

• 论 著 •

## 外周血嗜酸性粒细胞计数与中老年人冠状动脉钙化的关系\*

程 序<sup>1</sup>, 杨付卿<sup>1</sup>, 石凤祥<sup>2</sup>, 孙 黎<sup>2</sup>, 庞 博<sup>1</sup>, 谷 春<sup>1</sup>, 侯雪筠<sup>1</sup>, 费佳欣<sup>1</sup>, 刘贵建<sup>1△</sup>

中国中医科学院广安门医院: 1. 检验科; 2. 放射科, 北京 100053

**摘要:**目的 探讨外周血嗜酸性粒细胞计数与中老年人冠状动脉钙化的关系。方法 选取 2021 年 2—5 月就诊于本院、年龄 >40 岁并行 CT 冠状动脉造影的患者 118 例为研究对象, 评估冠状动脉钙化评分(CACS)与外周血嗜酸性粒细胞计数及主要心血管危险因素(包括年龄、吸烟状况、高血压、血脂异常、糖尿病)的关系。结果 女性外周血嗜酸性粒细胞计数明显低于男性( $P=0.001$ ), 糖尿病患者的外周血嗜酸性粒细胞计数明显高于非糖尿病患者( $P=0.038$ )。高血压患者的  $\log(\text{CACS}+1)$  明显高于无高血压患者( $P=0.036$ ), 血脂异常患者  $\log(\text{CACS}+1)$  明显高于血脂正常患者( $P=0.019$ )。高嗜酸性粒细胞组的  $\log(\text{CACS}+1)$  高于低嗜酸性粒细胞组( $P=0.0147$ )。结论 外周血嗜酸性粒细胞计数与中老年人冠状动脉钙化之间存在一定关系。

**关键词:**嗜酸性粒细胞; 冠状动脉钙化; 动脉粥样硬化; 中老年人

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.012

中图法分类号: R543.3

文章编号: 1673-4130(2022)03-0309-04

文献标志码: A

Relationship between peripheral blood eosinophil count and coronary artery calcification in middle-aged and elderly people\*

CHENG Xu<sup>1</sup>, YANG Cunqing<sup>1</sup>, SHI Fengxiang<sup>2</sup>, SUN Li<sup>2</sup>, PANG Bo<sup>1</sup>,  
GU Chun<sup>1</sup>, HOU Xueyun<sup>1</sup>, FEI Jiaxin<sup>1</sup>, LIU Guijian<sup>1△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Radiology, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between peripheral blood eosinophil count and coronary artery calcification in middle-aged and elderly people. **Methods** A total of 118 patients who were admitted to our hospital from February to May 2021, more than 40 years old and underwent CT coronary angiography were selected as the research subjects. The relationship between coronary artery calcium score (CACS) and peripheral blood eosinophil count and major cardiovascular risk factors (including age, smoking status, hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus) were evaluated. **Results** The peripheral blood eosinophil count in women was significantly lower than that in men ( $P=0.001$ ), and the peripheral blood eosinophil count in diabetic patients was significantly higher than that in non-diabetic patients ( $P=0.038$ ). The  $\log(\text{CACS}+1)$  of patients with hypertension was significantly higher than that of patients without hypertension ( $P=0.036$ ), and the  $\log(\text{CACS}+1)$  of patients with dyslipidemia was significantly higher than that of patients with normal blood lipids ( $P=0.019$ ). The  $\log(\text{CACS}+1)$  of the high eosinophil group was higher than that of the low eosinophil group ( $P=0.0147$ ). **Conclusion** There is a certain relationship between peripheral blood eosinophil count and coronary artery calcification in middle-aged and elderly people.

**Key words:** eosinophils; coronary calcification; atherosclerosis; middle-aged and elderly people

近年来, 冠心病的诊疗技术取得了飞速的发展, 然而冠状动脉粥样硬化的发病机制仍然是一个值得探究的问题。冠状动脉钙化是动脉壁矿物质的病理性沉积过程, 使血管壁的弹性和顺应性降低, 被认为是冠状动脉粥样硬化的进展标志<sup>[1]</sup>, 并与不良心血管

事件有关。许多局部和全身因素参与了冠状动脉钙化的过程, 包括持续的炎症、糖尿病、高脂血症等<sup>[2]</sup>。冠状动脉钙化评分(CACS)可通过使用第二代双源 CT 对冠状动脉钙化进行无创性评估, 是冠状动脉钙化的定量、客观指标, 与冠心病的危险因素和心血管

\* 基金项目: 中华国际科学交流基金会检验检测科技专项基金(Z2019LBJ003)。

作者简介: 程序, 女, 硕士研究生在读, 主要从事嗜酸性粒细胞与冠心病相关研究。△ 通信作者, E-mail: liuguijian@gamyy.cn。

本文引用格式: 程序, 杨付卿, 石凤祥, 等. 外周血嗜酸性粒细胞计数与中老年人冠状动脉钙化的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(3):

事件有关<sup>[3]</sup>。有报道指出,过敏性鼻炎或哮喘等过敏性疾病与动脉粥样硬化有关<sup>[4]</sup>。嗜酸性粒细胞通过与血小板相互作用,相互激活,促进动脉粥样硬化斑块的形成和血栓形成<sup>[5]</sup>,表明外周血嗜酸性粒细胞计数增加可能是冠心病的一个危险因素<sup>[6-8]</sup>。本研究探讨了外周血嗜酸性粒细胞计数与 CACS 之间的关系。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 2—5 月就诊于本院、年龄>40 岁并行 CT 冠状动脉造影的患者 118 例为研究对象,其中男 64 例、女 54 例,平均年龄(63.0±10.2)岁。排除其他心脏先天性疾病、瓣膜病、脑梗死急性期、重度神经官能症等所致胸痛者;排除合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病、最近 2 周内急性感染;排除合并其他较严重疾病而必须治疗者(如血液病、肿瘤等);排除妊娠或哺乳期妇女等不适合参加者。本研究经本院医学伦理委员会审查通过后进行。

**1.2 方法** 于患者空腹时采集静脉血,采用全自动血细胞分析仪(日本希森美康株式会社)和全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)进行检测。收集患者的一般资料及入院时血常规和生化检测指标,包括性别、年龄、身高、体质量、吸烟情况、血压、白细胞计数、嗜酸性粒细胞计数、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油等临床资料。吸烟被定义为目前的烟草使用情况。高血压定义为收缩压≥140 mm Hg、舒张压≥90 mm Hg。血脂异常定义为总胆固醇水平≥5.7 mmol/L,三酰甘油水平≥1.7 mmol/L。糖尿病定义参照美国最新糖尿病学会标准<sup>[9]</sup>。根据相关研究将 118 例患者分为低嗜酸性粒细胞组(嗜酸性粒细胞计数<0.2×10<sup>9</sup>/L)92 例和高嗜酸性粒细胞组(嗜酸性粒细胞计数≥0.2×10<sup>9</sup>/L)26 例<sup>[10-12]</sup>。

**1.3 CACS 测定** 所有患者均使用西门子第二代双源 CT 行冠状动脉造影检查,患者取仰卧位,由头至脚扫描,范围由气管分叉下方 1 cm 达心脏膈面水平。在获取图像信息后,在处理工作站进行图像分析,以获得左冠状动脉主干、右冠状动脉、左前降支、左回旋支等各部位的钙化积分,并将各部位积分之和计为 CACS,根据积分进行定量分析或分层分析。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS21.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,不呈正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用秩和检验;偏态变量 CACS 通过  $\log(CACS+1)$  转换后进行比较。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 不同临床特征的嗜酸性粒细胞计数和  $\log$**

(CACS+1)的比较 女性外周血嗜酸性粒细胞计数明显低于男性( $P = 0.001$ ),糖尿病患者的外周血嗜酸性粒细胞计数明显高于非糖尿病患者( $P = 0.038$ )。高血压患者的  $\log(CACS+1)$  明显高于无高血压患者( $P = 0.036$ ),血脂异常患者  $\log(CACS+1)$  明显高于血脂正常患者( $P = 0.019$ )。见表 1。

表 1 不同临床特征的嗜酸性粒细胞计数和  $\log(CACS+1)$  的比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	嗜酸性粒细胞计数		$\log(CACS+1)$	
	检测值(个/微升)	<i>P</i>	计算值	<i>P</i>
性别				
男	150(80,220)	0.001	1.82(0.00,2.44)	0.755
女	90(60,140)		1.58(0.00,2.49)	
吸烟				
无	100(70,170)	0.061	1.58(0.00,2.42)	0.265
有	140(80,260)		2.03(1.17,2.50)	
高血压				
无	110(70,170)	0.968	0.98(0.00,2.09)	0.036
有	110(70,200)		1.91(1.14,2.54)	
血脂异常				
无	110(90,230)	0.133	1.00(0.00,2.08)	0.019
有	110(70,180)		1.82(0.31,2.50)	
糖尿病				
无	90(70,140)	0.038	1.37(0.00,2.33)	0.088
有	150(80,220)		2.04(0.78,2.50)	

**2.2 低嗜酸性粒细胞组和高嗜酸性粒细胞组  $\log(CACS+1)$  比较** 高嗜酸性粒细胞组的  $\log(CACS+1)$  为 2.24(1.10,2.88),高于低嗜酸性粒细胞组的 1.59(0.00,2.24),差异有统计学意义( $P = 0.0147$ )。见图 1。

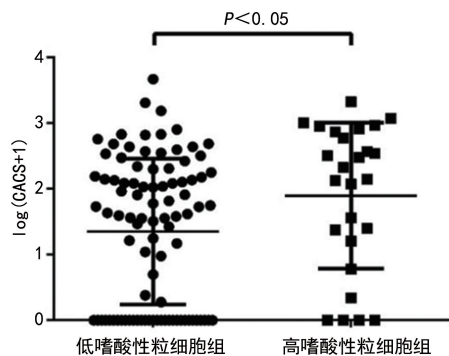


图 1 低嗜酸性粒细胞组和高嗜酸性粒细胞组  $\log(CACS+1)$  比较

### 3 讨论

TANAKA 等<sup>[13]</sup>研究表明,嗜酸性粒细胞计数是  $\log(CACS+1)$  的独立影响因素,与冠状动脉钙化程度呈正相关。本研究结果显示外周血嗜酸性粒细胞计数对 CACS 有影响,并且糖尿病患者的嗜酸性粒细

胞计数明显高于非糖尿病患者( $P < 0.05$ )。有研究表明,冠状动脉钙化的发展是在炎症刺激下的一个主动过程<sup>[13]</sup>。嗜酸性粒细胞作为炎症反应的一种效应细胞,合成并释放生物活性介质参与炎症过程。嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)是一种储存在嗜酸性粒细胞颗粒中含锌的高阳离子蛋白,作为活性标志物由嗜酸性粒细胞通过免疫球蛋白和补体成分等触发而分泌<sup>[14]</sup>。在高嗜酸性粒细胞综合征或过敏性疾病中,ECP通过抑制血栓调节蛋白的功能来激活血小板并促进血栓形成<sup>[15-16]</sup>。除此之外,ECP上调内皮细胞上细胞间黏附分子-1的表达,使单核细胞与内皮细胞黏附,被认为是动脉粥样硬化形成的基本步骤<sup>[17]</sup>。研究提示,急性心肌梗死患者血清中ECP水平升高可能与嗜酸性粒细胞在炎症过程中的积极作用有关<sup>[18]</sup>。ERDOGAN等<sup>[19]</sup>研究发现不稳定型心绞痛患者外周血中的嗜酸性粒细胞数量比体检健康者高。在石建静等<sup>[20]</sup>的研究中,与对照组和不稳定心绞痛组相比,急性心肌梗死组患者的外周血嗜酸性粒细胞数量明显减少。王德昭等<sup>[21]</sup>的报道与上述报道相符,并观察到其与心肌坏死标志物肌钙蛋白水平呈负相关,而在冠状动脉抽吸的血栓中观察到了大量的嗜酸性粒细胞浸润,表明嗜酸性粒细胞参与了冠状动脉血栓的形成。这种下降趋势可能是因为在急性血栓性事件后嗜酸性粒细胞被吸引到损伤区域,与细胞因子复杂的相互作用及与血浆皮质醇水平升高有关。有研究结果显示血液嗜酸性粒细胞计数在急性心肌梗死后第2天达到峰值,这种升高可能是保护心脏免受缺血损伤的一种代偿机制<sup>[22]</sup>,同时血清ECP水平在梗死后2~3d亦达到高峰。

炎症细胞因子已被证明能刺激血管细胞的成骨分化和钙化。WANG等<sup>[23]</sup>提出循环中的嗜酸性粒细胞特异性趋化因子Eotaxin水平可能反映冠状动脉粥样硬化的程度。Eotaxin是嗜酸性粒细胞的特异性化学诱导物,它在动脉粥样硬化病变中由平滑肌细胞过度表达,促进炎症。RAGHURAMAN等<sup>[24]</sup>对严重颈动脉疾病患者的血浆分析结果显示,与无钙化斑块相比,钙化斑块患者的Eotaxin水平更高,并随着钙化程度的增加而升高。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者冠状动脉内的斑块通常表现出更大的坏死核心和更严重的炎症<sup>[25]</sup>,其血浆Eotaxin水平更高<sup>[24]</sup>。在高血糖和氧化应激的钙化环境中,Eotaxin增加碱性磷酸酶的活性,增强钙沉积,促进血管平滑肌细胞钙化和成骨细胞转化。调节血管平滑肌细胞表达的Eotaxin可能通过延迟部分由趋化因子诱导的侵袭性血管钙化来改善中老年人的不良心血管事件,针对糖尿病患者血液循环中的Eotaxin进行靶向治疗可能是减少斑块负担和并发症的新方法。

本研究的局限性在于仅对嗜酸性粒细胞的数量

进行了分析,而没有检测与其相关的嗜酸性粒细胞阳离子蛋白或趋化因子。研究人群也是基于入院患者,而不是基于社区人群。此外,本研究的样本量较小,确切的结论有待今后进一步开展多中心、大样本的临床研究加以证实。

综上所述,本研究表明外周血嗜酸性粒细胞计数对CACs有影响,这为理解冠状动脉钙化形成的分子机制提供了新的视角和方向,为冠状动脉钙化的预防和治疗也提出了新的可能性,值得在今后的研究中继续深入分析。

## 参考文献

- PAKDAMAN M N, ROZANSKI A, BERMAN D S. Incidental coronary calcifications on routine chest CT: clinical implications[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2017, 27(7): 475-480.
- NAKAHARA T, DWECK M R, NARULA N, et al. Coronary artery calcification: from mechanism to molecular imaging[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(5): 582-593.
- MARK D B, BERMAN D S, BUDOFF M J, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 76(2): 1-42.
- 丁婷婷, 侯春梅, 李黎, 等. 过敏反应对动脉粥样硬化斑块面积和肥大细胞数量影响的研究[J]. *国际免疫学杂志*, 2018, 04: 379-383.
- MARX C, NOVOTNY J, SALBECK D, et al. Eosinophil-platelet interactions promote atherosclerosis and stabilize thrombosis with eosinophil extracellular traps[J]. *Blood*, 2019, 134(21): 1859-1872.
- ABDELGHANY M, SUBEDI R, SHAH S, et al. Kounis syndrome: a review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*. 2017; 232: 1-4.
- CHEN S, ZHANG S, LUAN H, et al. Correlation between extended leukocyte differential count and coronary artery disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(6): 359-366.
- DIEDERICHSEN A C, RASMUSSEN L M, SOGAARD R, et al. The danish cardiovascular screening trial (DANCAVAS): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2015, 16: 554.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43: S14-S31.
- PRICE D B, RIGAZIO A, CAMPBELL J D, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(11): 849-858.
- MALLAH N, RODRIGUEZ-SEGADE S, GONZALEZ-

- BARCALA F J, et al. Blood eosinophil count as predictor of asthma exacerbation. A meta-analysis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(3):465-478.
- [12] SALTURK C, KARAKURT Z, ADIGUZEL N, et al. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1837-1846.
- [13] TANAKA M, FUKUI M, TOMIYASU K, et al. Eosinophil count is positively correlated with coronary artery calcification[J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(3):325-328.
- [14] DE OLIVEIRA P C, DE LIMA P O, OLIVEIRA D T, et al. Eosinophil cationic protein: overview of biological and genetic features [J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31(9): 1442-1446.
- [15] UDERHARDT S, ACKERMANN J A, FILLEP T, et al. Enzymatic lipid oxidation by eosinophils propagates coagulation, hemostasis, and thrombotic disease [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(7):2121-2138.
- [16] SOYLU K, AKCAY M, AKSAN G, et al. Eosinophil cationic protein; a new diagnostic biomarker in coronary slow flow phenomenon[J]. *Bratisl Lek Listy*. 2021; 122(3):212-216.
- [17] NICCOLI G, FERRANTE G, COSENTINO N, et al. Eosinophil cationic protein: a new biomarker of coronary atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(2): 606-611.
- [18] XIA G L, WANG Y K, HUANG Z Q. The correlation of serum myeloid-related protein-8/14 and eosinophil cationic protein in patients with coronary artery disease[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 16:4980251.
- [19] ERDOGAN O, GUL C, ALTUN A, et al. Increased immunoglobulin E response in acute coronary syndromes [J]. *Angiology*, 2003, 54(1):73-79.
- [20] 石建静, 韩清华. 嗜酸性粒细胞与冠心病冠脉病变的相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(23): 3030-3032.
- [21] 王德昭, 魏欣, 宋蓓, 等. 急性心肌梗死患者外周血中嗜酸性粒细胞和血小板数量变化的意义[J]. *华南国防医学杂志*, 2015, 33(11):827-829.
- [22] LIU J, YANG C, LIU T, et al. Eosinophils improve cardiac function after myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):6396.
- [23] WANG L, SHAH P K, WANG W, et al. Tenascin-C deficiency in apo E<sup>-/-</sup> mouse increases eotaxin levels; implications for atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227(2):267-274.
- [24] RAGHURAMAN G, HSIUNG J, ZUNIGA M C, et al. Eotaxin augments calcification in vascular smooth muscle cells[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(3):647-654.
- [25] YAHAGI K, KOLODZIE F D, LUTTER C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2):191-204.
- (收稿日期:2021-06-22 修回日期:2021-10-25)
- (上接第 308 页)
- et al. Isolation and identification of chemotherapy-enriched sphere-forming cells from a patient with gastric cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):9878.
- [13] FU Z H, LIU S Q, QIN M B, et al. NIK and IKK $\beta$  binding protein contributes to gastric cancer chemoresistance by promoting epithelial mesenchymal transition through the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6):2721-2730.
- [14] ZHANG B, BIE Q, WU P, et al. PGD<sub>2</sub>/PTGDR2 signaling restricts the self-renewal and tumorigenesis of gastric cancer[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(7):990-1003.
- [15] YOON Y, LEE Y, CHOI Y, et al. Macrophages programmed by apoptotic cells inhibit epithelial-mesenchymal transition in lung alveolar epithelial cells via PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, and HGF[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):20992.
- [16] FUKUOKA T, YASHIRO M, KINOSHITA H, et al. Prostaglandin D synthase is a potential novel therapeutic agent for the treatment of gastric carcinomas expressing PPAR $\gamma$ [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(5):1235-1244.
- [17] ALVES M R, DO AMARAL N S, MARCHI F A, et al. Prostaglandin D<sub>2</sub> expression is prognostic in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4):2254-2264.
- [18] LIM W, BAE S, JO G, et al. Prostaglandin D<sub>2</sub> synthase related to estrogen in the female reproductive tract[J]. *Sci Rep*, 2015, 456(1):355-360.
- [19] SUN C, CHENG X, WANG C, et al. Gene expression profiles analysis identifies a novel two-gene signature to predict overall survival in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1):1293-1297.
- [20] FUKUOKA T, YASHIRO M, MORISAKI T, et al. The role of type D prostanoid receptors and PPAR $\gamma$  in gastric cancer progression [J]. *Anticancer Res*, 2014, 6(34): 2771-2778.
- (收稿日期:2021-06-08 修回日期:2021-10-10)