

## 冠心病患者抗心磷脂抗体和 $\beta$ 糖蛋白抗体分析

马丽娟 陶娅琳 孙继芹 吕金娥 尹春琼 冷丽 丁容 代娇

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院医学检验科(马丽娟、陶娅琳、孙继芹、吕金娥、尹春琼、冷丽、丁容)

655000 云南曲靖, 曲靖市医学高等专科学校(代娇)

通信作者: 陶娅琳, Email: taozi3166520@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.01.005

**【摘要】** 目的 探讨抗心磷脂(ACL)抗体和  $\beta$  糖蛋白抗体在冠心病中的应用。方法 选择 2019 年 11 月—2020 年 6 月曲靖市第二人民医院收治的 100 例冠心病患者作为研究组, 另外选择同期本院 90 名健康体检者作为对照组。采集两组受检者空腹静脉血, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中的 ACL 抗体(ACL-IgG/IgA/IgM、ACL-IgG、ACL-IgM)以及  $\beta$  糖蛋白抗体( $\beta$ -IgG/IgA/IgM、 $\beta$ -IgG、 $\beta$ -IgM)。结果 研究组 ACL-IgG/IgA/IgM、ACL-IgG、ACL-IgM、 $\beta$ -IgG/IgA/IgM、 $\beta$ -IgG、 $\beta$ -IgM 水平均明显高于对照组[ACL-IgG/IgA/IgM(kU/L):  $36.24 \pm 18.39$  比  $29.95 \pm 15.64$ , ACL-IgG(kU/L):  $39.31 \pm 7.29$  比  $32.94 \pm 9.21$ , ACL-IgM(kU/L):  $28.17 \pm 8.59$  比  $24.03 \pm 9.51$ ,  $\beta$ -IgG/IgA/IgM(kU/L):  $5.02 \pm 0.83$  比  $3.59 \pm 1.28$ ,  $\beta$ -IgG(kU/L):  $7.98 \pm 2.95$  比  $6.02 \pm 0.78$ ,  $\beta$ -IgM(kU/L):  $8.02 \pm 1.48$  比  $5.98 \pm 1.89$ , 均  $P < 0.05$ ]。研究组 ACL-IgG/IgA/IgM、ACL-IgG 和  $\beta$ -IgG/IgA/IgM、 $\beta$ -IgG、 $\beta$ -IgM 阳性率均明显高于对照组[ACL-IgG/IgA/IgM: 17.0% (17/100) 比 3.3% (3/90), ACL-IgG: 12.0% (12/100) 比 0.0% (0/90),  $\beta$ -IgG/IgA/IgM: 48.0% (48/100) 比 6.7% (6/90),  $\beta$ -IgG: 30.0% (30/100) 比 6.7% (6/90),  $\beta$ -IgM: 54.0% (54/100) 比 12.3% (11/90), 均  $P < 0.05$ ]; 研究组与对照组的 ACL-IgM 阳性率比较差异无统计学意义。**结论** 冠心病患者 ACL 抗体和  $\beta$  糖蛋白抗体水平均明显异常, 二者与冠心病有一定关联, 对诊断冠心病具有重要参考价值。

**【关键词】** 抗心磷脂抗体;  $\beta$  糖蛋白抗体; 冠心病

### Analysis of anti-cardiolipin antibody and $\beta$ -glycoprotein antibody in patients with coronary heart disease

Ma Lijuan, Tao Yalin, Sun Jiqing, Lyu Jin'e, Yin Chunqiong, Leng Li, Ding Rong, Dai Jiao. Department of Clinical Laboratory, Qujing Second People's Hospital, Qujing 655000, Yunnan, China (Ma LJ, Tao YL, Sun JQ, Lyu JE, Yin CQ, Leng L, Ding R); Qujing Medical College, Qujing 655000, Yunnan, China (Dai J)

Corresponding author: Tao Yalin, Email: taozi3166520@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between the levels of anti-cardiolipin (ACL) antibody and  $\beta$ -glycoprotein antibody in coronary heart disease (CHD). **Methods** From November 2019 to June 2020, 100 patients with CHD admitted in Qujing Second People's Hospital were selected as the research group, and 90 healthy subjects undergoing physical examination during the same period were selected as the control group. The ACL antibodies (including ACL-IgG/IgA/IgM, ACL-IgG and ACL-IgM) and  $\beta$ -glycoprotein antibodies (including  $\beta$ -IgG/IgA/IgM,  $\beta$ -IgG and  $\beta$ -IgM) in serum were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The levels of ACL-IgG/IgA/IgM, ACL-IgG, ACL-IgM,  $\beta$ -IgG/IgA/IgM,  $\beta$ -IgG and  $\beta$ -IgM in the research group were higher than those in the control group [ACL-IgG/IgA/IgM (kU/L):  $36.24 \pm 18.39$  vs.  $29.95 \pm 15.64$ , ACL-IgG (kU/L):  $39.31 \pm 7.29$  vs.  $32.94 \pm 9.21$ , ACL-IgM (kU/L):  $28.17 \pm 8.59$  vs.  $24.03 \pm 9.51$ ,  $\beta$ -IgG/IgA/IgM (kU/L):  $5.02 \pm 0.83$  vs.  $3.59 \pm 1.28$ ,  $\beta$ -IgG (kU/L):  $7.98 \pm 2.95$  vs.  $6.02 \pm 0.78$ ,  $\beta$ -IgM (kU/L):  $8.02 \pm 1.48$  vs.  $5.98 \pm 1.89$ , all  $P < 0.05$ ]. The positive rates of ACL-IgG/IgA/IgM, ACL-IgG,  $\beta$ -IgG/IgA/IgM,  $\beta$ -IgG and  $\beta$ -IgM in the research group were higher than those in the control group [ACL-IgG/IgA/IgM: 17.0% (17/100) vs. 3.3% (3/90), ACL-IgG: 12.0% (12/100) vs. 0.0% (0/90),  $\beta$ -IgG/IgA/IgM: 48.0% (48/100) vs. 6.7% (6/90),  $\beta$ -IgG: 30.0% (30/100) vs. 6.7% (6/90),  $\beta$ -IgM: 54.0% (54/100) vs. 12.3% (11/90), all  $P < 0.05$ ]. There was no significant difference in the positive rate of ACL-IgM between the research group and control group. **Conclusion** ACL antibody and  $\beta$ -glycoprotein antibody are obviously abnormal in patients with CHD, which are correlated with CHD and have important reference value for diagnosis of CHD.

**【Key words】** Anti-cardiolipin antibody;  $\beta$ -Glycoprotein antibody; Coronary heart disease

冠心病(coronary heart disease, CHD)是常见的心血管疾病,其发病机制为冠状动脉(冠脉)出现粥样硬化斑块,造成血管腔狭窄或闭塞,导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病<sup>[1]</sup>。《2020 年中国心血管病报告》<sup>[2]</sup>指出,我国现有心血管病患者 3.30 亿,其中,脑卒中 1 300 万, CHD 1 139 万,肺源性心脏病 500 万,心力衰竭 890 万,风湿性心脏病 250 万,先天性心脏病 200 万,高血压 2.45 亿。CHD 在心血管疾病中占比仅次于脑卒中和高血压,暂居第三。CHD 是心血管疾病的主要致死因素,其发病率和病死率自 2012 年以来呈上升趋势。目前 CHD 诊断的“金标准”为冠脉血管 CT 影像和选择性冠脉造影(coronary angiography, CAG),诊断的可靠依据是 ST 段上升或降低、异常 Q 波、T 波改变等<sup>[3-4]</sup>。但以上检查方法价格昂贵,检查时间长,且有创伤性,在早期诊断中应用有限。因此,寻找具有高敏感度与特异度的生物标志物对有效诊断和治疗 CHD 有非常重要的作用。CHD 的主要病因是动脉粥样硬化,目前已被临床公认的致动脉粥样硬化危险因素有吸烟、饮酒、遗传、高血压、高脂血症等,以及一些引起继发性高脂血症的疾病(如糖尿病、肾病综合征)和其他因素(如高龄、肥胖)。有研究表明,抗心磷脂(anti-cardiolipin, ACL)抗体异常是动脉粥样硬化的独立危险因素〔优势比(odds ratio, OR) = 1.30, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI) 为 1.15 ~ 1.49〕<sup>[5]</sup>,且作为诱导 ACL 抗体与心磷脂结合的辅助因子 β2 糖蛋白 1,其抗体也与动脉粥样硬化存在紧密联系。本研究对 100 例 CHD 患者的血清 ACL 抗体、β 糖蛋白抗体进行检测,旨在探讨上述指标在 CHD 中的应用,现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 收集本院 2019 年 11 月—2020 年 6 月因胸闷、胸痛且经 CAG 检查确诊的 100 例 CHD 患者作为研究组,另外选择同期本院 90 名健康体检者作为对照组。

**1.1.1 纳入与排除标准** 纳入标准:① 生命体征平稳;② 经 CAG 检查确诊。排除标准:① 凝血功能异常;② 合并肝肾功能障碍;③ 非动脉硬化性疾病。

**1.1.2 伦理学** 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会审批(审批号:2022-003-01),所有检测均获得过患者或家属的知情同意。

**1.2 研究方法** 采集两组受检者清晨空腹静脉血 2~3 mL(不加入抗凝剂),分离血清,置于 2~8 °C 冰箱,保存时间不超过 7 d。采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 ACL 抗体(ACL-IgG/IgA/IgM、ACL-IgG、ACL-IgM)和 β 糖蛋白抗体(β-IgG/IgA/IgM、β-IgG、β-IgM),试剂盒购自德国胡曼公司,严格按照说明书操作。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 一般资料** 研究组男性 62 例,女性 38 例;年龄 33~91 岁,平均(67.0 ± 12.5)岁。对照组男性 42 例,女性 48 例,年龄 14~94 岁,平均(41.0 ± 17.1)岁。两组一般资料比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)。

**2.2 两组血清 ACL 抗体和 β 糖蛋白抗体水平比较** 研究组 ACL 抗体和 β 糖蛋白抗体水平均明显高于对照组(均 *P* < 0.05)。见表 1。

表 1 研究组与对照组 ACL 抗体和 β 糖蛋白抗体水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	ACL-IgG/IgA/IgM(kU/L)	ACL-IgG(kU/L)	ACL-IgM(kU/L)
研究组	100	36.24 ± 18.39	39.31 ± 7.29	28.17 ± 8.59
对照组	90	29.96 ± 15.64	32.94 ± 9.21	24.03 ± 9.51
<i>t</i> 值		2.525	5.310	3.157
<i>P</i> 值		0.012	0.000	0.020

  

组别	例数(例)	β-IgG/IgA/IgM(kU/L)	β-IgG(kU/L)	β-IgM(kU/L)
研究组	100	5.02 ± 0.83	7.98 ± 2.95	8.02 ± 1.48
对照组	90	3.59 ± 1.28	6.02 ± 0.78	5.98 ± 1.89
<i>t</i> 值		9.235	6.128	8.327
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:ACL 为抗心磷脂,Ig 为免疫球蛋白

**2.3 两组 ACL 抗体和 β 糖蛋白抗体阳性率比较** 对照组 ACL-IgG/IgA/IgM、ACL-IgG 阳性率均明显低于研究组(均 *P* < 0.05),两组 ACL-IgM 阳性率比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);对照组 β 糖蛋白抗体阳性率均明显低于研究组(均 *P* < 0.05)。见表 2。

表 2 研究组与对照组 ACL 抗体和 β 糖蛋白抗体阳性率比较

组别	例数(例)	阳性率〔%(例)〕					
		ACL-IgG/IgA/IgM	ACL-IgG	ACL-IgM	β-IgG/IgA/IgM	β-IgG	β-IgM
研究组	100	17.0(17)	12.0(12)	4.0(4)	48.0(48)	30.0(30)	54.0(54)
对照组	90	3.3(3)	0.0(0)	0.0(0)	6.7(6)	6.7(6)	12.3(11)
$\chi^2$ 值		9.390	11.530	3.680	39.780	16.790	36.730
<i>P</i> 值		0.002	0.000	0.056	0.000	0.000	0.000

注:ACL 为抗心磷脂,Ig 为免疫球蛋白

### 3 讨论

CHD 的病理基础是冠脉粥样硬化。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性病理改变,脂质类物质在动脉内膜上不断沉积,血管壁上出现粥样斑块,动脉壁厚度增加,弹性降低,动脉管腔变得狭窄,从而影响组织供血<sup>[6]</sup>。若病变部位在脑部,患者则会出现脑部缺血、脑血管破裂或脑萎缩等;若病变部位在冠脉,则会引发心肌梗死(心梗)、心律失常,严重者甚至会发生猝死;若病变部位在肾脏,则可能会导致顽固性高血压,甚至造成肾功能不全。动脉粥样硬化指数(atherogenic index, AI)自 1981 年被首次报道以来,国内进行过大量研究,并在第 9 届全国脂蛋白学术会议上被认为是预测和衡量动脉粥样硬化危险度的可靠指标之一<sup>[7-8]</sup>。Willis 和 Bradford<sup>[9]</sup>研究表明,ACL 抗体水平升高是发生动脉粥样硬化的独立危险因素,且作为诱导 ACL 抗体与心磷脂结合的辅助因子  $\beta 2$  糖蛋白 1,其抗体也与动脉粥样硬化存在紧密联系。Willemze 等<sup>[10]</sup>研究也表明,  $\beta 2$  糖蛋白 1 与  $\beta 2$  糖蛋白 I 抗体 ( $\beta 2$  glycoprotein I antibody, Anti- $\beta 2$ GPI)形成的复合物在动脉粥样硬化、心梗和卒中中等心血管疾病中发挥重要作用。本研究表明,研究组与对照组 ACL-IgG/IgA/IgM、ACL-IgG、ACL-IgM、 $\beta$ -IgG、 $\beta$ -IgM、 $\beta$ -IgG/IgA/IgM 水平均明显高于对照组,与既往研究一致<sup>[9-10]</sup>。

ACL 抗体是一类自身免疫性抗体,以血小板和内皮细胞膜上带负电荷的心磷脂作为靶抗原,是抗血小板抗体 (antiplatelet antibody, APA) 成员之一。ACL 抗体与血栓形成之间存在一定关系:① ACL 抗体可诱导内皮细胞黏附分子产生,促进血小板黏附、聚集,诱导血栓形成<sup>[11]</sup>;② ACL 抗体可诱导血管内皮细胞表达组织因子 (tissue factor, TF),并通过增强其促凝作用,激活 TF 途径凝血反应,促进血栓形成;③ 当血小板膜被破坏时,ACL 抗体与血小板膜结合,使血小板被激活而促进血栓形成;④ ACL 抗体通过抑制内皮细胞释放纤溶酶原致活物,降低纤溶活性,从而促进血栓形成 ACL 抗体并与磷脂蛋白结合,可以使血栓调节蛋白的构象发生改变,抑制蛋白 C 在内皮细胞和血小板表面的活化,导致抗凝功能缺陷,促进血栓形成<sup>[12]</sup>。

Anti- $\beta 2$ GPI 于 1961 年被首次发现,命名为载脂蛋白 (apolipoprotein H, apoH)。  $\beta 2$  糖蛋白 1 是由肝细胞合成的血浆糖蛋白,其与凝血酶原结合而成的复合物是 Anti- $\beta 2$ GPI 的靶抗原。ACL 抗体在执行免

疫活动时依赖于靶抗原的辅助,  $\beta 2$  糖蛋白 1 是最主要的成员之一,从多种途径参与调节机体凝血和纤溶系统,在病理条件下,通过多种机制促进机体血栓形成。本研究结果显示,研究组的 ACL-IgG、ACL-IgG/IgA/IgM、 $\beta$ -IgG/IgA/IgM、 $\beta$ -IgG、 $\beta$ -IgM 阳性率均高于对照组,差异均有统计学意义,且研究组,这也再次验证了以上观点。

综上所述,研究组 ACL-IgG/IgA/IgM、ACL-IgG、ACL-IgM、 $\beta$ -IgG/IgA/IgM、 $\beta$ -IgG、 $\beta$ -IgM 水平和 ACL-IgG、ACL-IgG/IgA/IgM、 $\beta$ -IgG、 $\beta$ -IgM、 $\beta$ -IgG/IgA/IgM 阳性率均较高。联合检测这两大类抗体有利于对 CHD 进行早预防、早诊断、早治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- 1 陆海荣,徐炜新. 肾功能相关指标与冠心病及冠心病患者颈动脉斑块 Crouse 积分的相关性研究 [J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13 (1): 42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.01.014.
- 2 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36 (6): 521-545. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001.
- 3 张敏州,丁邦哈,张维东,等. 375 例胸痛患者冠状动脉造影结果与中医证型的对比研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (2): 115-117. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2004.02.007.
- 4 丁邦哈,杨敏,周珂,等. 胸痛患者心电图改变与中医证型的关系 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (1): 31-33. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.01.009.
- 5 鄢盛恺. 几项重要的血脂计算指标及其临床意义 [A]. 中华医学会检验分会,中国生物化学与分子生物学学会脂蛋白专业委员会. 第四届全国血脂分析与临床学术研讨会暨第九届全国脂蛋白学术会议论文汇编 [C]. 西宁, 2008: 59-62.
- 6 韩卫,宋文炜,刘晶晶,等. 血清铁蛋白(SF)联合 Lp-PLA2 及 Hcy 检测对早期诊断动脉粥样硬化的意义 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18 (19): 145-146. DOI: CNKI: SUN: WMIA. 0. 2018-19-124.
- 7 宋兆炎,李京秀,郭龙哲,等. 同型半胱氨酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病相关性研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2018, 35 (4): 347-351. DOI: 10.7683/xxyxyxb.2018.04.024.
- 8 邵钊钰,冯娟,王宪. 抗磷脂抗体引起血管内皮细胞功能紊乱的机制及其病理生理意义 [J]. 生理科学进展, 2018, 49 (3): 172-176. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2018.03.003.
- 9 WILLIS R, PIERANGELI S S. Anti- $\beta 2$ -glycoprotein I antibodies [J]. Ann NY Acad Sci, 2013, 12 (1): 44-58. DOI: 10.1111/nyas.12080.
- 10 WILLEMZE R, BRADFORD R L, MOOBERRY M J, et al. Plasma microparticle tissue factor activity in patients with antiphospholipid antibodies with and without clinical complications [J]. Thromb Res, 2014, 133 (2): 187-189. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.11.027.
- 11 BOLES J, MACKMAN N. Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome [J]. Lupus, 2010, 19 (4): 370-378. DOI: 10.1177/0961203309360810.
- 12 ZUILY S, AIT AISSA K, MEMBRE A, et al. Thrombin generation in antiphospholipid syndrome [J]. Lupus, 2012, 21 (7): 758-760. DOI: 10.1177/0961203312440059.

(收稿日期: 2022-01-24)

(本文编辑: 邵文)