ORIGINAL ARTICLE

The Role of Different Monocyte Subsets in Progression of Coronary Atherosclerotic Lesion

Hamideh Rahimi[1],
Seyed Mohammad Mehdi Peyghambari[2],
Saeid Taghiloo[3,4],
Hossein Asgarian-Omran[5,6],
Reza Alizadeh-Navaei[7],
Ali Heydari[8],
Fatemeh Gabeleh[9],
Abolghasem Ajami[10,11]

[1] MSc in Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2]Associate Professor, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] PhD Student in Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4]Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5]Associate Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[7] Assistant Professor, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[8] MSc in Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[9] MSc in Virology, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
[10] Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[11] Molecular and Cell-Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 21, 2018 Accepted October 1, 2018)

Abstract

Background and purpose: Circulating monocytes are divided into different subpopulations according to the expression of CD14 and CD16. In this study, we investigated the correlation between the severity of coronary artery disease (CAD) and the frequency of two monocyte subsets and also expression level of CCR1 receptor on these monocytes.

Materials and methods: The study was conducted in 88 patients who underwent diagnostic coronary angiography (CAG) in Tehran Shahid Rajaee Heart Center, 2014-2015. The participants were selected using convenience sampling. They were divided into four groups: 50% stenosis in one vessel (MVD), single vessel stenosis (1VD), 2 or 3 vessels stenosis (2+3 VD), and no CAD as the control group. The severity of CAD was evaluated by Gensini score. Frequency of the two monocyte subsets, including classical (CD14+CD16-) and non-classical (CD14+CD16+) were measured by flow cytometry. Mean fluorescence intensity (MFI) of CCR1 receptor on monocyts was also measured in two subsets and all groups of patients.

Results: Circulating non-classical monocytes were observed more frequently in patients with 2+3 VD than in controls, MVD, and 1VD groups, but the differences were not statistically significant (P> 0.05). Both classical and non-classical monocytes expressed CCR1, but it was expressed on higher number of classical monocytes than in non-classical ones. Also, no significant differences were seen in MFI of CCR1 in different groups.

Conclusion: This study showed that higher frequency of non-classical monocytes was correlated with severity of CAD.

Keywords: monocyte, CCR1, coronary artery disease

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (166): 30-39 (Persian).

Corresponding Author: Abolghasem Ajami - Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: ajami36@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۶ آبان سال ۱۳۹۷ (۳۹-۳۰)

نقش زیر مجموعه های مونوسیت های خون محیطی در پیشرفت ضایعه آترواسکلروز عروق کرونر

حمیده رحیمی[۱]
سید محمد مهدی پیغمبری[۲]
سعید تقی لو[۳،۴]
حسین عسگریان عمران[۵،۶]
رضا علیزاده نوایی[۷]
علی حیدری[۸]
فاطمه گابله[۹]
ابوالقاسم عجمی[۱۰،۱۱]

چکیده

سابقه و هدف: مونوسیت‌های خون محیطی براساس بیان مولکول‌های CD14 و CD16 به زیر جمعیت‌های مختلف تقسیم می‌شوند. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین دو زیر جمعیت مونوسیتی و گیرنده CCR1 با شدت بیماری عروق کرونر (CAD) انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، تعداد ۸۸ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه قلب شهید رجایی تهران طی سال ۱۳۹۴ - ۱۳۹۳ که دارای علایم آنژین صدری پایدار بودند، به صورت نمونه گیری در دسترس انتخاب شدند. بیماران به چهار گروه نرمال (بدون گرفتگی عروق کرونری)، گروه مینیمال، گروه 1VD و گروه 2+3 VD تقسیم شدند. سیستم جنسینی اسکور برای ارزیابی شدت CAD استفاده شد و در نمونه های خون با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه CCR1، CD16 و CD14 رنگ آمیزی، و با فلوسیتومتری آنالیز شدند. همچنین MFI برای مارکر CCR1 در گروه‌ها، مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: مونوسیت های غیر کلاسیک با افزایش گرفتگی رگ افزایش یافت به‌طوری که در بیماران 2+3 VD درصد بیش‌تری مونوسیت غیر کلاسیک نسبت به بیماران نرمال، مینیمال و 1VD وجود داشت، اما این افزایش معنی‌دار نبوده است ($p>۰/۰۵$). نتایج نشان داد که مولکول CCR1 در سطح هر دو جمعیت مونوسیت‌های کلاسیک و غیر کلاسیک بروز می‌یابد، ولی جمعیت بیش‌تری از سلول‌های کلاسیک این مولکول را بیان می‌کنند. بررسی MFI مارکر CCR1 در بین گروه‌های مختلف اختلاف معنی داری را نشان نداد.

استنتاج: این مطالعه نشان داد که مونوسیت‌های غیر کلاسیک با افزایش گرفتگی رگ افزایش می یابند.

واژه های کلیدی: مونوسیت، CCR1، آنژین صدری پایدار

مقدمه

یکی ازعلل مرگ‌ومیر در اکثرکشورها، آترواسکلروز می‌باشد که یک نوع بیماری سرخرگ‌های بزرگ و متوسط است. واژه آترواسکلروز، برای ضخیم شدن و سفت شدن دیواره عروق به کار گرفته می‌شود(۱، ۲). این

مولف مسئول: ابوالقاسم عجمی- ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی E-mail: ajami36@gmail.com
۱. کارشناسی ارشد ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشیار، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. دانشجوی دکترای تخصصی ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. دانشیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک ، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۷. مرکز تحقیقات دستگاه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۸. کارشناسی ارشد ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۹. کارشناسی ارشد ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران
۱۰. استاد، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۱۱. مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۶/۱۲/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۶/۱۲/۸ تاریخ تصویب : ۱۳۹۷/۷/۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

بیماری از دوران کودکی شروع شده ولی تظاهرات بالینی آن در اواخر زندگی ظاهر می‌شود. عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی در ایجاد و پیشرفت این بیماری دخالت دارند که در بین این عوامل غلظت بالای کلسترول یک فاکتور مهم محسوب می‌شود(۳،۲). آترواسکلروز پدیده ایست پیچیده، که شامل تجمع چربی‌ها در فرم کلسترول آزاد و کلسترول استریفیه و سلول‌های مختلف سیستم ایمنی خصوصا ماکروفاژهای کف‌آلوده (ماکروفاژهای حاوی لیپو پروتئین اکسید شده با دانسیته پایین) در دیواره رگ‌ها می‌باشد(۴).

التهاب منجر به ایجاد آترواسکلروز، به طور شدیدی با فعالیت‌های مونوسیتی در ارتباط بوده و فرایندهای اساسی ایجاد آترواسکلروز به طور عمده با تجمع و فعالیت مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت‌ها در دیواره عروق مرتبط است(۵). از طرف دیگر، یکی از عوامل اساسی ایجاد آترواسکلروز فعالیت سلول‌های اندوتلیال است که به وسیله فشارخون، قند خون بالا و سیگار کشیدن شروع گردیده و تحت تاثیر سایتوکاین‌های پیش التهابی تولید شده از ماکروفاژها، LDL اکسید شده و انژیوتانسین ۲ به پیش می‌رود. فعل و انفعالات بین سایتوکاین‌های پیش التهابی، کموکاین‌های CXCL1، CXCL12، CXCL14، RANTES و گیرنده‌های آن‌ها و همچنین بیان مولکول‌های چسبنده در بروز التهاب و ایجاد آترواسکلروز نقش دارد(۹-۶). مونوسیت‌ها با حضور در محل التهاب و بعد از عبور از سد اندوتلیال به ماکروفاژ تبدیل می‌شوند. ماکروفاژها پاسخ التهابی مزمن را به وسیله ترشح تعدادی واسطه های التهابی شامل رادیکال‌های آزاد اکسیژن، سایتوکاین‌های پیش التهابی TNF-α و IL12p70 و کموکاین‌های RANTES، (MCP) تداوم می‌دهند و این تداوم به این دلیل صورت می‌گیرد که این مواد برای مونوسیت‌ها و سلول‌های T کموتاکتیک می‌باشند(۱۱،۱۰). ماکروفاژها به تدریج به وسیله اسکاونجر رسپتورها، کلسترول‌های تجمع یافته را فاگوسیتوز کرده، در اینتیما به فوم سل (Foam cell) تبدیل می‌شوند و در ادامه حضور سایر سلول‌های ایمنی از قبیل نوتروفیل‌ها، سلول های T و فعالیت آن‌ها منجر به تولید پلاک‌های فیبروزه پیشرفته می‌شود(۱۴-۱۲). این پلاک‌ها به پلاک‌های پایدار تغییر پیدا می‌کند و سپس پارگی پلاک و ترومبوز کامل یا جزئی در رگ‌های قلبی، باعث سندرم کرونری حاد ACS (Acute coronary syndrome) می‌شود. مونوسیت‌ها/ ماکروفاژها در ناپایداری پلاک‌ها، با ترشح آنزیم‌های لیتیک از قبیل ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) نیز دخالت دارند. به علاوه مونوسیت‌ها می‌توانند آبشار انعقادی و انتشار ترومبوز را شروع کنند(۱۷-۱۵).

مونوسیت‌های خون محیطی براساس میزان بیان مولکول‌های CD14 و CD16 به زیر گروه‌های مختلف تقسیم‌بندی می‌شوند، ولی شایعترین فرم تقسیم‌بندی آن‌ها به دو فرم کلاسیک ($CD14^+$ $CD16^-$) و غیر کلاسیک ($CD14^+$ $CD16^+$) می‌باشد(۱۸). در خصوص این‌که کدام جمعیت مونوسیتی ممکن است در شروع روند التهاب منجر به آترواسکلروز دخالت داشته باشد، چند مطالعه انجام پذیرفت(۱۹،۱۸،۱۴). در خصوص دخالت این زیر گروه‌ها در روند شروع التهاب و ایجاد آترواسکلروز اختلاف نظر وجود دارد. نقش مهم کموکاین‌ها و گیرنده آن‌ها در سطح مونوسیت‌ها در روند ایجاد التهاب منجر به آترواسکلروز نیز در مطالعات حیوانی (سلول‌های موشی) مورد بررسی قرار گرفته است و یکی از این گیرنده‌های مورد توجه CCR1 بوده است(۲۲-۲۰).

این مطالعه با هدف بررسی نقش احتمالی مونوسیت‌های کلاسیک و غیر کلاسیک و مولکول CCR1 در بیماران دارای آنژین صدری و ارتباط آن با شدت گرفتگی عروق کرونری انجام پذیرفت. در این مطالعه به بررسی دو زیر جمعیت اصلی مونوسیت‌ها در خون محیطی افرادی که شدت بیماری آترواسکلروز در آن‌ها متفاوت می باشد و همچنین به بررسی گیرنده CCR1 در سطح این مونوسیت‌ها در پی یافتن نقش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

احتمالی این زیر جمعیت ها و مولکول CCR1 در ایجاد پلاک های آترواسکلروز، پرداخته شد.

مواد و روش ها

در این مطالعه موردی-شاهدی، بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان قلب شهید رجایی تهران، طی اسفند ۱۳۹۴ تا خرداد ۱۳۹۵، که دارای درد قفسه سینه (Stable angina pectoris) بودند، و بنا به نظر پزشک متخصص برای تشخیص بیماری خود نیاز به آنژیوگرافی داشتند در صورت امضا فرم مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران و نداشتن معیارهای خروج از مطالعه، وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل، ابتلا به سندرم کرونری حاد (ACS) در ۱۲ هفته اخیر، بیماران تحت درمان دیالیز، دارای سابقه مصرف بیش از یک ماه از داروهای دارای خاصیت ضد التهابی از قبیل آتورواستاتین و پلاویکس، بیماران تحت درمان با داروهای سرکوب کننده ایمنی و رادیو تراپی، بیماران مبتلا به بیماری‌های اتو ایمیون و بیماری‌های التهابی سیستمیک دیگر و بیماران مبتلا به سرطان، بوده است. بیماران جهت انجام آنژیوگرافی یک روز قبل در بخش داخلی بستری می‌شدند و از بیماران واجد شرایط قبل از انجام آنژیوگرافی ۵ سی‌سی خون هپارینه جهت انجام CBC و فلوسایتومتری و ۵ سی‌سی خون بدون ماده ضد انعقاد جهت انجام آزمایش‌های روتین (قند، کلسترول و ...) گرفته شد.

ریسک فاکتورهای بیماران از قبیل، فشار خون بالا (بیش‌تر از ۱۴۰/۹۰ mm/Hg)، سابقه مصرف داروهای پایین آورنده فشار خون، ابتلا به دیابت (قند خون ناشتای بیش از ۱۲۰)، سابقه مصرف داروهای پایین آورنده قند خون، دیس لیپیدمی شامل کلسترول بالای ۲۲۰ mg/dl، سابقه مصرف داروهای پایین آورنده کلسترول و سیگار کشیدن ارزیابی شده و در پرسش نامه ثبت گردید. بعد از انجام آنژیوگرافی با توجه به نتیجه، بیمار در یکی از گروه‌های مینیمال، Single Vessel disease (1VD)، 3+2 vessel disease (2+3 VD) و شاهد، مورد بررسی قرار گرفت. بیمارانی که گرفتگی پنجاه درصدی فقط در یک رگ داشتند، در گروه مینیمال (minimal CAD)، بیمارانی که گرفتگی کامل در یک رگ داشتند، در گروه 1VD، بیمارانی که گرفتگی در ۲ یا ۳ رگ داشتند، در گروه 2+3 VD و بیمارانی که با وجود علائم آنژین صدری ولی عروق کرونر آن‌ها گرفتگی نداشت در گروه شاهد قرار گرفتند.

آنالیز فلوسیتومتری

جهت بررسی زیر جمعیت‌های مونوسیتی در بیماران مورد مطالعه، خون محیطی جدا شده پس از رنگ‌آمیزی با آنتی بادی‌های متصل به مواد فلورسانس با تکنیک فلوسیتومتری مورد آنالیز قرار گرفت. در این مطالعه از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد CD مارکرهای انسانی و گیرنده کموکاینی کونژوگه با مواد فلورسانس استفاده گردید. آنتی‌بادی‌های مورد استفاده شامل، Anti CD16-PE، Anti CD14-FITC و Anti CCR1- Alexa Floure 647 (BD, USA) بودند. به طور کلی بعد از جداسازی خون محیطی، ۵ میکرولیتر از آنتی‌بادی اختصاصی مربوطه در لوله‌های مخصوص فلوسیتومتری قرار داده شد و به مدت ۴۵ دقیقه در دمای اتاق و تاریکی انکوبه گردید. در مرحله بعد، در لوله ها با اضافه کردن محلول لیز به میزان ۱۰۰ میکرولیتر گلبول‌های قرمز لیز شد که در این مرحله لوله ها را به مدت ۱۰ دقیقه در محیط تاریک انکوبه گردید. در نهایت، با افزودن محلول فیکساتور به میزان ۱ میلی‌لیتر و انکوبه آن‌ها به مدت ۲۰ دقیقه، فرآیند رنگ‌آمیزی فلوسیتومتری به اتمام رسید. پس از اتمام انکوباسیون‌ها، خوانش با دستگاه فلوسیتومتر شرکت Partec PAS انجام شد. به منظور حذف اتصالات غیر اختصاصی و تعیین محدوده منفی و مثبت بیان CD مارکرها، برای تمامی نمونه‌های مورد مطالعه به‌طور مجزا نمونه‌ای به عنوان کنترل منفی در نظر گرفته شد که در آن خون محیطی بیمار با

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

آنتی‌بادی‌های ایزوتیپ کنترل IgG1-kappa-FITC، IgG1-kappa-PE و IgG1-kappa-Alexa Floure 647 (BD,USA) رنگ‌آمیزی شدند. آنالیز اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار FlowMax انجام گرفت. جمعیت‌های $CD14^{+}$ $CD16^{-}$ به‌عنوان مونوسیت‌های کلاسیک و جمعیت‌های $CD14^{+}$ $CD16^{+}$ به عنوان مونوسیت های غیر کلاسیک در نظر گرفته شد.

سیستم جنسینی اسکور (Genssini score)

سیستم جنسینی اسکور برای ارزیابی شدت بیماری تنگی عروق کرونر قلب (CAD) استفاده شد. جنسینی اسکور برای هر بیمار از روی آنژیوگرام عروق کرونر بر حسب تعداد رگ مبتلا به تنگی، شدت تنگی و محل تنگی محاسبه شد.

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS 20 صورت گرفت. آزمون‌های پارامتری برای متغیرهایی که دارای توزیع نرمال بودند استفاده شد و همچنین در صورت عدم برقراری پیش فرض نرمالیتی آزمون‌های ناپارامتری استفاده شد. آزمون پارامتری T test و ناپارامتری Mann-Whitney U برای مقایسه تعداد سلول‌ها در دو گروه مستقل از هم مورد استفاده قرار گرفت. همچنین تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و معادل ناپارامتری آن کروسکال والیس برای مقایسه میانگین‌های چند گروه مستقل از هم استفاده گردید. مقایسه‌های چندگانه Tukey برای شناسایی جفت میانگین‌های معنی‌دار در چهار گروه نرمال، مینیمال، 1VD و 2+3VD استفاده شد. برای مقایسه فاکتورهای کیفی و ارتباط آن با چهار گروه بیماری آزمون‌های Chi-square و Fisher exact test استفاده شد.

یافته ها

در این مطالعه ۸۸ بیمار مشکوک به CAD که ۶۲ نفر (۷۰/۵ درصد) مرد و ۲۶ نفر (۲۹/۵ درصد) زن بودند، براساس تشخیص پزشک متخصص و نتایج آنژیوگرافی در چهار گروه نرمال ۳۲ نفر (۳۶/۳ درصد)، مینیمال ۱۴ نفر (۱۵/۹ درصد)، گروه 1VD ۱۷ نفر (۱۹/۳ درصد)، گروه 2+3VD ۲۵ نفر (۲۸/۴ درصد) قرار گرفتند. اطلاعات کامل دموگرافیک بیماران و متغیرهای بررسی شده در آن‌ها به تفکیک گروه‌های بیماری در جدول شماره ۱ ذکر شده است. همچنین متغیرهای کلینیکی و آزمایشگاهی بیماران براساس ریسک فاکتورهای هایپرتانسیون، دیابت ملیتوس، دیس لیپیدمیا و مصرف سیگار بررسی شد و به تفکیک گروه‌های مورد بررسی بیماران در جدول شماره ۲ ذکر گردید.

جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران مبتلا به آنژین صدری پایدار با نتیجه آنژیوگرافی

	Normal (درصد)	Minimal (درصد)	1VD (درصد)	2+3VD (درصد)	سطح معنی داری
مرد	۱۸ (۵۶/۲)	۸ (۵۷/۱)	۱۲ (۷۰/۶)	۲۴ (۹۶)	
زن	۱۴ (۴۳/۸)	۶ (۴۲/۹)	۵ (۲۹/۴)	۱ (۴)	
میانگین سنی (انحراف معیار ±سال)	۵۱/۷ ± ۹/۷۱	۵۸/۵۰ ± ۱۰/۵۶	۵۹/۰۶ ± ۸/۴۰	۶۲/۳۶ ±۱۲/۷۶	
سابقه فامیلی	۱۱ (۳۴/۴)	۶ (۴۶/۲)	۷ (۴۱/۲)	۹ (۳۶/۰)	۰/۸۸۲
مصرف سیگار	۴ (۱۳/۵)	۲ (۱۴/۳)	۱ (۵/۹)	۳ (۱۲)	۰/۶۹

گروه Normal: بیمارانی که با وجود علائم آنژین صدری ولی عروق کرونر آن‌ها گرفتگی نداشت.
گروه Minimal: بیماران گرفتگی پنجاه درصدی فقط در یک رگ داشتند،
گروه 1VD: بیمارانی که گرفتگی کامل در یک رگ داشتند،
گروه 2+3VD: بیمارانی که گرفتگی در ۲ یا ۳ رگ داشتند،
منظور از سابقه فامیلی وجود بیماری‌های کرونری قلب در فامیل درجه اول در همه بیماران وارد شده در مطالعه می باشد.

جدول شماره ۲: اطلاعات آزمایشگاهی بیماران در چهار گروه مورد بررسی نرمال، مینیمال، 1VD و 2+3VD

ویژگی های بیماران	Normal (درصد)	Minimal (درصد)	1VD (درصد)	2+3VD (درصد)	سطح معنی داری
هایپرتانسیون	۱۳ (۴۰/۶)	۱۲ (۸۶/۷)	۱۲ (۷۰/۶)	۲۰ (۸۰/۰)	۰/۰۰۳
دیابت ملیتوس	۹ (۲۸/۱)	۴ (۲۸/۶)	۸ (۵۶)	۱۴ (۵۶/۰)	۰/۱۲۹
دیس لیپیدمیا	۱۲ (۳۷/۵)	۵ (۳۵/۷)	۷ (۴/۲)	۲۳ (۹۲)	۰/۰۰۰
مصرف سیگار	۴ (۱۲/۵)	۲ (۱۴/۳)	۱ (۵/۹)	۳ (۱۲/۰)	۰/۸۷۹

گروه Normal: بیمارانی که با وجود علائم آنژین صدری ولی عروق کرونر آن ها گرفتگی نداشت،
گروه Minimal: بیماران گرفتگی پنجاه درصدی فقط در یک رگ داشتند،
گروه 1VD: بیمارانی که گرفتگی کامل در یک رگ داشتند،
گروه 2+3VD: بیمارانی که گرفتگی در ۲ یا ۳ رگ داشتند.

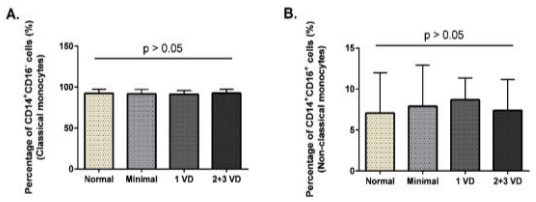
درصد فراوانی مونوسیت‌های کلاسیک و غیر کلاسیک براساس تفکیک بیماران در گروه‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

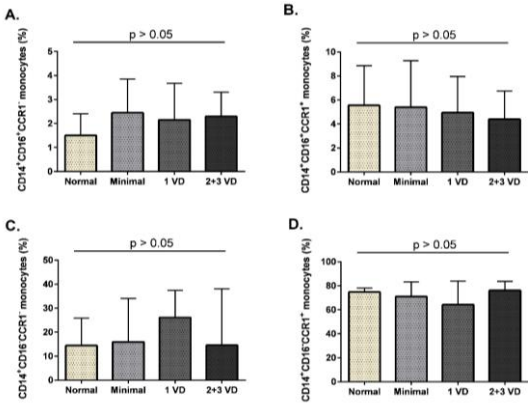
نرمال، مینیمال، 1VD و 2+3VD مقایسه شد. براساس این نتایج، مونوسیت‌های غیر کلاسیک با افزایش گرفتگی رگ افزایش می‌یابند به طوری که در بیماران 2+3VD درصد بیش‌تری مونوسیت غیر کلاسیک نسبت به بیماران نرمال، مینیمال و 1VD وجود دارد، اما این افزایش معنی دار نیست (تصویر شماره ۱).

میزان فراوانی مولکول CCR1 در مونوسیت‌های کلاسیک و غیر کلاسیک در تصویر شماره ۲ نشان داده شده است. فراوانی مولکول CCR1 روی مونوسیت کلاسیک و غیرکلاسیک، تغییرات محسوس و معنی‌داری را از نظر آماری نشان نداد. طبق این نتایج مولکول CCR1 در سطح هر دو جمعیت مونوسیت کلاسیک و غیر کلاسیک بروز می‌یابند، اما غالب جمعیت سلول‌های کلاسیک $CD14^{+}$، $CD16^{-}$ این مولکول را بیان می‌کنند. مونوسیت‌های غیر کلاسیکی که مولکول CCR1 را بیان می‌کنند، با افزایش پیشروی در گرفتگی رگ در مقایسه با گروه نرمال، کاهش غیر معناداری را نشان داد و همچنین مونوسیت‌های کلاسیک که CCR1 را بیان نمی‌کنند، در بیماران 2+3VD نسبت به سایر گروه های مورد بررسی افزایش یافتند.

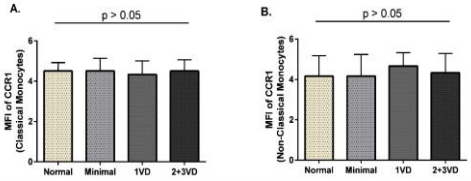
در بررسی شدت MFI بیان مولکول CCR1 در گروه‌های مورد بررسی بیماران شامل نرمال، مینیمال، 1VD و 2+3VD نشان داده شد که شدت MFI مارکر CCR1 در گروه های مورد بررسی معنا دار نبوده است (تصویر شماره ۳). هم‌چنین در ارتباط با جنسینی اسکور، در این بررسی بیماران با Non CAD با جنسینی اسکور پایین تر و بیماران با 1VD و 2+3VD با جنسینی اسکور بالاتر ارزیابی شدند. بر این اساس نتایج همبستگی میان اسکور جنسینی با فراوانی مونوسیت های کلاسیک و غیر کلاسیک در سه گروه مورد بررسی مینیمال، 1VD و 2+3VD در جدول شماره ۳ بیان شده است.



تصویر شماره ۱: فراوانی مونوسیت های کلاسیک و غیر کلاسیک در چهار گروه مورد بررسی (گروه کنترل، مینیمال، 1VD و 2+3VD)، گروه Normal: بیمارانی که با وجود علائم آنژین صدری ولی عروق کرونر آن ها گرفتگی نداشت، گروه Minimal: بیماران گرفتگی پنجاه درصدی فقط در یک رگ داشتند، گروه 1VD: بیمارانی که گرفتگی کامل در یک رگ داشتند، گروه 2+3VD: بیمارانی که گرفتگی در ۲ یا ۳ رگ داشتند.



تصویر شماره ۲: فراوانی مونوسیت های کلاسیک و غیر کلاسیک براساس بیان مولکول CCR1 در چهار گروه مورد بررسی (گروه کنترل، مینیمال، 1VD و 2+3VD)، گروه Normal: بیمارانی که با وجود علائم آنژین صدری ولی عروق کرونر آن ها گرفتگی نداشت، گروه Minimal: بیماران گرفتگی پنجاه درصدی فقط در یک رگ داشتند، گروه 1VD: بیمارانی که گرفتگی کامل در یک رگ داشتند، گروه 2+3VD: بیمارانی که گرفتگی در ۲ یا ۳ رگ داشتند.



تصویر شماره ۳: میزان MFI مولکول CCR1 در چهار گروه مورد بررسی (گروه کنترل، مینیمال، 1VD و 2+3VD)، گروه Normal: بیمارانی که با وجود علائم آنژین صدری ولی عروق کرونر آن ها گرفتگی نداشت، گروه Minimal: بیماران گرفتگی پنجاه درصدی فقط در یک رگ داشتند، گروه 1VD: بیمارانی که گرفتگی کامل در یک رگ داشتند، گروه 2+3VD: بیمارانی که گرفتگی در ۲ یا ۳ رگ داشتند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

جدول شماره ۳: همبستگی میان اسکور جنسینی (Genssini score) با فراوانی مونوسیت های کلاسیک و غیر کلاسیک در سه گروه مورد بررسی مینیمال، 1VD و 2+3VD

گروه Genssini score	مینیمال (درصد)	1VD (درصد)	2+3VD (درصد)
با مونوسیت کلاسیک ($CD14^+/CD16^-$)	r: ۰/۱۴۶ p: ۰/۵	r: ۰/۰۸۲ p: ۰/۷	r: -۰/۰۱۹ p: ۰/۹
با مونوسیت غیر کلاسیک ($CD14^+/CD16^+$)	r: -۰/۱۵۶ p: ۰/۵	r: -۰/۰۶۳ p: ۰/۸	r: -۰/۰۲۵ p: ۰/۹

بحث

هدف مطالعه حاضر بررسی نقش احتمالی مونوسیت‌های کلاسیک و غیر کلاسیک و مولکول CCR1 در بیماران دارای آنژین صدری و ارتباط آن با شدت گرفتگی عروق کرونری بوده است. در این مطالعه ۸۸ بیمار که ۶۲ نفر (۷۰/۵ درصد) مرد و ۲۶ نفر (۲۹/۵ درصد) زن بودند، تحت آنژیوگرافی قرار گرفته و براساس تشخیص پزشک متخصص و نتایج آنژیوگرافی در چهار گروه شامل، مینیمال ۱۴ نفر (۱۵/۹)، 1VD ۱۷ نفر (۱۹/۳)، 2+3VD ۲۵ نفر (۲۸/۴) و گروه نرمال ۳۲ نفر (۳۶/۳) قرار گرفتند. طبق نتایج مطالعه حاضر مونوسیت‌های غیر کلاسیک با افزایش گرفتگی رگ افزایش می‌یابند به طوری که در بیماران 2+3VD درصد بیشتری مونوسیت غیر کلاسیک نسبت به بیماران نرمال، مینیمال و 1VD وجود دارد، با این حال این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

درمطالعات قبلی، بررسی نقش احتمالی زیر جمعیت‌های مونوسیتی از قبیل $CD14^+CD16^-$ و $CD14^+CD16^+$در بیماری شریانی کرونری (CAD) مورد ارزیابی قرار گرفت(۲۳،۱۸،۱۹). در مطالعه Yamamoto و همکاران نشان داده شدکه مونوسیت‌های $CD14^+ CD16^+$ در شریانی کرونری حائز اهمیت می‌باشد، و همچنین در مطالعه‌ی خود به ارتباط آن با بیماران دیابتی پرداختند(۲۳).

Ozaki و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که فراوانی مونوسیت‌های $CD14^+ CD16^+$ در گردش، در بیماران Multiple vasculardisease نسبت به Single vascular disease بیش‌تر بوده است، و همچنین افزایش ترجیحی در مونوسیت‌های غیر کلاسیک $CD14^+ CD16^+$ با شدت CAD در بیماران Stable Angina Pectoris مرتبط بود(۱۸).

در مطالعه دیگر، Rogacev و همکاران در بررسی زیر جمعیت‌های اختصاصی مونوسیت و ارتباط آن با وقایع کاردیووسکولار نشان دادند، مونوسیت‌های $CD14^{++} CD16^+$ نقش غالبی در اتفاقات کاردیووسکولار در بیماران دارند. این خاصیت زمانی که مونوسیت‌های اینترمدیت در اتصال پلاک‌های جدید در رگ‌ها باشند، بیش‌تر می‌شود و در نتیجه این مونوسیت‌ها، به عنوان یک جزء مهم درپیشرفت مراحل آترواسکلروز محسوب می‌شوند(۱۹). به نظر می‌رسد در مطالعه حاضر حجم نمونه کم بیماران نتایج را تحت تاثیر قرار داده است، با این حال نتایج مطالعه‌ی حاضر تا حدودی هم راستا با نتایج مطالعات قبلی است. مطالعات اخیر نشان داده اند که تعداد مونوسیت‌های غیر کلاسیکال با سطوح کلسترول توتال پلاسما، LDL و تری‌گلیسرید رابطه مثبت و با HDL رابطه منفی دارد(۲۴،۱۹). همچنین مشخص شده است که تعداد مونوسیت‌های غیر کلاسیکال در بیماران با کلسترول بالا افزایش می‌یابد(۲۶،۲۵). از دیگر اهداف این مطالعه بررسی مولکول CCR1 در بیماران بود. این مولکول در سطح هر دو جمعیت مونوسیت کلاسیک و غیرکلاسیک بروز می‌یابد، اما جمعیت غالب از سلول‌های کلاسیک $CD14^+ CD16^-$این مولکول را بیان می کنند. در این مطالعه تغییر معنی‌داری در بیان این مارکر بین گروه بیمار و شاهد دیده نشد. با این حال دربرخی مطالعات اثر این مولکول در مهاجرت و تجمع مونوسیت‌ها تایید شده است. Drechsler و همکاران طی مطالعه‌ای نشان دادند که تجمع مونوسیت‌های کلاسیکال در شریان‌ها با گیرنده‌های کموکاینی CCR1وCCR5 مرتبط هستند. در این مطالعه تعداد مونوسیت‌های کلاسیکال در سلول‌های آئورت موش‌های $CX3CR1^{-/-}$، $CCR5^{-/-}$، $CCR2^{-/-}$، $ApoE^{-/-}$، $CCR1^{-/-}$ به وسیله فلوسایتومتری اندازه‌گیری شد، و نشان داده شد در مقایسه با گروه کنترل تعداد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

مونوسیت کلاسیکال در آئورت‌های آترواسکلروتیک موش‌های فاقد CCR5، CCR2، CCR1 به‌طور مشخصی کاهش دارد. موش‌های $CCR2^{-/-}$، $ApoE^{-/-}$ کاهش مونوسیت‌های در چرخش را نشان دادند در حالی که هیچ تفاوتی در موش‌های $CX3CR1^{-/-}$، $CCR5^{-/-}$، $CCR1^{-/-}$ مشاهده نکردند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که فقدان CCR1 تجمع ماکروفاژها را درمرحله اول محدود می‌کند ولی در مراحل بعدی به تجمع ماکروفاژها کمک می‌کند. با این حال در مطالعه دیگر نتایج متناقضی مشاهده شد(۲۷). همان طورکه گفته شد نتایج این مطالعه در این زمینه اطلاعات دقیقی ارائه نداد. از محدودیت‌ها و نواقص مطالعه حاضر حجم کم نمونه بوده است و از دیگر دلایل تفاوت نتایج می‌توان به مرحله و شدت بیماری در نمونه‌های مورد بررسی در این مطالعه و دیگر مطالعات اشاره نمود، زیرا در هر مرحله از بیماری رفتار و عملکرد مونوسیت‌ها می‌تواند تغییر کند. همچنین از دیگر دلایل تفاوت در نتایج به تعداد کم مونوسیت‌های مورد بررسی در انجام فلوسایتومتری می‌باشد.

طبق نتایج این مطالعه مونوسیت‌های غیر کلاسیک با افزایش گرفتگی رگ افزایش می‌یابد به‌طوری که در بیماران 2+3VD درصد بیش‌تری مونوسیت غیر کلاسیک نسبت به بیماران نرمال، مینیمال و 1VD وجود دارد، این افزایش معنی‌دار نیست. CCR1 با بروز آترواسکلروز ارتباطی نداشته و این مولکول در سطح مونوسیت‌های غیر کلاسیک کاهش نشان می دهد.

سپاسگزاری

از بیماران و خانواده های آن‌ها برای حمایت، همکاری و صبر، و از کارکنان بخش‌های مختلف درمانی که ما را یاری کردند، نهایت تشکر و قدر دانی را داریم. لازم به ذکر است، این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفت.

References

1. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. Lipids Health Dis 2017; 16(1): 233.
2. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatelopoulos K, Stellos K. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. Cytokine. 2017; 4666(17): 30270-30273.
3. Hamilton JA, Hasturk H, Kantarci A, Serhan CN, Van Dyke T. Atherosclerosis, Periodontal Disease, and Treatment with Resolvins. Curr Atheroscler Rep 2017; 19(12): 57.
4. Ndrepepa G, Colleran R, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. Clin Chim Acta 2017; 476: 130-138.
5. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol 2011; 12(3): 204-212.
6. Alvarez A, Cerdá-Nicolás M, Naim Abu Nabah Y, Mata M, Issekutz AC, Panés J, et al. Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II. Blood. 2004; 104(2): 402-408.
7. Eriksson EE, Werr J, Guo Y, Thoren P, Lindbom L. Direct Observations In Vivo on the Role of Endothelial Selectins and α4 Integrin in Cytokine-Induced Leukocyte-Endothelium Interactions in the Mouse Aorta. Circ Res. 2000; 86(5): 526-533.
8. Alamanda V, Singh S, Lawrence NJ, Chellappan SP. Nicotine-mediated induction of E-selectin in aortic endothelial cells requires Src kinase and E2F1 transcriptional activity. Biochem Biophys Rres Commun. 2012; 418(1): 56-61.
9. Riou S, Mees B, Esposito B, Merval R, Vilar J, Stengel D, et al. High pressure promotes

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

monocyte adhesion to the vascular wall. Circ Res. 2007; 100(8): 1226-1233.

10. van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, Becker AE. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. Am J Pathol 1992; 141(6): 1427-1433.
11. Gui T, Shimokado A, Sun Y, Akasaka T, Muragaki Y. Diverse roles of macrophages in atherosclerosis: from inflammatory biology to biomarker discovery. Mediators Inflamm 2012; 2012(3): 693083.
12. Kuchibhotla S, Vanegas D, Kennedy DJ, Guy E, Nimako G, Morton RE, et al. Absence of CD36 protects against atherosclerosis in ApoE knock-out mice with no additional protection provided by absence of scavenger receptor AI/II. Cardiovasc Res 2007; 78(1): 185-196.
13. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, et al. Scavenger receptors class AI/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. J Biol Chem 2002; 277(51): 49982-49988.
14. Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H, Hakamata H, Kodama T, Horiuchi S, et al. Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice. Lab Invest 1998; 78(4): 423-44.
15. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol 2005; 46(6): 937-954.
16. Gough PJ, Gomez IG, Wille PT, Raines EW. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. J Clin Invest 2006; 116(1): 59- 69.
17. Newby AC. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28(12): 2108-2114.
18. Ozaki Y, Imanishi T, Taruya A, Aoki H, Masuno T, Shiono Y, et al. Circulating CD14+ CD16+ monocyte subsets as biomarkers of the severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris. Circ J 2012; 76(10): 2412-2418.
19. Rogacev KS, Cremers B, Zawada AM, Seiler S, Binder N, Ege P, et al. CD14++ CD16+ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. J Am Cardiol 2012; 60(16): 1512-1520.
20. Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. Nat Rev Cardiol 2010; 7(2): 77-86.
21. Soehnlein O, Drechsler M, Döring Y, Lievens D, Hartwig H, Kemmerich K, et al. Distinct functions of chemokine receptor axes in the atherogenic mobilization and recruitment of classical monocytes. EMBO Mol Med 2013; 5(3):471-481.
22. Hristov M, Weber C. Differential role of monocyte subsets in atherosclerosis. Thromb Haemost 2011;105(05): 757-762.
23. Yamamoto H, Yoshida N, Shinke T, Otake H, Kuroda M, Sakaguchi K, et al. Impact of CD14(++)CD16(+) monocytes on coronary plaque vulnerability assessed by optical coherence tomography in coronary artery disease patients. Atherosclerosis 2018; 269: 245-251.
24. Rogacev KS, Zawada AM, Emrich I, Seiler S, Böhm M, Fliser D, et al. Lower apo AI and lower HDL-C levels are associated with higher intermediate CD14++ CD16+ monocyte counts that predict cardiovascular events in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

CKD. Arterioscler Thromb Vasc Bol 2014; 34(9): 2120-2127.

25. Gouni-Berthold I, Sachinidis A. Possible non-classic intracellular and molecular mechanisms of LDL cholesterol action contributing to the development and progression of atherosclerosis. Curr Vasc Pharmacol 2004; 2(4): 363-3670.
26. Gautier EL, Jakubzick C, Randolph GJ. Regulation of the migration and survival of monocyte subsets by chemokine receptors and its relevance to atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29(10): 1412-1418.
27. Drechsler M, Soehnlein O, Döring Y, Hartwig H, Ortega-Gomez A, Garlichs C, et al. Distinct function of chemokine receptor axes in the atherogenic mobilization and recruitment of classical monocytes. Europ J Clin Invest 2013; 43(11): 1203-1223.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]