

[文章编号] 1007-3949(2003)11-06-0553-04

•临床研究•

急性冠状动脉综合征患者血清白细胞介素 6 和高敏 C 反应蛋白浓度变化及辛伐他汀干预治疗

罗玉梅, 姜德谦, 文丹, 杨俭新, 李莉英

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 炎症促进急性冠状动脉综合征的发生; 免疫透射比浊法; 急性冠状动脉综合征; 白细胞介素 6; 高敏 C 反应蛋白; 辛伐他汀

[摘要] 探讨炎症在急性冠状动脉综合征发病中的作用, 以及他汀类药物治疗急性冠状动脉综合征的机制。分别测定 50 例急性冠状动脉综合征患者(急性心肌梗死 20 例, 不稳定型心绞痛 30 例)、34 例稳定型心绞痛患者及 30 例正常对照者的血清白细胞介素 6 和高敏 C 反应蛋白水平; 并从急性冠状动脉综合征组随机抽取 30 例患者随机分成辛伐他汀组和常规组, 每组 15 例, 干预 3 周, 分析比较组间及辛伐他汀治疗前后血清白细胞介素 6、高敏 C 反应蛋白及血脂水平变化, 以及血清白细胞介素 6、高敏 C 反应蛋白水平与冠心病的相关性。结果发现, 急性冠状动脉综合征组血清白细胞介素 6 和高敏 C 反应蛋白水平均明显高于稳定型心绞痛组及正常对照组($P < 0.001$)。治疗 3 周后, 辛伐他汀组血清白细胞介素 6、高敏 C 反应蛋白、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇浓度明显下降($P < 0.001$); 辛伐他汀组和常规组组间白细胞介素 6 和高敏 C 反应蛋白水平下降率相比有统计学差异($P < 0.05$)。相关分析显示, 辛伐他汀组血清白细胞介素 6、高敏 C 反应蛋白下降与血脂下降无关。单因素回归分析及调整传统冠心病危险因素后的多因素回归分析均显示, 血清高敏 C 反应蛋白水平与冠心病显著相关($P < 0.05$)。结果提示, 炎症在急性冠状动脉综合征的发生中起了重要的作用。测定血清高敏 C 反应蛋白水平可预测急性冠状动脉综合征的危险性。辛伐他汀具有独立于降脂的抗炎作用, 其抗炎作用在急性冠状动脉综合征患者早期治疗中可能具有重要意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Changes of Serum Interleukin-6 and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome and Their Responses to Simvastatin

LUO Yu-Mei, JIANG De-Qian, WEN Dan, YANG Jian-Xin, and LI Li-Ying

(Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Interleukin 6; High-Sensitivity C-Reactive Protein; Simvastatin; Coronary Heart Disease; Serum Lipids

[ABSTRACT] **Aim** To explore the role of inflammation in acute coronary syndrome (ACS) and the mechanism by which statin treat ACS. **Methods** The serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin 6 (IL-6) levels were measured in 50 patients with ACS, including 30 patients with unstable angina (UA) and 20 patients with acute myocardial infarction (AMI), 34 patients with stable angina (SA) and 30 controls. 30 patients in ACS group were randomly selected and assigned to the simvastatin group ($n = 15$) and the routine group ($n = 15$). The simvastatin group was given simvastatin 20 mg/d and the routine group took placebo expect routine treatment (including nitrate, aspirin, β -blocker and ACEI). After a three-week follow-up, serum hs-CRP, IL-6 levels and serum lipids concentrations were measured again. **Results** Both serum IL-6 and hs-CRP levels were significantly higher in ACS group than in SA and normal control group ($P < 0.001$). After three-week treatment with simvastatin, serum IL-6, hs-CRP, total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) levels decreased significantly in the simvastatin group ($P < 0.001$), but not in the routine group. The rates of decrease of IL-6 and hs-CRP was significantly different between simvastatin group and routine group ($P < 0.05$). No relationship was observed between the values of decrease of serum IL-6 or hs-CRP and serum lipids levels. The serum hs-CRP level showed significant correlation with coronary heart disease (CHD) in both univariate regression pattern and multivariate regression pattern ($P < 0.05$). **Conclusions**

Inflammation plays an important role in the initiation of ACS. Assaying serum IL-6 and hs-CRP levels may be able to help to definite the diagnosis of ACS. Simvastatin possess anti-inflammatory effect which independent of its lipid lowering action, and the anti-inflammatory effect of simvastatin might play an important role in the early treatment of ACS.

[收稿日期] 2003-02-20

[修回日期] 2003-09-05

[作者简介] 罗玉梅, 女, 1971 年 1 月出生, 湖南省桂东县人, 硕士研究生, 研究方向为冠心病。E-mail: yumeiluo2000@hotmail.com。姜德谦, 男, 1947 年 5 月出生, 山东省烟台市人, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病。文丹, 女, 1948 年 10 月出生, 湖南省长沙市人, 教授, 研究方向为冠心病。

研究表明,炎症在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 的发生、发展及并发症的发生中起重要的作用^[1-6]。炎症的存在,影响了斑块的稳定性,使之易于破裂,斑块破裂形成血栓导致急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)^[7-9]。已有研究表明,多种炎症细胞和炎症因子可能参与了 As 和 ACS 的过程^[10]。最近有学者认为他汀类药物可能具有独立于降脂的抗炎作用,可降低冠状动脉事件的发生率,改善冠心病(coronary heart disease, CHD) 患者的预后^[10,11]。本实验旨在证实炎症因子白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6) 和急性期反应物 C 反应蛋白与 ACS 的关系及早期他汀类药物治疗 ACS 的作用机理。

1 对象和方法

1.1 对象

经冠状动脉造影确诊为冠心病的患者 84 例,分为 ACS 组($n=50$) 和稳定型心绞痛(stable angina, SA) 组($n=34$) ,其中 ACS 组又分为急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 组($n=20$) 和不稳定型心绞痛(unstable angina, UA) 组;选择健康体检者 30 例为正常对照组。入选标准: AMI 组:典型

的心前区疼痛史;心电图相关导联出现典型的心肌梗死图形(ST-T 段弓背向上抬高,异常 Q 波动或 T 波倒置);肌酸激酶(creatine kinase, CK) 及其同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB) 明显升高。④UA 组:患者入院前 48 h 内至少发生 1 次静息性心绞痛;发作时心电图相关导联出现缺血型 ST-T 改变,舌下含服硝酸甘油后胸痛历时 15 min 以上方缓解,且疼痛缓解后心电图恢复至发病前状态;心肌酶学水平不超过正常高限。⑤SA 组:典型劳力性心绞痛病史 3 个月以上;既往有明确心肌梗死病史(近二个月无发作);或冠状动脉造影显示至少 1 支以上主要血管存在 $\geq 50\%$ 的固定狭窄。正常对照组:经心电图、肝肾功能等检查排除心脏病变和器质性疾病。有以下情况者予以剔除:急性感染、创伤或手术 2 周以内;④合并脑血管意外或外周血管疾病,肝肾功能不全,恶性肿瘤,慢性结缔组织疾病或免疫性疾病;⑤AMI 出现心衰、休克等危及生命者;入院前 4 周内服用他汀类药物。性别、年龄、体重指数及吸烟等基础情况各组间无显著性差异($P>0.05$) ,基础用药情况在 ACS 与 SA 组间无显著差异(表 1, Table 1) 。

表 1. 入选病例基础情况比较

Table 1. Comparison of the baseline conditions of cases being enrolled in

分组		性别		年龄	体重指数	吸烟		基础用药情况					
		男	女			无	有	硝酸酯		倍他乐克		ACEI	
								未用	用	未用	用	未用	用
ACS	AMI	15	5	65.1±9.7	23.4±2.5	8	12	4	16	10	10	7	13
	UA	23	7	65.7±8.3	23.7±2.7	8	21	5	25	16	14	11	19
	SA	22	12	62.7±9.7	23.2±2.4	21	13	5	29	19	15	10	24
对照组		20	10	60.0±7.0	24.1±2.6	16	14	30	0	30	0	30	0
总计		80	34	63.2±9.1	23.3±2.7	53	60	44	70	75	39	58	56

1.2 样本收集

ACS 组和 SA 组于入院后次日清晨,对照组于体检当日清晨 6~7 时空腹抽取静脉血 3 mL,4℃下离心 10 min 分离血清,置-70℃冰冻保存,6 个月内统一检测。ACS 组中随机(抛硬币法随机抽样,一元硬币国徽面朝上患者入选,否则剔除)抽取得 30 例患者(男性 20 例,女性 10 例),随机(同法分组,国徽面朝上入辛伐他汀组)分为常规组(男性 10 例,女性 5 例;AMI 5 例,UA10 例)和辛伐他汀组(男性 10 例,

女性 5 例;AMI 7 例,UA 12 例)。入院第二天开始,不论血脂水平高低,所有患者接受临床常规治疗(包括硝酸酯类、阿斯匹林、 β -阻滞剂和 ACEI 类药物),常规组加服安慰剂;辛伐他汀组加用辛伐他汀(商品名:舒降之,默沙东制药有限公司提供),每次 20 mg,每晚一次,平均随访 3 周,再次测定血清高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 、IL-6 及血脂水平。

1.3 指标测定

血清 IL-6 浓度采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测(试剂盒购自深圳晶美工程有限公司,检测灵敏度为 10 ng/L,板内板间变异系数< 10%)。血清 hs-CRP 水平采用颗粒增强的免疫透射比浊法测定(试剂购自芬兰基恩公司,检测范围 0.125~ 12.5 mg/L,正常参考值 0.20~ 2.94 mg/L,板内板间变异系数< 5%)。采用酶法测定血清甘油三酯(triglyceride, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC),采用选择遮蔽法测定高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)。所有标本检测均严格按说明书操作。

1.4 统计学方法

采用 SPSS10.0 统计软件包进行,各项统计指标均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。主要指标进行正态性检验,组间均数比较采用方差分析或 *t* 检验,指标相关性分析采用简单相关和偏相关分析,采用单因素及多因素线性回归模型分析各危险因素对冠心病的作用。双尾 *P* < 0.05 被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清白细胞介素 6 和高敏 C 反应蛋白水平比较

ACS 组血清 IL-6 和 hs-CRP 水平明显高于 SA 组及正常对照组(*P* < 0.001),但 SA 组与正常对照组之间 IL-6 和 hs-CRP 水平无显著差异。AMI 组 hs-CRP 水平明显高于 UA 组(*P* < 0.05; 表 2, Table 2)。

表 2. 各组血清白细胞介素 6、高敏 C 反应蛋白水平比较
Table 2. Comparison of the levels of serum IL-6 and hs-CRP among ACS group, SA group and control group

分 组	<i>n</i>	IL-6 (ng/L)	hs-CRP (mg/L)
ACS	50	19.55 ± 9.71 ^b	11.22 ± 5.65 ^b
AMI	20	21.88 ± 3.69	24.61 ± 6.07 ^a
UA	30	18.61 ± 1.77	5.48 ± 0.59
SA	34	13.04 ± 4.57	1.04 ± 0.95
对照组	30	11.66 ± 2.44	1.21 ± 0.97

a: *P* < 0.05, 与 UA 组相比; b: *P* < 0.001, 与 SA 组和对照组相比。

2.2 辛伐他汀治疗前后血清白细胞介素 6 和高敏 C 反应蛋白水平变化

常规组和辛伐他汀组治疗前血清 IL-6 和 hs-CRP 水平无明显差异。治疗 3 周后,辛伐他汀组血清 IL-6 和 hs-CRP 水平显著下降(*P* < 0.001),而常规组血清 IL-6 和 hs-CRP 水平无明显变化。辛伐他

汀组和常规组 IL-6 变化率为 29.84% 比 12.78% (*P* < 0.05),hs-CRP 变化率为 50.74% 比 1.24% (*P* < 0.05; 表 3, Table 3)。

表 3. 辛伐他汀干预前后血清白细胞介素 6 及高敏 C 反应蛋白水平比较

Table 3. The comparison of levels of serum IL-6 and hs-CRP between pretreatment and post-treatment with simvastatin

指 标	辛伐他汀组	常规组
白细胞介素 6 (ng/L)	干预前	17.29 ± 2.05
	干预后	12.13 ± 2.6 ^b
	下降率	29.84% ^a
高敏 C 反应蛋白(mg/L)	干预前	8.12 ± 3.89
	干预后	3.21 ± 2.56 ^b
	下降率	50.74% ^a

a: *P* < 0.05, 与常规组比较; b: *P* < 0.001, 与干预前比较。

2.3 辛伐他汀治疗前后血脂水平变化

治疗组 TC 及 LDLC 水平明显降低(*P* < 0.05) HDLC/LDLC 比值升高(*P* < 0.05)。相关分析显示,血脂的下降与 IL-6 及 hs-CRP 水平下降无关(*P* > 0.05)。

2.4 相关分析结果

血清 IL-6 与 hs-CRP 水平显著相关(*r* = 0.53, *P* < 0.001); AMI 组血清 hs-CRP、IL-6 水平与 CK 及 CK-MB 相关(*P* < 0.05)。偏相关分析显示,在控制其相互作用后 hs-CRP 及 IL-6 仍与 CK-MB 相关(*P* < 0.05)。但二项指标均与性别、吸烟、糖尿病、CHD 家族史、血压、各项血脂指标及冠状动脉造影下冠状动脉病变的严重程度等变量不相关。

2.5 单因素线性回归分析

CRP 水平为 CHD 的危险因素(*r* = 0.219, *P* < 0.028),在调整性别、年龄、吸烟、高血压、糖尿病、CHD 家族史、LDLC 及 HDL 等传统 CHD 危险因素的多因素线性回归模型中,CRP 仍具有显著性,同时高血压、TC、LDLC 和 HDLC/LDL C 比值亦与 CHD 相关,血清 IL-6 水平则在单因素及多因素模型中均不具显著性。

3 讨论

白细胞介素 6 (IL-6) 是由活化的单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞及成纤维细胞等分泌一种具在多种效能的细胞炎症因子,与其受体结合后通过糖蛋白 130 激活酪氨酸蛋白激酶从而活化丝

氨酸/苏氨酸激酶,促进相关基因的活化而产生效应。除可刺激肝脏产生急性期反应物(如CRP和纤维蛋白原)外,还可促进T淋巴细胞增殖、分化、生成和释放细胞因子;促进B淋巴细胞增殖、分化,产生抗体,参与炎症的过程^[7]。CRP是在炎症因子(如TNF- α 、IL-1及IL-6等)的刺激下由肝脏合成的急性期炎症标志物,不但反映上游炎症因子的活性,本身尚具有激活补体,诱导粘附分子和组织因子的表达,促进内皮、巨噬细胞吞噬脂质及促进基质金属蛋白酶分泌,募集巨噬细胞至血管壁等作用^[8,9,13]。前瞻性的研究表明,CRP的浓度可预测冠状动脉事件的危险性^[1-4];临床研究证明在ACS患者中血清CRP、IL-6及基质金属蛋白酶等炎症标志的浓度明显升高^[5];人类及动物体外实验表明冠状动脉粥样斑块中有炎症细胞浸润及多种炎症介质表达^[6,14]。本实验结果发现,ACS患者血清IL-6及hs-CRP水平均明显升高,证明炎症参与了ACS的病理过程。ACS患者辛伐他汀治疗3周后除血浆TC、LDLC水平明显下降外,血清IL-6及hs-CRP浓度亦显著下降,但血清IL-6及hs-CRP浓度下降与血脂浓度降低并不相关($P>0.05$),证明他汀类药物存在独立于降脂作用外的抗炎作用。与国外研究结果类似^[5,6,10,11]。他汀类药物抗炎的具体机制尚未完全清楚,但体外及动物实验证明他汀类药物可减少粥样斑块中的巨噬细胞数量,抑制组织因子、基质金属蛋白酶、粘附分子的表达及活性^[10,11,13]。ACS患者早期应用他汀类药物有快速抗炎作用,可迅速减轻炎症所导致的不良后果,改善预后。还有文献[12]报道AMI患者CRP升高其心血管事件再发危险性也升高,本实验证明辛伐他汀可显著降低CRP水平,可能可降低再发AMI的危险性。

急性心肌梗死(AMI)组血清hs-CRP水平明显高于UA组,且血清IL-6及hs-CRP水平在AMI组与心肌坏死指标CK及CK-MB相关,尤其是CK-MB,控制相互影响后,仍显著相关($P<0.01$),说明AMI患者心肌损伤的程度与血清IL-6及hs-CRP的水平相关。

单因素及多因素线性回归分析显示,血清hs-CRP水平与CHD相关,说明血清hs-CRP水平的高低反应了粥样斑块的炎症反应的程度,hs-CRP还可作为预测ACS危险性的指标。

炎症反应在ACS的发生中起了重要的作用,测

定hs-CRP的血清水平可预测CHD的危险性。辛伐他汀具有独立于降脂的抗炎作用,其快速抗炎作用在ACS患者早期治疗中可能具有重要意义。

本实验中辛伐他汀干预3周CRP下降达50.74%,与国外类似研究结果(30%)差别较大,其原因可能为:本实验中辛伐他汀组AMI病例较常规组多,AMI组CRP水平较UA组显著高,尽管干预前CRP水平无显著差异,但组间均数相差较大;辛伐他汀干预后,CRP水平更高的病例下降率亦大。④由于实验对象种族及所处地区不同,可能存在种族及地区间差异。⑤由于本实验样本量小,可能存在选择性偏倚,本实验结果需大规模临床实验验证。

[参考文献]

- [1] Jialal I, Devaraj S. Inflammation and atherosclerosis: the value of the high-sensitivity C-reactive protein assay as a risk marker. *Am J Clin Pathol*, 2001, **116** (Suppl): S108-S115
- [2] Ridker PM, Hennekens 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** (22): 836-843
- [3] Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 2000, **101** (15): 1767-1772
- [4] Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MT, Wacholder S, Ettinger WH, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*, 1999, **106** (5): 506-512
- [5] 关瑜, 张梦玺, 袁洪, 杨侃, 杨季, 王建刚. 冠心病与肿瘤坏死因子及白细胞介素6浓度关系的研究. *中国临床心血管杂志*, 1998, **14** (5): 325-328
- [6] Fazio S, Linton MF. The inflamed plaque: cytokine production and cellular cholesterol balance in the vessel wall. *Am J Cardiol*, 2001, **88** (Suppl): 12E-15E
- [7] Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 2001, **88**: 10K-15K
- [8] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, **105** (9): 1135-1142
- [9] Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart*, 2002, **87** (3): 201-204
- [10] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*, 1999, **100** (3): 230-235
- [11] Albert MA, Danielson E, Rifai N. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*, 2001, **286** (1): 64-70
- [12] Yazdani S, Simon AD, Vidkun R, Gulotta C, Schwartz A, Rabbani LE. Inflammatory profile in unstable angina versus stable angina in patients undergoing percutaneous interventions. *Am Heart J*, 1998, **136** (2): 357-361
- [13] 陈学军, 李建军, 夏冷, 王晶, 李庚山. 辛伐他汀对C反应蛋白和脂多糖诱导的单核细胞合成白细胞介素6的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (2): 139-142
- [14] 安靓, 李进. 细胞因子对冠心病患者单核细胞粘附相关蛋白表达的调节. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6** (3): 233-236

(此文编辑 文玉珊)