

不同类型冠心病中 MCP-1 变化的 Meta 分析

宁魏青, 吴 洁*, 浦丹华

(南京医科大学第一附属医院妇保科, 江苏 南京 210036)

[摘要] **目的:**探讨血清单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)水平与冠心病的关系。**方法:**检索并筛选 2010 年 12 月 31 日前发表的 MCP-1 水平与冠心病关系的相关文献, 利用 Rev Man 4.2 对各项研究结果进行异质性分析, 选择适当的分析模型进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 13 篇文献, 稳定型心绞痛(stable angina, SA)396 例、不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)366 例、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 268 例及正常对照 446 例。Meta 分析结果显示, SA、UA 及 AMI 组患者血清 MCP-1 水平明显高于正常对照组 (P 均 < 0.01)。SA 组标准化均数差(standardized mean difference, SMD)=0.71, 95% 可信区间 (confidential interval, CI):0.30~1.12; UA 组 SMD=1.98, 95% CI: 1.15~2.81; AMI 组 SMD=2.69, 95% CI: 1.67~3.70; UA 组患者血清 MCP-1 水平较 SA 组患者高 0.77~2.20 倍标准差, AMI 组较 UA 组患者高 0.32~0.67 倍标准差。**结论:**冠心病患者血清 MCP-1 水平明显升高, 且 MCP-1 水平与冠心病的严重程度相关。

[关键词] MCP-1; 冠心病; Meta 分析

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)01-136-05

The significance of serum monocyte chemoattractant protein-1 concentrations in different types of coronary heart disease: a meta-analysis

NING Wei-qing, WU Jie*, PU Dan-hua

(Department of Women's Health Care, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210036, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the association between coronary heart disease (CHD) and serum concentration of monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1). **Methods:** CNKI, WanFang, VIP and PubMed databases were searched, and the end time was December 31, 2010. Statistical analysis was performed with the software program review manage, version 4.2. Fixed-effects model and random-effects model were applied to process these data. **Results:** There were 13 clinical trials qualified under our selection criteria. The study included 396 stable angina(SA) patients, 366 unstable angina(UA) patients, 268 acute myocardial infarction(AMI) patients and 446 healthy control group. Meta-analysis showed that the standardized mean difference (SMD) of MCP-1 concentrations in the patients with SA was 0.71 (95%CI:0.30~1.12), SMD of UA group was 1.98 (95%CI:1.15~2.81), SMD of AMI group was 2.69 (95%CI:1.67~3.70). Each SMD of those three groups was higher than that of the healthy control group ($P < 0.01$). Moreover, serum MCP-1 concentrations in the patients with UA were 0.77 to 2.20 times of standard deviation higher than those in the patients with SA, and the concentrations of serum MCP-1 in the patients with AMI were 0.32 to 0.67 times of standard deviation higher compared to those in the patients with UA. **Conclusion:** High serum MCP-1 level is associated with the severity of CHD, while the precise relationship between serum MCP-1 concentration and CHD in Chinese population requires prospective study.

[Key words] MCP-1; coronary heart disease; meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(1): 136-140]

女性冠心病发病率随年龄增长呈先低后高的趋势, 绝经期妇女冠心病的发病风险较绝经前显著升高。绝经后女性体内性激素的改变, 影响到许多

生物代谢系统, 尤其是脂质代谢。脂肪组织功能紊乱时, 可分泌多种炎症因子促进炎症反应。目前研究认为, 动脉粥样硬化不仅是脂质的沉积, 更是一种慢性炎症性疾病^[1]。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是其中关键的炎症因子, 对单核/巨噬细胞具有特异性趋化激活

[基金项目] 科技部“十一五”课题(2008BAI57B04)

*通讯作者, E-mail: jie.wuyale@gmail.com

作用,促进炎性反应,可能参与了冠心病的发生发展。目前国内多项研究^[2-14]表明 MCP-1 与冠脉病变程度及管腔进行性狭窄有关,但研究结果尚存在争议,且与国外的一些研究结果有差异^[15-17]。本研究拟对 2010 年 12 月 31 日前发表的有关中国人群血清 MCP-1 水平与冠心病关系的研究进行 Meta 分析,综合评价血清 MCP-1 水平与冠心病发病及严重程度的相关性,为临床预测和(或)评估冠心病严重程度提供循证医学证据。

1 材料和方法

1.1 检索策略

以“MCP-1”、“冠心病”、“急性冠脉综合征”等为主题词,检索中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库;利用关键词“MCP-1”、“coronary artery disease”、“acute coronary syndrome”、“China/Chinese”等检索 PubMed 数据库,辅以手工收集 2010 年 12 月 31 日之前发表的关于我国人群的血清 MCP-1 水平与冠心病关系的研究。

1.2 文献纳入标准

①已公开发表的文献;②文献研究类型为病例对照研究或队列研究,且病例组为稳定型心绞痛(stable angina, SA)和(或)不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)和(或)急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者,均采用冠脉造影确诊;③比较研究对象血清 MCP-1 水平;④对同一人群或亚群进

行的多次研究选择质量较高的最近发表的文献作为研究对象;⑤剔除重复报告、质量差、信息不全而又无法获取相关数据等无法利用的文献。

1.3 统计学方法

采用 RevMan 系统评价软件 4.2 版本进行 Meta 分析,将资料进行定量综合,各研究间异质性检验采用卡方检验,检验水准 $\alpha=0.05$,若异质性无统计学差异,Meta 分析采用固定效应模式,否则选择随机效应模式。计算合并效应量标准化均数差(standardized mean difference, SMD)及其 95%可信区间(confidential interval, CI), $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。采用 Stata11.0 软件的线性回归模型(Egger 法)检验倒漏斗图的对称性,评估发表偏倚。

2 结果

2.1 入选文献基本情况

共检索到相关文献 18 篇,最后符合标准进入分析的有 13 篇,被剔除的 5 篇文献中,2 篇为重复研究或同一群体的相关研究,1 篇病例组冠心病诊断未采用冠脉造影,2 篇 MCP-1 浓度偏移过大。在纳入的 13 篇文献中,有 3 项研究缺乏样本年龄资料,有 3 项研究采用正常健康人群设置对照,其余均为冠脉造影阴性者设置对照。本研究累计例数 1 476 例,其中病例组 1 030 例(稳定性心绞痛 396 例,不稳定性心绞痛 366 例,急性心肌梗死 268 例),对照组 446 例(表 1)。

表 1 纳入本研究的 13 篇病例对照研究文献基本情况

Table 1 The characteristics of the case-controlled trials

编号	作者	研究地点	发表刊物	发表年份	SA 组(n)	UA 组(n)	AMI 组(n)	正常对照组(n)
1	陈莹 ^[2]	北京	陕西医学杂志	2005	25	20	15	24
2	郭金胜 ^[3]	天津	陕西医学杂志	2010	40	40	40	40
3	哈华兰 ^[4]	甘肃	中国心血管病研究杂志	2005	30	18	12	29
4	贾兴旺 ^[5]	北京	中华检验医学杂志	2006	16	38	22	26
5	李丹娜 ^[6]	河南	中国实用医刊	2009	26	44	30	25
6	李婷 ^[7]	湖南	社区医学杂志	2007	18	24	24	20
7	刘森 ^[8]	山东	中国动脉硬化杂志	2010	39	43	47	41
8	刘志东 ^[9]	广东	黑龙江医学	2010	35	32	31	30
9	徐荣丰 ^[10]	安徽	中国心血管病研究杂志	2007	23	21	23	20
10	杨俊 ^[11]	河南	山东医药	2008	17	26	24	20
11	李静 ^[12]	山东	临床心血管病杂志	2005	28	60	-	20
12	张录站 ^[13]	江苏	现代医学	2008	41	-	-	87
13	陈勤 ^[14]	浙江	临床检验杂志	2006	58	-	-	64

2.2 同质性检验

比较 SA 组与对照组、UA 组与对照组、AMI 组与对照组,SA 组与 UA 组及 SA 组与 AMI 组各

组间 MCP-1 水平的差异,对文献进行异质性检验显示各研究之间均存在明显的异质性($P < 0.01$),故均采用随机效应模型进行分析。分析 UA 组与 AMI 组之

间 MCP-1 水平差异时,不存在异质性($P = 0.53$),故采用固定效应模型。

2.3 冠心病组与正常对照组患者血清 MCP-1 水平的比较

SA、UA、AMI 组患者血清 MCP-1 水平均明显高于正常对照组(SA 组:SMD=0.71,95%CI:0.30~1.12;

UA 组:SMD=1.98,95% CI:1.15~2.81;AMI 组:SMD=2.69,95%CI:1.67~3.70), P 均 < 0.01。

2.4 SA 与 UA 组血清 MCP-1 水平比较

UA 组血清 MCP-1 水平明显高于 SA 组(SMD=-1.48,95%CI:-2.20~-0.77),差异具有统计学意义($P < 0.01$,图 1)。

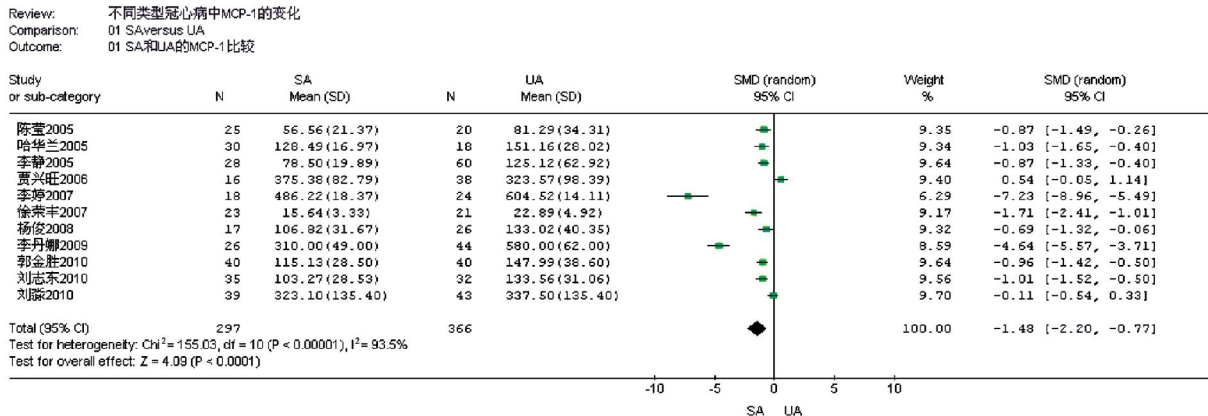


图 1 SA 组与 UA 组血清 MCP-1 水平比较

Figure 1 Serum MCP-1 concentrations in the patients with SA and UA

2.5 SA 与 AMI 组血清 MCP-1 水平比较

AMI 组血清 MCP-1 水平明显高于 SA 组

(SMD=-2.09,95%CI:-2.97~-1.22),差异具有统计学意义($P < 0.01$,图 2)。

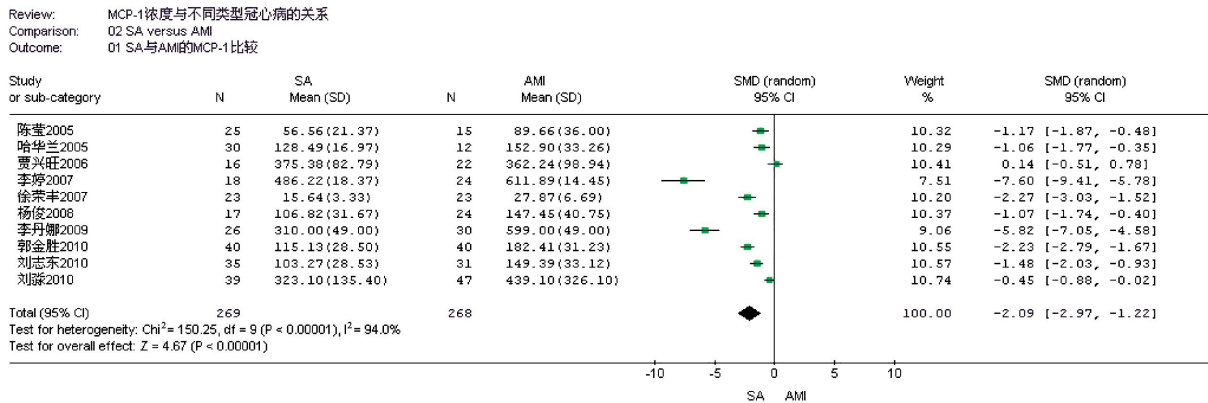


图 2 SA 组与 AMI 组血清 MCP-1 水平比较

Figure 2 Serum MCP-1 concentrations in the patients with SA and AMI

2.6 UA 与 AMI 组血清 MCP-1 水平比较

AMI 组血清 MCP-1 水平明显高于 UA 组(SMD=-0.48,95%CI:-0.65~-0.31),差异具有统计学意义($P < 0.01$,图 3)。

2.7 发表偏倚评估

漏斗图显示,除 UA 和 AMI 组血清 MCP-1 水平比较研究的文献分布较为对称外,其余各组之间比较研究的文献分布均不对称,可能存在发表偏倚。按 Egger 法进行线性回归分析得到,AMI 和正常对照组、SA 和正常对照组、UA 和正常对照组、AMI 与 SA 组、UA 与 SA 组、AMI 与 UA 组的 Egger's 偏倚系数

(bias coefficient) 分别为 9.79 ($t = 5.78, P < 0.001$)、6.81 ($t = 4.35, P = 0.001$)、10.65 ($t = 6.34, P < 0.001$)、10.01 ($t = 3.61, P = 0.007$)、10.74 ($t = 3.83, P = 0.004$) 和 1.62 ($t = 0.84, P = 0.423$),前 5 组均存在显著发表偏倚,而最后 1 组不存在明显的发表偏倚。

3 讨论

Meta 分析结果表明,各种类型冠心病患者血清 MCP-1 水平均比正常对照组高。其次,在对不同类型的冠心病患者的血清 MCP-1 水平进行比较分析发现:UA 组 MCP-1 水平比 SA 组高 0.77~2.20 倍标

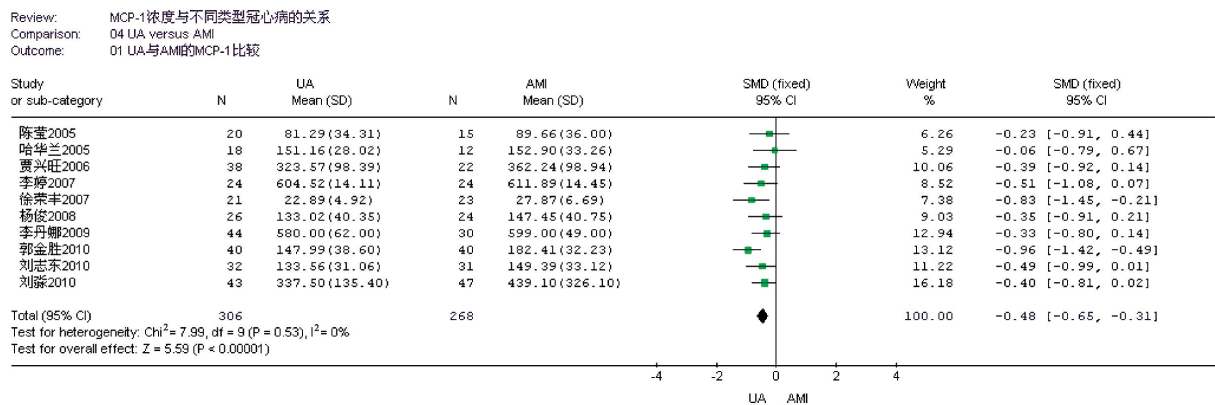


图 3 UA 组与 AMI 组血清 MCP-1 水平比较

Figure 3 Serum MCP-1 concentrations in the patients with UA and AMI

准差, 而 AMI 组 MCP-1 水平又比 UA 组患者高 0.31~0.65 倍标准差, 提示 MCP-1 水平变化随冠心病病变程度的加重而呈升高趋势, 即 AMI 组>UA 组>SA 组>正常对照组, 表明血清 MCP-1 水平可能与冠心病的发病与严重程度有一定关系。

目前国外有一些研究发现, MCP-1 在动脉粥样硬化发生发展的多个阶段起重要作用, 血清中高水平的 MCP-1 可增加心肌梗死、猝死及支架内再狭窄的风险, 测定 MCP-1 水平有望成为评估冠状动脉和其他动脉粥样硬化患者炎症活动的直接指标^[18-20]。但是国外另有一些研究显示, MCP-1 水平与冠心病风险的增加并无明显相关性^[15-17]。Katarzyna 等^[15]对 102 例 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者、40 例稳定型冠心病患者和 50 例健康对照者入院时的 MCP-1 水平进行了检测, 发现 STEMI、稳定型冠心病和健康对照者之间的血清 MCP-1 水平没有明显的差异。Moti 等^[16]在一项 MCP-1 水平与稳定型冠心病患者再发心血管事件相关性的巢式病例对照研究中发现, 稳定型冠心病患者血清 MCP-1 水平升高与将来发生的冠状动脉事件 (心肌梗死或心源性猝死) 之间无明显相关性。Diederik 等^[17]也完成了一项历时 6 年的巢式病例对照研究, 共收集到 985 例最终发展为致命性或非致命性的冠心病患者和 1 778 例性别年龄相匹配的健康对照者资料, 没有证据表明 MCP-1 水平与将来发生的心血管事件有关^[17]。

本文的分析结果提示血清中的高 MCP-1 水平与冠心病的发病与严重程度有一定关系。但是纳入本研究的文献总体质量不高, 存在着选择、实施和测量偏倚的可能性, 且入选本 Meta 分析的各项研究也存在一定的不足之处: ①入选研究的样本量相对较小且均为病例对照研究, 不属于严格意义上的随

机对照试验范畴, 在证明因果联系上缺乏足够的说服力, 故需要前瞻性随机干预试验、队列研究等进一步探讨 MCP-1 与冠心病的关系; ②部分研究的数据未进行正态性检验, MCP-1 的均数变异较大; ③存在发表偏倚, 因此不能排除因发表偏倚而过高估计 MCP-1 水平与冠心病发病及其严重程度相关性的可能。④多数研究没有特别注明 MCP-1 的血样采集时间, 不同研究间 MCP-1 水平相差较大, 而研究显示, 血样采集时间点与冠心病体征开始出现的时间点距离越长, MCP-1 水平越低^[15]。

本研究通过对目前发表的 MCP-1 水平与冠心病关系的研究进行 Meta 分析, 提示血清高 MCP-1 水平与冠心病的发病及其严重程度可能有一定关系, 但这一结果尚需要进行严格设计、大样本的病例对照或前瞻性研究予以验证。

[参考文献]

- Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. Nature, 2002, 420(6917): 868-874
- 陈莹, 刘复强, 常志文. 冠心病患者外周血 MCP-1、sICAM-1、CD11b 水平的变化 [J]. 陕西医学杂志, 2005, 34(8): 931-934
- 郭金胜, 袁如玉, 李广平. 单核细胞趋化蛋白-1 和超敏 C 反应蛋白在冠心病患者血清中的表达及意义 [J]. 陕西医学杂志, 2010, 39(8): 973-975
- 哈华兰, 张钰, 王恒大. 急性冠脉综合征患者外周血 MCP-1 和 IL-18 水平变化的临床意义 [J]. 中国心血管病研究杂志, 2005, 3(6): 427-429
- 贾兴旺, 田亚平, 郭广宏. 血清 12 项细胞因子在冠心病诊断中的应用价值 [J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(9): 830-833
- 李丹娜, 张金盈, 李蒙, 等. 冠心病患者血清 CC 类趋化因子配体 5 与单核细胞趋化蛋白-1 的水平及意义 [J]. 中国实用医刊, 2009, 36(5): 54-55

[7] 李 婷,刘访遥. 血清单核细胞趋化蛋白-1、血管内皮生长因子与冠状动脉粥样硬化的关系[J]. 社区医学杂志,2010,8(19):10-13

[8] 刘 森,纪求尚,张 运,等.不同炎性标志物对冠状动脉病变的预测价值 [J]. 中国动脉硬化杂志,2010,18(9):725-728

[9] 刘志东,钟志雄,李存仁,等. 急性冠状动脉综合征患者炎症相关分子水平变化的临床意义 [J]. 黑龙江医学,2010,34(6):401-404

[10] 徐荣丰,高大胜,王红雷. 血清新蝶呤和单核细胞趋化蛋白-1 在冠心病患者血清中的表达及意义[J]. 中国心血管病研究杂志,2007,5(6):420-422

[11] 杨 俊,张菲斐,杨海波,等. 急性冠脉综合征患者外周血 MMP-2、MCP-1 的检测及意义 [J]. 山东医药,2008,48(19):31-33

[12] 李 静,黎 莉,安丰双,等. 细胞因子与冠心病心绞痛及其危险因素的关系[J]. 临床心血管病杂志,2005,21(12):707-710

[13] 张录站,陈 忠,马根山. 早发冠心病患者血浆 MCP-1 水平检测及其临床意义 [J]. 现代医学,2008,36(3):170-173

[14] 陈 勤,魏振利,王俊宏,等. 血小板和单核细胞活化与急性冠脉综合征发生的关系 [J]. 临床检验杂志,2006,24(6):454-456

[15] Katarzyna K, Małgorzata P, Stefan G, et al. Serum profiles of monocyte chemoattractant protein-1 as a biomarker for patients recovering from myocardial infarction [J]. Clin Res Cardiol, 2010,99(5):315-322

[16] Moti H, David T, Valentina B, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and recurrent cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease[J]. Clin Cardiol, 2005,28(1):31-35

[17] Van Wijk DF, van Leuven SI, Sandhu MS, et al. Chemokine ligand 2 genetic variants, serum monocyte chemoattractant protein-1 levels, and the risk of coronary artery disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010,30(7):1460-1466

[18] Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes [J]. Circulation, 2003,107(5):690-695

[19] Martinovic I, Abegunewardene N, Seul M, et al. Elevated monocyte chemoattractant protein-1 serum levels in patients at risk for coronary artery disease [J]. Circ J, 2005,69(12):1484-1489

[20] Helena K, Matti M, Maija K, et al. Prognostic usefulness of plasma monocyte/macrophage and T-lymphocyte activation markers in patients with acute coronary syndromes [J]. Am J Cardiol, 2004,94(8):993-996

[收稿日期] 2011-04-15

