

## 血清炎症因子水平与冠状动脉病变程度的相关性研究

沈云峰, 胡远贵, 张洪波

(武汉市第六医院检验科, 湖北 武汉 430015)

**【摘要】** 目的 通过检测冠状动脉病变患者的血清超敏 C 反应蛋白(High-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6 含量(Interleukin-6, IL-6),探讨三者与冠状动脉粥样硬化程度的关系,从而评价三者对冠心病的临床诊断价值。方法 经冠状动脉造影证实冠状动脉没有明显狭窄者入选对照组,共 37 例;有一支血管狭窄者入选单支病变组,共 36 例;有两支血管狭窄者入选双支病变组,共 30 例;有大于两支血管狭窄者入选多支病变组,共 29 例。对四组分别进行血清超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白细胞介素-6 检测。结果 对照组、单支病变组、双支病变组、多支病变组的 Hs-CRP、TNF- $\alpha$ 和 IL-6 浓度水平依次呈递增趋势,四组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经 logistic 回归分析显示,血 Hs-CRP、TNF- $\alpha$ 和 IL-6 均为影响冠状动脉病变的因素,其中超敏 C 反应蛋白对冠状动脉病变的影响的优势比为 6.847,强于 TNF- $\alpha$ 和 IL-6 的 5.347 和 1.102。结论 炎症因子是冠心病的强预测因子,其浓度随着冠状动脉病变程度的增加而升高。炎症因子可通过相互诱导、相互协同共同参与冠心病的发生、发展过程,可作为冠心病的检测和早期诊断病情的指标。

**【关键词】** 超敏 C 反应蛋白;肿瘤坏死因子 $\alpha$ ;白细胞介素-6;冠状动脉病变

**【中图分类号】** R541.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2014)20—2986—03

### Correlation between the levels of serum inflammatory cytokines and the severity of coronary artery lesion.

SHEN Yun-feng, HU Yuan-gui, ZHANG Hong-bo. Department of Clinic Laboratory, Wuhan No.6 Hospital, Wuhan 430015, Hubei, CHINA

**【Abstract】 Objective** To explore the correlation between high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) and the severity of coronary artery lesion, and to evaluate the clinical value of these three serum inflammatory cytokines in diagnosing coronary heart disease. **Methods** Thirty-seven patients without coronary artery stenosis proved by CAG were enrolled as the control group. Thirty-six patients with single branch hemadostenosis were enrolled as the single branch lesion group. Thirty patients with double branch hemadostenosis were enrolled as the double branch lesion group. Twenty-nine patients with multi-branch hemadostenosis were enrolled as the multi-branch lesion group. The levels of serum Hs-CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6 in four groups were detected and compared. **Results** The levels of serum Hs-CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6 in patients increased progressively from control group to multi-branch group, which were of statistical significance. Serum Hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 were all risk factors to coronary artery lesion by Logistic regression analysis and the influence of Hs-CRP to coronary artery lesion was stronger than that of TNF- $\alpha$  and IL-6 (odds ratio=6.847 vs 5.347, 1.102). **Conclusion** Inflammatory cytokines could predict coronary heart disease and their levels increases with the aggravation of coronary artery lesion. They play an important role in the pathogenesis of coronary heart disease through mutual induction and synergistic actions, which has important value in the judgment of the progress, evaluation and prognosis of coronary heart disease.

**【Key words】** Hs-CRP; TNF- $\alpha$ ; IL-6; Coronary artery lesion

冠状动脉粥样硬化性心脏病是威胁人类健康的重要疾病,我国呈越来越高发的态势。常见冠心病危险因素有年龄、吸烟、高血压、高血脂、糖尿病等多因素,在冠心病发生发展的过程中各种炎症因子如超敏 C 反应蛋白 (High-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)、

肿瘤坏死因子 $\alpha$  (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)起着重要的调节作用<sup>[1-2]</sup>。本文通过测定在患者冠状动脉不同的病变程度时 Hs-CRP、TNF- $\alpha$ 和 IL-6 的浓度来探讨其与冠状动脉不同的病变程度的相关性及其临床意义。

基金项目:武汉市卫生局临床医学科研项目(编号:WX11B14)

通讯作者:沈云峰。E-mail:wuhanliuyiyuan@hotmail.com

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 7 月至 2013 年 7 月在我院心血管科住院治疗,有心前区疼痛的患者共 132 例,其中男性 63 例,女性 69 例,平均年龄(64.5±11.2)岁。采集患者一般情况资料,测定其身高、体重、血压、体重指数(BMI)。经冠状动脉造影证实冠状动脉的主要分支前降支、回旋支和右冠状动脉及其一级分支没有明显狭窄入选正常对照组,共 37 例;只有一支血管狭窄程度≥50%入选单支病变组,共 36 例;有两支血管狭窄程度≥50%入选双支病变组,共 30 例;有大于两支血管狭窄程度≥50%入选多支病变组,共 29 例。排除肝肾功不全、瓣膜性心脏病、肺心病、恶性肿瘤、结缔组织病及感染性疾病。

#### 1.2 方法

1.2.1 标本收集 清晨空腹采取静脉血,静置,离心 3 min,取血清检测。

1.2.2 标本检测 血清 Hs-CRP 采用乳胶增强散射免疫比浊法,美国 Dade Behring 公司产特定蛋白分析仪(BN. Prospec),采用 Dade Behring 公司原装试剂。IL-6、TNF-α 采用化学发光酶分析法。仪器采用西门子公司生产的 IMMULITE 全自动化学发光仪,检测试剂由西门子公司配套提供,操作按仪器规程和试剂说明书提供的操作步骤进行。

1.2.3 冠脉造影及 Gensini 积分 应用荷兰飞利浦公司生产的飞利浦数字平板心血管造影系统,以标准 Judkins 法行冠脉造影术,冠状动脉造影及病变程度判断按 ACC/AHA 造影指南,选择常规至少三个不同体位观察冠脉病变,主要评价左主干、左前降支、左回旋支、右冠脉。冠脉有意义狭窄以主要分支管腔狭窄≥50%标准判断。采用 Gensini 积分对冠状动脉病变进行定量分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS16.0 统计软件分析处理数据,主要统计指标均进行正态性检验符合近似正态分布,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间两两比较采用  $q$  检验,多组间均数比较采用单因素方差分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。应用 Logistic 回归模型进行回归分析,筛查影响冠脉病变的强危险因素。校准水准为  $\alpha=0.05$ 。

### 2 结果

2.1 冠脉病变各组与对照组一般临床资料比较 冠脉病变各组与对照组在年龄、性别、吸烟、是否合并高血压和糖尿病、体重指数、血脂等基本资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 冠脉病变各组患者与对照组一般临床资料的比较

指标	单支病变组 (n=36)	双支病变组 (n=30)	多支病变组 (n=29)	对照组 (n=37)
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	61.3±12.1	62.3±14.8	65.3±10.8	60.7±11.6
性别(男/女,例)	16/20	15/15	16/13	16/21
吸烟史(%)	36	41	46	23
高血压史(%)	46	50	48	45
糖尿病史(%)	17	19	18	16
高血脂史(%)	56	58	62	53
BMI ( $\bar{x}\pm s$ )	22.5±2.1	23.3±2.8	23.6±2.7	21.7±2.6

2.2 各组间 Gensini 积分及血清 Hs-CRP、IL-6 和 TNF-α 水平比较 对照组、单支病变组、双支病变组、多支病变组的 Hs-CRP、TNF-α 和 IL-6 浓度水平及 Gensini 积分依次呈递增趋势,四组之间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 各组间 Gensini 积分及血清 Hs-CRP、IL-6 和 TNF-α 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	Gensini 积分 (分)	Hs-CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)
单支病变组	25.3±12.1 <sup>a</sup>	3.1±0.5 <sup>a</sup>	6.8±2.2 <sup>a</sup>	13.4±2.3 <sup>a</sup>
双支病变组	55.7±19.3 <sup>ab</sup>	7.3±0.8 <sup>ab</sup>	12.8±4.2 <sup>ab</sup>	18.4±3.1 <sup>ab</sup>
多支病变组	85.3±33.6 <sup>abc</sup>	11.2±4.1 <sup>abc</sup>	25.1±10.1 <sup>abc</sup>	27.6±9.8 <sup>abc</sup>
对照组	5.3±4.2	1.4±1.1	4.6±1.9	8.5±1.5

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与单支病变组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与双支病变组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

2.3 患者 Hs-CRP、TNF-α 和 IL-6 水平的 Logistic 回归分析 经 Logistic 回归分析表明,血 Hs-CRP、TNF-α 和 IL-6 均为影响冠状动脉病变的因素,其中超敏 C 反应蛋白对冠状动脉病变的影响的优势比为 6.847,强于 TNF-α 和 IL-6 的 5.347 和 1.102,见表 3。

表 3 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数	标准误	优势比	95%置信区间	P 值
Hs-CRP	1.053	0.459	6.847	2.78~16.85	0.001
TNF-α	0.823	0.236	5.347	3.37~8.49	0.003
IL-6	0.745	0.038	1.102	1.02~1.19	0.016

### 3 讨论

冠状动脉粥样硬化是冠心病的病理基础,动脉粥样硬化病变的进展,特别是易损斑块的破裂导致的血小板聚集和血栓形成是导致急性冠脉综合征、心源性猝死等急性冠心病事件的主要原因。然而,冠状动脉粥样病变是一个漫长而复杂的过程,人体内外环境的许多因素都可能对其进展和变化产生影响。

Hs-CRP 是一种能与肺炎链球菌的荚膜 C 多糖体反应的非特异性急性时相反应蛋白,机体炎症状态刺激时由肝细胞大量合成,其本身具有补体作用,是动脉粥样硬化的启动因子之一,可促进补体激活,产生

大量终末攻击复合物,导致免疫损伤;也可通过直接浸润、聚集或间接产生细胞因子导致血管损伤,同时诱导巨噬细胞产生细胞因子、纤维蛋白原,促使血小板凝聚,纤维蛋白合成并激活 VII 因子及组织纤溶酶抑制物,使机体凝血、纤溶失衡,促进冠状动脉内血栓形成,在动脉粥样硬化病变的形成与发展中起到重要作用。Hs-CRP 直接参与了动脉粥样硬化的形成和粥样斑块的破裂,其增高能预测斑块的易损性和促进斑块的破裂,与未来冠心病事件的风险和易于破裂的易损斑块数量有直接关系,提示 Hs-CRP 在冠心病临床进展中可作为一个主要的危险预测因子<sup>[3-5]</sup>。

TNF- $\alpha$ 是由革兰氏阴性菌细胞壁中一种内毒素激活单核吞噬细胞产生的一种非糖基化转膜蛋白,分子量为 17 000 D,具有多种生物学效应,是一种可介导炎症反应和免疫调节的重要前炎性细胞因子,参与内皮细胞损伤,促进炎性细胞的聚集和炎性递质释放,引起血管壁的损伤。TNF- $\alpha$ 可诱导动脉粥样斑块的进展增大,还可以通过刺激血管内皮因子而产生生活化血小板因子,且促使中性粒细胞进行颗粒脱失及氧化代谢,使脂质过氧化进程加快,由此损伤内皮细胞结构和破坏其功能,对血管内皮细胞直接或间接产生细胞毒性作用,从而参与冠心病的发生、发展过程。TNF- $\alpha$ 可作为预测冠心病患者病情严重程度及动脉粥样硬化斑块不稳定性的指标<sup>[6]</sup>。

IL-6 在体内主要来源于活化的单核细胞、纤维母细胞和内皮细胞,是肝脏释放急性期蛋白的最强刺激因子。IL-6 是一种具有多种生物学活性的细胞因子,可活化 T 淋巴细胞、外周血单核细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞及平滑肌细胞等,调节血脂代谢,并参与炎症免疫过程。IL-6 可诱导肝脏产生急相蛋白和血浆纤维蛋白质,促进血栓形成;同时 IL-6 可促进心肌细胞表达粘附因子,增强白细胞和心肌细胞的粘附和聚集作用,促进动脉粥样硬化的发生和发展,加重心肌细胞的损伤<sup>[7-8]</sup>。

Hs-CRP、TNF- $\alpha$ 和 IL-6 三种炎症细胞因子在冠状动脉粥样硬化的病理生理过程中均具有重要作用。炎症细胞因子主要通过损伤内皮、促进单核细胞与内皮的粘附及向内膜下迁移等环节促进粥样硬化形成。炎症细胞因子主要通过促进基质蛋白溶解和减少其修复增加斑块的不稳定性,促进冠状动脉内血栓形成和痉挛,促进肝脏表达纤维蛋白原,刺激骨髓造血,增加血小板数目和活性,促进单核细胞表达组织因子,增加纤溶酶原激活抑制物,从而提高机体的高凝状

态,抑制纤溶活性,促进冠状动脉内血栓形成。在炎症期间 Hs-CRP 作为启动因子,IL-6 与 TNF- $\alpha$ 可以相互作用,TNF- $\alpha$ 可促使 IL-6 的产生和释放,但 IL-6 又可以对它发挥调节作用,三者高度相关<sup>[9]</sup>。

本文结果显示对照组、单支病变组、双支病变组、多支病变组的 Hs-CRP、TNF- $\alpha$ 和 IL-6 浓度水平依次呈递增趋势,各组之间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多支病变组的 Hs-CRP、TNF- $\alpha$ 和 IL-6 浓度达到 (11.2 $\pm$ 4.1) mg/L、(27.6 $\pm$ 9.8) ng/L 和 (25.1 $\pm$ 10.1) ng/L,证实了 Hs-CRP、TNF- $\alpha$ 和 IL-6 三种炎症细胞因子与冠脉病变程度具有正相关性;表明三者的升高与冠状动脉炎症反应和组织损伤的程度密切相关,并且相互作用,互为介导。Logistic 回归分析表明,血 Hs-CRP、TNF- $\alpha$ 和 IL-6 均为影响冠状动脉病变的因素,其中超敏 C 反应蛋白对冠状动脉病变的影响的优势比为 6.847,要强于 TNF- $\alpha$ 和 IL-6 的优势比 5.347 和 1.102,提示炎性因子可作为冠心病的新预测因子,通过积极抗炎治疗为控制冠心病的发生、发展及预后提供一条新策略。

综上所述,Hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 等血清炎性因子在冠心病的发病过程中扮演着重要角色。对冠心病患者密切监测血清炎性因子的水平,将有助于冠心病的诊断、病情监测和预后评估。

#### 参考文献

- [1] 王 易,杨跃进. 细胞因子在冠心病中的作用研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(12): 950-952.
- [2] 刘迪丹, 刘国明, 郭谷生. 炎性标志物在各类型冠心病患者中的水平及意义[J]. 中国医药指南, 2011, 9(7): 77-78.
- [3] Ridker PM. High sensitivity c-reactive potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention at cardiovascular disease [J]. Circulation, 2001, 103(13): 1813.
- [4] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease [J]. N Engl J Med, 2004, 350: 1387-1484.
- [5] 马春红, 张坤燕. 超敏 C 反应蛋白在冠心病患者中的应用价值[J]. 海南医学, 2010, 21(11): 93-94.
- [6] 杨少雷, 冀振春, 沈振亚. TNF- $\alpha$ 基因启动子区多态性与中国人群冠心病易感性关系的 Meta 分析[J]. 中国医药导报, 2013, 10(11): 34-37.
- [7] 吴方辉, 易 绘. 冠心病患者 IL-6、HCY 和 CRP 水平与冠状动脉病变的关系[J]. 海南医学, 2011, 22(9): 101-103.
- [8] 张迎军, 王悦喜, 任保军等. IL6 基因多态性与冠心病发病机制研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(16): 28-30.
- [9] 陈冰雪, 刘 莉, 鲍军强, 等. 细胞因子对冠心病发生、发展的作用及影响[J]. 白求恩医学院学报, 2009, 7(6): 375-376

(收稿日期:2014-03-20)