文章编号:1000-5404(2013)11-1173-03

短篇论著

炎性细胞因子在老年冠心病患者诊断与预后判断中的作用

胡玉华,徐 薇 (402160 重庆,重庆市永川区人民医院内科)

[摘要] **目的** 探讨炎症细胞因子在老年冠心病患者诊断与预后判断中的作用与意义。**方法** 收集我科2009年7月至2012年1月间收治的60岁以上的老年冠心病患者213例,其中男性142例,女性71例,年龄(69.51±9.23)岁,所有患者明确诊断患有冠心病,符合WHO制定的国际心脏病的诊断和命名标准,按照疾病类型分为稳定性心绞痛组(SAP组,$n=70$),不稳定性心绞痛组(UAP组,$n=41$),急性心肌梗死组(AMI组,$n=102$),比较各组血清中肌钙蛋白Ⅰ(cTnⅠ)、白介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量的差异。随访3个月,记录患者发生主要不良心脏事件(major adverse cardiac events,MACE)情况,并对炎性细胞因子水平与MACE发生情况进行多因素分析。**结果** 各组患者中cTnⅠ、CRP、IL-6、TNF-α水平有差异,AMI组此4项水平较另外2组高,UAP组在CRP、IL-6和TNF-α方面高于SAP组($P<0.05$);AMI组MACE发生率最高(23.53%,$P<0.05$);Logistic回归分析结果显示,对AMI患者是否发生MACE有较为显著影响的是cTnⅠ水平($r=1.531$,$OR=4.621$,95% CI为1.642~12.901)和CRP水平($r=1.343$,$OR=3.841$,95% CI为1.979~7.429)。**结论** 炎性细胞因子水平能够在冠心病患者的诊断与预后判断中发挥积极作用。

[关键词] 冠心病;炎性因子;预后判断
[中图法分类号] R446.11; R541.405 [文献标志码] A

近年来,心血管疾病已成为全世界范围内致死、致残的主要原因之一,更是发展中国家的头号死亡病因。根据全国范围内的流行病学资料,心肌梗死的发病率正急剧升高,且平均发病年龄有下降的趋势,严重威胁着我国人民的生命健康及生活质量[1]。但是,临床上尚无法有效治愈冠心病,通常采用改善心功能来缓解患者症状,延缓冠心病的发展[2]。实践证明,3级预防策略在防治冠心病、减少冠心病带来的危害方面有重要作用[3]。冠心病的发病是多因素共同作用的一个复杂的过程,动脉粥样硬化为其病理基础,而对于动脉粥样硬化的发病机制虽有多种说法,但尚缺乏一种权威的学说能解释所有问题[4]。最近几年的研究普遍认为局部或全身的炎症反应在动脉粥样硬化的发生及发展过程中起着重要的作用[5]。为探讨各炎症因子在老年冠心病患者病情发展中的作用及预后判断的意义,本研究以我院2009年7月至2012年1月间收治的各类老年冠心病患者为研究对象,以血清中肌钙蛋白Ⅰ(cTnⅠ)、C-反应蛋白(CRP)等炎症因子为线索,初步验证了炎性因子在各类型冠心病患者中的表达水平及其与患者预后的关系,以期为筛选冠心病高危人群、向冠心病患者提供个体化治疗,降低不良心脏事件发生率提供一定参考。

[通信作者] 徐 薇,E-mail:26569539@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130425.0902.007.html(2013-04-25)

1 资料与方法

1.1 研究对象

筛选我院心内科2009年7月至2012年1月收治的冠心病患者213例。其中男性142例,女性71例,年龄(69.51±9.23)岁,所有患者明确诊断患有冠心病,符合WHO制定的国际心脏病的诊断和命名标准,并依照疾病类型分为稳定性心绞痛组(SAP组,$n=70$),不稳定性心绞痛组(UAP组,$n=41$),急性心肌梗死组(AMI组,$n=102$)。为保证可比性,要求AMI患者组均为AMI首次入院治疗。3组患者在性别、年龄方面未见统计学差异($P>0.05$),组间具有可比性。

1.2 研究方法

对所有研究对象清晨空腹抽血获得血清,检测血清中cTnⅠ、白介素-6(IL-6)、CRP、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的含量,比较各类型间差异。cTnⅠ检测使用Dade Behring Dimension全自动生化分析仪免疫模块检测,CRP检测使用免疫散射比浊法检测,IL-6、TNF-α使用双抗体夹心ELISA法测定。实验全程同一检测使用相同厂商,相同编号的试剂与设备。对不同类型冠心病患者的各炎症细胞因子水平进行比较,并进行为期3个月的随访,记录患者发生主要不良心脏事件(major adverse cardiac events,MACE,含心血管死亡、新发心衰或因心衰再次入院治疗等情况),对影响患者发生MACE的因素进行多因素分析。将患者性别(X_1)、年龄(X_2)、入院时cTnⅠ水平(X_3)、IL-6水平(X_4)、CRP水平(X_5)和TNF-α水平(X_6)作为自变量,将患者是否发生MACE事件作为因变量,进行二元Logistic回归分析。在研究中,以其4分位数间距为界,将连续型自变量转化为等级资料,采用逐步向前法筛选变量,纳入剔除标准均为0.05。

1.3 统计学方法

主要研究指标包括患者血清中cTnⅠ、IL-6、CRP、TNF-α的

含量,所有数据经 Epidata 双向核查输入计算机,使用 SPSS 17.0 进行统计分析,3 组患者血清中各物质含量的比较使用方差分析,其中组间两两比较使用 SNK 检验。率的比较使用 χ^2 检验,其中组间两两率的比较使用 Bonferroni 法,多因素分析使用Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 各组患者炎性因子水平的比较

3 组患者在 cTnⅠ、CRP、IL-6 和 TNF-α 方面存在差异,AMI 组患者 4 项指标皆高于另外 2 组,UAP 组在 CRP、IL-6 和 TNF-α 方面高于 SAP 组,其差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组冠心病患者血清中炎性因子水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	cTnⅠ(μg/L)	IL-6(ng/L)	CRP(mg/L)	TNF-α(ng/L)
SAP 组	70	0.05±0.04[b]	18.21±5.11[ab]	4.31±1.89[ab]	12.99±2.12[ab]
UAP 组	41	0.38±0.09[b]	26.92±9.70[b]	9.27±2.91[b]	25.71±5.19[b]
AMI 组	102	21.76±7.92	63.69±12.22	31.42±4.86	46.85±8.41

a:$P<0.05$,与 UAP 组比较;b:$P<0.05$,与 AMI 组比较

2.2 各组患者随访 3 个月发生 MACE 事件情况

随访 3 个月内共发生 MACE 27 例,各组患者在 MACE 发生率方面存在显著差异($\chi^2=20.84$,$P<0.05$),AMI 组高于另外 2 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组冠心病患者随访 3 个月中发生 MACE 事件情况[例(%)]

组别	例数	死亡	血栓形成	靶病变重建	卒中	总计
SAP 组	70	0	1(1.43)	0	0	1(1.43)
UAP 组	41	0	1(2.44)	0	1(2.44)	2(4.88)[a]
AMI 组	102	2(1.96)	16(15.69)	4(3.92)	2(1.96)	24(23.53)[ab]

a:$P<0.05$,与 SAP 组比较;b:$P<0.05$,与 UAP 组比较

2.3 AMI 组内 MACE 事件发生情况的 Logistic 回归分析

所得 Logistic 回归方程如下:$Logit(P)=1.531X_3+1.343X_5-3.064$。回归方程总判断率为 85.41%,结果显示,对 AMI 患者是否发生 MACE 有较为显著影响的是 cTnⅠ水平和 CRP 水平。见表 3、4。

表 3 AMI 组内 MACE 事件发生情况的 Logistic 回归分析赋值结果

项目	变量	赋值
性别	X_1	男=1;女=0
年龄(年)	X_2	60~70=0; 70 以上=1
cTnⅠ(μg/L)	X_3	<12.03=0;12.03~21.76=1; >21.76~24.35=2;>24.35=3
IL-6(ng/L)	X_4	<25.49=0;25.49~63.69=1; >63.69~84.32=2;>84.32=3
CRP(mg/L)	X_5	<5.42=0;5.42~31.42=1; >31.42~51.29=2;>51.29=3
TNF-α(ng/L)	X_6	<13.47=0;13.47~46.85=1; >46.85~57.49=2;>57.49=3
预后情况	Y	未发生 MACE=0; 发生 MACE=1

表 4 AMI 患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	χ^2	P	OR	95% CI	
						下限	上限
cTnⅠ	1.531	0.525	8.523	0.003	4.621	1.642	12.901
CRP	1.343	0.336	15.954	0.000	3.841	1.979	7.429
常数项	-3.064	1.004	23.353	0.000	0.007	-	-

3 讨论

冠心病是一类严重威胁人类健康的疾病,由动脉粥样硬化而引起的冠心病已经成为我国人口死亡的主要疾病之一[6]。动脉粥样硬化的发生与血脂异常和血管壁成分的改变有关,主要累及弹力型动脉和弹力肌型动脉,由脂质在动脉内形成沉积,引起内膜灶性纤维性增生,致其深部坏死、崩解,形成粥样物。无论是 SAP、UAP 或者 AMI,其前提都是有粥样物质存在,而只有当粥样斑块大到一定程度而影响了冠脉灌注时才会引起明显的临床症状[7]。这个过程起初很隐匿,可能从青年时期即开始有粥样斑块沉积而到老年才发病,一旦发病则呈进行性发展,引起严重的临床表现[8]。对于动脉粥样硬化的发病机制,有多种学说从不同角度进行过描述。近些年来,炎症与冠心病的关系成为研究的热点,研究证据表明冠心病的发生和发展与炎症反应存在着一定关联,且炎症在冠脉粥样硬化斑块从稳定向不稳定转变的过程中也起着很大的作用[9]。有研究表明,无论是炎症反应强度还是持续时间,自身免疫性炎症都较感染性炎症对体内血管损伤要大,炎性标志物的检测对于冠心病的诊疗具有极大意义[10]。事实上,如 cTnⅠ等指标已经在临床中作为冠心病分型的重要依据。

本研究结果显示,3 组患者在 cTnⅠ、CRP、IL-6 和 TNF-α 方面存在统计学差异,AMI 组患者 4 项指标皆高于另外 2 组,UAP 组在 CRP、IL-6 和 TNF-α 方面高于 SAP 组,其差异皆有统计学意义。各炎性细胞因子在不同类型的冠心病病程中的不同表现在疾病诊断具有十分重要的意义。通过对炎性细胞因子的监测,可以将未患病群体中有发病危险的个体筛选出,或从稳定或不稳定性冠心病患者中发现有较高风险发生心肌梗死者,及早进行预防与治疗。在 AMI 组中,此 4 项炎症细胞因子水平均较另外 2 组高,这可能提示了炎性细胞因子水平与疾病的严重程度有关。为进一步确定炎性细胞因子水平是否会影响患者的治疗效果,我们对 3 组患者进行了随访,随访结果显示,所有患者随

访3个月,共发生MACE 27例,发生率12.68%,其中SAP组发生1例,组内发生率1.43%,UAP组发生2例,组内发生率4.88%,AMI组发生24例,组内发生率23.53%。χ^2检验显示,AMI组的MACE事件发生率显著高于另外2组,提示对AMI组炎性细胞因子水平与预后关系的研究更有意义。

对4种炎性因子水平与MACE发生情况的关系进行多因素分析显示,cTnⅠ水平和CRP水平对AMI患者是否发生MACE有显著影响。cTnⅠ是心肌特异的抗原,具有很好的心肌特异性,是一个十分敏感且特异的心肌损伤标记物,目前其在临床诊断和预后判断中已广泛应用[11],其在病程中出现时间较早,且窗口期长,所以常被用于心肌损伤面积估算、移植排异反应观察等心肌损伤面积估算、移植排异反应观察等[12]。在本研究中,cTnⅠ在患者发病时上升较为明显,在AMI患者发病入院时,cTnⅠ浓度已达SAP患者数十倍,可能是由于AMI患者心肌大范围缺血、缺氧,造成了心肌发生损伤,而这种损伤正是患者恢复期发生MACE的重要因素,因而cTnⅠ的水平对AMI患者预后水平有很好的预测作用。CRP是血管炎症的重要标志物之一,而且其本身参与冠脉粥样硬化的过程,已有研究证明CRP是冠心病患者预后的独立影响因素[13]。IL-6和TNF-α在炎性反应过程中发挥的作用较为局限,IL-6主要是作为炎症反应中的中枢性调节者之一,而TNF-α则只是参与了动脉粥样硬化斑块由静止转向激活状态的转变[14-17],并不能特异性的反映患者病情。

本研究通过对老年人冠心病病程中炎症细胞因子水平的研究,揭示了炎性细胞因子在冠心病诊断与预后判断中的作用。我们认为,相比于心电图、脂质检查等,cTnⅠ和CRP可以更快速地反映出患者的病情,使患者在患病早期就能对预后作出预测,并采取针对性的措施,提高患者的治疗效果。另外,我们认为,老年患者在生理和病理过程中是有其特殊性的,而以往对细胞因子的研究,往往没有体现出研究个体特质。本文是针对老年人开展的研究,所以在病例选择上具有较高的针对性与同质性,其结论也更符合老年人的病理生理特性,符合目前所提倡的靶向治疗与个体化治疗原则。由于条件和水平的限制,本研究未能更微观地阐述cTnⅠ和CRP在老年冠心病患者体内的作用机制及其中是否具有基因多态性方面的个体差异,这些都有待于在进一步研究中具体阐述。

参考文献:

[1] 张啸飞, 胡大一, 丁荣晶, 等. 中国心脑血管疾病死亡现况及流行趋势[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(3): 179-187.
[2] 郭东梅, 胡蓉. 冠心病新的危险因素研究进展[J]. 重庆医学, 2011, 40(24): 2462-2465.
[3] 孔祥萍, 张海泳, 沈玉枝, 等. 冠心病患者恢复性生活的现状及健康教育研究进展[J]. 中华护理杂志, 2010, 45(11): 1039-1041.
[4] Kanbay M, Segal M, Afsar B, *et al*. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease[J]. Heart, 2013, 23(15): 1324-1329.
[5] Tokgozoglu L. Atherosclerosis and the role of inflammation[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2009, 37(Suppl 4): 1-6.
[6] 万浩, 李岩, 刘静, 等. 北京青年急性冠心病事件院前死亡流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(4): 274-278.
[7] Shklovskii B L, Oinotkinova Osh, Serebrennikov V N, *et al*. Modern approaches to the problem of comprehensive training of patients with ischemic heart disease combined with type 2 diabetes mellitus which undergo interventional coronary intervention (literature review)[J]. Voen Med Zh, 2012, 333(11): 33-39.
[8] 李忠. 老年冠心病患者生活质量的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(11): 1987-1989.
[9] 李建军. 心血管病进展与2011回顾炎症与冠状动脉粥样硬化性疾病研究进展[J]. 心血管病学进展, 2012, 33(1): 10-13.
[10] Tretjakovs P, Jurka A, Bormane I, *et al*. Relation of inflammatory chemokines to insulin resistance and hypoadiponectinemia in coronary artery disease patients[J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(7): 712-717.
[11] Nordenskjold A M, Ahlstrom H, Eggers K M, *et al*. Short- and long-term individual variation in cardiac troponin in patients with stable coronary artery disease[J]. Clin Chem, 2013, 59(2): 401-409.
[12] 孟宪文, 陈丽萍, 韩雪峰, 等. 慢性心衰患者血清肌钙蛋白T、心肌酶和IL-6浓度变化的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(5): 839-841.
[13] 高阅春, 李全, 何继强, 等. 超敏C反应蛋白水平与冠心病严重程度及预后的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(8): 840-843.
[14] 刘莹, 吴爵非, 刘俭, 等. 肿瘤坏死因子-α和白介素-1β对小鼠腹主动脉炎症反应及内皮P-选择素表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(20): 3688-3691.
[15] 徐阳, 赵学廉, 吴雪松, 等. 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体及其在脑缺血中的作用[J]. 国际脑血管病杂志, 2011, 19(12): 940-943.
[16] 李芙蓉,王跃. 双歧杆菌脂磷壁酸对B16荷瘤小鼠Fas/FasL表达的影响[J]. 第三军医大学学报,2010, 32(12): 1308-1311.
[17] 吴小兰,邱良秀,王双勇,等.650 nm半导体激光照射豚鼠视网膜诱导细胞凋亡及Fas蛋白的表达[J]. 第三军医大学学报,2010, 32(14): 1563-1565.

(**收稿**:2013-02-02;**修回**:2013-04-07)
(编辑 栾 嘉)