

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.013

· 临床研究 ·

血清 IgE 水平与冠心病的相关性分析*

彭霞 梁玉婷 林堃 尹悦 廖焕金 李莉[△]

(上海交通大学附属第一人民医院检验科 上海 200080)

摘要 目的:探讨血清 IgE 水平与冠心病的相关性。**方法:**将我院收治的 135 例患者根据冠脉造影结果分为冠心病组(CHD)和非冠心病组(non-CHD),冠心病组根据临床症状分为稳定型心绞痛组(SAP)、不稳定型心绞痛组(UAP)和急性心肌梗死组(AMI),动脉堵塞程度用 Gensini 评分量化,采用 SIEMENS BNII 全自动免疫散射比浊仪测定总 IgE 水平。比较 CHD 和 non-CHD 组患者及 SAP、UAP 和 AMI 组患者血清 IgE 水平的差异,并进一步分析血清 IgE 等级与冠心病 Gensini 积分的相关性。**结果:**non-CHD 患者血清 IgE 水平(32.3(13.5, 61)KU/L)明显低于 CHD 患者(69(26.4, 169)KU/L)($P=0.001$),UAP 和 AMI 患者血清 IgE 水平(78.6(37.0, 191.0)KU/L、118.5(75.3, 148.1)KU/L)均显著高于 SAP 组(36.7(20.7, 96.7)KU/L)($P=0.034$ 和 $P=0.001$),且多支血管病变组患者血清 IgE 水平(67.2(30.9, 249.0)KU/L)显著高于单支血管病变患者(34.6(18.1, 59.0)KU/L)($P=0.039$)。IgE 水平根据四分位间距分为四个等级,随着 IgE 分级水平增加冠心病 Gensini 积分增加。**结论:**冠心病患者血清 IgE 水平升高,且与冠心病类型和血管堵塞程度都存在显著相关性,可能辅助冠心病的诊断及病情监测。

关键词: IgE; 冠心病; Gensini 积分; 肥大细胞

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2018)01-61-04

Correlative Analysis of the Serum IgE Levels with Coronary Artery Disease*

PENG Xia, LIANG Yu-ting, LIN Kun, YIN Yue, LIAO Huan-jin, LI Li[△]

(Department of Laboratory Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between IgE levels in serum and coronary heart disease. **Methods:** All 135 enrolled patients in our hospital were divided into the coronary heart disease (CHD) group and non-coronary heart disease (non-CHD) group according to the results of coronary angiography. The CHD group was subgrouped into stable angina pectoris (SAP) group, unstable angina pectoris (UAP) group and acute myocardial infarction (AMI) group according to the clinical symptoms. The degree of arterial occlusion was quantified using the Gensini score. The total IgE level was measured by SIEMENS BNII automatic immuno scatter turbidimeter. The serum IgE levels between CHD and non-CHD group were compared, and a comparison of the IgE levels among SAP, UAP and AMI group was also carried out. Furthermore, the relationship of IgE ranges and Gensini score was analyzed. **Results:** The serum IgE level in non-CHD group (32.3 (13.5, 61) KU/L) was significantly lower than that of the CHD group (69 (26.4, 169) KU/L) ($P=0.001$). And the serum IgE levels of UAP (78.6 (37.0, 191.0) KU/L) and AMI group (118.5 (75.3, 148.1) KU/L) were both significantly higher than that of the SAP group (36.7 (20.7, 96.7) KU/L) ($P=0.034$ and $P=0.001$). Besides, we found that the serum IgE level of patients with multi-vessel disease (67.2 (30.9, 249.0) KU/L) was significantly higher compared to that of patients with single-vessel disease (34.6 (18.1, 59.0) KU/L) ($P=0.039$). Finally, Gensini score was increased with the increase of serum IgE level. **Conclusions:** Serum IgE level was increased in CHD patients compared with that in non-CHD ones. Moreover, serum IgE level was related to the state and severity of CHD, which may provide references for the diagnosis and monitoring of CHD.

Key words: Immunoglobulin E; Coronary heart disease; Gensini score; Mast cell

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)01-61-04

前言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary atherosclerotic heart

disease, CAD)简称冠心病,是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。冠心病是全球范围造成人类死亡的最主要原因,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81471593, 81601395);上海市青年扬帆计划(16YF1409200)

作者简介:彭霞(1988-),博士,技师,主要研究方向: IgE 与肥大细胞,电话:021-63240090, E-mail: pengxiajiao1@163.com

[△] 通讯作者:李莉,博士生导师,主任医师,主要研究方向:肥大细胞与疾病,电话:021-63240090, E-mail: annylish@126.com

(收稿日期:2017-09-04 接受日期:2017-09-27)

发病率和死亡率逐年升高,且发病人群呈年轻化趋势^[1]。动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是冠心病的主要病因。过去研究认为 AS 仅仅是一种脂肪沉积性疾病,随着对 AS 发病机制的深入研究,研究表明炎症也在 AS 的发病中起着重要作用^[2]。炎症细胞如巨噬细胞、T 细胞等在动脉粥样斑块处聚集且被激活,释放过量的促炎因子及蛋白水解酶,导致斑块纤维帽变薄、斑块新生血管和斑块内出血及斑块失稳^[3]。

早在 1954 年,研究表明动脉粥样硬化斑块中肥大细胞数目异常增加。近年来研究证实肥大细胞在动脉粥样硬化中发挥重要的致病作用,肥大细胞数目及其释放的炎症介质(如类胰蛋白酶、糜蛋白酶)与动脉粥样硬化斑块大小、斑块内新生血管的数目呈正相关,且抑制肥大细胞活化能减少斑块大小及斑块内出血的风险^[4-6],表明在动脉粥样硬化斑块部位的肥大细胞能够被激活,通过释放炎症介质参与动脉粥样硬化的形成及发展。IgE 是介导的肥大细胞活化的重要分子之一,研究显示冠心病患者血清 IgE 水平增加,提示 IgE 与冠心病存在相关性^[7,8]。因此,本研究主要探讨了血清 IgE 水平与冠心病发生及其病情的相关性,以期对冠心病的诊疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 3 月至 2017 年 2 月上海市第一人民医院心内科住院患者的临床资料和血清标本,排除有过敏史、肿瘤、自身免疫性疾病、寄生虫感染肾衰、慢性肝病、心脏瓣膜病、糖尿病、贫血、感染、甲亢、心率失常疾病、肾衰竭等存在 IgE 异常的疾病及冠状动脉痉挛、现症感染或心衰患者。最终纳入 135 例患者,其中男性 80 例,女性 55 例,年龄 32-89 岁,平均年龄 64.5 岁。结合临床症状及冠脉造影结果,有 47 例患者被诊断为非冠心病组(non coronary atherosclerotic heart disease, non-CHD),88 例患者被诊断为冠心病组(coronary heart disease, CHD)。其中,CHD 组根据临床表现又分为三个亚组:稳定型心绞痛(SAP)组、不稳定型心绞痛(UAP)组、急性心肌梗死(AMI)组。依据 Gensini 积分标准对冠状动脉狭窄程度进行定量评分,具体的标准为:狭窄直径<24%计 1 分、25%~49%计 2 分、50%~74%计 4 分、75%~89%计 8 分、90%~99%计 16 分、100%完全阻塞计 32 分;根据不同的冠脉分支确定其相应的系数:左主干病变× 5,左前降支病变:近段× 2.5、中段× 1.5、远段× 1,对角支病变:D1× 1、D2× 0.5,左回旋支病变:近段× 2.5、中段× 1.5、钝缘支× 1、远段× 1、后降支× 1、后侧支× 0.5,右冠状动脉病变:近、中、远和后降支均× 1;以每一冠状动脉狭窄程度的基本评分乘以该冠状动脉分支的系数,得出该病变分支血管的评分,然后各病变分支血管得分相加即为该患者的冠状动脉病变程度 Gensini 积分,即患者冠状动脉病变程度的总评分。

1.2 研究方法

患者入院即刻或基础治疗前抽取 5 mL 静脉血于促凝管中,静置 30 min,3000 rpm 离心 10 min,收集血清置于 EP 管中,放入 -80℃ 冰箱中保存备用。采用 SIMENS BNII 全自动免疫散射比浊仪测定总 IgE 水平,试剂为 SIMENS 配套试剂。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 进行统计学分析,正态分布资料平均值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布资料用 M (P25, P75)描述。正态分布资料采用独立样本 t 检验(两组间比较)和 One-way ANOVA LSD 检验(多组间比较)分析,非正态分布资料采用非参数 Kruskal-Wallis 检验分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病患者血清 IgE 水平高于非冠心病患者

CHD 和 non-CHD 组患者的基本资料如表 1 所示,可见冠心病组男性患者比例(72.4%)高于非冠心病组(40.5%),冠心病组糖尿病患者比例(24.4%)也高于非冠心病组(5.4%),且冠心病患者血清 IgE 水平(69 (26.4, 169) KU/L)明显高于非冠心病患者(32.3 (13.5, 61) KU/L),差异均有统计学意义($P=0.001$)。

表 1 冠心病患者与非冠心病患者各参数比较

Table 1 Comparison of the parameters of patients with coronary heart disease and non-coronary heart disease

	Non-CHD	CHD
N	47	88
Male/Female	M(40.5 %)/F(59.5 %)	M(72.4 %)/F(17.6 %)*
Age	63.7± 8.7	64.9± 12.5
CHOL(mmol/L)	4.39± 0.97	4.31± 0.95
TG(mmol/L)	1.72± 0.68	1.71± 0.94
LDL(mmol/L)	2.62± 0.98	2.79± 0.79
HDL(mmol/L)	1.14± 0.23	1.02± 0.29
Glu(mmol/L)	5.43± 0.93	6.00± 2.69
IgE(KU/L)	32.3(13.5, 61)	69(26.4, 169)*
BMI	25.29± 2.44	23.22± 5.31
High blood pressure	56.8 %	46.3 %
Diabetes	5.4 %	24.4 %*
Smoking	35.1 %	32.9 %

Note: *Indicates: Compared with the non-CHD group, $P < 0.05$.

2.2 各不同类型冠心病组血清 IgE 水平

将冠心病患者根据临床症状分为 SAP、UAP 和 AMI 组,如表 2 所示, SAP、UAP 和 AMI 患者 IgE 水平分别为 36.7 (20.7, 96.7) KU/L、78.6 (37.0, 191.0) KU/L 和 118.5(75.3, 148.1) KU/L, UAP 和 AMI 患者血清 IgE 水平均高于 SAP 组,差异有统计学意义($P=0.034$ 和 $P=0.001$),但 UAP 和 AMI 患者 IgE 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 冠心病各亚组 IgE 水平的比较

Table 2 Comparison of IgE levels in subgroups of coronary heart disease

Groups	n	IgE(KU/L)
SAPgroup	16	36.7(20.7, 96.7)
UAPgroup	33	78.6(37.0, 191.0)*
AMI group	39	118.5(75.3, 148.1)*

Note: *Indicates: Compared with the SAP group, $P < 0.05$.

2.3 冠心病严重程度与血清 IgE 水平的相关性分析

根据血管病变支数,将冠心病患者分为单支病变组和多支病变组,结果显示多支血管病变患者血清 IgE 水平(67.2 (30.9,249.0) KU/L) 明显高于单支血管病变患者(34.6 (18.1,59.0) KU/L),差异有统计学意义($P=0.039$)。此外,将 IgE 水平按照四分位间距分为四个等级,并分析不同 IgE 等级与冠心病 Gensini 积分的相关性。研究发现随着 IgE 分级水平增加,冠心病 Gensini 积分增加(图 1)。

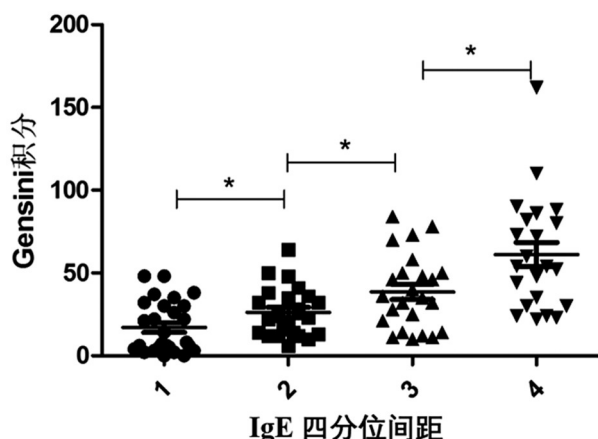


图 1 冠心病患者血清 IgE 水平四分位间距与 Gensini 积分的相关性分析

* 表示 $P<0.05$

Fig.1 Correlative analysis of quartile spacing of serum IgE levels with Gensini's score of CHD patients

* $P<0.05$

3 讨论

冠心病的发生与动脉粥样硬化密切相关,目前研究认为动脉粥样硬化是一种血管壁的慢性炎症,从脂质条纹到纤维斑块和粥样斑块,乃至不稳定斑块的生成、破裂和血栓形成,始终都有各种炎症细胞和大量炎症介质参与^[10,11]。IgE 是健康人血清中含量最少的一种免疫球蛋白,能通过与肥大细胞表面的 IgE 高亲和力受体 FcεRI 结合,激活肥大细胞引起过敏反应^[12]。本研究结果显示冠心病患者血清 IgE 水平高于非冠心病患者,与前期研究结果一致^[13],这说明 IgE 可能参与了动脉粥样硬化过程。研究证实,粥样硬化斑块的失稳和破裂与炎症反应和肥大细胞的活化密切相关,且 FcεRI 缺陷型小鼠动脉粥样硬化程度明显减轻^[14,15],表明 IgE 可能通过与 FcεRI 结合激活肥大细胞发挥致病作用。激活的肥大细胞能释放多种促炎介质,如血管收缩因子(组胺)、胶原降解酶类(类胰蛋白酶、糜蛋白酶、组织蛋白酶 G)、肝素、促血管生成介质(血管内皮生长因子(VEGF))和成纤维细胞生长因子(bFGF)、调节血小板功能的细胞因子(如血小板活化因子(PAF))及发生四烯酸代谢产物(如白三烯和血栓素)^[16]。组胺可直接促进冠状动脉收缩,放大血管紧张素 II 介导的血管收缩作用;肝素能与 LDL 颗粒结合,促进 LDL 被巨噬细胞吞噬及泡沫细胞形成;类胰蛋白酶能促进内皮细胞表达 IL-8 和单核细胞趋化因子(MCP-1),促进白细胞在动脉粥样硬化斑块处的募集和浸润^[17,18],从而促进动脉血管炎症反应。此外,有研究表明 IgE 也能作用于其他免疫细胞和组织细胞,在 FcεRI 和

TLR4 的辅助下,IgE 能诱导巨噬细胞表达炎症分子如 IL-6 和 MCP-1,引起巨噬细胞和血管内皮细胞凋亡,参与动脉粥样硬化发生^[15]。

吸烟、高血压和高血脂等是重要危险因素^[9]。本研究结果显示冠心病和非冠心病患者间血脂(TC 和 LDL)没有差异,可能患者服用过降血脂药和降血压药有关。本研究中,冠心病患者中男性 IgE 水平高于女性,与前期研究结果一致^[19,20]。有研究表明男性血清高 IgE 水平会增加其心血管疾病的患病风险^[19,21]。此外,本研究结果显示在冠心病患者中,AMI 和 UAP 患者 IgE 水平高于 SAP 患者,说明 IgE 与冠心病的病情也存在相关性。有研究表明急性心梗和不稳定心绞痛患者斑块中肥大细胞数目也较稳定型心绞痛患者斑块处多^[22,23]。进一步研究还发现 IgE 与血管堵塞程度也存在相关性:一方面,多支血管病变患者 IgE 水平高于单支血管病变患者 IgE 水平;另一方面,随着 IgE 分级水平增加,冠心病 Gensini 积分增加,这些结果提示血清中总 IgE 水平升高可能与冠状动脉粥样硬化斑块的大小和不稳定性有关。

尽管本研究结果提示 IgE 与冠心病及其严重程度的相关性,但目前对于 IgE 与冠心病或动脉粥样硬化的因果关系还不清楚,到底增加的 IgE 水平是冠心病发生的结果还是冠心病发生的诱因有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Shi GP, Bot I, Kovanen PT. Mast cells in human and experimental cardiometabolic diseases [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2015, 12(11): 643-658
- [2] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease [J]. *New England Journal of Medicine*, 1999, 340(2): 115-126
- [3] Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis[J]. *Science*, 2015, 349(6245): 316-320
- [4] Willems S1, Vink A, Bot I, et al. Mast cells in human carotid atherosclerotic plaques are associated with intraplaquemicrovessel density and the occurrence of future cardiovascular events [J]. *European Heart Journal*, 2013, 34(48): 3699-3706
- [5] Moreno M, Puig J, Serrano M, et al. Circulating tryptase as a marker for subclinical atherosclerosis in obese subjects [J]. *Plos One*, 2014, 9 (5): e97014
- [6] Ramalho LS, Oliveira LF, Cavellani CL, et al. Role of mast cell chymase and tryptase in the progression of atherosclerosis: study in 44 autopsied cases [J]. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2013, 17 (1): 28-31
- [7] Guo X, Yuan S, Liu Y, et al. Serum IgE levels are associated with coronary artery disease severity [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 355-360
- [8] Lippi G, Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Immunoglobulin E (IgE) and ischemic heart disease. Which came first, the chicken or the egg? [J]. *Annals of Medicine*, 2014, 46(7): 456-463
- [9] McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. Ten-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis with validation in the Heinz Nixdorf Recall Study and the Dallas Heart Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(15): 1643-1653

- [10] Bessueille L, Magne D. Inflammation: a culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes[J]. Cellular & Molecular Life Sciences, 2015, 72(13): 2475-2489
- [11] Legein B, Temmerman L, Biessen EA, et al. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis [J]. Cellular & Molecular Life Sciences, 2013, 70(20): 3847-3869
- [12] Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle [J]. Nature Reviews Immunology, 2014, 14(7): 478-494
- [13] 林艳, 徐其渊, 项美香. 血清 IgE 水平对于不同类型冠心病的意义 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(17): 39-42
Lin Yan, Xu Qi-yuan, Xiang Mei-xiang. The significance of serum IgE levels for different types of coronary atherosclerotic heart diseases [J]. China modern doctor, 2012, 50(17): 39-42
- [14] Kritikou E, Kuiper J, Kovanen PT, et al. Role of IgE antibodies and mast cells in atherosclerosis [J]. European Journal of Pharmacology, 2016, 778: 103-115
- [15] Wang J, Cheng X, Xiang MX, et al. IgE stimulates human and mouse arterial cell apoptosis and cytokine expression and promotes atherogenesis in Apoe^{-/-} mice [J]. Journal of Clinical Investigation, 2011, 121(9): 3564-3577
- [16] Moon TC, Befus AD, Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved[J]. Frontiers in Immunology, 2014, 5: 569
- [17] Lee-Rueckert M, Kovanen PT. The mast cell as a pluripotent HDL-modifying effector in atherogenesis: from in vitro to in vivo significance[J]. Current Opinion in Lipidology, 2015, 26(5): 362-368
- [18] Conti P, Shaik-Dasthagirisae Y. Atherosclerosis: a chronic inflammatory disease mediated by mast cells [J]. Central-European Journal of Immunology, 2015, 40(3): 380-386
- [19] Sinkiewicz W, B?azejewski J, Bujak R, et al. Immunoglobulin E in patients with ischemic heart disease [J]. Cardiology Journal, 2008, 15(2): 122-128
- [20] Criqui MH, Seibles J, Hamburger RN, et al. Epidemiology of immunoglobulin E levels in a defined population [J]. Annals of Allergy, 1990, 64: 308-313
- [21] Criqui MH, Lee ER, Hamburger RN, et al. IgE and cardiovascular disease[J]. The American Journal of Medicine, 1987, 82: 964-968
- [22] Kupreishvili K, Fuijkschot WW, Vonk AB, et al. Mast cells are increased in the media of coronary lesions in patients with myocardial infarction and may favor atherosclerotic plaque instability[J]. Journal of Cardiology, 2017, 69(3): 548-554
- [23] Sinkiewicz W, B?azejewski J, Bujak R, et al. Immunoglobulin E in patients with ischemic heart disease [J]. Cardiology Journal, 2008, 15(2): 122-128
- (上接第 17 页)
- [30] Guo X, Shi C, Yang G, et al. Dual-responsive polymer micelles for target-cell-specific anticancer drug delivery [J]. Chemistry of Materials, 2014, 26(15): 4405-4418
- [31] Dong Y, Yang J, Liu H, et al. Site-specific drug-releasing polypeptide nanocarriers based on dual-pH response for enhanced therapeutic efficacy against drug-resistant tumors[J]. Theranostics, 2015, 5(8): 890
- [32] Crayton SH, Tsourkas A. pH titratable superparamagnetic iron oxide for improved nanoparticle accumulation in acidic tumor microenvironments[J]. ACS Nano, 2011, 5(12): 9592
- [33] Weissleder R, Kelly K, Sun E Y, et al. Cell-specific targeting of nanoparticles by multivalent attachment of small molecules[J]. Nature Biotechnology, 2005, 23(11): 1418-1423
- [34] Platt VM, Szoka Jr FC. Anticancer therapeutics: targeting macromolecules and nanocarriers to hyaluronan or CD44, a hyaluronan receptor[J]. Molecular Pharmaceutics, 2008, 5(4): 474
- [35] Gallo RC, Whang-Peng J, Adamson RH. Studies on the antitumor activity, mechanism of action, and cell cycle effects of camptothecin[J]. Journal of the National Cancer Institute, 1971, 46(4): 789-795