

## 炎症因子与急性冠状动脉综合征及 颈动脉复杂斑块相关

程文立, 柯元南, 王 勇, 陈 莉, 范书英

(卫生部中日友好医院心血管病中心, 北京市 100029)

[关键词] 内科学; 急性冠状动脉综合征; 高分辨率超声; 基质金属蛋白酶 9; 细胞间粘附分子 1; 高敏 C 反应蛋白

[摘要] 目的 研究急性冠状动脉综合征与颈动脉易损斑块之间是否相关。方法 92 例急性冠状动脉综合征患者和 97 例稳定型心绞痛患者均接受冠状动脉造影检查, 40 例正常者为对照。采用高分辨率超声测定患者颈动脉内膜中膜厚度、双侧颈动脉粥样斑块数和斑块的特征, 采用酶联免疫吸附法测定血浆基质金属蛋白酶 9、细胞间粘附分子 1 和高敏 C 反应蛋白的浓度。结果 急性冠状动脉综合征患者基质金属蛋白酶 9、细胞间粘附分子 1 和高敏 C 反应蛋白均显著高于稳定型心绞痛和正常对照者, 具有颈动脉复杂斑块的急性冠状动脉综合征患者显著高于稳定型心绞痛与正常对照者, Logistic 多元回归分析发现, 高敏 C 反应蛋白  $> 4.0 \text{ mg/L}$  (OR 为 5.37, 95% CI 为 1.43 ~ 15.21,  $P = 0.003$ )、基质金属蛋白酶 9  $> 300 \text{ } \mu\text{g/L}$  (OR 为 3.12, 95% 可信限为 1.11 ~ 8.98,  $P = 0.027$ )、细胞间粘附分子 1  $> 200 \text{ } \mu\text{g/L}$  (OR 为 4.78, 95% 可信限为 1.34 ~ 9.89,  $P = 0.010$ )、体质指数  $> 24$  (OR 为 1.78, 95% 可信限为 1.12 ~ 2.67,  $P = 0.04$ )、急性心肌梗死 (OR 为 3.37, 95% 可信限为 1.66 ~ 8.91,  $P = 0.008$ )、不稳定型心绞痛 (OR 为 3.31, 95% 可信限为 1.22 ~ 9.88,  $P = 0.011$ ) 均与颈动脉复杂斑块相关。结论 急性冠状动脉综合征患者颈动脉易损斑块数目显著高于稳定型心绞痛患者和正常对照者。急性冠状动脉综合征与颈动脉易损斑块有相关关系。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Clinical Study of the Relationship among Inflammatory Markers, Acute Coronary Syndrome, and Carotid Atherosclerotic Plaque

CHENG Wen-Li, KE Yuan-Nan, WANG Yong, CHEN Li, and FAN Shu-Ying

(Department of National Intergrative Medicine Center for Cardiovascular Diseases, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; High Resolution Ultrasonic Instrument; Matrix Metalloproteinase 9; Interleukin Adhesion Molecular 1; High Sensitive C-Reaction Protein

[ABSTRACT] **Aim** To explore whether there is relationship among the inflammation markers, acute coronary syndrome (ACS) and carotid atherosclerotic plaque. **Methods** 92 patients with ACS, 97 patients with stable angina pectoris (SAP) who underwent coronary angiography were enrolled in our study, 40 healthy people were selected as control. The bilateral carotid ultrasounding by high sensitive was investigated to measure the intima-media thickness (IMT), the number of the carotid plaques and the characteristics of the plaques, the serum levels of intercellular adhesion molecular-1 (ICAM-1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and high sensitive C-reaction protein (hs-CRP) were determined and the Logistic statistic analysis was used to study the relationship of the inflammatory markers and the unstable plaque. **Results** The levels of MMP-9, ICAM-1 and hs-CRP in the patients with ACS were significantly higher than those of the patients with SAP and the normal people. According to the Logistic analysis, the results indicated that serum MMP-9, ICAM-1 and hs-CRP were related to the unstable plaque (MMP-9  $> 300 \text{ } \mu\text{g/L}$ , OR: 3.12, 95% CI: 1.11 ~ 8.98,  $P = 0.027$ ; ICAM-1  $> 200 \text{ } \mu\text{g/L}$ , OR: 4.78, 95% CI: 1.34 ~ 9.89,  $P = 0.010$ ; hs-CRP  $> 4.0 \text{ mg/L}$ , OR: 5.37, 95% CI: 1.43 ~ 15.21,  $P = 0.003$ ). **Conclusion** The numbers of the complex carotid plaques in patients with ACS were significantly higher than those of the patients with SAP and normal control people. There was significant relationship between the complex carotid plaques and ACS.

动脉粥样硬化是全身性血管病变, 由于颈动脉位于体表的表浅位, 采用高频超声的方法易于检查,

可作为动脉粥样硬化检查的一个窗口, 故而广泛地被临床研究所接受, 新近已有 Triposkiadis 等<sup>[1,2]</sup> 采用高频超声的方法证实冠状动脉粥样硬化与颈动脉粥样硬化之间有密切关系, 并且 Ogata 等<sup>[2]</sup> 研究还证实颈动脉病变与冠心病严重病变前降支病变之间具有显著相关性。既然, 冠状动脉粥样硬化与颈动脉粥样硬化有较好的相关性, 那么, 两者相关的基础是

[收稿日期] 2006-04-10

[修回日期] 2006-09-08

[作者简介] 程文立, 博士, 副主任医师, 主要从事冠心病、高血压的临床与基础研究, E-mail 为 chch20000@yahoo.com.cn。通讯作者柯元南, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事冠心病、高血压、血脂代谢的临床研究, E-mail 为 keyuannan6666@yahoo.com.cn。王勇, 硕士, 主任医师, 主要从事冠心病介入治疗的临床与研究。

什么?是否与炎症的活跃有关?两者在斑块的稳定性方面是否有相关性?为此,我们进行了相关的临床研究。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)组:主要纳入ST段抬高和非ST段抬高的急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)和不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者,共92例,为2003年9月至2004年6月我院心内科住院患者,ACS的诊断标准按照美国心脏病协会(AHA)和美国心脏病学会(ACC)2000年诊断标准<sup>[3]</sup>,UAP的危险度分层均符合高危组(A)的诊断<sup>[4]</sup>。全部入选患者均接受了冠状动脉造影检查,依据心电图、心肌酶及冠状动脉造影检查结果,该组患者均为AMI与UAP。④稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)组:为2003年9月至2004年6月在我院心内科住院的SAP患者,共97例,经临床体格检查、心电图和冠状动脉造影检查均符合美国心脏病协会(AHA)和美国心脏病学会(ACC)2000年SAP的诊断标准<sup>[4]</sup>。研究对象排除标准为:除外近4周急性感染性疾病史及慢性感染性疾病,ACS组中除典型症状发作6h以上就诊的患者,除外肝炎、肾炎患者,肝、肾、心功能衰竭,糖尿病患者及慢性肺部疾病患者。④正常健康对照组40例,为2003年7月至2004年6月我院体检门诊的健康体检者,其中男性30例,女性10例,平均年龄 $55.7 \pm 8.9$ 岁,均经体格检查、血常规、生化、B超、胸片、心电图等检查,除外心、脑、肝、肾和甲状腺病变,除外近4周急性感染性疾病史,除外糖尿病、高血压、高脂血症及体质指数 $< 24$ 者。

### 1.2 取血方法

急性冠状动脉综合征患者在典型症状发作后6h内肘静脉取血,SAP患者及健康对照者取清晨空腹肘静脉血,用肝素帽(无水)管抗凝,取血后立即1500 r/min离心,分离血浆, $-80^{\circ}\text{C}$ 冰冻储存备用,用于基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)测定;取血后, $4^{\circ}\text{C}$ 冰箱静置1h,分离血清, $-80^{\circ}\text{C}$ 冰冻储存备用,用于细胞间粘附分子1(intercellular adhesion molecular-1, ICAM-1)、高敏C反应蛋白(high sensitive C-reaction protein, hs-CRP)测定。研究对象及正常对照者均于清晨空腹采集肘静脉血分离血清 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰冻储存备用,用于测定空腹血糖水平及肝、

肾功能和血脂,SAP组患者测标准糖耐量。

### 1.3 血浆基质金属蛋白酶9、细胞间粘附分子1和高敏C反应蛋白的测定

血浆基质金属蛋白酶9采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒购自美国R&D公司,检测下限为0.156  $\mu\text{g/L}$ ,按试剂说明操作。hs-CRP采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒购自美国R&D公司,按试剂说明操作。ICAM-1采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒购自中山生物科技有限公司,按照试剂说明操作。

### 1.4 血清葡萄糖测定

采用葡萄糖氧化法,应用日本产日立牌7600自动分析仪测定,肝肾功能及血脂应用日本产日立牌7600自动分析仪测定。

### 1.5 颈动脉超声测定

采用美国GE公司生产的LOGIQ7超声多普勒仪,探头频率10.0 Hz,颈动脉超声由技术熟练的专人操作。记录双侧颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉粥样斑块的总数,记录斑块的特征。斑块表面不规则、斑块的声学特点为低回声 $> 50\%$ 的斑块(即溃疡斑、软斑),归为复杂斑块;声学特点为低回声 $< 50\%$ 的斑块(即硬斑),归为简单斑块;如果患者既有复杂斑块又有简单斑块,归在复杂斑块组,斑块定义为局限性增厚 $> 1.2 \text{ mm}$ 。

### 1.6 统计学处理

数据使用SPSS11.0版处理,所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,两两比较采用 $t$ 检验;相关性分析采用Logistic多元回归分析。

## 2 结果

### 2.1 基线资料比较

三组间性别、年龄、高密度脂蛋白、收缩压、舒张压差异均无显著性(表1)。ACS组与SAP组比较总胆固醇、甘油三酯差异无显著性(血脂水平由于各组中均有患者服用降脂药物,在患者入选时依据服药前血脂水平作为诊断依据,表中所列指标均为入选后的测定值)。

### 2.2 稳定型心绞痛与急性冠状动脉综合征患者颈动脉复杂斑块情况

急性心肌梗死患者中13例(26.5%)具有复杂斑块,11例(22.4%)具有简单斑块,25例(51.1%)无斑块。UAP患者中14例(32.6%)具有复杂斑块,8例(18.6%)具有简单斑块,21例(48.8%)无斑块;SAP患者中6例(6.2%)具有复杂斑块,38例(39.2%)具有简单斑块,55例(56.7%)无斑块。

表 1. 患者一般资料比较

一般资料	心肌梗死组 ( <i>n</i> = 49)	不稳定型心绞痛组 ( <i>n</i> = 43)	稳定型心绞痛组 ( <i>n</i> = 97)	正常对照组 ( <i>n</i> = 40)
男/女 (例)	38/11	29/14	60/37	30/10
平均年龄 (岁)	59.4 ± 8.2	58.3 ± 9.6	55.9 ± 10.2	55.7 ± 8.9
体质指数 (kg/m <sup>2</sup> )	27.3 ± 2.2	27.3 ± 1.8	27.4 ± 2.2	22.5 ± 1.1
收缩压 (mmHg)	121.2 ± 23.5	121.2 ± 23.5	131.9 ± 15.3	123.0 ± 9.0
舒张压 (mmHg)	67.7 ± 7.8	73.3 ± 5.9	83.6 ± 6.2	65.9 ± 6.6
胆固醇 (mg/L)	1 782 ± 224	2 568 ± 183	2 254 ± 244	1 556 ± 233
甘油三酯 (mg/L)	1 222 ± 162	1 683 ± 312	1 789 ± 213	1 098 ± 228
高密度脂蛋白 (mg/L)	447 ± 121	472 ± 132	432 ± 91	552 ± 79

### 2.3 血浆基质金属蛋白酶 9、细胞间粘附分子 1 和高敏 C 反应蛋白水平

各组基质金属蛋白酶 9、细胞间粘附分子 1 和高敏 C 反应蛋白水平见表 2。可见 AMI 组基质金属蛋白酶 9 水平显著高于 UAP 组 ( $P < 0.01$ ); UAP 组基质金属蛋白酶 9 水平高于 SAP 组 ( $P < 0.01$ ); AMI 组、UAP 组和 SAP 组基质金属蛋白酶 9 水平均显著高于正常对照组 ( $P < 0.01$ )。AMI 组与 UAP 组间细胞间粘附分子 1 水平差异无显著性 ( $P > 0.05$ ); AMI 组和 UAP 组细胞间粘附分子 1 水平高于 SAP 组和正常对照组 ( $P < 0.01$ )。AMI 组高敏 C 反应蛋白水平与 UAP 组差异无显著性 ( $P > 0.05$ ); AMI 组和 UAP 组高敏 C 反应蛋白水平高于 SAP 组 ( $P < 0.01$ ); AMI 组、UAP 组和 SAP 组高敏 C 反应蛋白水平均显著高于正常对照组 ( $P < 0.01$ )。

表 2. 各组基质金属蛋白酶 9、细胞间粘附分子 1 和高敏 C 反应蛋白水平的比较

分 组	MMP-9 (μg/L)	hs-CRP (mg/L)	ICAM-1 (μg/L)
AMI 组	415 ± 112 <sup>abc</sup>	7.23 ± 4.05 <sup>ab</sup>	273 ± 21 <sup>ab</sup>
UAP 组	343 ± 123 <sup>ab</sup>	6.11 ± 5.17 <sup>ab</sup>	256 ± 30 <sup>ab</sup>
SAP 组	292 ± 105 <sup>a</sup>	4.03 ± 3.99 <sup>a</sup>	198 ± 35
正常对照组	106 ± 49	2.38 ± 2.77	178 ± 18

a 为  $P < 0.01$ , 与正常对照组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与稳定型心绞痛组比较; c 为  $P < 0.01$ , 与不稳定型心绞痛组比较。

### 2.4 基质金属蛋白酶 9、高敏 C 反应蛋白、细胞间粘附分子 1 与颈动脉复杂斑块的关系

采用 Logistic 多元回归分析进行多因素分析发现, 高敏 C 反应蛋白  $> 4.0$  mg/L (OR 为 5.37, 95% 可信限为 1.43~ 15.21,  $P = 0.003$ )、基质金属蛋白酶 9  $> 300$  μg/L (OR 为 3.12, 95% 可信限为 1.11~ 8.98,

$P = 0.027$ )、细胞间粘附分子 1  $> 200$  μg/L (OR 为 4.78, 95% 可信限为 1.34~ 9.89,  $P = 0.010$ )、体质指数  $> 24$  (OR 为 1.78, 95% 可信限为 1.12~ 2.67,  $P = 0.04$ )、AMI (OR 为 3.37, 95% 可信限为 1.66~ 8.91,  $P = 0.008$ ) 和 UAP (OR 为 3.31, 95% 可信限为 1.22~ 9.88,  $P = 0.011$ ) 均与颈动脉复杂斑块相关。胆固醇  $> 220$  g/L 或服用降脂药 (OR 为 0.97, 95% 可信限为 0.21~ 1.81,  $P = 0.57$ )、甘油三酯  $> 150$  g/L 或服用降脂药 (OR 为 0.89, 95% 可信限为 0.18~ 1.99,  $P = 0.80$ )、性别 (OR 为 0.83, 95% 可信限为 0.21~ 1.53,  $P = 0.36$ )、年龄  $\geq 60$  岁 (OR 为 1.08, 95% 可信限为 0.81~ 1.13,  $P = 0.40$ ), 与颈动脉复杂斑块均无显著相关性。

## 3 讨论

依据动脉硬化的炎症假说, 动脉粥样硬化是动脉壁对脂质沉积的一种炎症—纤维增生性反应。炎症以及炎性血清标志物在动脉硬化斑块由稳定性向不稳定性发展起着极为重要的作用, 炎性血清标志物作为炎症反应的产物在介导内皮细胞与单核淋巴细胞、巨噬细胞之间的粘附、血栓形成以及动脉硬化斑块的破裂过程中起重要作用。C 反应蛋白反映了炎症的存在与炎症的活动, 细胞间粘附分子 1 反映了白细胞与内皮粘附的存在<sup>[5]</sup>。基质金属蛋白酶作为降解胶原的主要酶, 对斑块的稳定性起重要作用<sup>[6]</sup>。

稳定性斑块与不稳定性斑块由于关系患者的预后而倍受人们重视, 但目前为止尚无简便、准确的检测手段来鉴别二者。颈动脉是暴露于外周的表浅动脉, 由于易于检测研究较多, 评定方法有多种。本研究采用了颈动脉复杂斑块的评定方法, 参照文献[7]

认为将斑块分为复杂斑块与简单斑块能体现斑块的稳定状态。本研究经 Logistic 多元回归多因素相关分析发现,AMI、UAP 及体质指数与颈动脉复杂斑块有明显相关性,而 SAP 则与颈动脉复杂斑块无明显相关性,甘油三酯、胆固醇未表现出与颈动脉复杂斑块明显相关,可能与一部分患者服用降脂药致使斑块性质有所变化有关;炎症标志物细胞间粘附分子 1、高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 与颈动脉复杂斑块明显相关,可见冠状动脉斑块的稳定性与颈动脉斑块的稳定性有明显相关性,且相关的本质与炎症有关。既往研究已明确颈动脉与冠状动脉的相关性,如 Rohani 等<sup>[8]</sup>研究及 Hallerstan 等<sup>[9]</sup>有关颈动脉硬化与冠状动脉硬化相关性研究均证实二者存在明确的相关性。Honda 等<sup>[10]</sup>研究证明二者不仅有相关性,而且颈动脉斑块能预测冠状动脉复杂斑块的存在并对 SAP 的不良心血管事件具有预测作用。但是关于两者相关性的本质却少有研究,近期研究发现降脂药物干预治疗预防动脉硬化不良事件的机制与降低动脉粥样硬化过程中的炎症有关,近 10 年的大规模临床实验研究也发现,降脂治疗不仅降低了冠心病患者的冠心病事件,使冠心病的病死率下降 25%,而且也使脑卒中的危险度下降 25%;Liao<sup>[11]</sup>研究证实,降脂治疗不仅使冠心病患者的心脏事件下降 24%,而且使脑血管病事件的发生率下降 31%,进一步证实二者存在相关性,并且心脏事件和脑卒中事件的减少与降脂药物降低炎症反应有关,从而从另一方面证实二者的相关性与炎症的本

质相关。

#### [参考文献]

- [1] Triposkiadis F, Sitafidis G, Kostoulas J, Skoularigis J, Zintzaras E, Fezoulidis I. Carotid plaque composition in stable and unstable coronary artery disease [J]. *Am Heart J*, 2005, **150** (4): 782-789
- [2] Ogata T, Yasaka M, Yamagishi M, Seguchi O, Nagatsuka K, Minematsu K. Atherosclerosis found on carotid ultrasonography is associated with atherosclerosis on coronary intravascular ultrasonography [J]. *J Ultrasound Med*, 2005, **24** (4): 469-474
- [3] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36** (3): 970-1 062
- [4] Williams SV, Fihn SD, Gibbons RT. Guidelines for the management of plaques with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification [J]. *Am Intern Med*, 2001, **135** (7): 530-547
- [5] 范乐明. 动脉粥样硬化炎症机制的再认识[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (3): 249-253
- [6] Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinase and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic lesion plaque [J]. *J Clin Invest*, 1994, **94** (6): 2 493-503
- [7] AbuRahma AF, Wulu JT Jr, Crotty B. Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis [J]. *Stroke*, 2002, **33** (7): 1 773-775
- [8] Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M, Van der Linden J, Kallnr G, Jussila R, et al. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **179** (2): 311-316
- [9] Hallerstan S, Larsson PT, Zuber E, Rosfors S. Carotid atherosclerosis is correlated with extent and severity of coronary artery disease evaluated by myocardial perfusion scintigraphy [J]. *Angiology*, 2004, **55** (3): 281-288
- [10] Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **43** (7): 1 185-187
- [11] Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection [J]. *Int J Cardiol*, 2002, **86** (1): 5-18

(此文编辑 许雪梅)