

·临床研究·

[文章编号] 1007-3949(2007)15-11-0842-05

肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其死亡受体 5 与急性冠状动脉综合征的关系

任满意¹, 张运², 隋树建¹, 许晓群³, 孙昭辉⁴, 刘伟华¹, 杜贻萌¹, 徐冬玲¹(山东大学第二医院 1. 心内科, 4. 检验科; 2. 教育部和卫生部心血管重构和功能研究重点实验室
山东大学齐鲁医院心内科; 3. 山东省医学科学院基础医学研究所, 山东省济南市, 250033)

[关键词] 内科学; 急性冠状动脉综合征; 肿瘤坏死因子; 凋亡诱导配体; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 探讨肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体及其死亡受体 5 与急性冠状动脉综合征之间的关系。方法 将 83 例研究对象分成 3 组, 其中急性冠状动脉综合征(简称综合征)组 40 例, 稳定型心绞痛(简称心绞痛)组 21 例, 对照组 22 例。应用酶联免疫吸附法测定所有病例的血浆肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体和死亡受体 5 水平。收集升主动脉标本 22 例, 其中综合征组患者 8 例, 心绞痛 7 例, 对照组 7 例, 应用逆转录聚合酶链反应测定其肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体及其死亡受体 5 mRNA 表达情况。结果 综合征组血浆肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体水平显著性升高($P < 0.001$)。血浆死亡受体 5 水平综合征组明显高于对照组($P < 0.05$)。在综合征组中, 3 支血管病变亚组的血浆肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体和死亡受体 5 水平显著高于单支血管病变亚组(P 值均 < 0.05), 其中肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体血浆水平同时明显高于双支血管病变亚组($P < 0.05$)。在双支血管病变亚组中, 死亡受体 5 血浆水平显著高于单支血管病变亚组($P < 0.05$)。多元 Logistic 逐步回归分析显示肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的风险比值为 1.012($P = 0.002$)。综合征组升主动脉中肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 mRNA 的表达明显增强($P < 0.05$)。结论 升高的血浆肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体和死亡受体 5 水平与急性冠状动脉综合征的发生和严重程度密切相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

A Preliminary Study on the Relationship Between the Levels of Plasma TRAIL and DR5 and Acute Coronary Syndrome

REN Mair-Yi¹, ZHANG Yun², SUI Shu-Jian¹, XU Xiao-Qun³, SUN Zhao-Hui⁴, LIU Wei-Hua¹, DU Yi-Meng¹, and XU Dong-Ling¹

(1. Department of Cardiology, 4. Medical laboratory, The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China; 2. Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling and Function Research, Chinese Ministry of Education and Public Health, Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China; 3. Institute of Basic Medicine, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Tumor Necrosis Factor; Apoptosis Inducing Ligand; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship between the levels of tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand (TRAIL) and death receptor 5 (DR5) and acute coronary syndrome (ACS). **Methods** The 62 patients with coronary artery disease were divided into two groups: 40 in the ACS group and 21 in the stable angina pectoris (SAP) group. Twenty-two healthy volunteers served as normal coronary artery (NCA) group. Plasma TRAIL and DR5 levels from these people were assayed by enzyme-linked immunosorbent assay. Reverse transcription polymerase chain reaction was used for the detection of TRAIL and DR5 mRNA of ascending aortas from 22 subjects, of which 8 were from the ACS group, 7 from the SAP group and 7 from the NCA group. **Results** Plasma TRAIL levels were significantly increased in the ACS group ($P < 0.001$). Patients with ACS had a markedly greater plasma DR5 level than those with NCA ($P < 0.05$). Plasma levels of both TRAIL and DR5 in patients with 3-vessel involved ACS were significantly higher than those in patients with 1-vessel ($P < 0.05$). The patients with 3-vessel involved ACS had markedly raised plasma TRAIL levels when compared with the patients with 2-vessel ($P < 0.05$). In the 2-vessel group, only plasma DR5 levels had a statistical significance greater than those in the 1-vessel group ($P < 0.05$). Logistic stepwise regression analysis revealed that odds ratio of TRAIL is 1.012 ($P = 0.002$). Ascending aortas from the ACS group exhibited markedly higher TRAIL expression as compared with those from the SAP and NCA group ($P < 0.05$). **Conclusions** Increased plasma TRAIL and DR5 levels are closely associated with the presence and severity of ACS.

[收稿日期] 2007-05-10 [修回日期] 2007-09-18

[作者简介] 任满意, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为动脉粥样硬化基础与临床、心脏电生理, 联系电话为 0531-85875465, E-mail 为 renmy@163.com。张运, 博士, 教授, 博士研究生导师, 中国工程院院士, 从事动脉粥样硬化基础与临床研究, 联系电话为 0531-82159356, E-mail 为 yarr zhang@163.com。通讯作者隋树建, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化基础与临床、心脏电生理和心脏彩色超声, 联系电话为 0531-85875465, E-mail 为 suisj@163.com。

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是包括不稳定型心绞痛、急性心肌梗死和猝死的一系列临床急症,常起病突然,危险性大,具有致命风险。不稳定动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块即易损斑块的破裂,继发的血小板聚集和血栓形成造成的冠状动脉闭塞是 ACS 的发病机制。炎症又是影响斑块稳定性的最主要因素。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)相关凋亡诱导配体(TNF related apoptosis inducing ligand, TRAIL)是由 Wiley 等于 1995 年首先发现并克隆成功的肿瘤坏死因子家族第三个新成员。TRAIL 受体共有 5 种:死亡受体 4(death receptor 4, DR4)、死亡受体 5(death receptor 5, DR5)、诱骗受体 1(decoy receptor 1, DCR1)、诱骗受体 2(decoy receptor 2, DCR2)和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)。前两种属死亡受体,后三种属诱骗受体。TRAIL 和这两种类型的受体结合后,分别能促进和抑制细胞凋亡。TRAIL 及其受体可表达于参与 As 的内皮细胞、平滑肌细胞及各种炎症细胞,发挥着促凋亡和抗凋亡的双重调节作用,直接或间接地参与了 As 的发生和发展。本文通过检测 ACS 患者血浆及升主动脉中 TRAIL 和 DR5 的表达水平,并与稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)和正常对照组(normal coronary artery, NCA)比较,旨在探讨 TRAIL 及其死亡受体 DR5 与 ACS 发病之间的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究选择 2006 年 2 月至 11 月在山东大学第二医院心血管内科住院患者。其中 ACS 患者 40 例,男 30 例,女 10 例,平均年龄 64.6 ± 11.1 岁。其中急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)病人 18 例,男 16 例,女 2 例,平均年龄 63.2 ± 10.8 岁;不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)病人 22 例,男性 14 例,女性 8 例,平均年龄 65.8 ± 11.4 岁。SAP 21 例,男 15 例,女 6 例,平均年龄 61.2 ± 8.2 岁。上述患者诊断均经冠状动脉造影证实。NCA 22 例,均为在山东大学第二医院医院门诊查体的健康志愿者,男 16 例,女 6 例,平均年龄 60.0 ± 9.6 岁。

根据《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[1]、《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》^[2]和《ACC/AHA 关于慢性稳定型心绞痛处理指南》^[3],分别确立 AMI、UAP 和 SAP 的诊断。排除标准包括:各种感染性

疾病;④结缔组织病;④外伤;恶性肿瘤;肝肾功能不全;近一月内服用过他汀类或非甾体类抗炎药物或糖皮质激素者。

1.2 冠状动脉造影检查

使用西门子生产的 Anginostar plus 数字减影机,采用标准的 Judkin's 法对所有 ACS 组及 SAP 组病人进行选择性的左、右冠状动脉造影。对于造影显示管腔狭窄 $\geq 50\%$ 的病变,若前降支、回旋支或右冠状动脉中 1 支狭窄者定义为单支病变;其中有 2 支病变者定义为双支病变;上述 3 支均有病变者定义为 3 支病变。对于左主干病变者,无论前降支或回旋支有无病变,均定义为双支病变。

1.3 静脉血采集及处理

急性冠状动脉综合征患者均在发病 12 h 以内采集静脉血,SAP 组和 NCA 组均在次日晨采集空腹静脉血。所有标本均取 3 mL 采集于分离胶真空采集管中,用离心机 3 kr/min 离心 5 min,分离血浆,置 -80°C 冰箱保存待测。心肌酶、肝肾功能、血糖、血脂、电解质、血常规等血清学指标测定由本院检验科完成。

1.4 血浆肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、死亡受体 5 和高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)水平测定

均采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验测定,试剂盒购自美国 RB 公司(RapidBio Lab California, USA),操作严格按照试剂盒说明进行。

1.5 主动脉标本的采集与处理

收集自 2006 年 2 月至 11 月在山东大学第二医院心外科行冠状动脉旁路移植术及主动脉瓣置换术的病人的升主动脉 22 例,各约 100 mg。其中来自 ACS 患者的主动脉 8 例,男 6 例,女 2 例,平均年龄 62.9 ± 10.1 岁;SAP 患者的主动脉 7 例,男 4 例,女 3 例,平均年龄 62.2 ± 8.5 岁;NCA 患者的主动脉 7 例,男 5 例,女 2 例,平均年龄 57.0 ± 5.3 岁。在 22 例患者中既往有心肌梗死病史 2 例,糖尿病病史 1 例,高血压病史 2 例,吸烟史 6 例。所有收集的升主动脉标本均放在液氮罐中保存待测。

1.6 主动脉组织表达肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体和死亡受体 5 mRNA 分析

抽提 RNA,采用文献[4]异硫氰酸胍一步法提取 RNA。④逆转录反应(reverse transcription, RT),根据文献[5,6],设计 TRAIL 和 DR5 基因的特异引物,引物序列见表 1(P1 为上游引物, P2 为下游引物),所有引物均由美国 Invitrogen 生物公司合成。DEPC 水混匀的 RNA 标本约 1 μg 、MMLV 1 μL 、随机

引物 1 μL 、RT 体系 4 μL ，总反应体积 20 μL ，快速离心混匀，37 $^{\circ}\text{C}$ 1 h，95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min，快速离心使蒸汽沉于管底。④聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)，上述含 5 μL RT 产物加入 PCR 反应体系 5 μL 、P1 0.5 μL 、P2 0.5 μL ，加入 DEPC 水 33 μL ，快速离心混匀，PCR 仪中 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min，快速离心，冰浴冷却，使蒸汽沉于管底，加入 1 μL Taq DNA 聚合酶，快速离心混匀，总反应体积 44 μL 。加入 30 μL 液体石蜡。循环条件为 94 $^{\circ}\text{C}$ 1 min \rightarrow 58 $^{\circ}\text{C}$ 1 min \rightarrow 72 $^{\circ}\text{C}$ 1 min，循环 35 次，最后 72 $^{\circ}\text{C}$ 延长 7 min。电泳鉴定。定量分析，将凝胶电泳图像输入美国 Kodak 凝胶分析系统，应用 1 D Image Analysis Software 进行表达强度分析，按下公式计算相对系数：相对系数 = 细胞因子表达强度/ β -actin 表达强度。

表 1. 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、死亡受体 5 和 β -actin 引物序列

引物名称		引物序列	产物长度
TRAIL	P1	5'-AGACCTGCGTGTGATCGTG-3'	414 bp
	P2	5'-TTATTTTGGCGCCAGAGCG-3'	
DR5	P1	5'-GCCGTCCTGCTGTGGTCTG-3'	567 bp
	P2	5'-GCTTCGTGTCACAGGTCAG-3'	
Human β -actin	P1	5'-GTGGGGCGCCAGGACCA-3'	539 bp
	P2	5'-CTCCTTAATGTCACGCAGATTTC-3'	

表 2. 研究对象的生化特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	高密度脂蛋白 (mmol/L)	脂蛋白(a) (mg/L)	空腹血糖 (mmol/L)	白细胞计数 ($\times 10^9$)	hsCRP (g/L)	TRAIL (ng/L)	DR5 (ng/L)
ACS	40	1.1 \pm 0.2 ^a	390.1 \pm 259.7 ^a	6.6 \pm 2.5 ^{ac}	7.0 \pm 2.0 ^b	12.97 \pm 7.49 ^{ad}	1800.09 \pm 1066.01 ^{ad}	45.01 \pm 17.16 ^b
SAP	21	1.2 \pm 0.4 ^b	378.0 \pm 228.3 ^b	5.1 \pm 0.64	6.5 \pm 1.6	5.71 \pm 4.07	363.87 \pm 246.90	39.39 \pm 13.79
NCA	22	1.4 \pm 0.4	136.8 \pm 87.2	5.0 \pm 0.9	5.8 \pm 1.3	4.03 \pm 2.91	333.11 \pm 246.15	34.70 \pm 13.68

a 为 $P < 0.001$ ，与 NCA 组比较；b 为 $P < 0.05$ ，与 NCA 组比较；c 为 $P < 0.01$ ，与 SAP 组比较；d 为 $P < 0.001$ ，与 SAP 组比较。

2.2 各组血浆高敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体和死亡受体 5 水平

与 NCA 组、SAP 组相比，ACS 组血浆 hsCRP 和 TRAIL 水平均显著性升高 ($P < 0.001$)。血浆 DR5 水平从 NCA 组、SAP 组到 ACS 组呈增高趋势，其中 ACS 组明显高于 NCA 组 ($P < 0.05$)，而在其余各组之间无统计学差异 (表 2)。在 ACS 亚组，AMI 和 UAP 患者血浆 TRAIL 和 DR5 水平差异无显著性 (分别为 1933.10 \pm 1129.65 ng/L 比 1691.27 \pm 1024.60 ng/L, $P = 0.483$; 48.59 \pm 17.98 ng/L 比 42.09 \pm 16.28 ng/L, $P = 0.238$)，但 AMI 组 hsCRP 水平明显高于 UAP 组 (15.91 \pm 7.96 ng/L 比 10.56 \pm 6.29 ng/L, $P = 0.023$)。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 13.0 进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。方差齐时，三组间比较采用单因素方差分析，三组间两两比较用较采用 LSD-t 检验；对 TRAIL、DR5 及 hsCRP 之间的相关性，用 spearman 秩相关进行相关分析。各变量与 ACS 发病的关系应用多元 Logistic 逐步回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 研究对象的一般特征

三组研究对象中年龄、性别、体重指数、吸烟史、收缩压、舒张压、血总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇差异无显著性。ACS 组和 SAP 组在病变血管支数、心肌梗死病史、脑血管疾病史、糖尿病史及高血压史方面无明显差异。NCA 组无上述病史。与 NCA 组相比，ACS 组及 SAP 组的高密度脂蛋白胆固醇及脂蛋白 α 显著升高 (P 值均 < 0.05)。ACS 组空腹血糖也显著高于 SAP 组和 NCA 组 ($P < 0.01$)。ACS 组的白细胞计数显著高于 NCA 组 ($P < 0.05$)，但与 SAP 组比较无统计学意义 (表 2)。

2.3 急性冠状动脉综合征组病变血管支数与血浆高敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体和死亡受体 5 水平

在 ACS 组中，3 支血管病变亚组血浆 hsCRP、TRAIL 和 DR5 水平显著高于单支血管病变亚组 (P 值分别为 < 0.001 、 < 0.05 、 < 0.05)，其中 TRAIL 血浆水平显著高于双支血管病变亚组 ($P < 0.05$)。在双支血管病变亚组中，仅 hsCRP 和 DR5 血浆水平显著高于单支血管病变亚组 ($P < 0.05$; 表 3)。

2.4 血浆高敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体和死亡受体 5 水平之间的相关性

血浆 TRAIL 和 DR5 水平与血浆 hsCRP 水平分别呈正相关 ($r = 0.498$, $P < 0.0001$; $r = 0.249$, $P =$

0.023), 血浆 DR5 水平与血浆 TRAIL 水平呈正相关 ($r = 0.346, P = 0.001$)。

表 3. 急性冠状动脉综合征组病变血管支数与血浆高敏 C 反应蛋白、凋亡诱导配体和死亡受体 5 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	n	hsCRP (g/L)	TRAIL (ng/L)	DR5 (ng/L)
单支病变	10	6.40 ± 4.70	1309.95 ± 365.64	32.55 ± 13.14
双支病变	14	12.79 ± 8.03 ^a	1557.43 ± 713.47	46.90 ± 14.77 ^a
三支病变	16	17.25 ± 5.31 ^b	2318.76 ± 1099.62 ^{ac}	51.15 ± 18.05 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与单支病变组比较; b 为 $P < 0.001$, 与单支病变组比较; c 为 $P < 0.05$, 与双支病变组比较。

2.5 急性冠状动脉综合征的危险因子分析

以 ACS 为因变量, 体重指数、吸烟史、空腹血糖、高密度脂蛋白、脂蛋白(α)、白细胞计数、hsCRP、TRAIL 和 DR5 等均作为自变量, 进行多元 Logistic 逐步回归分析(入选变量显著性水准为 $P = 0.05$), 最后进入模型的变量为 TRAIL 和白细胞计数(表 4)。

表 4. 危险因素与急性冠状动脉综合征的多元 Logistic 逐步回归分析

危险因素	B	SE	P 值	风险比值	95% 可信区间
TRAIL	0.012	0.004	0.002	1.012	1.004-1.019
白细胞计数	0.929	0.439	0.034	2.533	1.071-5.992
常数	-20.036	6.427	0.002		

2.6 各组升主动脉标本来源的患者一般临床特征

3 组主动脉标本来源的患者在年龄、性别、体重指数、累及的冠状动脉数目、收缩压、舒张压、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹血糖及白细胞计数差异均无显著性。ACS 组和 SAP 组在高血压及吸烟史方面相比也无明显不同。ACS 组患者中心肌梗死病史有 2 例, 糖尿病史 1 例。NCA 组无上述病史。

2.7 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体和死亡受体 5 mRNA 在升主动脉中的表达

与 SAP 组比较, ACS 组来源的升主动脉中 TRAIL mRNA 的表达明显增强 ($P < 0.05$); 同 NCA 组相比, TRAIL mRNA 的表达则非常显著性增强 ($P < 0.001$)。三组间升主动脉中 DR5 mRNA 的表达差异虽然无显著性, 但是从 NCA 组、SAP 组到 ACS 组, 其表达依次增强(表 6、图 1 和图 2)。

3 讨论

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)是继

表 5. 凋亡诱导配体及其死亡受体 5 在主动脉中的表达 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	TRAIL	DR5
ACS	8	1.02 ± 0.18 ^{ab}	0.30 ± 0.13
SAP	7	0.66 ± 0.10	0.26 ± 0.13
NCA	7	0.53 ± 0.11	0.20 ± 0.07

a 为 $P < 0.01$, 与 SAP 组比较; b 为 $P < 0.001$, 与 NCA 组比较。

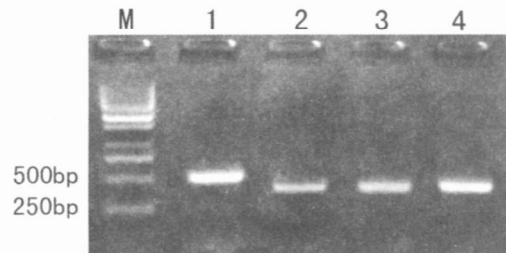


图 1. 三组主动脉表达凋亡诱导配体 mRNA 的比较 M 为 marker, 1 为 human β -actin, 2 为 NCA 组, 3 为 SAP 组, 4 为 ACS 组

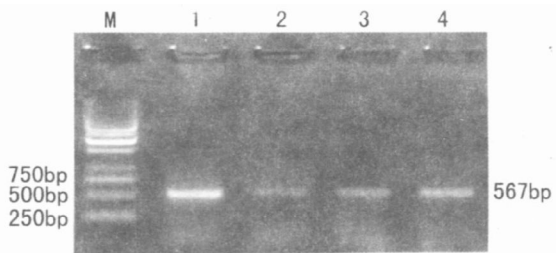


图 2. 三组主动脉表达死亡受体 5 mRNA 的比较 M 为 marker, 1 为人 β -actin, 2 为 NCA 组, 3 为 SAP 组, 4 为 ACS 组。

TNF 家族中 TNF- α 和 Fas 配体之后发现的第三个成员, 具有两种死亡受体(DR4、DR5)和三种诱骗受体(DCR1、DCR2、OPG), 分别能促进细胞凋亡和抗细胞凋亡, 在 As 斑块的发生发展中起着重要作用。

离体实验研究表明, TRAIL 能促进表达 DR5 的内皮细胞^[7]、人肺动脉和主动脉中层的平滑肌细胞^[8]、颈动脉斑块来源的血管平滑肌细胞^[9]、人中性粒细胞^[10] 凋亡。Nakajima 等^[11] 发现 TRAIL 在 AMI 病人外周血单个核细胞的表达明显升高。最近, Michowitz 等^[12] 证实, 与稳定斑块相比, 易损斑块中 TRAIL 的表达明显增强。免疫组化显示, TRAIL 表达主要集中于脂质核与中层的交界处以及易损斑块的肩部。

本实验测得 ACS 患者外周血中白细胞计数和 hsCRP 显著高于 SAP 组和 NCA 组, 说明 ACS 患者体内处于一种活跃的炎症状态, 而人中性粒细胞^[10]、外周血单个核细胞^[11] 及活化的 T 细胞^[9] 均可表达 TRAIL, 这部分地解释了 ACS 患者外周血 TRAIL 浓度升高的原因。ACS 患者来源的升主动脉 TRAIL 的

mRNA 表达明显高于 SAP、NCA 患者来源的升主动脉,有统计学意义;而 DR5 mRNA 表达虽然无统计学差异,但其表达从 NCA 组到 ACS 组明显呈现增强趋势。结合 ACS 患者冠状动脉病变情况,间接地证明了易损斑块中有更高水平 TRAIL 和 DR5 的表达。费玲等^[13]发现 As 组兔血清中可溶性 DR5 浓度水平明显高于正常组及实验前水平,可溶性 TRAIL 浓度虽高于正常组但无统计学差异。本研究表明,血浆 TRAIL 和 hsCRP 水平在 ACS 组明显高于 SAP 组及 NCA 组,差异有统计学意义;血浆 DR5 水平在 ACS 组明显高于 NCA 组,但与 SAP 组相比,虽然升高但无统计学意义。本研究部分结果与上述动物实验的研究结果类似,也与急性心肌梗死和不稳定心绞痛时 TNF 家族的血清 TNF- α ^[14,15] 和 Fas 配体^[16,17] 升高的检测类似,这表明 TRAIL 在 ACS 中浓度的升高可能是一种“类效应”,同时说明 TRAIL 及其死亡受体 DR5 可能通过促进细胞凋亡而增加斑块的不稳定性,从而促进斑块破裂。这也提示 As 病变作为一种慢性炎性反应过程,在 ACS 患者反应程度较高,炎症活跃,而 SAP 患者炎症反应程度相对较低,hsCRP 水平则能够反映冠心病患者病情的严重程度。

本实验研究发现在 ACS 组,随着受累血管支数的增多,血浆 TRAIL 及 DR5 水平呈明显的升高趋势,尤其在三支血管病变亚组明显高于单支和双支血管病变亚组。说明 TRAIL 和 DR5 水平越高,ACS 患者冠状动脉病变就越广泛,越严重。此外,血浆 TRAIL、DR5 水平与 hsCRP 水平呈正相关关系,说明 TRAIL 及其受体 DR5 与炎症密切相关,炎症越活跃,其表达水平越高。血浆 TRAIL 和 DR5 水平也呈正相关关系,提示 TRAIL 可能通过与死亡受体 DR5 结合促进参与 AS 过程中的各种细胞凋亡。

多元 Logistic 逐步回归分析表明 TRAIL 是 ACS 发病的独立危险因素。如同 hsCRP 可以预测急性冠状动脉事件一样^[18,19],也可通过检测血浆 TRAIL 水平来预测 ACS 的发生。

综上所述,升高的血浆 TRAIL 和 DR5 水平与 ACS 的发生和严重程度密切相关。为了进一步详细阐明 TRAIL 及其受体 DR5 在 ACS 发病过程中的作用及其机制,需要进行大样本的深入研究。

[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,中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管

病杂志, 2001, 29 (12): 705-720.

- [2] 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. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28 (6): 409-412.
- [3] Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina) [J]. *Circulation*, 1999, 99 (21): 2 829-848.
- [4] Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction [J]. *Anal Biochem*, 1987, 162 (1): 156-159.
- [5] Satoh K, Kaneko K, Hirota M, Masamune A, Satoh A, Shimosegawa T. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and its receptor expression and the pathway of apoptosis in human pancreatic cancer [J]. *Pancreas*, 2001, 23 (3): 251-258.
- [6] Fukuda M, Hanao A, Tanaka A, Kitada M, Suzuki S, Kusama K, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL/APO2L) and its receptors expression in human squamous cell carcinoma of the oral cavity [J]. *Oncol Rep*, 2003, 10 (5): 1 113-119.
- [7] Li JH, Kirkiles-Smith NC, McNiff JM, Pober JS. TRAIL induces apoptosis and inflammatory gene expression in human endothelial cells [J]. *J Immunol*, 2003, 171 (3): 1 526-533.
- [8] Gochoico BR, Zhang J, Ma BY, Marshak-Rothstein A, Fine A. TRAIL expression in vascular smooth muscle [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 278 (5): L1 045-050.
- [9] Sato K, Niessner A, Kopecky SL, Frye RL, Goronzy JJ, Weyand CM. TRAIL-expressing T cells induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in the atherosclerotic plaque [J]. *J Exp Med*, 2006, 203 (1): 239-250.
- [10] Renshaw SA, Pamar JS, Singleton V, Rowe SJ, Dockrell DH, Dower SK, et al. Acceleration of human neutrophil apoptosis by TRAIL [J]. *J Immunol*, 2003, 170 (2): 1 027-033.
- [11] Nakajima H, Yanase N, Oshima K, Sasame A, Hara T, Fukazawa S, et al. Enhanced expression of the apoptosis inducing ligand TRAIL in mononuclear cells after myocardial infarction [J]. *Jpn Heart J*, 2003, 44 (6): 833-844.
- [12] Michowitz Y, Goldstein E, Roth A, Afek A, Abashidze A, Ben Gal Y, et al. The involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45 (7): 1 018-024.
- [13] 费玲, 隋树建, 任满意, 许复郁, 刘伟华, 杜贻萌. 实验性兔动脉粥样硬化病变中 TRAIL、DR5 的表达及意义[J]. 山东大学学报(医学版), 2007, 45 (2): 135-138.
- [14] Halawa B, Salomon P, Jolka-Mydlowska B, Zysko D. Levels of tumor necrosis factor (TNF-alpha) and interleukin 6 (IL-6) in serum of patients with acute myocardial infarction [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 1999, 101 (3): 197-203.
- [15] Fahim MR, Halim SM, Kamel I. Tumor necrosis factor alpha in patients with acute myocardial infarction [J]. *Egypt J Immunol*, 2004, 11 (1): 31-37.
- [16] Ohtsuka T, Hamada M, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y, et al. Clinical implications of circulating soluble Fas and Fas ligand in patients with acute myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 1999, 10 (4): 221-225.
- [17] Shimizu M, Fukuo K, Nagata S, Suhara T, Okuro M, Fujii K, et al. Increased plasma levels of the soluble form of Fas ligand in patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39 (4): 585-590.
- [18] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342 (12): 836-843.
- [19] 罗玉梅, 姜德谦, 文丹, 杨俭新, 李莉英. 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 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11 (6): 553-556.

(此文编辑 李小玲)