

血清 MFG-E8 在预估糖代谢异常患者 冠状动脉钙化中的临床价值

王冰¹ 黄陵生¹ 李良海¹ 李梦秋¹ 金平¹

[摘要] 目的:检测不同糖代谢状态患者 MFG-E8 的水平,探讨其预估冠状动脉钙化的临床价值。方法:选取 2014-01—2015-12 住院患者 92 例,包括正常对照组(Control 组, $n=28$)、糖耐量异常组(IGT 组, $n=30$)和糖尿病组(DM 组, $n=34$)。然后检测各组患者 MFG-E8 和炎症因子 hs-CRP、IL-6 的水平,采用 64 排螺旋 CT 检测冠状动脉钙化积分,从而评估 MFG-E8 与冠状动脉钙化程度的相关性。结果:3 组患者之间血清炎症因子 hs-CRP、IL-6 及 MFG-E8 水平均差异有统计学意义($P<0.05$);伴随血清 MFG-E8 水平的升高,炎症因子 hs-CRP、IL-6 的水平逐渐降低,冠状动脉钙化积分值也逐渐降低,呈负相关关系($P<0.05$)。结论:血清 MFG-E8 水平与冠状动脉钙化积分呈负相关,提示检测血清 MFG-E8 可能成为预测糖代谢异常患者发生冠状动脉疾病的重要指标之一。

[关键词] 乳脂肪球表皮生长因子Ⅷ;冠状动脉钙化;糖尿病

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2016.12.011

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Clinical value of MFG-E8 in the prognosis evaluation of coronary artery calcification in patients with abnormal glucose metabolism

WANG Bing HUANG Lingsheng LI Lianghai LI Mengqiu JIN Ping

(Department of Critical Care Medicine, Jingzhou Center Hospital, Jingzhou 434020, China)

Abstract Objective: To explore the clinical value in the prognosis evaluation of coronary artery calcification, the level of MFG-E8 in patients with different glucose metabolism status was detected. **Method:** Ninety-two hospitalized patients from January 2014 to December 2015 were divided into normal control group (Control group, $n=28$), impaired glucose tolerance group (IGT group, $n=30$) and diabetes group (DM group, $n=34$). All patients were detected with the level of MFG-E8 and inflammatory factors hs-CRP and IL-6. Coronary artery calcium score was measured by 64 row helical CT, and then used to assess the correlation between MFG-E8 and coronary artery calcification. **Result:** With their increase, the levels of inflammatory factors hs-CRP and IL-6, and coronary artery calcium score were decreased gradually ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum MFG-E8 level was negatively related to coronary artery calcium score. It indicated that detection of MFG-E8 could be used to predict the occurrence of coronary artery disease in different glucose metabolism status patients.

Key words milk fat globule epidermal growth factor 8; coronary artery calcification; diabetes mellitus

随着经济水平和生活水平的提高,糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者并发心血管疾病的发生率逐年提高,达到普通人群的2~4倍,且糖尿病患者中最终死于心血管事件的概率已超过75%^[1]。中国心脏调查研究发现,3 513例冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者中糖尿病的患病率为52.9%,糖耐量受损的患病率占24%,糖代谢异常的总患病率却高达76.0%^[2]。由此可见,糖尿病已成为冠心病的等危症,冠心病是影响糖尿病患者最终结局的重要并发症之一。因此,寻找简单有效的生物化学检测指标对预测糖尿病患者并发冠心病具有重要的临床价值。大量研究证明,冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)是冠状动脉粥样硬化的早期特征。冠状动脉钙化的出现意味着亚临床冠状动脉粥样硬化的存在;钙化程度越严

重,冠状动脉狭窄程度亦越严重^[3-4]。因此,冠状动脉钙化可以较好地预测冠心病事件的发生风险。目前,常用冠状动脉钙化积分(coronary artery calcium score, CACS)来预测冠状动脉斑块的危险程度、冠状动脉钙化严重程度和心血管事件的发生风险,CACS值越高说明钙化程度越高、斑块破裂的发生率越高,是冠心病发生的独立危险因素^[5-6]。乳脂肪球表皮生长因子Ⅷ(milk fat globule epidermal growth factor 8, MFG-E8, 又称为乳凝集素),在近期的研究中发现可调节机体许多病理生理过程,包括炎症反应、免疫反应、细胞凋亡、细胞增殖及肿瘤的发生发展等^[7-10]。最重要的是MFG-E8可以拮抗炎症反应,而冠心病患者长期处于一种慢性炎症状态,长期的炎症反应和细胞凋亡促进动脉粥样硬化斑块的形成和破裂^[11-12]。因此,笔者通过检测不同糖代谢状态患者的血清MFG-E8,采用

¹荆州市中心医院重症医学科(湖北荆州,434020)

64 排螺旋 CT 检测冠状动脉钙化积分,从而探讨血清 MFG-E8 与糖代谢异常患者冠状动脉钙化程度的相关性,期望其能够成为预测糖代谢异常患者并发冠心病的重要生化指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2014-01-2015-12 住院患者排除冠状动脉粥样硬化性心脏病、冠状动脉非粥样硬化性狭窄如冠状动脉炎和重度主动脉瓣狭窄、脑血管病、糖尿病肾病、造血系统疾病、结缔组织疾病、恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍、急慢性感染性疾病等。纳入对象分为正常对照组(选取同期体检中心的正常人群,Control 组)、糖耐量异常组(IGT 组)和糖尿病组(DM 组)。

1.2 方法

1.2.1 血清炎症因子 hs-CRP、IL-6、MFG-E8 的检测方法 患者入院后清晨空腹抽取静脉血 10 ml,静置 2 h 后离心,转速为 3000 r/min,离心 10 min,留取上清液。然后分装至干净的 EP 管,保存在 -80℃ 用于后续检测。采用酶联免疫吸附方法(enzyme-linked immunosorbent analysis, Elisa)检测各组患者血清炎症细胞因子超敏 C-反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)、MFG-E8 的水平。运用酶标仪测定波长为 450 nm 处的吸光度值(OD 值),根据绘制的标准曲线计算各组相应指标的浓度。

1.2.2 冠状动脉钙化积分的检测方法 本研究通过 64 排螺旋 CT 自动检测冠状动脉钙化积分

CACS,采用 Agaston 积分法平扫图像,智能积分软件测定 CACS,CACS 主要由钙化的面积、体积和血管分布等共同决定。钙化沿着血管的走向分布,当 CT 值 > 130 HU 时,平扫图像可标识出所有血管的名称,包括冠状动脉左主干、左前降支(LAD)、左回旋支(LCX)和右冠状动脉(RCA)等,分别记录各血管的积分值,最后全部积分值相加的总和为总 CACS^[13]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),线性相关分析采用 Spearman 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者的一般资料比较

本研究纳入 92 例患者,包括 Control 组($n = 28$)、IGT 组($n = 30$)和 DM 组($n = 34$)。每组患者一般情况包括性别、年龄、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖(postprandial blood glucose, PBG)和冠状动脉钙化积分 CACS。见表 1。

2.2 3 组患者血清炎症因子 hs-CRP、IL-6、MFG-E8 的水平

本研究结果显示,Control 组患者血清炎症因子 hs-CRP、IL-6 的水平最低,DM 组患者血清炎症因子的水平最高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。此外,Control 组患者血清 MFG-E8 的水平最高,而其在 DM 组的表达水平最低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 3 组患者的一般资料比较

组别	$\bar{x} \pm s$		
	Control 组($n = 28$)	IGT 组($n = 30$)	DM 组($n = 34$)
男/女	14/14	16/14	18/16
年龄/岁	62.54 ± 5.93	61.63 ± 4.94	62.74 ± 4.84
FBG/(mmol · L ⁻¹)	4.34 ± 0.37	6.56 ± 0.29 ¹⁾	8.14 ± 0.44 ^{1) 2)}
2 h PBG/(mmol · L ⁻¹)	5.64 ± 0.39	9.13 ± 0.89 ¹⁾	12.15 ± 0.92 ^{1) 2)}
CACS	8.11 ± 2.82	22.30 ± 4.97 ¹⁾	70.32 ± 11.81 ^{1) 2)}

与 Control 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 IGT 组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 每组患者血清 hs-CRP、IL-6、MFG-E8 的水平

项目	$\bar{x} \pm s$		
	Control 组	IGT 组	DM 组
hs-CRP/(mg · L ⁻¹)	3.55 ± 0.97	8.33 ± 1.13 ¹⁾	12.21 ± 2.00 ^{1) 2)}
IL-6/(ng · L ⁻¹)	4.95 ± 0.84	20.15 ± 1.69 ¹⁾	26.63 ± 2.52 ^{1) 2)}
MFG-E8/(ng · L ⁻¹)	247.36 ± 18.93	130.23 ± 8.54 ¹⁾	67.03 ± 4.62 ^{1) 2)}

与 Control 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 IGT 组相比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 血清 MFG-E8 水平与血清炎症因子或 CACS 的线性相关分析

线性相关分析结果显示,糖代谢异常患者血清 MFG-E8 的水平与血清炎症因子 hs-CRP、IL-6 的

水平呈负相关的关系(相关系数 r 分别为 -0.733 和 -0.789, $P < 0.05$)。此外,糖代谢异常患者血清 MFG-E8 的水平也与 CACS 呈负相关的关系(相关系数 r 为 -0.900, $P < 0.05$)。

3 讨论

乳脂肪球表皮生长因子Ⅷ(MFG-E8),又称为乳凝集素,广泛表达在机体组织与细胞中,近期研究发现 MFG-E8 可调节机体许多病理生理过程,主要包括拮抗炎症反应、调节免疫反应、清除凋亡细胞、促进血管再生、调节细胞增殖及肿瘤发生发展等^[7-10]。最重要的是 MFG-E8 可在与冠心病密切相关的细胞中广泛表达如血管内皮细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞等^[14]。本研究结果发现 IGT 和 DM 患者血清 MFG-E8 的水平较正常对照组显著降低,且 MFG-E8 的水平与血清炎症因子 hs-CRP、IL-6 的水平呈负相关关系;更为重要的是,MFG-E8 的水平与冠状动脉钙化严重程度呈负相关关系。既往临床研究检测冠心病患者血清 MFG-E8 的水平,结果显示冠心病患者血清 MFG-E8 的水平较健康体检者显著降低,急性心肌梗死患者血清 MFG-E8 水平又显著低于稳定性心绞痛患者^[15]。此外,基础实验检测合并心血管疾病的 2 型糖尿病小鼠血清 MFG-E8 的水平,发现合并心血管疾病的小鼠血清 MFG-E8 水平显著低于单纯 2 型糖尿病小鼠^[16]。以上研究结果提示血清 MFG-E8 可能具有一定的心血管保护作用,低水平的 MFG-E8 可能提示心血管病的高风险性。本研究的结果也进一步证实 MFG-E8 在糖代谢异常患者中早期预测冠心病钙化程度的可能性,且进一步证实 MFG-E8 具有拮抗炎症反应的作用,可延缓糖代谢异常患者动脉粥样硬化斑块的形成与破裂。血清 MFG-E8 能够抑制糖代谢异常患者冠状动脉钙化、延缓冠状动脉粥样硬化斑块的形成的机制可能在于:持续高血糖状态可导致内皮细胞功能异常,内皮功能紊乱在冠状动脉粥样硬化斑块形成过程中是关键性环节,而 MFG-E8 可加速清除凋亡的内皮细胞,延缓糖代谢异常患者动脉粥样硬化斑块的形成;其次,糖代谢异常患者脂肪细胞的内分泌调节功能紊乱,导致其大量产生分泌炎症因子如 IL-6 等,可加速冠状动脉粥样硬化斑块的形成,而 MFG-E8 可能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 MAPK、细胞外信号调节激酶 1/2 的磷酸化,从而抑制炎症因子的释放,在清除凋亡细胞的时候也可抑制炎症因子如 IL-6 等的合成分泌,同时,MFG-E8 的下游因子 TNF- β 可以通过抑制内皮细胞、免疫细胞,通过非特异性抗炎反应和免疫抑制作用而减少炎症因子的分泌;另外,MFG-E8 可清除凋亡的平滑肌细胞,增强平滑肌细胞的侵袭能力,延缓动脉粥样硬化斑块的形成^[17-19]。

由此可见,在现有的基础上早期检测糖代谢异常患者血清 MFG-E8 的水平评估冠状动脉钙化的严重程度,从而尽早预测冠状动脉粥样硬化斑块形成的可能性。

参考文献

- [1] 陈名道. 糖尿病与冠心病——同源病,等危症? [J]. 中华内分泌代谢杂志,2006,22(1):4-6.
- [2] 中国心脏调查组. 中国住院冠心病患者糖代谢异常研究——中国心脏调查[J]. 中华内分泌代谢杂志,2006,22(8):7-10.
- [3] Rodriguez-Granillo G A, Carrascosa P, Bruining N. Progression of coronary artery calcification at the crossroads: sign of progression or stabilization of coronary atherosclerosis? [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2016,6(3):250-258.
- [4] Zhao Y, Malik S, Wong N D. Evidence for coronary artery calcification screening in the early detection of coronary artery disease and implications of screening in developing countries[J]. Glob Heart, 2014,9(4):399-407.
- [5] Yamamoto H, Kitagawa T, Kihara Y. Clinical implications of the coronary artery calcium score in Japanese patients[J]. J Atheroscler Thromb, 2014,21(11):1101-1108.
- [6] Youssef G, Budoff M J. Coronary artery calcium scoring, what is answered and what questions remain[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2012,2(2):94-105.
- [7] Kruse K, Janko C, Urbonaviciute V, et al. Inefficient clearance of dying cells in patients with SLE: anti-dsDNA autoantibodies, MFG-E8, HMGB-1 and other players[J]. Apoptosis, 2010,15(9):1098-1113.
- [8] Das A, Ghatak S, Sinha M, et al. Correction of MFG-E8 Resolves Inflammation and Promotes Cutaneous Wound Healing in Diabetes[J]. J Immunol, 2016,196(12):5089-5100.
- [9] Zhang S, Xie J G, Su B T, et al. MFG-E8, a clearance glycoprotein of apoptotic cells, as a new marker of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Braz J Med Biol Res, 2015,48(11):1032-1038.
- [10] Zhao J Y, Ma X L, Li Z M, et al. Down-regulation of MFG-E8 by RNA interference combined with doxorubicin triggers melanoma destruction [J]. Clin Exp Med, 2015,15(2):127-135.
- [11] Shapiro M D, Fazio S. From Lipids to inflammation: new approaches to reducing atherosclerotic risk[J]. Circ Res, 2016,118(4):732-749.
- [12] Slocum C, Kramer C, Genco C A. Immune dysregulation mediated by the oral microbiome: potential link to chronic inflammation and atherosclerosis[J]. J Intern Med, 2016,280(1):114-128.
- [13] 刘志祥, 谢飞, 吴玉竹, 等. HbA1C、sRAGE、esRAGE、cRAGE 与糖代谢异常患者冠状动脉钙化程度的相关性研究[J]. 热带医学杂志, 2014,14(1):75-77.
- [14] Brissette M J, Lepage S, Lamonde A S, et al. MFG-E8 released by apoptotic endothelial cells triggers anti-inflammatory macrophage reprogramming [J]. PLoS One, 2012,7(4):e36368.

了提高院前急救人员的急救水平,可在非高峰月份适当安排急救培训,提高急救人员的知识水平,进而提高院前急救质量。院前急救管理人员可对急救司机定期开展业务培训和考核,使急救司机熟悉负责区域的道路和交通情况,缩短出车至到达目的地时间。各急救站点除了加强对出诊医生急救水平的培养,还应加强与急诊科、ICU 之间的衔接,急救医生到达现场对患者进行紧急处理后,途中准确跟院内医生交代病情,到达医院能迅速开展急救治疗,节省院前、院内交接时间。

在培训急救医生的全科救护能力的同时,也应该根据疾病谱的情况,将高发的危、急、重症作为急救工作的重点。本次调查中疾病谱排名前 3 位的系统疾病占全部急救量的 64.7%,严重威胁居民健康。院前急救人员除了加强全科急救知识的培养,还应该将培训内容适当向高发病症倾斜,加强对止血、固定、心肺复苏、开放气道、搬运等的综合培训,提高院前急救质量。

相关部门应该加强对安全生产、法律法规的宣传,强化治安管理,以降低车祸、意外伤害、斗殴等创伤的发生率。疾病预防控制中心可针对心脑血管和呼吸系统疾病的危险因素做好一级预防工作,与社区医院合作定期在社区开展健康保健知识宣传,加强对心脑血管疾病患者的监管。为了发挥第一时间反应的作用,可对社区居民普及简单、有效、易操作的急救知识,争取“白金治疗时间”。

本次研究了解了当前院前急救患者的流行病学特征和疾病谱情况,为院前急救的服务水平与服务效率的提高提供参考,具有一定的现实意义。

参考文献

- [1] 宋振兴,吴太虎,孟兴菊,等. 一体化急救护理及其转运载体移动 ICU 的研制[J]. 中国急救医学,2012,32(7):641—644.
- [2] Liu Y L, Jiang Y, Tang S L, et al. Analysis of the equity of emergency medical services: a cross-sectional survey in Chongqing city [J]. *Int J Equity Health*, 2015,14:1—8.
- [3] World Health Organization. World Health Day 2012: aging and health: toolkit for event organizers [EB/OL]. <http://www.who.int/iris/handle/10665/70840>,2012.
- [4] Vaartjes I, Hendrix A, Hertogh E M, et al. Sudden death in persons younger than 40 years of age: incidence and causes [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009,16:592—596.
- [5] 芦娜. 急性酒精中毒院前救治 138 例临床分析[J]. 中国医药导报,2010,7(9):158—159.
- [6] 赵艳,胡玉丽,刘艳敏,等. 2013 年襄阳市院前急救流行病学研究策[J]. 临床急诊杂志,2014,15(11):693—694.
- [7] 钱桂生. 老年人呼吸系统疾病的临床特点[J]. 中华保健医学杂志,2011,13(3):177—179.
- [8] 吴明顺,常黎明,陈金祥,等. 烟台市 2010—2013 年院前急救患者流行病学调查[J]. 中华灾害救援医学,2016,4(7):366—368.
- [9] 王一镗. 王一镗急诊医学[M]. 北京:清华大学出版社,2008:431.
- [10] Gonzalez E R. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care[J]. *Clin Pharm*, 1987,6:165—166.

(收稿日期:2016-11-08)

(上接第 937 页)

- [15] Dai W, Li Y, Lv Y N, et al. The roles of a novel anti-inflammatory factor, milk fat globule-epidermal growth factor 8, in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014,233(2):661—665.
- [16] Yu F, Li B Y, Li X L, et al. Proteomic analysis of aorta and protective effects of grape seed procyanidin B2 in db/db mice reveal a critical role of milk fat globule epidermal growth factor-8 in diabetic arterial damage [J]. *PLoS One*, 2012,7(12):e52541.
- [17] Miksa M, Amin D, Wu R, et al. Maturation-induced down-regulation of MFG-E8 impairs apoptotic cell clearance and enhances endotoxin response[J]. *Int J Mol Med*, 2008,22(6):743—748.
- [18] Yu L, Anderson S, Oehninger S, et al. Tumor necrosis factor α up-regulates endometrial milk fat globule-epidermal growth factor 8 protein production via nuclear factor κ B activation, resulting in cell migration of epithelial cells[J]. *Fertil Steril*, 2014,101(2):552—559.
- [19] Fu Z, Wang M, Gucek M, et al. Milk fat globule protein epidermal growth factor-8: a pivotal relay element within the angiotensin II and monocyte chemoattractant protein-1 signaling cascade mediating vascular smooth muscle cells invasion[J]. *Circ Res*, 2009,104(12):1337—1346.

(收稿日期:2016-11-08)