

血清炎症标志物及与急性冠状动脉综合征关系的研究进展

郑 刚¹ 综述, 刘兆昶² 审校

(1. 天津市第三医院心内科, 天津 300250; 2. 天津市老年病研究所)

[关键词] 血清炎症标志物; 急性冠状动脉综合征; 心肌梗死; 不稳定型心绞痛

[摘要] 本文回顾了近5年来, 国内外对血清炎症标志物与急性冠状动脉综合征关系的研究状况, 着重介绍了有关C反应蛋白、血清肺炎衣原体和巨细胞病毒与急性冠状动脉综合征相关性的临床研究进展及存在的不足, 阐述了炎症可能在急性冠状动脉综合征发生、发展及并发症中起作用及可能机制, 简单总结了目前应用抗生素作为急性冠状动脉综合征的一级和二级预防所做的初期临床试验及在试验中所面临的问题, 展望了未来研究的方向。

[中图分类号] R341.4

[文献标识码] A

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)是指在冠状动脉粥样硬化的基础上, 斑块破裂、表面破损或裂纹, 引起不完全或完全性堵塞性血栓急性病变, 导致临床上常见的不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、非Q波性心肌梗死(non Q wave myocardial infarction, NQMI)、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)及猝死。近年有人提出局部和全身炎症可能在ACS发生、发展及并发症中起作用^[1]。而反映局部和全身炎症的是血清炎症标志物水平, 其中包括C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清肺炎衣原体(chlamydia pneumoniae, Cpn)、巨细胞病毒(cytomegavirus, CMV)、幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)、单纯疱疹病毒等。本文着重简述近年有关该方面临床研究的情况。

1 C反应蛋白

C反应蛋白(CRP)是一种标记全身炎症存在的急性相反应物质, 在ACS时CRP升高^[2]。1997年Haverkate等^[3]测定2121例门诊患者的CRP值, 随访2年, 结果发现CRP值> 36 mg/L者, ACS发生的危险性增加2倍。1998年David等^[4]测定630例UAP或NQMI患者的CRP及快速定性分析肌钙蛋白(cTnT)14天病死率, 结果发现病死者CRP值高于存活者(72 mg/L比13 mg/L, $P=0.038$)。cTnT的阳性率随CRP浓

度的增加而上升($P<0.001$)。在cTnT阴性患者中, CRP值高于15.5 mg/L的患者较低于此值的病死率高(5.8%比0.36%, $P=0.006$)。同时有cTnT早期阳性和CRP值> 15.5 mg/L的患者病死率最高(9.10%), 两者都不具备者病死率最低(0.35%), 两者具其一者死亡率为4.65%。1999年Liuigi等^[5]研究一组UAP患者, 测定出院时CRP值, 有49%的患者CPR值> 30 mg/L。出院时CPR值升高< 30 mg/L的患者中只有15%在1年因UAP复发或新发生AMI再入院, 而出院时CPR值> 30 mg/L的患者有69%再住院; CPR值< 25 mg/L的患者中, 13%再发ACS, CPR值在26~ 86 mg/L者有42%发生ACS, CPR值> 87 mg/L者有67%发生ACS($P<0.001$)。

结合1997年以前几十个临床研究报告, 可以推断CRP具有预测发生ACS危险的临床价值。CRP在ACS患者中升高及对ACS发生及发展影响的可能机制如下^[3]: (1) 细胞因子, 如白细胞介素-6(IL-6)诱导肝脏产生大量的急性反应物质-CRP; (2) 补体激活引发的脂质沉淀被认为是动脉粥样硬化的始动因素之一。CPR可与脂蛋白结合, 经经典途径激活补体系统, 后者产生大量终末攻击复合物及终末C5b-9, 造成冠状动脉内膜的损失; (3) 粒细胞、单核细胞均有CRP受体, CRP大量产生, 可经其受体激活, 诸如细胞通过直接(浸润、聚集)或间接(产生细胞因子)作用, 造成冠状动脉损失。

2 血清肺炎衣原体

Fagerberg等^[6]通过对130人进行了Cpn检测, 其中84人在观察开始或3.5年后为阳性, 并观察到开始为阳性者, 97%在3.5年后仍为阳性, 在总共6.5年的随访中, 起始Cpn抗体

[作者简介] 郑刚, 出生于天津, 副主任医师, 中华医学会天津老年病学会委员、天津市老年病研究所临床心血管病研究室主任、天津市第三医院心内科主任。刘兆昶, 出生于山东省, 毕业于山西医科大学, 教授, 主任医师, 天津市老年病研究所副所长、天津市第三医院大内科主任。

阳性者 ACS 发病率明显上升, OR 为 2.69 ($P=0.042$)。Sessa 等^[7]对 98 例 AMI 患者, 80 例冠心病患者和 50 例健康对照者通过微免疫荧光法检测 Cpn 抗体, 结果显示 Cpn 抗体阳性率, AMI 组明显高于冠心病组及健康组。Muhlestein 等^[8]研究发现, 冠状动脉再狭窄者旋切组织中 Cpn 抗体阳性率明显高于原发粥样硬化斑块病变, 提示 Cpn 感染可能与 ACS 再狭窄的发生及发展有关。以上临床观察证实 Cpn 感染与 ACS 有关, 但也有一些阴性结果。Ridker 等^[9]进行一项包括 15 000 例健康男性的研究, 在 12 年随访期间, 对其中 343 名初发 AMI 患者和与之年龄及吸烟量相匹配的数目相同健康人群进行 Cpn 抗体检测。Cpn 抗体随年龄和吸烟量而升高, 但 AMI 组和健康组 Cpn 抗体阳性率相同, 而且不同抗体滴度与 AMI 的相对危险性之间无显著性差异。这些血清学流行病学研究结果的差异缘于 Cpn 抗体测定范围不同。

Gurfinkel 等^[10]1997 年完成了一项 ROXIS 临床试验, 该试验入选 202 例 ACS 患者(UAP 及 Q 波性 MI), 随机分成罗旋红霉素治疗组和安慰剂对照组, 经 6 个月随访发现, 治疗组中严重复发性缺血发生率为 1.1% (对照组 5.4%); MI 为 0; 心脏缺血性死亡 0% (对照组 2.2%), 两组在统计学有显著性差异($P<0.032$)。Gupta 等^[11]在对 220 例 AMI 超过 6 个月的男性患者测定 Cpn 抗体, 对抗体浓度持续升高超过 3 个月的患者采用阿奇霉素治疗。调整了传统的心血管危险因素后, 在 18 个月随访期间, ACS 发生率在高抗体浓度安慰剂组较低浓度组高 4 倍(OR=4.2, $P=0.03$), 而抗菌素治疗组 OR=0.9, 与低浓度组无显著性差异。Meier 等^[12]进行的一项涉及 3315 例在 1992~1997 年首发 AMI 及 13 139 例同期无 AMI 患者, 在校正年龄及性别之后, 使用抗菌素。结果显示使用了四环素或喹诺酮类药物的人群, AMI 发病率明显下降, OR 分别为 0.7 和 0.45。而先期使用红霉素、青霉素、头孢菌素或黄胺药物无类似效应。

以上前瞻性抗菌素干预治疗研究的对象较少, 随访的时间较短, 抗菌素使用剂量和时间尚无标准, 回顾性研究则因方法不严谨, 结果可靠性差。抗 Cpn 感染是否对 ACS 一二级预防有价值, 有待于更大规模随机双盲安慰剂对照的前瞻性临床研究验证, 如正在进行的 WIZARD 试验及 ACES 试验^[13]。

肺炎衣原体(Cpn)感染与 ACS 发生及发展过程相关, 其可能机制是^[5]: (1) Cpn 感染后形成免疫复合物沉积在冠状动脉血管壁, 导致血管壁局部损害; (2) Cpn 感染后激发机体细胞因子产生如干扰素、IL-6 及肿瘤坏死因子, 刺激平滑肌细胞过度增殖, 凋亡减少。炎症细胞介导内皮细胞致凝作用增强, 而纤溶活性减弱。巨噬细胞激活后, 其细胞表面吞噬受体表达, 使之象吞噬微生物一样吞噬氧化的低密度脂蛋白(LDL), 结果是动脉粥样硬化斑块标志物—泡沫细胞形成; (3) Cpn 株的脂多糖可与 LDL 结合, 使之产生抗原性或直接对内皮细胞产生毒性作用。上述 Cpn 的作用导致冠状动脉内膜损害的加速, 并伴随炎症与高凝状态的持续存在, 最终发生冠状动脉内血栓的形成, 临床出现 ACS^[2]。

3 其它因素

Liuzzo 等^[14]通过流式细胞仪分析比较了 34 例 SAP 和 34 例 UAP 外周血功能 T 淋巴细胞亚群的分布。检查含稳定斑块和不稳定斑块的 CA 提取物中的组织浸润 T 淋巴细胞。结果 UAP 患者 CO4+ CD28mull T 淋巴细胞亚群扩增, 而 SAP 患者扩增少见(扩增频率中位数分别为 10.8% 和 1.5%, $P<0.001$)。表明淋巴细胞直接参与斑块的崩裂。Roivainen 等^[15]报道的赫尔辛基心脏研究(冠心病一级预防试验), 入选 241 例冠心病患者, 采血测定患者基线 CRP、腺病毒、单纯疱疹病毒、肠道病毒、CMV、Cpn 及 HP 血抗体水平, 另选 241 例无冠心病作为对照组, 随访 8.5 年。结果显示, 单纯疱疹病毒 I 型抗体及 Cpn 抗体水平观察组高于对照组, 其它抗体水平两组接近。提示单纯疱疹病毒 I 型及 Cpn 感染可增加 ACS 危险, 这种效应在急性炎症者尤为明显, 后者以 CRP 浓度的升高为标志。APISIS 试验(斯德哥尔摩心绞痛预后研究)^[16]入选 809 例年龄<70 岁、患有冠心病的病人, 平均随访 3.3 年。观察的终点是发生 ACS 及脑血管事件。研究结果显示, 纤维蛋白原和白细胞是心绞痛事件的独立预测因素。提出炎症活动参与心绞痛病变的进展。刘宇等^[17]将 60 例患者分成 AMI 组、UA 组、稳定性心绞痛组及对照组, 测定血清炎症标志物。结果显示 AMI、UA 组各项炎症标志物(中性粒细胞、中性粒细胞表面粘附分子 CD11b/CD18、CRP 及肿瘤坏死因子- α)的表达均显著高于稳定性心绞痛及对照组($P<0.01$), 作者认为 ACS 患者存在炎症反应。邓荷萍等^[18]将 80 例患者分成 ACS 组、症状稳定组及对照组, 测定外周血 CMV 抗体。发现 CMV 抗体阳性率 ACS 组与对照组有显著性差异($P<0.01$), 而症状稳定组与对照组差异无显著性($P>0.05$), 提示 CMV 感染在 ACS 发病中具有一定意义。Zhu 等^[19]对 890 例冠心病患者分别测定 CMV、甲型肝炎病毒(HAV)、1 型和 2 型单纯疱疹病毒(HSV1、HSV2)、Cpn 和 HP 抗体, 经过 3 年随访, 与对照组相比, 研究前 CMV、HAV、HSV1、HSV2 抗体阳性的患者发生 AMI 或死亡的机会显著升高, 其相对危险 RR 分别 CMV 为 2、HAV 为 1.6、HSV2 为 1.5。结论是感染增加冠心病患者发生 AMI 和死亡的危险。

综上所述, ACS 发生和发展是极复杂的过程, 其中涉及血管内皮损伤、炎症细胞的浸润、血管壁的退行性变及血栓形成。尽管大量的研究证实, 炎症与 ACS 高度相关, 并且通过上述的各种机制导致了 ACS 的形成, 也极有可能是 CAS 的始动因素。但目前的研究尚是初步, 结论需进一步进行探讨。尽管如此, 通过对这方面的研究, 使我们看到了 ACS 预防及治疗的一丝曙光。

参考文献

- [1] Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events—exploring the hidden side of the moon [J]. *N Eng J Med*, 1997, **336**: 1 014– 021
- [2] Anderson JL, Carlquist JF, Joseph B, et al. Evaluation of C-reactive protein, an inflammation marker, and infectious serology as risk factor for coronary arter disease and myocardial infarction [J]. *JACC*, 1998, **32**: 35– 46
- [3] Haverkate F, Thompson SG, Pyke S, et al. Production of C-re-

- active protein and risk of coronary events in stable angina and unstable angina: European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group [J]. *Lancet*, 1997, **349**: 462–473
- [4] David M, Nader F, Elliott M, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy [J]. *JACC*, 1998, **31**: 1460–472
- [5] Luigi M, Biasucci, Giovanna Liuzzo, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability [J]. *Circulation*, 1999, **99**: 855–923
- [6] Fagerberg B, Gnarpe H, et al. Chlamydia pneumoniae but not cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease: a prospective study in middle-aged men with treated hypertension [J]. *Stroke*, 1999, **30**: 299–305
- [7] Sessa R, Di Pietro, Santoni I, et al. Chlamydia pneumoniae infection and atherosclerosis coronary disease [J]. *Am Heart J*, 1999, **137**: 116–119
- [8] Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, **27**: 1555–561
- [9] Ridker PM, Kuznetsov PB, Stampfer MJ, et al. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1999, **99**: 1161–1164
- [10] Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study [J]. *Lancet*, 1997, **350**: 404–407
- [11] Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1997, **96**: 404–407
- [12] Meier CR, Derby LE, Jick SS, et al. Antibiotics and risk of subsequent first-time acute myocardial infarction [J]. *JAMA*, 1999, **281**: 427–431
- [13] Grayson JT. Antibiotic treatment trials for secondary prevention of coronary artery disease events [J]. *Circulation*, 1999, **99**: 1538–1539
- [14] Liuzzo G, Goronzy I, Yang H, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2000, **101**: 1647–1652
- [15] Rovivainen M, Kajander MV, Palosuo T, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2000, **101**: 252–257
- [16] Whincup P, Danesh J, Walker M, et al. Prospective study of potentially virulent strains of Helicobacter pylori and coronary heart disease in middle-aged men [J]. *Circulation*, 2000, **101**: 1647–1652
- [17] 刘宇, 史晏海, 李星涛, 等. 冠心病患者炎症标志物的检测及其意义 [J]. 临床心血管病杂志, 2001, **17**: 133–134
- [18] 邓荷萍, 王朝晖, 董继华, 等. 人巨细胞病毒在冠心病发病中的意义及致病机制的研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2001, **17**: 70–72
- [19] Zhu J, Nieto FJ, Horne BD, et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death [J]. *Circulation*, 2001, **103**: 45–51

(此文 2000-10-23 收到, 2001-03-08 修回)

(此文编辑 胡必利)