

## 冠心病患者血清 S100A12 水平升高的临床意义

杨玲,贺骞,王强,陈巍,孙建辉

(苏州大学附属第三医院心内科,江苏 常州 213003)

**[摘要]** 目的:检测冠心病(coronary heart disease, CHD)患者血清中 S100A12 含量,探讨其血清 S100A12 升高对冠心病风险的评估价值。方法:CHD 组为明确诊断的冠心病患者 128 例,对照组为冠状动脉 CTA 或冠脉造影正常的患者 61 例,观察血清 S100A12 水平在两组间的变化,观察与冠脉病变的严重程度是否存在相关性。对包括血清 S100A12 高水平在内等危险因素进行 Logistic 回归。结果:冠心病患者组血清 S100A12 水平 $[(43.57 \pm 10.30)\text{ng/ml}]$ 显著高于非冠心病患者组 $[(25.63 \pm 7.42)\text{ng/ml}]$ ,差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),且与冠脉狭窄程度 Gensini 评分呈正相关( $r = 0.391, P < 0.001$ );以冠心病发病为因变量,以年龄、男性、体质指数超标、高血压、糖尿病、血脂异常、血清 S100A12 高水平为自变量,结果发现,在排除了其他危险因素之后,血清 S100A12 高水平( $OR = 2.67, P < 0.001$ )为冠心病相关的独立危险因素。结论:血清中 S100A12 水平可能是潜在的预测冠心病风险的生物学指标。

**[关键词]** 冠心病; S100A12; 危险因素

**[中图分类号]** R541.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)04-536-04

### Serum level of S100A12 and its correlation in coronary heart disease

YANG Ling, HE Qian, WANG Qiang, CHEN Wei, SUN Jian-hui

(Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Suzhou University, Changzhou 213003, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the serum level of S100A12 in coronary heart disease (CHD) patients and approach the effects of S100A12 in diagnosis of CHD. **Methods:** One hundred and twenty-eight patients who underwent CHD and sixty-one patients with normal coronary artery CTA or coronary angiography were selected in the study. Serum level of S100A12 was measured by ELISA assay. The relationship between serum level of S100A12 and the pathogenetic conditions of CHD were analyzed by logistic regression. **Results:** The serum level of S100A12  $[(43.57 \pm 10.30)\text{ng/ml}]$  in CHD group was significantly higher than those in serum of non-CHD group  $[(25.63 \pm 7.42)\text{ng/ml}]$  ( $P < 0.001$ ), and positively related with the coronary stenosis Gensini severity score ( $r = 0.391, P < 0.001$ ). Further logistic regression analysis indicated that after ruling out the other risk factors, such as age, male, BMI overweight, high blood pressure, diabetes, and blood lipid abnormalities, S100A12 also had significant correlation with CHD ( $OR = 2.67, P < 0.001$ ). **Conclusion:** The serum level of S100A12 may be a potential biological indicator to predict the risk for CHD.

**[Key words]** coronary heart disease; S100A12; risk factors

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(4): 536-539]

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 的发病机制极其复杂,传统的心血管危险因素诸如高龄、男性、糖尿病、肥胖、家族史往往不能完全解释患者的 CHD 风险。最近的研究表明,CHD 可能是众多免疫细胞及炎症因子参与的一种慢性炎症反应。氧化性应激、高级聚糖化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 与其配体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 的相互作用等与粥样硬化相关的非传统危险因素逐渐被关注,并认为其在心血管疾病发生和

发展起着举足轻重的作用。

S100A12 是钙结合蛋白 S100 家族中的一员,由中性粒细胞和单核-巨噬细胞表达与分泌,其能与细胞表面分子免疫球蛋白超基因家族成员 RAGE 相结合,活化炎症反应的中心转录因子 NF- $\kappa$ B, 触发促炎症多基因产物如血管细胞黏附因子-1、细胞间黏附因子-1 的表达,诱导单核细胞的迁移与活化,从而促进血管炎症反应<sup>[1-2]</sup>。

本研究希望通过检测冠心病患者血清中 S100A12 的含量,探讨其在冠心病风险中的评估价

值,及其含量升高是否为冠心病的独立危险因素。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

所有研究对象均来自本院 2010 年 10 月~2011 年 8 月心内科住院患者。CHD 组为具有典型临床症状或有明确心肌梗死病史,排除合并主动脉瓣病变,伴或不伴有心肌酶谱的升高,经冠脉造影检查(CAG)检查证实为冠心病的患者 128 例;对照组为以胸闷或胸痛待查入院,确定为冠状动脉未见异常患者 61 例。在 CHD 组和对照组中,已经排除患有以下疾病:变异型心绞痛及单纯由冠脉痉挛引起的心绞痛、明确为恶性肿瘤、感染性疾病、自身结缔组织病和严重的肝肾功能不全。

危险因素定义:①体质指数(BMI)超标:  $BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$ ;②高血压:既往有高血压病史,或入院后非同日 2 次测血压,收缩压  $\geq 140 \text{ mmHg}$  和(或)舒张压  $\geq 90 \text{ mmHg}$ ;③糖尿病:既往糖尿病史,或空腹血糖  $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ ,和(或)餐后 2 h 血糖  $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ;④血脂异常:空腹静脉血总胆固醇(TC)  $\geq 5.18 \text{ mmol/L}$ ,甘油三酯(TG)  $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ ,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)  $< 1.04 \text{ mmol/L}$ ,或低密度脂

蛋白胆固醇(LDL-C)  $\geq 3.37 \text{ mmol/L}$ ;⑤血清 S100A12 高水平:以 50%为界点,  $\geq 35 \text{ ng/ml}$  为异常。

### 1.2 方法

所有患者于入院当日或次日清晨空腹抽血,采肘静脉血 5 ml,放置于室温 0.5 h 待其凝固后,以 4 000 r/min,离心 3 min,取上层血清,分装 1 ml EP 管置于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱中待用。血清 S100A12 浓度采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测,试剂盒由武汉华美生物工程公司提供,严格按照试剂盒说明书操作。

### 1.3 统计学方法

数据资料应用 SPSS16.0 软件进行分析。计数资料均采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;两组间均数比较采用 *t* 检验或 Mann-Whitney U 检验;采用 Spearman 相关性检验行相关分析;多因素分析采用 Logistic 回归分析。

## 2 结果

### 2.1 CHD 组和对照组一般临床资料

两组间年龄、BMI、高血压病史、糖尿病史、总胆固醇、血红蛋白、白细胞计数、血小板计数、尿素氮、血肌酐、尿酸比较无统计学差异;而 CHD 组男性及吸烟史的比例高于对照组( $P < 0.05$ ,表 1)。

表 1 CHD 组和对照组一般资料的比较

Table 1 compare clinical characteristics of the CHD and control group

	对照组 (n=61)	CHD 组 (n=128)	P
年龄(岁)	62.30 $\pm$ 6.44	61.40 $\pm$ 11.26	0.650
男性[n(%)]	37(60.7)	98(76.6)	0.024
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.38 $\pm$ 3.53	24.29 $\pm$ 2.76	0.188
高血压病史[n(%)]	43(70.5)	94(73.4)	0.672
糖尿病病史[n(%)]	15(24.6)	30(23.4)	0.862
吸烟史[n(%)]	26(42.6)	80(62.5)	0.010
总胆固醇(mmol/L)	4.47 $\pm$ 1.11	4.27 $\pm$ 1.38	0.429
血红蛋白(g/L)	131.75 $\pm$ 14.20	132.48 $\pm$ 14.47	0.799
白细胞计数( $\times 10^9$ 个/L)	6.58 $\pm$ 1.49	6.68 $\pm$ 1.88	0.271
血小板计数( $\times 10^9$ 个/L)	213.29 $\pm$ 60.71	221.76 $\pm$ 73.93	0.549
尿素氮(mmol/L)	5.69 $\pm$ 1.62	5.77 $\pm$ 1.71	0.808
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	81.13 $\pm$ 22.58	82.39 $\pm$ 18.79	0.744
尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	308.57 $\pm$ 97.10	326.28 $\pm$ 106.23	0.390

### 2.2 CHD 组和对照组血清 S100A12 的比较,与冠心病危险因素的相关性

CHD 组血清 S100A12 水平为 (43.57  $\pm$  10.30) ng/ml,高于对照组 [(25.63  $\pm$  7.42)ng/ml],有统计学差异( $P < 0.001$ ),且与冠脉病变狭窄程度 Gensini 评分呈正相关 ( $r = 0.391, P = 0.000$ ,图 1)。血清 S100A12 水平与传统冠心病危险因素如年龄、性别、

BMI、吸烟史、高血压、血脂异常、糖尿病均无相关性 ( $P > 0.05$ )。

### 2.3 Logistic 回归分析

以冠心病发病为因变量,以年龄、男性、BMI 超标、高血压、糖尿病、血脂异常、血清 S100A12 高水平为自变量,结果发现在排除了其他危险因素之后,血清 S100A12 高水平(OR = 2.67,  $P < 0.001$ )为

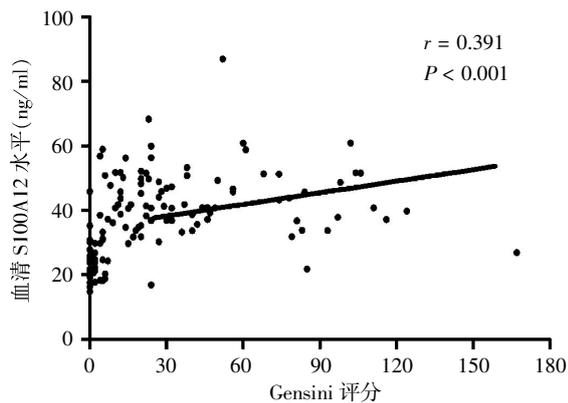


图 1 血清 S100A12 水平与冠脉狭窄程度 Gensini 评分的相关性

Figure 1 Correlation between serum level of S100A12 and Gensini scores

冠心病相关的独立危险因素。

### 3 讨论

S100A12 是一种 EF 手型特异结构的钙结合蛋白,可被脂多糖、肿瘤坏死因子及白介素-6 等诱导表达<sup>[2-3]</sup>,主要分布于细胞胞浆中,而在钙离子存在时,则定位于细胞膜及细胞支架。其能与细胞膜 RAGE 结合激活胞内信号级联反应,包括 MAPK 和 NF- $\kappa$ B,诱导细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的分泌及细胞间黏附分子的表达,促进中性粒细胞和单核细胞趋化及机体炎症反应<sup>[4]</sup>。

临床研究表明,S100A12 参与调节了体内多种炎症反应,如川崎病、慢性炎症性肠病、风湿性关节炎等,而其在 CHD 中的作用少见报道。国外研究发现高水平的血清 S100A12 为持续透析患者的心血管病事件的危险因素<sup>[5]</sup>,且与透析患者心血管病事件相关的病死率相关<sup>[6]</sup>。外周血 S100A12 mRNA 水平亦可作为冠状动脉闭塞的预测指标<sup>[7]</sup>。本研究通过对 128 例经冠脉造影证实冠心病的患者和冠脉造影阴性 61 例作为对照组作对比研究,发现 CHD 组血清 S100A12 水平较对照组显著升高,提示 S100A12 可能参与冠脉粥样硬化的发生和发展。利用 Gensini 评分将冠脉病变狭窄程度量化,发现 S100A12 与 Gensini 评分呈正相关,在一定程度上可作为冠脉造影前评估冠脉狭窄严重程度的依据。进行 Logistic 回归分析,在排除了年龄、性别、高血压病、糖尿病、高脂血症等其他因素后,血清 S100A12 高水平与 CHD 回归关系显著,且不受年龄、性别、吸烟史、高血压、血脂异常、糖尿病等传统冠心病危险因素影响,提示其可作为冠心病的独立危险因素,为冠心

病的预防和诊断提供参考。

目前 S100A12 在 CHD 中的作用机制尚未完全明确。尽管有研究表明,S100A12 可能不通过诱导单核细胞和巨噬细胞产生促炎症因子而促进动脉粥样硬化<sup>[8]</sup>,但动物实验表明在有动脉粥样硬化倾向的载脂蛋白 E 缺失的小鼠的血管平滑肌分泌的 S100A12 能招募单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞向粥样斑块区域聚集,激活 NF- $\kappa$ B 诱发炎症基因的转录和表达,导致血管炎性反应,而在野生型 ApoE+/+S100A12 转基因小鼠中只有极轻度的血管硬化,提示 S100A12 促动脉硬化的作用可能需要促炎症/粥样硬化微环境<sup>[9]</sup>。大量研究发现,S100A12 可直接或间接结合 NADPH 氧化酶 NOX1,刺激活性氧自由基(ROS)的生成。而 NOX1 的激活使成骨细胞转录因子 RUNX2、骨形态发生蛋白 2(BMP2)、骨  $\gamma$  羧基谷氨酸蛋白(BGLAP)等基因表达的上调,而这些成骨基因在加速动脉粥样硬化的过程中起着非常重要的调控作用<sup>[10]</sup>。S100A12 在 CHD 中的作用有待进一步研究。

用于诊断冠心病的传统检查如 CAG 等均需接受电离辐射且存在对比剂肾病风险,经济代价昂贵,对人群进行冠状动脉粥样硬化的早期筛查有其局限性。寻找较为敏感而特异性较高的血清生物学指标则显得意义重大。本研究发现促炎因子 S100A12 可能是潜在的预测冠心病风险的新生物学指标,结合传统危险因素能更好地评估冠状动脉病变风险,从而为临床诊断冠心病提供更可靠的依据。

### [参考文献]

- [1] Hofmann MA, Drury S, Fu C, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides [J]. *Cell*, 1999, 97(7): 889-901
- [2] Yang Z, Tao T, Raftery MJ, et al. Proinflammatory properties of the human S100 protein S100A12 [J]. *J Leukoc Biol*, 2001, 69(6): 986-994
- [3] Hasegawa T, Kosaki A, Kimura T, et al. The regulation of EN-RAGE (S100A12) gene expression in human THP-1 macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 171(2): 211-218
- [4] Rouleau P, Vandal K, Ryckman C, et al. The calcium-binding protein S100A12 induces neutrophil adhesion, migration, and release from bone marrow in mouse at concentrations similar to those found in human inflammatory arthritis [J]. *Clin Immunol*, 2003, 107(1): 46-54
- [5] Shiotsu Y, Mori Y, Nishimura M, et al. Plasma S100A12

- level is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(4):718-723
- [6] Nakashima A, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Effect of circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and the proinflammatory RAGE ligand (EN-RAGE, S100A12) on mortality in hemodialysis patients [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(12):2213-2219
- [7] Rosenberg S, Elashoff MR, Beineke P, et al. Multicenter validation of the diagnostic accuracy of a blood-based gene expression test for assessing obstructive coronary artery disease in nondiabetic patients [J]. Ann Intern Med, 2010, 153(7):425
- [8] Goyette J, Yan WX, Yamen E, et al. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque formation and rupture[J]. J Immunol, 2009, 183(1):593-603
- [9] Hofmann Bowman MA, Gawdzik J, Bukhari U, et al. S100A12 in vascular smooth muscle accelerates vascular calcification in apolipoprotein E-null mice by activating an osteogenic gene regulatory program [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(2):337-344
- [10] Gawdzik J, Mathew L, Kim G, et al. Vascular remodeling and arterial calcification are directly mediated by S100A12 (EN-RAGE) in chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2011, 33(3):250-259
- [收稿日期] 2011-12-27

## 科技出版物中数字的用法

1. 凡是可以用阿拉伯数字且很得体的地方, 均应使用阿拉伯数字。
2. 日期和时刻的表示。需注意年份不能简写, 如 1997 年不能写成 97 年。
3. 计量或计数单位前的数字应采用阿拉伯数字; 多位阿拉伯数字不能拆开转行; 小数点前或后超过 4 位数(含 4 位)的应从小数点起向左或向右每 3 位空出适当间隙, 不用千分撇“,”; 数值的有效数字应全部写出, 如“1.50、1.75、2.00”, 不能写成“1.5、1.75、2”。
4. 参数与偏差范围的表示:
  - (1) 数值范围: 5~10; 注意  $3 \times 10^3 \sim 8 \times 10^3$ , 不能写成  $3 \sim 8 \times 10^3$ ;
  - (2) 百分数范围: 20%~30%, 不能写成 20~30%;
  - (3) 具有相同单位的量值范围: 1.5~3.6 mA 不必写成 1.5 mA~3.6 mA;
  - (4) 偏差范围:  $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$  不写成  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ,  $(85 \pm 2)\%$  不能写成  $85 \pm 2\%$ ;
5. 附带尺寸单位的量值相乘写为: 50 cm × 80 cm × 100 cm, 不能写成 50 × 80 × 100 cm, 或  $50 \times 80 \times 100 \text{ cm}^3$ 。

(本刊编辑: 接雅俐)