

· 临床研究 ·

血清炎性细胞因子与急性冠脉综合征的临床相关性

吕建国¹, 肖红², 刘玉洁¹

(¹天津市胸科医院内科, 天津 300051; ²天津医科大学研究生院, 天津 300070)

【摘要】 目的 探讨血清炎性细胞因子在急性冠脉综合征(ACS)发生发展中的作用。方法 152例入选对象经临床及冠脉造影检查明确诊断后分为: ACS组(急性心肌梗死组和不稳定型心绞痛组)75例, 稳定型心绞痛(SAP)组41例和对照组36例。应用ELISA法检测各组血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的浓度并进行统计学分析。结果 与SAP组及对照组比较, ACS组血清MMP-9、TNF- α 、hs-CRP及M-CSF水平均明显升高($P < 0.01$)。Logistic回归显示, MMP-9及M-CSF与冠心病相关。Spearman相关分析显示4种因子之间存在正相关关系。结论 血清MMP-9、hs-CRP、TNF- α 及M-CSF等炎性细胞因子水平的升高是动脉硬化斑块不稳定的标志, 各种炎性细胞因子之间相互诱导、相互协同或拮抗, 贯穿于ACS发生发展的各个环节。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; C反应蛋白; 肿瘤坏死因子 α ; 巨噬细胞集落刺激因子

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2011)02-0128-04

Clinical correlation between serum inflammatory cytokines and acute coronary syndrome

LÜ Jianguo¹, XIAO Hong², LIU Yujie¹

(¹Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300051, China; ²Postgraduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

【Abstract】 Objective To investigate the role of serum inflammatory cytokines in the development of acute coronary syndrome(ACS). **Methods** A total of 152 enrolled patients were diagnosed by clinical features and coronary angiography. The subjects were divided into three groups: seventy-five cases in ACS(acute myocardial infarction and unstable angina pectoris) group, 41 cases in stable angina pectoris(SAP) group and 36 cases in control group. The levels of matrix metalloproteinase-9(MMP-9), high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and macrophage colony-stimulating factor(M-CSF) in serum were measured by ELISA and analyzed statistically. **Results** Compared with SAP and control groups, serum MMP-9, TNF- α , hs-CRP and M-CSF levels in ACS group were significantly increased ($P < 0.01$). Logistic regression analysis indicated that MMP-9 and M-CSF were correlated to coronary heart disease. Spearman correlation analysis showed that there were positive relations among the four cytokines. **Conclusion** The increase in the serum levels of MMP-9, hs-CRP, TNF- α , M-CSF and other inflammatory cytokines is a sign of atherosclerotic plaque instability. These cytokines interact mutually, in a way of induction, synergism, or antagonism, and play significant roles in the development of ACS.

【Key words】 acute coronary syndrome; C-reactive protein; tumor necrosis factor alpha; macrophage colony-stimulating factor

冠心病(coronary heart disease, CHD)的基础病变是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS), AS实质上是血管内皮细胞对损伤因子的一系列炎症和纤维增生反应, 斑块内的炎症可导致斑块表面纤维帽变薄, 最终斑块破裂及血栓形成, 从而发生急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)。血清及血浆中一些炎性标志物的水平可以反映CHD的严重程度, 并预测急性冠脉事件的发生。本研究通过对四组入选患者的血清基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、高敏C反应蛋白(high-sensitivity

C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)浓度的检测, 进一步探讨这些炎性细胞因子在ACS的发生发展中的作用及与其相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2009年3月至2009年9月天津市胸科医院内科住院患者152例, 其中CHD患者116(男68,

女48)例, 年龄(62.92 ± 10.16)岁, 均经临床及冠脉造影检查明确诊断, 存在一支或以上的冠状动脉直径狭窄 ≥ 50%。参照中华医学会心血管病分会和《中华心血管病杂志》编辑委员会制定的《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》和《急性心肌梗死诊断和治疗指南》分为3组: ACS组75例, 包括急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)35例和不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)40例; 稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)41例; 对照组为非冠心病患者36(男14, 女22)例, 年龄(58.08 ± 10.76)岁, 其以胸痛症状入院, 经冠脉造影检查排除CHD。入选对象排除急慢性感染、心功能衰竭(心衰)、各种免疫系统疾病、肝肾功能不全、恶性肿瘤及应用炎症抑制剂如非甾体类抗炎药、类固醇类药物患者, 且在入院前3个月内未服用过任何他汀类降脂药及抗血小板类药物。

1.2 方法

1.2.1 血清炎性细胞因子的检测 AMI组患者于发病12h内、其他各组对象于发病后36h内行冠脉造影。造影肝素化前于动脉鞘管内取动脉血5ml, 收集于促凝管内, 室温下静置2h内于3000 r/min离心10 min, 收集血清分装。选用美国ADL公司进口分装炎性细胞因子试剂盒(天津润泰公司提供), 具体步骤按照试剂盒说明书进行统一检测血清MMP-9, hs-CRP, TNF-α及M-CSF。

1.2.2 生化指标的检测 所有研究对象均空腹12h后于清晨卧位抽取肘正中静脉血5ml, 使用德国Merck公司的MEGA全自动生化分析仪以及北京科

美东雅生物技术有限公司生产的试剂盒检测血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS16.0统计软件包分析处理, 主要统计指标均进行正态性检验, 符合近似正态分布。计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析(ANOVA)及 q 检验, 各变量与CHD的关系行 Logistic 回归分析, 并采用 Spearman 相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者一般临床资料比较

ACS组、SAP组和对照组研究对象在吸烟史及HDL-C方面差异有统计学意义($P < 0.01$)。各组间年龄、性别、高血压史、2型糖尿病史及其他CHD危险因素差异均无显著统计学意义($P > 0.05$; 表1, 表2)。

2.2 四组患者血清炎性细胞因子比较

ACS组血清MMP-9, TNF-α, hs-CRP和M-CSF均明显高于SAP组及对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); AMI组与UAP组比较, 血清M-CSF水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 血清MMP-9, TNF-α及hs-CRP水平差异均无统计学意义($P > 0.05$); SAP组与对照组比较, 血清MMP-9, TNF-α, hs-CRP及M-CSF水平均无统计学意义($P > 0.05$; 表3)。

表1 四组患者一般临床资料比较

组别	n	男/女	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压史[n(%)]	2型糖尿病史[n(%)]	吸烟史[n(%)]
AMI组	35	22/13	61 ± 11	19 (54.29)	3(8.57)	25(71.43)
UAP组	41	21/19	64 ± 10	21(52.50)	7(17.50)	18(45.00)
SAP组	40	25/16	63 ± 10	26 (63.41)	9(21.95)	21(51.22)
对照组	36	14/22	58 ± 11	18 (50.00)	1(2.78)	10(27.78)
F或 χ^2		5.25	2.57	7.99	7.47	13.87**

注: ** $P < 0.01$

表2 四组患者血脂比较

组别	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
AMI组	35	4.7 ± 1.4	1.6 ± 0.6	3.1 ± 1.2	0.91 ± 0.23
UAP组	41	5.3 ± 1.6	1.8 ± 1.0	3.5 ± 1.4	1.02 ± 0.24
SAP组	40	4.9 ± 1.0	1.9 ± 0.9	3.2 ± 0.9	0.95 ± 0.18
对照组	36	4.9 ± 1.0	1.4 ± 0.8	3.1 ± 0.9	1.11 ± 0.31
F		1.49	2.10	1.11	4.61**

注: TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。 ** $P < 0.01$

2.3 各变量与 CHD 的 Logistic 回归分析

将 CHD 作为应变量, 以年龄、性别、高血压史、2 型糖尿病史、吸烟史、TC、TG、HDL、LDL、MMP-9、

hs-CRP、TNF- α 及 M-CSF 为变量做 Logistic 回归分析, 结果显示年龄、吸烟史、MMP-9 及 M-CSF 与 CHD 发病有关, 回归系数分别为 0.081、1.953、0.073、0.065(表 4)。

表 3 四组患者血清四种炎症因子浓度比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/L)	MMP-9 (μ g/L)	hs-CRP (ng/L)	M-CSF (ng/L)
AMI 组	35	14.0 \pm 3.1 ^{*#}	46 \pm 14 ^{*#}	0.9 \pm 0.4 [#]	353 \pm 27 ^{*#Δ}
UAP 组	40	13.1 \pm 3.0 [#]	43 \pm 14 ^{*#}	0.9 \pm 0.4 [#]	342 \pm 20 [#]
SAP 组	41	11.0 \pm 3.0	35 \pm 12	0.7 \pm 0.4	318 \pm 19
对照组	36	9.9 \pm 2.8	32 \pm 10	0.6 \pm 0.3	311 \pm 18

注: TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; hs-CRP: 高敏 C 反应蛋白; M-CSF: 巨噬细胞集落刺激因子。与对照组比较, ^{*} $P < 0.01$; 与 SAP 组比较, [#] $P < 0.01$; 与 UAP 组比较, ^{Δ} $P < 0.05$

表 4 各变量与冠心病 Logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald	95% CI	OR 值	P 值
MMP-9	0.073	0.033	5.043	1.009~1.147	1.076	0.025
TNF- α	0.141	0.160	0.778	0.635~1.188	0.869	0.378
M-CSF	0.065	0.020	11.067	1.027~1.109	1.067	0.001
hs-CRP	1.598	1.308	1.492	0.381~64.197	4.943	0.222

2.4 四种炎症因子之间的 Spearman 相关分析

MMP-9 与 hs-CRP、TNF- α 、M-CSF 之间存在正相关(r 值分别为 0.405, 0.422, 0.485, $P < 0.01$), hs-CRP 与 TNF- α 、M-CSF 之间存在正相关(r 值分别是 0.664、0.529, $P < 0.01$), TNF- α 与 M-CSF 之间存在正相关(r 值为 0.718, $P < 0.01$)。

3 讨论

CHD 的基础病变是 AS, 炎症被认为是人类 AS 形成的潜在机制, 它导致易损斑块的不稳定性和闭塞性血栓的形成^[1]。ACS 是 AS 斑块破裂或溃烂, 进而诱发血栓形成而引起冠状动脉血流完全中断或极度降低所导致的综合征, 它实质上是一个慢性炎症的急性恶化过程。

炎症反应在 ACS 的病理生理中占据着非常重要的地位, 它既构成斑块的各个内在因素, 又促进斑块破裂的外在因素的形成。炎症细胞因子可反映斑块的不稳定性, 能够预测心脏性事件冠脉斑块的炎症反应发生, 并启动和促进了斑块炎症反应的过程。机体存在对抗炎症的自我调节, 如一氧化氮合酶和 HDL 等抑制炎症的作用, 而体内这种炎症和抗炎活性之间的平衡控制着 AS 的进展及斑块的稳定性, 只有在炎症-抗炎间严重失衡, 才会发生斑块破裂^[2]。本研究在选择研究对象时排除了急慢性感染、各种免疫系统疾病、肝肾功能不全、恶性肿瘤及应用他汀类或抗血小

板类药物的干扰, 研究结果显示, 心脏广泛缺血及损伤的 ACS 组患者 hs-CRP, MMP-9, TNF- α 和 M-CSF 水平显著增高($P < 0.01$), 而在组织损伤程度较轻的 SAP 患者, 这几项指标升高均不明显, 与对照组比较差异均无统计学意义, 由此提示 ACS 患者存在血管内斑块破裂、内皮细胞损伤、胶原暴露及血小板黏附, 由此可产生单核细胞趋化因子和黏附分子, 促使单核-巨噬细胞和淋巴细胞的浸润, 且上述炎症细胞可合成多种细胞因子、生长因子及趋化因子, 进一步促进白细胞浸润, 从而使血中炎症细胞因子表达升高, 进而诱发局部的炎症反应, 加剧了 ACS 的发展进程。本研究与目前的许多研究结果一致^[3]。通过本研究可知, 炎症细胞因子水平的增高是 AS 斑块不稳定的标志, 是促使 ACS 发生的机制之一, 因此, 监测患者血清中炎症细胞因子的水平, 对于临床 CHD 患者的病情判断具有重要意义。

此外, 本研究通过对血清 MMP-9, hs-CRP、TNF- α 和 M-CSF 进行 Spearman 相关分析结果显示: TNF- α 与 M-CSF 之间存在正相关, MMP-9 与 hs-CRP, TNF- α , M-CSF 之间存在正相关, hs-CRP 与 TNF- α , M-CSF 之间存在正相关。M-CSF 是在炎症反应中由损伤内皮细胞释放的一种多肽类激素样造血生长因子, 它可促进造血祖细胞分化成单核-巨噬细胞, 并维持后者的生长、增殖、分化, 是炎症反应的敏感标志

物, 在 AS 发生的起始阶段起着促进作用^[4]。急性炎症反应中, 不稳定斑块处 M-CSF 含量明显增高, 而且其上调清道夫受体的表达, 进一步促进 AS 的过程。M-CSF 可激活 AS 斑块中的巨噬细胞分泌白介素-1 (interleukin-1, IL-1) 和 TNF- α , TNF- α 是一种重要的前炎性细胞因子, 是机体炎症反应和一系列病理生理过程的重要介质, 它能促进间质性胶原酶和基质金属蛋白酶的表达, 降解大分子基质间质性胶原合成, 同时增加细胞外基质的降解, 导致斑块不稳定, 亦参与内皮细胞的损伤, 从而促使 ACS 的发生发展。此外, TNF- α 能促进 IL-6 基因的表达和产生, 当斑块有炎症反应或破裂时, IL-6 释放入血。IL-6 能诱导肝脏产生 hs-CRP, hs-CRP 作为一种急性炎症时相反应蛋白, 大量沉积于炎症导致的血管内皮病灶中, 产生并活化炎性细胞, 可经其受体活化途径, 造成血管损伤, 引起血管痉挛、脂质代谢异常, 导致 AS^[5]。同时 hs-CRP 及 TNF- α 又能够促进巨噬细胞表达 MMP-9, MMP-9 表达增多活性增强, 降解不稳定斑块纤维帽肩部的纤维组织, 导致斑块破裂^[6,7], 并在 AMI 发生后, 使炎性细胞由血循环侵入缺血心肌加重, 加重了继发性心肌损伤及之后的心肌重塑。另有研究证实, CRP 亦能够诱导 M-CSF 的表达^[8]。总之, TNF- α , hs-CRP, MMP-9 和 M-CSF 等细胞因子在冠脉病变过程中相互促进, 相互影响, 形成复杂的网状联系, 共同在 AS 以及 CHD 的发生、发展、预后中起重要作用。

本研究涉及到从 AS 发生早期到斑块破裂形成 ACS 过程中四种炎性因子的检测, 通过本研究进一步表明, 在控制 CHD 各项危险因素的同时监测血清

炎性细胞因子的水平, 有助于 CHD 的诊断、病情监测和预后估计, 但炎性细胞因子亦受到多种因素的影响, 通过对其研究将有助于寻找降低高危患者严重冠脉事件发生率的有效药物和治疗方法。

【参考文献】

- [1] Singh SK, Suresh MV, Voleti B, *et al.* The connection between C-reactive protein and atherosclerosis[J]. *Ann Med*, 2008, 40(2): 110-120.
- [2] Gori AM, Cesari F, Marcucci R. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(1): 255-262.
- [3] 蒋卫红, 陈方平, 欧阳茂, 等. 急性冠脉综合征患者组织因子、组织因子途径抑制物、肿瘤坏死因子- α 的变化及其相关性[J]. *实用预防医学*, 2008, 15(4): 351-353.
- [4] Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(7): 884-896.
- [5] 任玉华, 张晓刚. 炎症在动脉粥样硬化发生和发展中的表现和作用[J]. *心血管病学进展*, 2008, 129(5): 792-794.
- [6] Abe N, Osanai T, Fujiwara T, *et al.* C-reactive protein-induced up-regulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer in macrophages: inhibitory effect of fluvastatin [J]. *Life Sci*, 2006, 7(9): 1021-1028.
- [7] Zeng B, Prasan A, Fung KC, *et al.* Elevated circulating levels of matrix metalloproteinase-9 and -2 in patients with symptomatic coronary artery disease[J]. *Intern Med J*, 2005, 35(3): 331-335.
- [8] Devaraj S, Yun JM, Duncan-Staley C, *et al.* C-reactive protein induces M-CSF release and macrophage proliferation [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85(2): 262-267.