

肿瘤坏死因子 α 与急性冠脉综合征患者预后的关系研究

周立英, 赖红梅, 戴晓燕

【摘要】 目的 探讨肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 与急性冠脉综合征 (ACS) 患者预后的关系研究。方法 选取 2014 年 4 月—2015 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的 ACS 患者 371 例, 按随访结果分为心血管终点事件组 55 例与对照组 316 例。收集所有患者临床资料, 分析 ACS 患者发生心血管终点事件的危险因素及 TNF- α 对 ACS 患者预后的预测价值。结果 两组患者年龄、男性比例、心肌梗死发生率、高血压发生率、高脂血症发生率、体质指数 (BMI)、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、钙离子拮抗剂使用率、 β -受体阻滞剂使用率、他汀类药物使用率、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ACEI/ARB) 使用率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 心血管事件组患者吸烟史阳性率、糖尿病发生率、血浆 TNF- α 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, 吸烟史 [$OR = 1.302, 95\% CI (1.113, 4.843)$]、糖尿病 [$OR = 2.216, 95\% CI (1.318, 5.192)$]、TNF- α [$OR = 1.645, 95\% CI (1.203, 5.843)$] 是 ACS 患者发生心血管终点事件的危险因素 ($P < 0.05$)。TNF- α 预测 ACS 患者发生心血管终点事件的曲线下面积为 0.769 [$95\% CI (0.714, 0.822)$], 其为 27.9 ng/L 时灵敏度为 76.36%, 特异度为 67.41%, 诊断指数为 43.77。结论 TNF- α 对 ACS 患者预后具有一定预测价值, 吸烟史、糖尿病、TNF- α 是 ACS 患者发生心血管终点事件的危险因素。

【关键词】 急性冠脉综合征; 肿瘤坏死因子 α ; 预后

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.07.004

周立英, 赖红梅, 戴晓燕. 肿瘤坏死因子 α 与急性冠脉综合征患者预后的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (7): 12-15. [www.syxnf.net]

ZHOU L Y, LAI H M, DAI X Y. Relationship between tumor necrosis factor - alpha and prognosis of patients with acute coronary syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (7): 12-15.

Relationship between Tumor Necrosis Factor - alpha and Prognosis of Patients with Acute Coronary Syndrome ZHOU Li - ying, LAI Hong - mei, DAI Xiao - yan. Department of Cardiovascular Medicine, the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China

Corresponding author: DAI Xiao - yan, Department of Cardiovascular Medicine, the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China; E-mail: xjdaixiaoyan@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between tumor necrosis factor - alpha (TNF- α) and prognosis of patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 371 patients with ACS were selected in the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from April 2014 to January 2015, and they were divided into A group (complicated with cardiovascular endpoint events, $n = 55$) and B group (did not complicated with cardiovascular with endpoint events, $n = 316$) according to the follow-up results. Clinical data was collected, risk factors of cardiovascular endpoint events and predictive value of TNF- α on prognosis of patients with ACS were analyzed. **Results** No statistically significant differences of age, male proportion, incidence of myocardial infarction, hypertension or hyperlipidaemia, BMI, WBC, PLT, utilization rates of calcium channel blocker, beta-blocker, statins or ACEI/ARB was found between the two groups ($P > 0.05$); positive rate of smoking history, incidence of diabetes and serum TNF- α of A group were statistically significantly higher than those of B group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that, smoking history [$OR = 1.302, 95\% CI (1.113, 4.843)$], diabetes [$OR = 2.216, 95\% CI (1.318, 5.192)$] and TNF- α [$OR = 1.645, 95\% CI (1.203, 5.843)$] were risk factors of cardiovascular endpoint events in patients with ACS ($P < 0.05$). The AUC of TNF- α in predicting prognosis of

基金项目: 新疆自然科学基金: 急性冠脉综合征预警及干预研究 (2014211A054)

作者单位: 830001 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆维吾尔自治区人民医院心血管内科

通信作者: 戴晓燕, 830001 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆维吾尔自治区人民医院心血管内科; E-mail: xjdaixiaoyan@126.com

patients with ACS was 0.769 [95% CI (0.714, 0.822)], when it was 27.9 ng/L, the sensitivity was 76.36%, the specificity was 67.41%, the diagnosis index was 43.77. **Conclusion** TNF- α has certain predictive value on prognosis of patients with ACS, smoking history, diabetes and TNF- α are risk factors of cardiovascular endpoint events in patients with ACS.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Tumor necrosis factor - alpha; Prognosis

急性冠脉综合征 (ACS) 是临床常见的急危重症之一, 具有发病率、致残率和病死率均较高的特点。我国 ACS 发病率近年来呈逐年上升趋势, 《中国心血管病报告 2014》显示, 全国心肌梗死患者约 250 万, 心血管疾病是导致城乡居民死亡的首要原因, 2013 年农村地区急性心肌梗死 (AMI) 患者病死率约为 66.62/10 万, 城市地区约为 51.45/10 万^[1]。目前, “炎症、损伤” 已成为 ACS 的研究热点。在 ACS 的发生、发展过程中伴随大量炎性细胞浸润和激活, 产生了大量的细胞因子^[2-3]。肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 是一种具有广泛生物学活性的炎性因子, 其在 ACS 发生、发展过程中大量表达, 在心肌重构和心力衰竭的病理生理过程中具有重要作用^[4-6]。目前有关 TNF- α 与 ACS 患者预后是否具有相关性, 其能否成为预测 ACS 患者发生心血管终点事件的生物学标记物的研究报道较少。本研究旨在探讨 TNF- α 与 ACS 患者预后的关系, 为 ACS 患者早期危险分层提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 4 月—2015 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的 ACS 患者 371 例, 纳入标准: (1) 签署知情同意书; (2) 年龄 ≥ 18 岁; (3) 入院前 24 h 内出现典型缺血性胸痛; (4) 可获得 1 年随访资料。排除标准: (1) 有心源性休克患者; (2) 半年内接受过冠状动脉介入治疗患者; (3) 心功能 Killip 分级 > 3 级; (4) 既往有心肌梗死病史、瓣膜病、心脏病、急慢性感染、肿瘤、血液疾病及慢性肾病患者。患者出院后每月门诊随访 1 次, 随访期为 1 年, 观察并记录心血管终点事件 (心血管死亡、心力衰竭、心源性休克、再次心肌梗死、恶性心律失常、卒中等) 的发生情况。按随访结果将所有患者分为心血管终点事件组 55 例 (心力衰竭 17 例、心血管死亡 12 例、再次心肌梗死 11 例、心源性休克 8 例、恶性心律失常 5 例、卒中 2 例) 与对照组 316 例。心血管事件组中男 34 例, 女 21 例; 平均年龄 (58.8 \pm 11.2) 岁。对照组中男 212 例, 女 104 例; 平均年龄 (59.6 \pm 10.3) 岁。

1.2 ACS 诊断标准 (1) 胸痛 24 h 内的心电图改变提示心肌缺血 (心电图显示至少两个相邻导联持续或非持续性 ST 段抬高 > 1.0 mm, 或至少两个相邻导联 ST 段压低 > 1.0 mm 且呈动态演变); (2) 胸痛 24 h 内心肌坏死生物标志物升高 [肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 高

于参考范围上限 1 倍以上, 或肌钙蛋白 T > 0.1 $\mu\text{g/L}$]。

1.3 资料收集方法

1.3.1 临床资料 收集所有患者的临床资料, 包括年龄、性别、吸烟史、心肌梗死病史、糖尿病病史、高血压病史、高脂血症病史、体质指数 (BMI)、药物 [钙离子拮抗剂、 β -受体阻滞剂、他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ACEI/ARB)] 使用情况。每天吸烟 1 支以上, 时间在 1 年以上为有吸烟史; 心肌梗死: 血清心肌标志物 (主要是肌钙蛋白) 升高 (99% 以上参考值上限), 且有以下标准中的一项: (1) 缺血症状; (2) 新发缺血性心电图改变 [新出现的 ST-T 改变或左束支传导阻滞 (LBBB)]; (3) 心电图病理性 Q 波形成; (4) 影像学检查显示有新的心肌活性丧失或新发局部室壁运动异常。糖尿病: (1) 非同日两次空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl), 空腹指禁食 > 8 h; (2) 葡萄糖糖耐量试验餐后 2 h 血糖 > 11.1 mmol/L (200 mg/dl); (3) 具有糖尿病症状且随机血糖 > 11.1 mmol/L (199.8 mg/dl)。高血压: 未使用抗高血压药情况下, 收缩压 ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和/或舒张压 ≥ 90 mm Hg; 既往有高血压病史, 正在使用抗高血压药患者血压 $< 140/90$ mm Hg 时应诊断为高血压。高脂血症: (1) 高胆固醇血症: 血清总胆固醇水平升高且 > 5.72 mmol/L, 三酰甘油水平 < 1.70 mmol/L; (2) 高三酰甘油血症: 血清三酰甘油水平升高且 > 1.70 mmol/L, 总胆固醇水平 < 5.72 mmol/L; (3) 混合型高脂血症: 血清总胆固醇和三酰甘油水平升高, 即总胆固醇 > 5.72 mmol/L, 三酰甘油 > 1.70 mmol/L。(4) 低高密度脂蛋白血症: 血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平降低且 < 0.9 mmol/L。

1.3.2 实验室检查指标 所有患者入院即刻采集静脉血 5 ml, 予以肝素钠抗凝, 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 温度下以 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径为 10 cm, 取血浆备用; 采用 Sysmex XE5000 全自动血球分析仪检测白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT); 采用雅培 C16000 全自动生化分析系统检测空腹血糖、血脂等生化指标; 采用酶联免疫吸附法检测血浆 TNF- α 水平, 试剂盒为美国 R&D 公司生产, 实验过程严格按试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据

处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; ACS 患者发生心血管终点事件的影响因素分析采用多因素 logistic 回归分析; TNF- α 对 ACS 患者发生心血管终点事件的预测值采用 ROC 曲线进行评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析 两组患者年龄、男性比例、心肌梗死发生率、高血压发生率、高脂血症发生率、BMI、WBC、PLT、钙离子拮抗剂使用率、 β -受体阻滞剂使用率、他汀类药物使用率、ACEI/ARB 使用率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 心血管事件组患者吸烟史阳性率、糖尿病发生率、血浆 TNF- α 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 多因素 logistic 回归分析 以吸烟史 (无 = 0, 有 = 1)、糖尿病 (无 = 0, 有 = 1)、TNF- α (赋值: 连续变量) 作为自变量, 以心血管终点事件 (无 = 0, 有 = 1) 作为因变量进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示, 吸烟史、糖尿病、TNF- α 是 ACS 患者发生心血管终点事件的危险因素 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表 2 ACS 患者发生心血管终点事件影响因素的多因素 logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis on influencing factors of cardiovascular endpoint events in patients with ACS

变量	β	SE	Wald χ^2 值	df	P 值	OR(95% CI)
吸烟史	0.264	0.407	4.781	1	0.021	1.302(1.113, 4.843)
糖尿病	0.796	0.023	6.388	1	0.011	2.216(1.318, 5.192)
TNF- α	0.498	0.567	1.675	1	<0.001	1.645(1.203, 5.843)

2.3 预测价值 绘制 ROC 曲线发现, TNF- α 预测 ACS 患者发生心血管终点事件的曲线下面积为 0.769

[95% CI (0.714, 0.822)], 其为 27.9 ng/L 时灵敏度为 76.36%, 特异度为 67.41%, 诊断指数为 43.77, 见图 1。

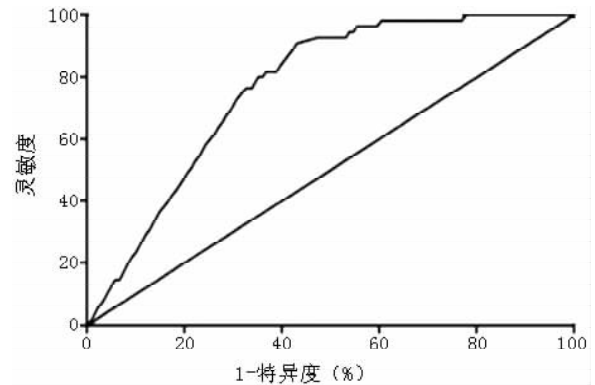


图 1 TNF- α 预测 ACS 患者发生心血管终点事件的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve for TNF- α in predicting the incidence of cardiovascular endpoint events in patients with ACS

3 讨论

ACS 是指冠状动脉不稳定粥样斑块形成及破裂引起管腔狭窄, 以完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征, 包括不稳定型心绞痛 (UAP) 和 AMI, AMI 又分为 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI)、非 ST 段抬高心肌梗死 (NSTEMI) 2 种亚型^[6]。TNF- α 是 ACS 发生、发展过程中的重要炎症因子之一, 其通过介导炎症反应, 促使细胞增殖和分化、炎症、坏死和新血管的形成, 引起血管壁损伤, 促进动脉粥样斑块形成及破裂, 造成心肌细胞缺血、坏死^[7-8]。ACS 患者预后极差, 会导致心力衰竭、心源性休克、心源性猝死、恶性心律失常、再发心肌梗死等, 严重影响患者的生活质量^[9-10]。目前, 临床关于 TNF- α 预测 ACS 患者预后的报道较少。

表 1 ACS 患者发生心血管终点事件影响因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis on influencing factors of cardiovascular endpoint events in patients with ACS

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [n(%)]	吸烟史 [n(%)]	心肌梗死 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	高血压 [n(%)]	高脂血症 [n(%)]
对照组	316	59.6 \pm 10.3	212(67.1)	86(27.2)	125(39.6)	87(27.5)	145(45.9)	83(26.3)
心血管事件组	55	58.8 \pm 11.2	34(61.8)	23(41.8)	18(32.7)	25(45.5)	32(58.2)	19(34.5)
χ^2 (t) 值		0.432 ^a	0.675	5.687	0.034	6.143	1.987	0.425
P 值		0.600	0.445	0.028	0.859	0.020	0.092	0.204

组别	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	钙离子拮抗剂 [n(%)]	β -受体阻滞剂 [n(%)]	他汀类药物 [n(%)]	ACEI/ARB [n(%)]	TNF- α (ng/L)
对照组	25.8 \pm 3.6	7.8 \pm 2.8	217.3 \pm 51.8	92(29.1)	68(21.5)	53(16.8)	103(32.6)	25.5 \pm 7.9
心血管事件组	26.2 \pm 3.5	8.3 \pm 2.5	203.4 \pm 56.8	18(32.7)	15(27.3)	14(25.5)	21(38.2)	32.6 \pm 9.3
χ^2 (t) 值	0.531 ^a	1.652 ^a	2.145 ^a	0.789	0.453	1.875	2.356	6.349
P 值	0.446	0.216	0.071	0.589	0.345	0.063	0.418	<0.001

注: ^a 为 t 值; BMI = 体质指数, WBC = 白细胞计数, PLT = 血小板计数, ACEI/ARB = 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂, TNF- α = 肿瘤坏死因子 α

目前, TNF- α 影响 ACS 患者发生心血管事件的机制主要有以下学说: (1) TNF- α 可通过增高脂蛋白脂肪酶活性而增加心肌细胞耗氧量, 导致心肌细胞中游离脂肪酸生成和利用度增加, 影响心肌细胞的代谢, 从而损伤缺血的心肌细胞^[11-12]。(2) TNF- α 可促使细胞内一氧化氮合成 mRNA 的表达增多, 促进心肌细胞内一氧化氮合成, 加重心肌细胞损伤^[13-14]。(3) TNF- α 可增加心肌细胞对钙离子的敏感性, 使心肌收缩力下降, 增加氧自由基的释放, 促进心肌细胞凋亡^[15-16]。但 TNF- α 促进 ACS 患者发生心血管终点事件的作用机制目前尚不完全明确, 需进一步研究。

本研究结果显示, 两组患者年龄、男性比例、心肌梗死发生率、高血压发生率、高脂血症发生率、BMI、WBC、PLT、钙离子拮抗剂使用率、 β -受体阻滞剂使用率、他汀类药物使用率、ACEI/ARB 使用率间无差异, 心血管事件组患者吸烟史阳性率、糖尿病发生率、血浆 TNF- α 水平高于对照组; 多因素 logistic 回归分析结果显示, 吸烟史、糖尿病、TNF- α 是 ACS 患者发生心血管终点事件的危险因素; TNF- α 预测 ACS 患者发生心血管终点事件的曲线下面积为 0.769 [95% CI (0.714, 0.822)], TNF- α 为 27.9 ng/L 时灵敏度为 76.36%, 特异度为 67.41%, 诊断指数为 43.77, 与邹治国等^[8]研究结果一致, 提示 TNF- α 与 AMI 具有相关性。KEHMEIER 等^[9]研究发现, TNF- α 水平与 STEMI 患者经皮冠状动脉介入术 (PCI) 后再灌注损伤、室壁运动及心肌梗死面积相关。提示 TNF- α 对 STEMI 患者预后有一定的预测价值, TNF- α 水平升高可作为心血管疾病患者有价值的预后判断指标。

综上所述, TNF- α 对 ACS 患者预后具有一定预测价值, 吸烟史、糖尿病、TNF- α 是 ACS 患者发生心血管终点事件的危险因素, 依据 TNF- α 对 ACS 患者进行危险分层, 有助于对不同危险分层的 ACS 患者采取个体化治疗, 以提高患者生命质量。但本研究未分析 ACS 患者心血管终点事件的发生机制, 应进一步探索。

作者贡献: 戴晓燕进行实验设计与实施, 周立英、赖红梅负责资料收集整理; 周立英、戴晓燕撰写论文、成文并对文章负责; 周立英、赖红梅进行实验实施、评估、资料收集; 戴晓燕进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2014》概要 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30 (7): 617-622.
- [2] NAING Z. Role of Hypercholesterolemia and Inflammation in No/Slow Reflow During Elective PCI in ACS patients [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 63 (12): S39.
- [3] SANDOVALPINTO E, PADILLAGUTIÉRREZ J R, VALDÉSALVARADO E, et al. Association of the polymorphism and soluble TNF- α levels with Acute Coronary Syndrome [J]. Cytokine, 2016, 78 (8): 37-43.
- [4] KARSTEN S, KURT H. Platelets, inflammation and anti-inflammatory drugs in ACS and CAD [J]. Thrombosis & Haemostasis, 2015, 114 (3): 446-448.
- [5] ZHANG Y, ZHAO J, LAU W B, et al. Tumor necrosis factor - α and lymphotoxin - α mediate myocardial ischemic injury via TNF receptor 1, but are cardioprotective when activating TNF receptor 2 [J]. PLoS One, 2013, 8 (5): e60227.
- [6] KATO T, IZUMI T, SEKIHARA T, et al. Simultaneously Acquired Myocardial Perfusion, Metabolism and Function after ACS [J]. Internal Medicine, 2015, 54 (15): 1945-1946.
- [7] 王青涛, 王志维. 超敏 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 对急性冠脉综合征合并心律失常患者射频导管消融治疗效果的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23 (5): 9-12.
- [8] 邹治国, 刘和俊, 周碧蓉. 急性心梗患者介入前后血清炎症细胞因子水平变化与早期预后关系 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 61 (11): 1665-1669.
- [9] KEHMEIER E S, LEPPER W, KROPP M, et al. TNF- α , myocardial perfusion and function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and primary percutaneous coronary intervention [J]. Clinical Research in Cardiology, 2012, 101 (10): 815-827.
- [10] CHEN P F, WANG D N, CHEN K, et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients ≥ 75 years: one-center study in a Chinese patient group [J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12 (6): 626-633.
- [11] DABEK J, SWIDERSKI R, GŁOGOWSKALIGUS J, et al. Transcriptional activity of tumour necrosis factor α (TNF- α) in patients with subclinical coronary atherosclerosis - preliminary results [J]. Folia Biologica, 2012, 58 (58): 209-214.
- [12] ALFALEH H F, ALHABIB K F, KASHOUR T, et al. Short-term and long-term adverse cardiovascular events across the glycaemic spectrum in patients with acute coronary syndrome: the Gulf Registry of Acute Coronary Events-2 [J]. Coronary Artery Disease, 2014, 25 (4): 330-338.
- [13] TATEBE J, MORITA T. Enhancement of TNF- α expression and inhibition of glucose uptake by nicotine in the presence of a free fatty acid in C2C12 skeletal myocytes [J]. 2011, 43 (1): 11-16.
- [14] BILGIC GAZIOGLU S, AKAN G, ATALAR F, et al. PAI-1 and TNF- α profiles of adipose tissue in obese cardiovascular disease patients [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (12): 15919-15925.
- [15] SPILLMANN F, LINTHOUT S V, MITEVA K, et al. LXR agonism improves TNF- α -induced endothelial dysfunction in the absence of its cholesterol-modulating effects [J]. Atherosclerosis, 2014, 232 (1): 1-9.
- [16] PETKOVA - KIROVA P S, LONDON B, SALAMA G, et al. Mathematical modeling mechanisms of arrhythmias in transgenic mouse heart overexpressing TNF- α [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 302 (4): H934-952.

(收稿日期: 2016-04-10; 修回日期: 2016-07-19)

(收文编辑: 李洁晨)