 \pm 2.65$ ) ng/mL 与 SAP 组 ( $7.43 \pm 1.34$ ) ng/mL 无明显差异, 均高于非 CHD 组 ( $4.09 \pm 1.54$ ) ng/mL (图 1).

### 2.3 CyPA 与支架植入数目的关系

未植入支架组 CyPA 浓度 ( $4.09 \pm 1.54$ ) ng/mL 低于植入支架组, 与植入 1 枚 ( $7.70 \pm 1.45$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ )、2 枚 ( $8.21 \pm 1.99$ ) ng/mL, ( $P < 0.05$ ) 及 3 枚 ( $9.02 \pm 2.11$ ) ng/mL, ( $P < 0.01$ ) 支架组分别相比均有统计学差异, 但植入不同数目支架组之间 CyPA 浓度无统计学差异 (图 2).

### 2.4 术后 CyPA 浓度与术后心肌损伤指标的关系

将术后 CK-MB 浓度进行四分位分组 (Q1-Q4), 两两对比各组术后血清 CyPA 浓度, 可见 Q1 组 ( $6.45 \pm 1.43$ ) ng/mL、Q2 ( $7.02 \pm 2.07$ ) ng/mL 组分别与 Q4 组 ( $9.79 \pm 2.02$ ) ng/mL 比较, CyPA 浓度有显著性差异; 其余各组两两之间 CyPA 浓度均无显著性差异 (图 3).

### 2.5 术后 CyPA 浓度与 BNP 的关系

将术后 BNP 浓度进行四分位分组, 两两对比各组术后血清 CyPA 浓度, 各组间均未见统计学差异 ( $P > 0.05$ ).

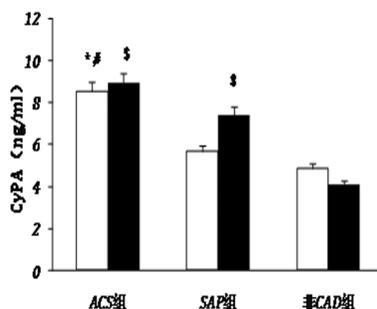


图 1 不同类型冠心病患者 PCI 手术前后血清 CyPA 浓度  
Fig. 1 Comparison of serum CyPA levels in different types of CHD patients peri-PCI procedure  
与非 CAD 组术前比较,  $*P < 0.05$ ; 与 SAP 组术前比较,  $#P < 0.05$ ; 与非 CAD 组术后比较,  $*P < 0.05$ .

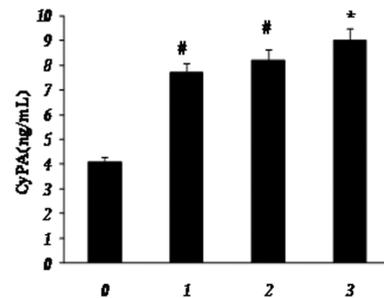


图 2 植入不同数量支架患者 PCI 术后血清 CyPA 浓度  
Fig. 2 Comparison of serum CyPA levels in different amount of stent after PCI procedure  
与未植入支架组比较,  $*P < 0.01$ ,  $#P < 0.05$ .

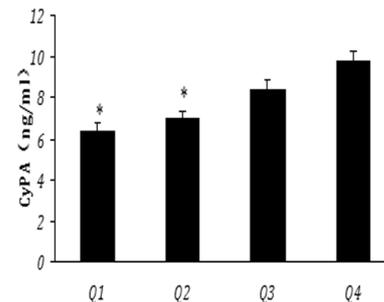


图 3 PCI 术后 CK-MB 不同四分位组中血清 CyPA 水平  
Fig. 3 Comparison of serum CyPA levels in different quartiles of serum CK-MB after PCI procedure  
与 Q4 组比较,  $*P < 0.05$ .

## 3 讨论

冠状动脉粥样硬化 (AS) 是血管壁对各种损伤过度应答引起的慢性炎症过程. 研究发现, 斑块中的炎症细胞产生大量的 CyPA, 此外, 动脉粥样硬化斑块坏死核心中死亡的细胞是 CyPA 的另一个重要的来源<sup>[4]</sup>. 正常情况下, CyPA 是位于细胞内的胞质蛋白, 在炎症反应过程中, CyPA 能够从炎症细胞分泌到细胞外发挥重要生物学作用<sup>[5,6]</sup>. 本研究结果表明, ACS 组患者外周 CyPA 水平明显高于 SAP 组及非 CHD 组, SAP 组外周 CyPA 水平与非 CHD 组相似, 提示 CyPA 水平可以反映冠脉斑块的稳定性, 这与以往类似研究的结果一致<sup>[7,8]</sup>.

PCI 术过程中球囊扩张及支架植入都会造成内膜不同程度撕裂, 激发局部氧化应激和炎症反应, 导致 CyPA 自炎症细胞或平滑肌细胞释放。目前尚未见冠心病 PCI 术对血清 CyPA 浓度影响的报道。本研究显示, SAP 患者 PCI 术后 CyPA 浓度较术前明显升高, 而 ACS 患者术后 CyPA 浓度与术前相似, 提示冠脉成形手术对稳定斑块内膜损伤会导致血管内膜氧化应激和炎症反应, 造成类似不稳定斑块内部炎性改变。而 ACS 患者病变本身即为不稳定斑块, 炎性反应已经比较明显, PCI 操作增加的损伤不如对稳定斑块明显。进一步的分析显示, CyPA 与植入支架数目相关。一般来讲, 植入支架越多, 内膜损伤范围相对越大, 炎性反应越明显。本研究显示随单次手术支架植入数目增加, 血清 CyPA 水平有增高趋势, 但未达到统计学差异。除了可能与样本量限制有关外, 未细化支架长度、直径等参数也可能是影响因素之一, 还需进行更深入的研究。

研究表明, PCI 术后心肌酶 (CK-MB, cTn) 升高是预测临床事件的独立危险因素<sup>[9]</sup>。本研究显示, 术后血清 CK-MB 低水平组血清 CyPA 浓度也较低, 与 CK-MB 高水平组相比有显著统计学差异, 提示 PCI 术后血清 CyPA 浓度与 CK-MB 水平密切相关, 但是否能预测心脏事件还需更大样本量的随访研究。

BNP 也是常用的可供冠心病患者临床危险分层的血清学指标, 已有大量临床观察显示其外周血水平与冠心病患者急性心脏事件的发生密切相关<sup>[10]</sup>。本研究中不同水平 BNP 组间的 CyPA 水平没有统计学差异, 与国内某些研究结果不同<sup>[7,11]</sup>。分析原因可能有两点: 首先, 两者的产生、作用机制不同, 没有直接关联。CypA 主要由活性氧化物质的激活分泌, 通过激活细胞内 NF-KB 通路, 促进 VSMC 的大量增生, 同时放大 ROS 的产生。CypA 也是直接的炎症细胞趋化物质, 可诱导炎症细胞分泌 IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子、血小板活化因子等大量炎性物质。CypA 还通过激活基质金属蛋白酶 (MMPs) 调节蛋白水解活性, 为炎症细胞迁移创造条件<sup>[9]</sup>。而 BNP 主要是由各种原因 (例如心肌缺血、心力衰竭等) 导致心室压力增高后由心室肌细胞释放。它的主要作用机制有: (1) 使钙通道激活, 引起心肌的钙超载; (2) 收缩血管, 增加心脏后负荷; (3) 通过收缩冠状动脉的血管, 使心肌缺血而影响心脏的功能等。目前两者 BNP 与 CyPA 是否有共同的分子通路尚无相关的基础研究报道。其次, 有文献报道 CypA 和 BNP 水平在心力衰竭患者中具有正相关性, 而本

文未入选心力衰竭患者, 上述结论是否正确还需相关设计的研究加以证实。

本研究发现, 冠心病患者 CyPA 水平的变化与冠心病稳定程度相关。稳定型冠心病患者 PCI 术后 CyPA 水平明显增高, 提示血管壁斑块处于相对不稳定状态。初步研究显示, PCI 术后 CyPA 水平与植入支架数目正相关, 在 CK-MB 高水平组显著升高, 提示 CyPA 有可能作为冠心病 PCI 术后患者的危险分层指标, 从而预测其发生心脏不良事件的风险, 仍需进一步的研究证实。

### [参考文献]

- [1] SATOH K, SHIMOKAWA H, BERK B C. Cyclophilin A: promising new target in cardiovascular therapy[J]. *Circ J*, 2010, 74(11):2 249 - 2 256.
- [2] 缺血性心脏病的命名及诊断标准[J]. *中华医学杂志*, 1981, 20(4):254.
- [3] 中华医学会心血管病学分会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(12):705 - 720.
- [4] SATOH K, MATOBA T, SUZUKI J, et al. Cyclophilin A mediates vascular remodeling by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Circulation*, 2008, 117(24):3 088 - 3 098.
- [5] SATOH K, NIGM P, BERK B C. Oxidative stress and vascular smooth muscle cell growth: a mechanistic linkage by cyclophilin A [J]. *Antioxid Redox signal*, 2010, 12(5): 675 - 682.
- [6] KIM S H, LESSNERS M, SAKURAI Y, et al. Cyclophilin A as a novel biphasic mediator of endothelial activation and dysfunction [J]. *Am J Pathol*, 2004, 164 (5):1 567 - 1 574.
- [7] 袁伟, 严金川, 王丹青等. 冠心病患者血清亲环素 A 水平变化的临床意义 [J]. *江苏大学学报 (医学版)* 2013, 23(6):498 - 500, 504.
- [8] SATOH K, FUKUMOTO Y, SUGIMURA K, et al. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2013, 77(2): 447 - 455.
- [9] 赵强, 肖强, 李元民, 等. 不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗后肌钙蛋白 I 和 N 末端 B 型脑钠肽前体的变化及其对主要不良心脏事件的预测价值[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22(7):418 - 421.
- [10] FERMAN G J, LINDSELL C J, STORROW A B. Galectin 3 complements BNP in risk stratification in acute heart failure [J]. *Biomarkers*, 2012, 17(8):706 - 713.
- [11] 吴月明. 老年慢性心力衰竭患者血清亲环素和脑利钠肽的表达水平及意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(4):752 - 753.

(2015-03-26 收稿)