

## 炎症因子在急性冠状动脉综合征预后中的作用

纪求尚<sup>1</sup>, 张运<sup>1</sup>, 杨晓静<sup>2</sup>, 张梅<sup>1</sup>, 王荣<sup>1</sup>, 李贵双<sup>1</sup>, 朱媛媛<sup>2</sup>

(山东大学齐鲁医院 1. 心内科, 2. 检验科; 山东省济南市 250012)

**[关键词]** 内科学; 炎症因子对急性冠状动脉综合征预后的影响; 血液生物化学检验; C-反应蛋白; 纤维蛋白原; 肿瘤坏死因子  $\alpha$

**[摘要]** 为探讨 C-反应蛋白、纤维蛋白原和肿瘤坏死因子  $\alpha$  等炎症因子在急性冠状动脉综合征患者预后中的作用, 连续观察了 76 例急性冠状动脉综合征患者入院时上述指标的变化, 随访 7~12 个月, 记录住院期间和出院后新发生的心血管事件。结果发现, 随访期内发生心血管事件者 C-反应蛋白和纤维蛋白原浓度高于未发生者, 而肿瘤坏死因子  $\alpha$  在对照组和急性冠状动脉综合征患者的浓度无差别; 多因素 Logistic 回归分析发现, C-反应蛋白和纤维蛋白原是心血管事件的独立危险因素。表明 C-反应蛋白和纤维蛋白原是判断急性冠状动脉综合征患者短期预后的有用指标, 肿瘤坏死因子  $\alpha$  对判断急性冠状动脉综合征患者的预后无价值。

**[中图分类号]** R541

**[文献标识码]** A

### Roles of Inflammatory Factors in the Prognosis of Acute Coronary Syndromes

Ji Qiu-Shang, ZHANG Yun, YANG Xiao-Jing, ZHANG Mei, WANG Rong, Li Cui-Shuang, and ZHU Yuan-Yuan

(Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China)

**[KEY WORDS]** C-reactive Protein; Fibrinogen; Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ; Acute Coronary Syndromes; Inflammatory Factors

**[ABSTRACT]** **Aim** To study the predictive value of inflammatory factors such as C-reactive protein (CRP), fibrinogen and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in cardiac events of patients with acute coronary syndromes (ACS). **Methods** Seventy-six cases of ACS patients were tested of their blood concentrations of CRP, fibrinogen and TNF- $\alpha$  on the day of admission and followed for 7-12 months. **Results** Concentrations of CRP and fibrinogen in ACS patients were significantly raised compared with the controls, while that of TNF- $\alpha$  showed no difference compared with the controls. Patients who developed cardiac events had higher CRP and fibrinogen levels than those who survived free. Multivariate logistic regression analysis demonstrated CRP and fibrinogen were independent risk factors of ACS. **Conclusions** CRP and fibrinogen could predict cardiac events in ACS patients in short follow-up period, while TNF- $\alpha$  was of no use in predicting cardiac events in ACS patients.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠状动脉粥样硬化的严重表现形式。探讨 ACS 患者预后影响因素并加以积极干预, 对于降低冠心病的病死率具有重要意义。炎症反应在 ACS 发生与发展中的作用是近几年研究热点。本研究旨在探讨炎症因子 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 对判断 ACS 患者预后的价值。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

[收稿日期] 2003-05-15

[修回日期] 2003-10-21

[作者简介] 纪求尚, 男, 1965 年出生, 山东省青岛市人, 博士, 主治医师, 主要从事心血管病的临床工作和介入治疗; 电话: 0531-5261225, E-mail: jiqiushang@yahoo.com.cn。张运, 男, 1952 年出生, 山东省聊城市人, 教授, 博士研究生导师, 中国工程院院士, 从事心血管疾病的基础与临床研究。杨晓静, 女, 1971 年出生, 山东省禹城市人, 硕士, 主管技师。

急性冠状动脉综合征组: 为 2001 年 9 月至 2002 年 1 月连续入急诊室的 ACS 患者, 包括不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)26 例(Braunwald 分级<sup>[1]</sup>为 I B 和 III B 患者)和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者 50 例。平均年龄  $57.4 \pm 12.1$  岁(48~80 岁)。男性 51 例, 女性 25 例。UAP 患者最近 1 次胸痛发作至入院抽血时间均在 36 h 内, 均进行了选择性冠状动脉造影检查。AMI 患者梗死部位包括: 前间壁 15 例, 前壁和广泛前壁 5 例, 下壁 20 例, 下侧壁 5 例, 下后壁 5 例。在整个观察期内, ACS 患者中共有 22 例成功地进行了血运重建治疗, 包括 4 例溶栓治疗后临床判断开通者, 2 例冠状动脉旁路移植术, 16 例经皮冠状动脉腔内成形术和支架置入术。

对照组: 37 例, 平均年龄  $56.9 \pm 11.7$  岁(44~70 岁), 男性 25 例, 女性 12 例。为同期到本院体检的健康人和因怀疑冠心病入院而经冠状动脉造影排除了冠心病者。年龄和性别与同期入选的 ACS 患者

相匹配。

### 1.2 急性冠状动脉综合征诊断

不稳定型心绞痛指1月内初发、恶化劳累型和静息型心绞痛。有诊断性心绞痛症状加上心电图相邻2个或2个以上导联ST段下移 $\geq 0.1$  mV(水平型或下垂型),或ST段上抬 $\geq 0.1$  mV,且有动态变化即可诊断;急性心肌梗死诊断是根据典型心绞痛症状、特征性心电图改变和磷酸肌酸激酶的同功酶MB升高达正常高限2倍以上,3项中符合任何2项即可确诊。

### 1.3 血液指标化验

急性冠状动脉综合征患者入院后,在进行治疗前立即采血。所有血样本在室温下以3 000 r/min离心10 min。提取上层血清或血浆,分装于不同试管中,置入-70℃冰箱中保存备检。肝功能、血脂和血糖在第2日晨取空腹血化验。对照组所有血样本均在清晨空腹时抽取。在同批和非同批检测的血标本中,均随机选择10例同一样本,以观察批内和批间差异。用散射比浊法测定血清中CRP含量,所用仪器为德国DATE Behring公司生产的BN PROSPEC型特种蛋白分析仪。用酶联免疫吸附双抗体夹心法测定血浆中TNF- $\alpha$ 浓度,抗凝液为含1/10体积、0.109 mmol/L的乙二胺四乙酸二钠;试剂盒购于北京晶美生物工程有限公司,灵敏度为15 ng/L。用美国库尔特公司生产的ACL200型全自动血凝仪自动检测枸

橐酸钠抗凝的血浆中Fg浓度。

### 1.4 随访

住院期间对ACS患者严密观察,出院后通过电话随访,每月1次,中位数10个月(7~12个月)。记录其新发生的心脏事件,包括死亡、顽固心绞痛、再梗死、心力衰竭和再次不稳定型心绞痛。

### 1.5 统计学处理

所有统计工作在SPSS统计软件包上进行。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组均数的比较用双侧 $t$ 检验。多组均数间的比较采用方差分析。偏态分布的计量资料用中位数或百分位数表示,进行秩合检验。分类资料进行 $\chi^2$ 检验。用Logistic回归分析计算各变量在ACS患者中对心血管病事件的预测价值[比值比(odds ratio, OR)值及其95%可信区间]。 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

糖尿病、高血压病患者在ACS患者中所占比例明显增高(表1, Table 1)。对照组的年龄和性别与ACS患者相比无差异。入院后所测胆固醇含量在ACS两组中较对照组显著增高。两组ACS患者血糖值较对照组增高非常显著。甘油三酯的测定值在所有组别中均无显著性差异。

表1. 研究对象的一般资料

Table 1. General data of the subjects

项 目	对照组 ( $n = 37$ )	不稳定型心绞痛组 ( $n = 26$ )	急性心肌梗死组 ( $n = 50$ )	$P$ 值
男性(例)	14 (67%)	17 (65%)	34 (68%)	0.451
年龄(岁)	56 (44~70)	56 (48~80)	57 (48~80)	0.532
吸烟史(例)	7 (35%)	9 (35%)	23 (46%)	0.116
糖尿病史(例)	0 (0%)	4 (15%)	12 (24%) <sup>a</sup>	0.039
高血压病史(例)	4 (19%)	16 (61%) <sup>a</sup>	27 (54%) <sup>a</sup>	0.027
胆固醇(mmol/L)	5.03 $\pm$ 0.71	5.59 $\pm$ 1.22 <sup>a</sup>	5.79 $\pm$ 1.28 <sup>a</sup>	0.011
甘油三酯(mmol/L)	1.22 $\pm$ 0.47	1.59 $\pm$ 0.73	1.52 $\pm$ 0.76	0.211
血糖(mmol/L)	5.09 $\pm$ 0.47	6.22 $\pm$ 1.33 <sup>a</sup>	6.52 $\pm$ 1.73 <sup>a</sup>	< 0.000 1

a:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

急性冠状动脉综合征组患者随访期内共有28例发生了心血管事件。住院期间死亡8例,出院后死亡4例。原发性室颤1例,患者在入院后第2天发生。3例顽固的难以控制的心绞痛患者,2例住院时间长达2个月,并在随访期内多次再

入院,均拒绝接受介入治疗。1例AMI患者住院20 d内,反复发作心绞痛,最后行冠状动脉搭桥术。心衰患者2例,1例在入院时即并发急性左心衰竭,另1例AMI患者,随访期内发生心力衰竭而再入院。随访期内有4例发生再梗死,6例再次发生不稳定

型心绞痛。

## 2.2 急性冠状动脉综合征患者入院时各项指标的变化

①C-反应蛋白:无论在正常人还是在 ACS 患者,CRP 均呈明显偏态分布,故进行秩合检验。结果显示:不稳定型心绞痛组[4.58 mg/L (1.01 ~ 7.42 mg/L)]和 AMI 组[7.41 mg/L (0.98 ~ 16.2 mg/L)]患者,较对照组[1.12 mg/L (0.67 ~ 2.58 mg/L)]均显著增高( $P=0.018$ ,  $P=0.002$ )。②肿瘤坏死因子  $\alpha$ :在本研究中,仅有 8 例能检测到 TNF- $\alpha$ ,其中 3 例为急性心肌梗死患者,2 例为不稳定型心绞痛患者,其余 3 例为对照组。③纤维蛋白原:在不稳定型心绞痛组( $4.40 \pm 1.38$  g/L)和 AMI 组( $5.11 \pm 1.69$  g/L)患者均显著高于对照组( $3.32 \pm 0.62$  g/L)( $P=0.004$ ,  $P<0.0001$ )。

## 2.3 发生与未发生心血管事件的急性冠状动脉综合征患者各指标的比较

为明确所测的各项指标与心血管事件的关系,比较了发生与未发生心血管事件的两组 ACS 患者各项指标的变化。两组患者在年龄、CRP、Fg 浓度以及高血压病患者所占比例等方面均有显著差异(表 2, Table 2)。对 CRP、Fg 作进一步分析,比较这 2 项

指标在上四分位数的 ACS 患者与其它 ACS 患者在心血管事件发生上的不同(表 3, Table 3),显示 CRP 和 Fg 在上四分位数的患者发生心血管事件的危险性增大,其 OR 值分别为 3.698 和 6.488( $P=0.027$ ,  $P<0.0001$ )。

表 2. 发生与未发生心血管事件的急性冠状动脉综合征患者各项指标的变化

Table 2. Comparison of variables between patients who developed cardiac events with those who did not

项 目	心血管事件 发生者( $n=28$ )	心血管事件未 发生者( $n=48$ )	P 值
性别(男性百分比)	72.8%	64.8%	0.606
年龄(岁)	$69.2 \pm 10.7$	$51.5 \pm 11.2$	0.013
吸烟史(百分比)	40.8%	42.6%	0.106
高血压病史(百分比)	86.4%	44.4%	0.028
糖尿病史(百分比)	27.3%	18.5%	0.216
胆固醇(mmol/L)	$6.05 \pm 1.5$	$5.5 \pm 1.2$	0.112
甘油三酯(mmol/L)	$1.71 \pm 0.89$	$1.44 \pm 0.67$	0.170
血糖(mmol/L)	$6.25 \pm 1.58$	$6.64 \pm 1.62$	0.356
C-反应蛋白(mg/L)	$7.24(2.12 \sim 24.53)$	$3.89(1.43 \sim 13.92)$	0.03
纤维蛋白原(g/L)	$5.17 \pm 1.92$	$4.13 \pm 1.14$	0.017

表 3. C-反应蛋白和纤维蛋白原浓度在上四分位数的急性冠状动脉综合征患者发生心血管事件的危险性

Table 3. Risk of developing cardiac events in patients with CRP and Fg concentrations in the upper quartile

指 标	上四分位 数取值	比值比	比值比 95% 可信区间	心血管事件 发生者	心血管事件 未发生者	P 值
C-反应蛋白(mg/L)	$\geq 12.2$	3.698	1.183 ~ 12.158	37.5%	16.2%	0.027
纤维蛋白原(g/L)	$\geq 5.5$	6.488	1.858 ~ 22.021	50.9%	13.5%	$<0.0001$

## 2.4 Logistic 回归分析

以 ACS 患者年龄、性别、吸烟史、糖尿病史、高血压病史、血糖、甘油三酯和胆固醇测定值以及 CRP 和 Fg 等指标作为变量,分别进行单因素和多因素回归分析。结果显示,年龄、高血压病史、CRP、Fg 对预测心血管事件有重要价值,高血压病预测作用最强(多因素 OR = 5.261),Fg 和 CRP 相似(多因素 OR 分别为 2.913、2.503)(表 4, Table 4)。

## 3 讨论

本研究连续观察的 ACS 患者中,UAP 和 AMI 患者在年龄、糖尿病、高血压病、血脂、血糖等方面无显著性差别;表明两者的危险因素是相同的,因而合为

一组来做预后判断。

急性冠状动脉综合征的发病机制一般认为与斑块破裂和急性血栓形成有关。既往的研究显示,斑块内炎症应是斑块不稳定的危险因素。循环血液中的炎症因子能够预测健康人群和稳定的冠心病患者远期心血管事件<sup>[2,3]</sup>。本研究结果表明,这些指标也是 ACS 患者发生新的心血管事件的独立危险因素。然而这种预测作用的机制并不明了。由于健康人群中冠状动脉内并不存在斑块,因此这种作用与是否存在不稳定性斑块无明显关系。

既往关于 CRP 对 ACS 患者心血管事件预测作用的报道结果不一致<sup>[4,5]</sup>。Nikfarjam 等观察了急性心肌梗死患者入院时 CRP 水平与 3 年随访期内死

表 4. Logistic 回归分析检验各指标对急性冠状动脉综合征患者心血管事件的预测价值

Table 4. Predicting values of variables in cardiac events by Logistic regression

指标	单 因 素			多因素		
	比值比	比值比 95%可信区间	P 值	比值比	比值比 95%可信区间	P 值
年龄	1.048	0.992 ~ 1.108	0.094	1.157	1.071 ~ 1.257	0.011
性别	0.614	0.273 ~ 1.617	0.358			
吸烟史	0.800	0.262 ~ 2.440	0.695			
糖尿病史	4.333	0.784 ~ 23.945	0.093			
高血压病史	3.750	1.904 ~ 18.386	0.048	5.261	2.014 ~ 32.153	0.003
血糖	0.839	0.588 ~ 1.196	0.331			
甘油三酯	1.638	0.898 ~ 3.087	0.109			
胆固醇	1.461	0.914 ~ 2.180	0.114			
C-反应蛋白	1.697	1.010 ~ 2.852	0.046	2.503	1.182 ~ 7.613	0.016
纤维蛋白原	1.597	1.022 ~ 2.494	0.04	2.913	1.190 ~ 10.879	0.005

注: ①多因素 Logistic 回归分析是应用条件后退法; ②C-反应蛋白数值进入回归分析前进行自然对数变换。

亡的关系,控制了年龄、高血压病、糖尿病,尤其是症状发作到入院的时间等因素后,未发现 CRP 浓度与死亡的关系<sup>[5]</sup>。在我们以往的研究中也显示,发病不久的急性心肌梗死患者循环血液中 CRP 浓度与对照组无差别<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,入院时 CRP 浓度明显增高的 ACS 患者心血管事件发生的危险性增大。但 CRP 这种作用的机制是什么? 是炎症反应本身原因,还是血管病变严重程度的反映? 目前的研究不能提供确切的证据。我们的研究结果倾向于后一种可能性。既往对入院时 CRP 水平和心血管事件关系的研究结果不一致,可能与选择的病例不同有关。

病理学研究显示肿瘤坏死因子  $\alpha$  是急性冠状动脉综合征的危险因素<sup>[7]</sup>,但在 ACS 患者血浆浓度的变化结果报道不一。多数研究显示,TNF- $\alpha$  在 ACS 患者中的变化是短暂的,与 C-反应蛋白一样,也是一种反映病情严重程度的继发反应。在我们的研究中,仅有 8 例能检测到 TNF- $\alpha$ ,其中 3 例为急性心肌梗死患者,2 例为不稳定型心绞痛,其余 3 例均为对照组。我们采用酶联免疫吸附方法进行检测,并采用国产和进口两种试剂盒,灵敏度分别为 15 ng/L 和 10 ng/L,同时由两位检验师进行操作,结果完全一致,从而排除了技术误差。本研究结果表明,在无严重血流动力学异常的 ACS 患者,TNF- $\alpha$  可无升高。由于本研究中 TNF- $\alpha$  较低的检出率,TNF- $\alpha$  这一指标在预测急性冠状动脉综合征发病和预后中的作用有待进一步研究。

纤维蛋白原是血栓形成过程中的重要成分,也是血浆粘度的决定性因子。高粘血症造成血流缓

慢,进一步加重心肌缺血。Lindahl 等人观察了 ACS 患者发病 72 h 内 Fg 浓度与长期死亡的关系,结果显示数月内随 Fg 浓度增高,死亡的风险增大,但随访 12 个月,随 Fg 浓度中度与重度增高者病死率曲线不再分离<sup>[3]</sup>,提示 Fg 对 ACS 患者长期死亡的影响可能不是由于 Fg 本身的作用,Fg 只是某种危险因素的反映;而短期的影响可能与明显增高的 Fg 促血栓形成作用有关。

本研究有 22 例 ACS 患者住院期间成功地进行血运重建术治疗,同时有部分 AMI 患者发病 3 d 以后才入院,这可能造成 CRP 和 Fg 对心血管事件预测价值的高估或低估。

#### 参考文献

- [1] Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation*, 1989, 80 (2): 410-414
- [2] Rickers PM, Hernekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000, 342 (12): 836-843
- [3] Lindahl B, Toss H, Sieghahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2000, 343 (16): 1 139-147
- [4] Sabatine MS, Morrow DA, de Lencos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes, simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein and B-type natriuretic peptide. *Circulation*, 2002, 105 (15): 1 760-763
- [5] Nikfarjam M, Mullner M, Schreiber W, Oschatz E, Exner M, Domanovits H, et al. The association between c-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med*, 2000, 247 (3): 341-345
- [6] 纪求尚, 张 运, 杨晓静, 马冬冬, 朱媛媛. 急性心肌梗死患者炎症介质的动态变化及意义. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11 (4): 349-351
- [7] 李晓冬, 朱广瑾, 王 雯, 祖淑玉. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  对人脐静脉内皮细胞纤溶酶原激活物抑制剂 1 表达及转录调控的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11 (3): 194-198

(此文编辑 曾学清)