



血清 Hs-CRP、TNF- α 水平与冠状动脉斑块特征的相关性研究

张丽萍¹ 潘黎明² 冯静² 王军² 胡新科² 李世敬^{2*} (1 北京京煤集团总医院 102300 2 北京市门头沟区医院心内科 102300)

摘要:目的 观察胸痛患者冠状动脉斑块特征及血清 Hs-CRP 及 TNF- α 水平, 并对二者之间关系进行探讨。方法 210 例因胸痛入院患者行冠状动脉 CTA 检查并根据患者冠状动脉斑块钙化程度分为无斑块组、非钙化斑块组、钙化斑块组及混合斑块组。对每位患者行血清采样并测定 Hs-CRP 及 TNF- α 水平。结果 非钙化斑块组及混合斑块组血清 Hs-CRP 及 TNF- α 水平明显高于无斑块组, 且有统计学意义 ($p < 0.05$)。结论 冠状动脉 CTA 检查结合较高的血清 Hs-CRP 及 TNF- α 水平可作为冠状动脉内斑块不稳定性、急性心血管事件的预测因子。

关键词: 冠状动脉 CTA 高敏 C 反应蛋白 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2017) 02-007-02

Study on the correlation between Serum levels of Hs-CRP, TNF- α and Coronary Plaque

ZHANG Li-ping, PAN Li-ming, LI Shi-jing, et al. (Department of Community Medicine, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing, 102300)

Abstract: Aim To observe the characteristics of coronary atherosclerosis plaques in patients with chest pain and serum Hs-CRP and TNF- α levels, and discuss the relationship between the two. Methods 210 patients with chest pain undergoing coronary artery CTA examination. According to the characteristics of plaques patients were divided into non plaque group, non-calcified plaque group, calcified plaque group and mixed plaque group. Blood samples were taken to measure levels of serum Hs-CRP and TNF- α in different plaque groups of patients. Results Non-calcified plaque and mixed plaque group express significantly higher serum level of Hs-CRP and TNF- α than non plaque group, and have statistical significance ($p < 0.05$). Conclusion The coronary artery CTA examination combined with higher serum Hs-CRP and TNF- α levels can be considered as a predictor of coronary plaque instability, acute cardiovascular event.

Key words: Coronary artery CTA High-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)

冠心病及其并发症主要与冠状动脉不稳定斑块的破裂、出血及继发血栓形成有关。作为有创性检查手段, 冠状动脉造影 (CAG) 及冠状动脉内超声 (IVUS) 应用于诊断粥样硬化斑块有一定的局限性。随着多层螺旋 CT 分辨率的提高, 冠状动脉 CT 血管成像 (CTA) 在诊断斑块稳定性上应用越来越广泛。现有研究多支持动脉硬化斑块形成是一种慢性炎症性疾病^[1], 大量血液的炎症标志物, 如高敏 C-反应蛋白 (Hs-CRP), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 参与炎症反应, 氧化, 和脂质代谢已被证明在动脉粥样硬化形成中发挥了重要作用^[2]。目前国内外对于炎症因子与冠状动脉斑块特征的相关性报道仍较少, 本研究通过对患者冠状动脉 CTA 检查及血清 Hs-CRP、TNF- α 水平测定来对二者之间的关系进行探讨。

1 材料与方法

1.1 病例资料

选取 2015 年 7 月 2016 年 12 月因胸痛就诊于我院的患者 210 人, 其中男 115 人, 女性 85 人, 平均年龄 (56.32 \pm 12.67 岁)。所有患者入院均行血液采样及冠状动脉 CTA 检查。排除标准: 急性冠状动脉综合征 (ACS, 如 ST 段抬高心肌梗死 MI, 非 ST 段抬高 MI, 或不稳定型心绞痛), 近期曾有外伤、手术、肿瘤或感染病史等。

1.2 冠状动脉 CTA 检查及冠状动脉斑块分析

保持患者心率控制在 70 次/分以下 (无倍他乐克口服禁忌可口服倍他乐克控制心率)。冠状动脉 CTA 采用 64 层螺旋 CT (GE, LightSpeed 64), 经肘静脉注射碘海醇 (300mg I/ml) 90-100ml, 注射流率 5ml/s, 延迟时间 23-25s。冠状动脉的重组方式为最大密度投影 (MIP), 并使用多平面重组 (MPR) 图像 (最小层厚) 显示斑块的横断面结构。斑块分型: 根据组成将斑块分为钙化斑块 (calcified plaque, CP)、非钙化 (non-calcified plaque, NCP) 和混合斑块 (mixed plaque, MP) 三类, 非钙化斑块定义为斑块的密度值高于周围软组织的密度而低于管腔的密度, 钙化斑块定义为斑块密度值高于管腔的密度值, 如果斑块中钙化成分所占体积 <25% 归为非钙化斑块, 钙化所占体积 >75% 则归为钙化斑块, 钙化所占体积在 25%~75% 定义为混合斑块^[3]。由此将患者分为四组: 无斑块组、非钙化斑块组、

钙化斑块组及混合斑块组。

1.3 血清 Hs-CRP、TNF- α 水平测定

冠脉造影检查前清晨空腹状态无菌操作取外周静脉血 4ml。TNF- α 测定均采用酶联免疫吸附试验, TNF- α 试剂盒购自美国 BIOTEC 公司; Hs-CRP 检测采用免疫透射比浊法, 羊抗人反应蛋白血清购自伊利康生物技术有限公司。严格按照说明书操作。

1.4 统计学处理

所有资料应用 SPSS18.0 统计软件进行分析。连续变量以均数 \pm 标准差表示, 采用两样本 t 检验分析两组之间有无统计学差异。分类变量以绝对数和百分比表示, 采用非配对卡方检验进行统计学分析。P<0.05 视为有显著统计学差异。

2 结果

2.1 临床资料

210 人中 68 人因符合排除标准未纳入本研究。最终入组病人 142 人, 其中男性 95 人, 女性 47 人。患者均完成冠状动脉 CTA 检查及血清 Hs-CRP、TNF- α 测定。无斑块组为 62 人, 非钙化斑块组 21 人, 钙化斑块组 24 人, 混合斑块组 35 人。与无斑块组相比, 其余三组的患者平均年龄更大, 且有统计学意义。除年龄因素, 钙化斑块组、非钙化斑块组及混合斑块组的各项心血管病传统危险因素 (高血压病史、糖尿病病史、血脂异常、吸烟史及心血管病家族史) 较无斑块组相比无统计学差异。各组患者的临床资料见表 1。

2.2 各组间血清 Hs-CRP 及 TNF- α 水平比较

各斑块组患者血清 Hs-CRP 水平均较无斑块组水平高, 且有统计学意义 ($p < 0.05$)。与钙化斑块组及混合斑块组相比, 非钙化斑块组患者血清 Hs-CRP 水平较高, 且有统计学意义。各组患者间血清 TNF- α 水平相比, 非钙化斑块组及混合斑块组较无斑块组高, 且有统计学意义。钙化斑块组较无斑块组血清 TNF- α 水平高, 但无统计学意义。非钙化斑块组血清 TNF- α 水平明显高于钙化斑块组, 且有统计学意义。见表 2。

3 讨论

本研究纳入患者各组间各项心血管病传统危险因素相比并无显著统计学差异。可除外这些因素对于本研究结果的干预。急性心肌梗死、不稳定心绞痛及心脏缺血性猝死等统称为急性冠状动脉综合征 (ACS)。近年来病理学研究认为, 冠状动脉内粥样斑块的破裂及其

* 通讯作者: 李世敬, 副主任医师, 主要从事心律失常、心血管病临床及介入诊疗。



伴随着血栓形成是 ACS 的主要病因。研究证实, Hs-CRP 等细胞因子与动脉粥样硬化斑块的早期发生和形成密切相关^[4]。近来的研究表明, Hs-CRP 可以作为心血管事件的独立预测因子^[2]。TNF- α 通常出现在炎症反应的早期阶段, 在动物实验中已证实其促动脉粥样硬化作用。相关分析显示, Hs-CRP 水平与 TNF- α 升高呈显著正相关。两者水平增高, 提示可能与 ACS 的形成有关, 是动脉粥样硬化斑块不稳定的标志。冠状动脉 CTA 成为评估冠状动脉硬化程度及斑块稳定性的一种简便有效的手段, 其能够发现有无斑块及斑块组成, 尤其在冠状动脉没有钙化的患者中, 冠状动脉 CTA 对非钙化斑块和混合斑块检出的敏感性大大增加^[5]。

本研究中应用患者冠状动脉 CTA 分析患者冠状动脉斑块钙化程度, 与之对应测定患者血清 Hs-CRP 及 TNF- α 水平, 并分析两者之间

相关性。结果提示有斑块的患者无斑块患者相比血清均表现为较高水平的 Hs-CRP 及 TNF- α , 这与 Bamberg F 等人^[6]的研究结果相似。同样验证了前人的研究结论: 血清 Hs-CRP 等作为动脉粥样硬化的炎症过程的标记物参与了斑块形成的各个阶段^[7]。本研究结果还提示: 非钙化斑块患者中血清炎症性标记物水平明显高于钙化斑块患者。表明炎症因子更多的参与了动脉粥样硬化形成的早期阶段即非钙化斑块的形成。Raffel OC 等人^[8]等人已证实系统性炎症因子水平的升高、动脉粥样硬化软斑块中炎症细胞的聚集与较薄的纤维帽厚度之间存在明确的相关性。因此, 我们认为冠状动脉 CTA 检查结合较高的血清 Hs-CRP 及 TNF- α 水平可作为冠状动脉内斑块不稳定性、急性心血管事件的预测因子, 较早发现并及时干预不稳定型斑块可极大改善心血管事件的预后。

表 1: 患者基本资料 [n(%); $\bar{x} \pm s$]

	总体	无斑块组	非钙化斑块组	钙化斑块组	混合斑块组	P 值
人数	142	62	21	24	35	
男性 (%)	95 (66.9)	37 (59.7)	17 (80.9)	18 (75.0)	23 (65.7)	0.254
年龄 (岁)	56.6 \pm 12.80	50.7 \pm 11.10	56.4 \pm 12.45	62.2 \pm 12.01	63.0 \pm 11.99	0.000
高血压史 (%)	84 (59.1)	34 (54.8)	10 (47.6)	16 (66.7)	24 (68.6)	0.323
血脂异常 (%)	53 (37.3)	22 (35.5)	11 (52.4)	8 (33.3)	12 (34.3)	0.489
吸烟史 (%)	58 (40.8)	24 (38.7)	6 (28.6)	12 (50.0)	16 (45.7)	0.453
糖尿病史 (%)	32 (22.5)	16 (25.8)	5 (23.8)	3 (12.5)	8 (22.9)	0.618
家族史 (%)	31 (21.8)	15 (24.2)	8 (38.1)	3 (12.5)	5 (14.3)	0.119

p<0.05 有统计学意义。

表 2: 各组间血清 Hs-CRP 及 TNF- α 水平比较

	无斑块组	非钙化斑块组	钙化斑块组	混合斑块组
人数	62	21	24	35
Hs-CRP (mg/L)	1.82 \pm 0.81	6.20 \pm 2.29 [*]	3.15 \pm 1.58 ^{*#}	3.91 \pm 1.96 ^{*#}
TNF- α (pg/ml)	1.09 \pm 0.36	1.66 \pm 0.54 [*]	1.19 \pm 0.47 [#]	1.37 \pm 0.51 [*]

* p<0.05, 与无斑块组比较; # p<0.05, 与非钙化斑块组比较。

参考文献

[1] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999; 340(2): 115-126

[2] Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. Circulation[J]. 2006; 113(19): 2335-2362.

[3] Victor Y. Cheng, Arik Wolak, Ariel Gutstein, et al. Low-Density Lipoprotein and Non-calcified Coronary Plaque Composition in Patients With Newly Diagnosed Coronary Artery Disease on Computed Tomographic Angiography[J]. Am J Cardiol, 2010; 105(6): 761-766.

[4] Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients[J]. J Am Coll Cardiol. 2006; 47(8 Suppl): C19-C31.

[5] John W. McEvoy, Michael J. Blaha, Andrew P. DeFilippis, et al. Coronary Artery Calcium Progression: An Important Clinical

Measurement? A Review of Published Reports[J]. J Am Coll Cardiol, 2010; 56(20): 1613-22.

[6] Bamberg F, Truong QA, Koenig W, et al. Differential associations between blood biomarkers of inflammation, oxidation, and lipid metabolism with varying forms of coronary atherosclerotic plaque as quantified by coronary CT angiography[J]. Int J Cardiovasc Imaging. 2012 Jan; 28(1): 183-92.

[7] Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20(9): 2094-2099.

[8] Raffel OC, Tearney GJ, Gauthier DD, Halpern EF, Bouma BE, Jang IK. Relationship between a systemic inflammatory marker, plaque inflammation, and plaque characteristics determined by intravascular optical coherence tomography[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 1820-1827.

(上接第 6 页)

塞, 不仅能使近侧分支止血, 同时也可阻断远端分支的供血, 起到迅速止血的效果, 具有止血快, 安全性高, 恢复快的优点, 产后无严重并发症, 为临床手术治疗提供了显著参考价值。

参考文献

[1] 胡彦会. 双侧子宫动脉栓塞治疗胎盘植入产后出血临床分析[J]. 广州医药, 2012, 43(3): 29-31.

[2] 腾红, 赵张平, 徐兴明, 等. 子宫动脉化疗栓塞治疗胎盘植入合并产后出血的临床应用[J]. 四川医学, 2012, 33(11).

[3] 樊晟, 刘岚. 子宫动脉栓塞术治疗难治性产后出血疗效观察[J]. 山东医药, 2012, 52(37): 92-93.

[4] 任葆胜, 杨正强, 冯耀良, 等. 双侧子宫动脉栓塞术治疗胎

盘植入性产后出血的临床应用[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, (8): 1235-1237.

[5] 贺祥, 张和平, 靳海英, 等. 胎盘植入的影像学表现及介入治疗临床研究[J]. 临床放射学杂志, 2012, 31: 714-717.

[6] 张国福, 尚鸣异, 韩志刚, 等. 子宫动脉化疗栓塞联合清宫术在胎盘植入保守治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 947-950.

[7] 王长福, 张和平, 张红霞, 等. 超选择性子宫动脉栓塞在植入性胎盘治疗中的初步疗效观察[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42: 512-514

[8] 曾志斌, 明建中, 沈比先, 等. 经子宫动脉途径介入治疗植入性胎盘[J]. 中国介入影像与治疗学, 2010, 7: 101-103.