

· 论著 ·

【编者按】近年来, ACS 发病率呈逐年升高趋势,《中国心血管病报告 2014》显示,我国心肌梗死患者数量约为 250 万,而心血管疾病死亡位居城乡居民总死亡原因的首位,其中 2013 年农村地区 AMI 患者病死率为 66.62/10 万,城市地区为 51.45/10 万。室性心律失常是导致 ACS 患者死亡的重要原因,及时发现室性心律失常对于指导 ACS 的临床治疗及改善其预后具有重要意义;李艳等所在课题组研究发现,ACS 继发室性心律失常患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀ 配体水平较高,且上述指标与 Lown 分级呈正相关,具有一定参考价值及指导意义;但也有研究者认为 Lown 分级对室性心律失常危险度的分层过多强调了室性期前收缩本身而忽略了基础病变及心脏情况,因此对于 ACS 继发室性心律失常患者还应综合、全面分析。

急性冠脉综合征患者炎症因子水平变化及其与室性心律失常的关系研究

李艳, 李小荣

【摘要】目的 分析急性冠脉综合征患者炎症因子水平变化及其与室性心律失常的关系。方法 选取 2014 年 5 月—2015 年 8 月连云港市第一人民医院心血管内科收治的急性冠脉综合征患者 80 例,其中不稳定型心绞痛 26 例(A 组),急性非 ST 段抬高型心肌梗死 27 例(B 组),急性 ST 段抬高型心肌梗死 27 例(C 组);继发室性心律失常 50 例,未继发室性心律失常 30 例。检测所有患者炎症因子〔肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白介素 6 (IL-6)、CD₄₀ 配体〕水平,并分析其与室性心律失常患者 Lown 分级的相关性。结果 B、C 组患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀ 配体水平高于 A 组, C 组患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 水平高于 B 组, CD₄₀ 配体水平低于 B 组 ($P < 0.05$)。未继发室性心律失常患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀ 配体水平低于继发室性心律失常者 ($P < 0.05$)。不同 Lown 分级室性心律失常患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀ 配体水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Spearman 秩相关性分析结果显示, TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀ 配体水平与室性心律失常患者 Lown 分级呈正相关 (r_s 值分别为 0.767、0.813、0.796、0.396, $P < 0.05$)。结论 急性冠脉综合征继发室性心律失常患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀ 配体水平较高,临床可通过监测上述指标判断室性心律失常严重程度。

【关键词】急性冠脉综合征; 心律失常, 心性; 肿瘤坏死因子 α ; C 反应蛋白质

【中图分类号】R 542.2 【文献标识码】A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.12.003

李艳, 李小荣. 急性冠脉综合征患者炎症因子水平变化及其与室性心律失常的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (12): 7-10. [www.syxnf.net]

LI Y, LI X R. Changes of inflammatory cytokines of acute coronary syndrome patients and the correlations with ventricular arrhythmia [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (12): 7-10.

Changes of Inflammatory Cytokines of Acute Coronary Syndrome Patients and the Correlations with Ventricular Arrhythmia Li Yan, Li Xiao-rong. Electrocardiogram Room, the First People's Hospital of Lianyungang Lianyungang, 222002, China

【Abstract】Objective To analyze the changes of inflammatory cytokines of acute coronary syndrome patients and the correlations with ventricular arrhythmia. Methods From May 2014 to August 2015, a total of 80 patients with acute coronary syndrome were selected in the Department of Cardiovascular Medicine, the First People's Hospital Lianyungang, thereinto 26 cases with unstable angina pectoris were served as A1 group, 27 cases with non ST-segment elevation acute myocardial infarction were served as A2 group, 27 cases with ST-segment elevation acute myocardial infarction were serves as A3 group; 50 cases complicated with ventricular arrhythmia were served as B1 group, other 30 cases did not complicate with ventricular arrhythmia were served as B2 group. Inflammatory cytokines including TNF- α , hs-CRP, IL-6 and CD₄₀ ligand were detected, and the

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81400253)

作者单位: 222002 江苏省连云港市第一人民医院心电图室 (李艳); 南京医科大学第一附属医院心内科 (李小荣)

correlations with Lown's classification were analyzed. **Results** TNF- α , hs-CRP, IL-6 and CD₄₀ ligand of A2 group and A3 group were statistically significantly higher than those of A1 group, meanwhile TNF- α , hs-CRP and IL-6 of A3 group were statistically significantly higher than those of A2 group, while CD₄₀ ligand of A3 group was statistically significantly lower than that of A2 group ($P < 0.05$). TNF- α , hs-CRP, IL-6 and CD₄₀ ligand of B1 group were statistically significantly higher than those of B2 group ($P < 0.05$). There were statistically significant differences of TNF- α , hs-CRP, IL-6 and CD₄₀ ligand in ventricular arrhythmia patients with different Lown's classifications ($P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis results showed that, TNF- α , hs-CRP, IL-6 and CD₄₀ ligand was positively correlated with Lown's classification in patients with ventricular arrhythmia, respectively ($r_s = 0.767, 0.813, 0.796, 0.396; P < 0.05$). **Conclusion** TNF- α , hs-CRP, IL-6 and CD₄₀ ligand of acute coronary syndrome patients complicated with ventricular arrhythmia are significantly elevated, detection of above index is helpful to predict the severity of ventricular arrhythmia.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Arrhythmias, cardiac; Tumor necrosis factor - alpha; C - reactive protein

随着社会经济的发展及人们生活水平的提高,酗酒、饮食不规律、贪图享受、运动量少、进食高脂食物和碳酸饮料等不良生活习惯导致心血管疾病、肥胖、糖尿病等^[1-2]发病率呈上升趋势,严重威胁人们的生命安全。急性冠脉综合征是指冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发完全或不完全闭塞性血栓形成所致的临床综合征,是造成患者死亡的主要原因之一。急性冠脉综合征包括急性ST段抬高型心肌梗死、急性非ST段抬高型心肌梗死和不稳定型心绞痛,临床表现为发作性胸痛、胸闷等,主要病理改变为不稳定粥样斑块破裂后诱发血栓形成,导致心肌缺血,进而引发室性心律失常^[3-4]。研究表明,炎性因子在不稳定粥样斑块的形成和发展中发挥着重要作用^[5]。本研究旨在分析急性冠脉综合征患者炎性因子水平变化及其与室性心律失常的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年5月—2015年8月连云港市第一人民医院心血管内科收治的急性冠脉综合征患者80例,均符合急性冠脉综合征的诊断标准^[6],排除有室性心律失常或甲状腺功能亢进症、感染性疾病、特发性室性心律失常、不愿意接受本研究及对本研究所用药物过敏的患者。80例患者中不稳定型心绞痛26例(A组),急性非ST段抬高型心肌梗死27例(B组),急性ST段抬高型心肌梗死27例(C组)。A组中男19例,女7例;平均年龄(51.2 ± 9.1)岁;平均住院时间(9.6 ± 2.1) d;平均心率(69.9 ± 5.5)次/min;平均收缩压(SBP) (140 ± 8) mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),平均舒张压(DBP) (79 ± 8) mm Hg。B组中男14例,女13例;平均年龄(64.3 ± 10.3)岁;平均住院时间(10.0 ± 1.5) d;平均心率(68.8 ± 5.3)次/min;平均SBP (138 ± 11) mm Hg,平均DBP (78 ± 6) mm Hg。C组中男16例,女11例;平均年龄(59.3 ± 11.1)岁;平均住院时间(12.0 ± 1.7) d;平均心率(70.9 ± 5.1)次/min;平均SBP (135 ± 14) mm Hg,

平均DBP (82 ± 5) mm Hg。3组患者性别($\chi^2 = -0.30$)、年龄($F = -0.50$)、住院时间($F = 1.23$)、心率($F = 0.62$)、SBP($F = -0.76$)、DBP($F = -0.77$)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。80例患者中继发性室性心律失常50例,未继发性室性心律失常30例。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 3组患者入院后行心电图、胸部X线、心脏彩超等检查,同时予以心电监护;嘱患者卧床休息,并予以常规药物[β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)]对症治疗;行冠状动脉造影判定其病变严重程度^[7-8]。

1.2.2 炎性因子水平检测方法

1.2.2.1 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 采用抗凝管采集患者血液后于冰箱内静置1 h, 2 500 r/min离心5 min,取上清液,在96孔微孔板设标准孔8个,每孔均加入样品稀释液,1~7孔加入法国Diacclone公司生产的TNF- α 双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂,使TNF-d、TNF-q与TNF- α 结合,第8孔为空白孔;1~7孔加入酶标抗体工作液100 μ l,出现黄色后加硫酸终止,待颜色变深,用酶标仪于492 nm波长处测定光密度(OD)值;TNF- α 水平与OD值呈正比,可通过绘制标准曲线计算TNF- α 水平^[9]。

1.2.2.2 超敏C反应蛋白(hs-CRP) 采集患者动脉血5 ml,立即常温离心(400 r/min) 10 min,取血清,采用德国西门子公司生产的hs-CRP ELISA试剂,于500~600 nm处采用全自动生化分析仪(德国西门子公司)检测hs-CRP水平^[10]。

1.2.2.3 白介素6(IL-6) 采用抗凝管采集患者血液于4℃冰箱静置1 h, 3 500 r/min离心7 min,取上清液,在96孔微孔板设标准孔10个,1~9孔加入样品稀释液,采用法国Diacclone公司生产的IL-6双抗体夹心ELISA试剂与辣根过氧化物酶(HRP)标记抗体结合,

彻底洗涤后加入三甲基硼 (TMB) 显色, 出现蓝色后加硫酸, 最终转变为黄色, 颜色深浅与样品 IL-6 水平呈正相关; 用酶标仪于 450 nm 波长处测定 OD 值, 通过绘制标准曲线计算 IL-6 水平^[11]。

1.2.2.4 CD₄₀ 配体 采集患者静脉血 2 ml, 于 4 °C 下离心 (1 500 r/min) 9 min, 取血清, 置于乙二胺四乙酸 (EDTA) 真空抗凝管, 10 min 后取 5 μl 分别置于 2 个试管, 避光保存 20 min 后加入 1% 多聚甲酸固定, 采用美国 Millipore guava 流式细胞仪检测, 以阳性血小板 CD₄₀ 配体百分率表示, 每份样本检测 3 次取平均值^[12]。

1.2.3 Lown 分级 0 级: 患者无室性期前收缩; 1 级: 患者室性期前收缩 <30 次/h 或 <6 次/min; 2 级: 患者室性期前收缩 >30 次/h 或 >6 次/min; 3 级: 患者室性期前收缩多呈形性、多源性; 4 级: 患者反复出现成对室性期前收缩或室性心动过速; 5 级: 患者出现心室纤颤或 RonT 现象。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组比较采用 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Spearman 秩相关性分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同类型急性冠脉综合征患者炎症因子水平比较 3 组患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀ 配体水平比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); B、C 组患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀ 配体水平高于 A 组, C 组患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 水平高于 B 组, CD₄₀ 配体水平低于 B 组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05, 见表 1)。

表 1 不同类型急性冠脉综合征患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of inflammatory cytokines in patients with different types of acute coronary syndrome

组别	例数	TNF- α (mg/L)	hs-CRP (ng/L)	IL-6 (ng/L)	CD ₄₀ 配体 (μ g/L)
A 组	26	3.21 \pm 1.71	13.46 \pm 13.80	6.74 \pm 2.21	1.91 \pm 0.67
B 组	27	9.18 \pm 4.28 ^a	23.87 \pm 6.88 ^a	9.91 \pm 1.44 ^a	4.89 \pm 1.70 ^a
C 组	27	17.49 \pm 5.70 ^{ab}	27.99 \pm 7.01 ^{ab}	16.78 \pm 5.29 ^{ab}	2.59 \pm 1.10 ^{ab}
<i>F</i> 值		6.34	7.21	8.12	7.24
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: TNF- α = 肿瘤坏死因子 α , hs-CRP = 超敏 C 反应蛋白, IL-6 = 白介素 6; 与 A 组比较, ^a*P* < 0.05, 与 B 组比较, ^b*P* < 0.05

2.2 继发室性心律失常与未继发室性心律失常患者炎症因子水平比较 未继发室性心律失常患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀ 配体水平低于继发室性心律失常者, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05, 见表 2)。

表 2 继发室性心律失常与未继发室性心律失常患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of inflammatory cytokines in acute coronary syndrome patients complicated with ventricular arrhythmia or not

组别	例数	TNF- α (mg/L)	hs-CRP (ng/L)	IL-6 (ng/L)	CD ₄₀ 配体 (μ g/L)
继发室性心律失常	50	16.23 \pm 1.21	28.19 \pm 0.72	10.23 \pm 0.03	6.34 \pm 0.28
未继发室性心律失常	30	10.12 \pm 2.33	15.23 \pm 0.27	8.23 \pm 0.18	4.25 \pm 0.19
<i>t</i> 值		6.21	7.45	7.43	8.13
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 不同 Lown 分级室性心律失常患者炎症因子水平比较及相关性分析 不同 Lown 分级室性心律失常患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀ 配体水平比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05, 见表 3)。Spearman 秩相关性分析结果显示, TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀ 配体水平与室性心律失常患者 Lown 分级呈正相关 (*r_s* 值分别为 0.767、0.813、0.796、0.396, *P* < 0.05)。

表 3 不同 Lown 分级室性心律失常患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of inflammatory cytokines in ventricular arrhythmia patients with different Lown's classifications

Lown 分级	例数	TNF- α (mg/L)	hs-CRP (ng/L)	IL-6 (ng/mL)	CD ₄₀ 配体 (μ g/L)
0 级	8	4.18 \pm 2.71	12.68 \pm 3.30	6.12 \pm 2.13	2.13 \pm 1.03
1 级	11	5.14 \pm 2.89	19.58 \pm 3.12	9.20 \pm 1.24	2.83 \pm 1.02
2 级	13	10.12 \pm 5.35	20.98 \pm 4.76	11.35 \pm 3.02	2.68 \pm 0.79
3 级	9	13.77 \pm 4.70	24.14 \pm 5.26	14.45 \pm 4.13	2.48 \pm 1.04
4 级	4	17.41 \pm 4.58	32.49 \pm 7.22	17.48 \pm 4.82	3.29 \pm 1.36
5 级	5	25.19 \pm 8.62	35.81 \pm 6.19	21.83 \pm 7.27	5.82 \pm 2.26
<i>F</i> 值		5.34	6.40	6.31	7.41
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

急性冠脉综合征的主要临床表现为发作性胸痛、胸闷等, 易继发室性心律失常, 而室性心律失常是导致心脏性猝死的主要原因之一, 也是心血管疾病患者死亡的重要影响因素^[8-12]。研究表明, 急性冠脉综合征患者室性心律失常的发生率较高, 且 Lown 分级越高, 室性心律失常发生率越高^[13-16]。

TNF- α 同源三聚体结构, 由单核巨噬细胞合成及分泌, 可诱导成纤维细胞、血管内皮祖细胞及 IL-6 的表达, 对心肌细胞 Ca²⁺ 内流具有调节作用, 可影响心肌细胞动作电位平台期, 从而诱发室性心律失常。IL-6 是折叠型多肽, 由 185 个氨基酸折叠而成, 是巨噬细胞、内皮细胞等分泌的多效能炎症因子, 与受体结合后可活化相关基因并产生效应, 进而参与急性期感染, 使血管内皮细胞和血管平滑肌细胞增殖。hs-CRP 与动脉粥样硬

化关系密切, 感染或组织损伤时其水平迅速上升, 其由肝脏或局部组织合成。CD₄₀配体与 CD₄₀是互补跨膜糖蛋白, 也是体液免疫和细胞免疫间细胞信号转导的重要途径, 动脉粥样斑块形成时 CD₄₀配体发挥着一定作用, 会导致血栓形成, 引发急性心肌梗死。

本研究结果显示, B、C 组患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀配体水平高于 A 组, C 组患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 水平高于 B 组, CD₄₀配体水平低于 B 组; 未继发室性心律失常患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀配体水平低于继发室性心律失常者。提示炎症因子参与了不稳定动脉粥样斑块的进展, 可导致血小板活化、聚集能力增强, 同时大量凝血因子启动凝血机制会导致血栓形成, 进而引发心肌缺血。本研究结果还显示不同 Lown 分级室性心律失常患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀配体水平间有差异; Spearman 秩相关性分析结果显示, TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀配体水平与室性心律失常患者 Lown 分级呈正相关。提示炎症因子可判定室性心律失常的严重程度。研究表明, 心律失常的发生机制为 TNF- α 和 IL-6 水平升高诱导心肌炎性细胞浸润, 使局部心肌氧化、心肌结构发生改变, 从而导致心肌重构^[13]。炎症因子在血栓形成过程中通过增强不稳定粥样斑块脆性、增加不稳定粥样斑块破裂风险而导致急性冠脉综合征发生风险升高。研究表明, 冠心病或存在冠心病高危因素患者的 hs-CRP 水平可反映冠心病严重程度, 其水平越高, 冠心病严重程度越重^[14]。

综上所述, 急性冠脉综合征继发室性心律失常患者 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、CD₄₀配体水平较高, 临床可通过监测上述指标判断室性心律失常严重程度。但本研究仅纳入了住院患者且样本量较小, 存在一定局限性, 所得结果及结论尚有待进一步验证。

作者贡献: 李艳进行实验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责; 李小荣进行实验实施、评估、资料收集; 李艳、李小荣进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38 (8): 675 - 690.

[2] LIN S, YOKOYAMA H, RAC V E, et al. Novel biomarkers in diagnosing cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review [J]. Resuscitation, 2012, 83 (6): 684 - 691.

[3] VERMA S, LI S H, BADIWALA M V, et al. Endothelin antagonism and interleukin - 6 inhibition attenuate the proatherogenic

effects of C - reactive protein [J]. Circulation, 2002, 105 (16): 1890 - 1896.

[4] QI C, TIAN S, WANG J, et al. Co - expression of CD₄₀/CD₄₀L on XG1 multiple myeloma cells promotes IL-6 autocrine function [J]. Cancer Invest, 2011, 33 (1): 6 - 15.

[5] LUCKING A J, LUNDBÄCK M, BARATH S L, et al. Particle traps prevent adverse vascular and prothrombotic effects of diesel engine exhaust inhalation in men [J]. Circulation, 2011, 123 (16): 1721 - 1728.

[6] 中华, 周玉杰. 2011 欧洲心脏病学会非 ST 段抬高型急性冠脉综合征处理指南更新解读 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2011, 3 (5): 97 - 99.

[7] GRUFMAN H, SCHIOPU A, EDSFELDT A, et al. Evidence for altered inflammatory and repair responses in symptomatic carotid plaques from elderly patients [J]. Atherosclerosis, 2014, 237 (1): 177 - 182.

[8] MOURA NETO A, PARISI M C, ALEGRE S M, et al. Relation of thyroid hormone abnormalities with subclinical inflammatory activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. Endocrine, 2016, 51 (1): 63 - 71.

[9] KLEEMANN R, ZADELAAR S, KOOISTRA T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice [J]. Cardiovasc Res, 2008, 79 (3): 360 - 376.

[10] 陈磊磊, 王泽穆, 陈波, 等. 血清胆固醇与炎症因子和冠心病斑块稳定性的相关性分析 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2014, 59 (9): 1224 - 1227.

[11] 章春艳, 章爽. 急性冠脉综合征患者炎症因子 IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 及 hs-CRP 水平检测 [J]. 心脑血管病防治, 2014, 14 (6): 488 - 489.

[12] 钟明华, 古君, 张尔永. 血浆 IL-6、CRP 和 TNF- α 水平在主动脉夹层患者病程中的变化及意义 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2015, 46 (2): 234 - 237.

[13] PAULY F, SMEDBY K E, JERKEMAN M, et al. Identification of B - cell lymphoma subsets by plasma protein profiling using recombinant antibody microarrays [J]. Leuk Res, 2014, 38 (6): 682 - 690.

[14] WANG L, HONG - LING L I, LIU A N, et al. Changes and significance of serum inflammatory factors in type 2 diabetes patients [J]. Clinical Medicine, 2015, 3 (2): 12 - 13.

[15] DI NAPOLI M, PAPA F. C - reactive protein and cerebral small - vessel disease: an opportunity to reassess small - vessel disease physiopathology? [J]. Circulation, 2005, 112 (6): 781 - 785.

[16] PEDERSEN J M, BUDTZ - JØRGENSEN E, MORTENSEN E L, et al. Late midlife C - reactive protein and interleukin - 6 in middle aged danish men in relation to body size history within and across generations [J]. Obesity (Silver Spring), 2016, 24 (2): 461 - 468.

(收稿日期: 2016 - 09 - 07; 修回日期: 2016 - 11 - 20)

(本文编辑: 李洁晨)