

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-10-0810-03

血管内超声评价斑块稳定性及其与血清高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 的关系

虞华鹏, 赵成军, 姜 婕, 贾如意, 浦艳华

(济南市第四人民医院 济南市心血管病治疗中心, 山东省济南市 250031)

[关键词] 血管内超声; 不稳定型心绞痛; C 反应蛋白; 白细胞介素 6 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 应用血管内超声技术探讨不稳定型心绞痛患者不稳定性斑块与血清高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 的关系。方法 38 例拟诊为冠心病患者行血管内超声检查, 其中 8 例患者经血管内超声检查未发现冠状动脉有明显狭窄病变为对照组; 30 例经血管内超声检查发现冠状动脉有明显狭窄病变为冠心病组, 其中不稳定型心绞痛 18 例, 稳定型心绞痛组 12 例。检测所有患者血清高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平。结果 38 例患者均有不同程度的内膜增厚; 8 例对照组无动脉粥样硬化斑块; 30 例冠心病患者有不同类型的动脉粥样硬化斑块。不稳定型心绞痛患者血清高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平显著高于稳定型心绞痛组和对照组; 不稳定性斑块组高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平高于稳定性斑块组。结论 不稳定型心绞痛患者血清高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平明显增高, 提示高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 水平升高与动脉粥样硬化斑块不稳定性有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between the Stability of Atherosclerotic Plaque and the Levels of hs-CRP and IL-6 Through Intravascular Ultrasound

YU Hua-Peng ZHAO Cheng-Jun, JIANG Jie, JIA Ru-Yi and PU Yan-Hua

(The Fourth People's Hospital of Jinan & Jinan Treatment Center of Cardiovascular Disease, Jinan, Shandong 250031, China)

[KEY WORDS] Intravascular Ultrasound; Unstable Angina Pectoris; High-Sensitivity C-Reactive Protein; Interleukin-6; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the relationship between unstable plaques and the levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6) by intravascular ultrasound (IVUS). **Methods** 38 patients diagnosed with coronary heart disease by IVUS examination were chosen. Eight patients by IVUS examination were found with no coronary artery stenosis as control group. 30 cases by IVUS examination were found with coronary artery stenosis as coronary heart disease group, including 18 cases with unstable angina pectoris (UAP) and 12 cases with stable angina (SAP). Serum hs-CRP and IL-6 levels of all patients were detected. **Results** 38 patients had varying degrees of intimal thickening. IVUS showed that 30 cases of coronary heart disease patients had different types of atherosclerotic plaque. Serum hs-CRP and IL-6 levels in UAP group were significantly higher than that in SAP group and control group. Serum hs-CRP and IL-6 levels were higher in unstable plaque group than those in stable plaque group. **Conclusion** Serum hs-CRP and IL-6 was significantly higher in the UAP patients. It prompted that the levels of hs-CRP and IL-6 could reflect the instability degree of atherosclerotic plaque.

炎症反应介导的斑块破裂是发生急性冠状动脉综合征 (ACS) 的重要机制^[1]。C 反应蛋白 (CRP) 和白细胞介素 6 (IL-6) 与心脏某些事件有关, CRP 与 IL-6 升高可能反映了动脉本身内在性炎症和组织损伤, 并可加重动脉粥样硬化程度和冠状动脉阻塞的危险性。越来越多的证据表明高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和 IL-6 是预测心血管危险性的生化指

标之一^[2]。本研究旨在应用血管内超声 (IVUS) 技术探讨不稳定型心绞痛患者不稳定性斑块与血清 hs-CRP 及 IL-6 的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择拟诊冠心病患者 38 例, 其中男性 25 例, 女性 13 例, 年龄 60.15 ± 7.38 岁。38 例患者均行 IVUS 检查, 其中 8 例未发现冠状动脉有明显狭窄病变为对照组, 年龄 49.53 ± 9.76 岁; 30 例发现冠状动脉有明显狭窄病变为冠心病组, 年龄 62.47 ± 10.49 岁, 其中不稳定型心绞痛 (UAP) 18 例, 稳定型

[收稿日期] 2010-08-08 [修回日期] 2010-09-10

[作者简介] 虞华鹏, 硕士, 主治医师, 主要从事心血管病的介入性诊断和治疗, E-mail 为 vuhuaneng1972@163.com。通讯作者贾如意, 博士, 主任医师, 主要从事心血管病的介入性诊断和治疗, E-mail 为 jycardiology@sohu.com。赵成军, 硕士, 主治医师。

心绞痛 (SAP) 12例。所有患者符合国际心脏病学会和世界卫生组织命名及诊断标准,排除严重肝肾疾病、恶性肿瘤、近期大的创伤史、自身免疫性疾病及脑血管病等。UAP和 SAP符合中华医学会心血管病分会的诊断标准,UAP指除 SAP和急性心肌梗死外的临床心绞痛综合征,其中包括初发性劳力型心绞痛、恶化性劳力型心绞痛、静息心绞痛、梗死后心绞痛和变异型心绞痛。SAP指劳力型心绞痛症状持续稳定 3月以上。

1.2 冠状动脉血管内超声显像

采用美国 Endosonic公司生产的血管内超声成像仪,导管为相控阵式,探头外径 2.9F,探头频率为 30MHz,用半径为 5mm的景深。进行冠状动脉造影后再行 IVUS检查。首先在冠状动脉造影前静脉注射 3000 IU肝素的基础上再追加肝素 3000 IU,然后把 0.014英寸的导丝送入冠状动脉。沿着导丝将超声导管送入冠状动脉尽可能的远端,之后缓慢回撤导管。获得的图像保存在硬盘上。

1.3 冠状动脉血管内超声影像表现及动脉粥样硬化斑块分型

根据超声的回声特征确定斑块性质。软斑块回声较外膜及周围组织低;纤维斑块回声与冠状动脉外膜及周围组织一致,其后无声影;钙化斑块回声较冠状动脉外膜及周围组织高,其后有声影;混合斑块同时存在软斑块、纤维斑块、钙化斑块三者中的两种或以上,并观察有无血栓等。不稳定性斑块定义为:

①斑块内低回声暗区(脂核) > 1mm²; ②脂核/斑块比率 > 20%; ③纤维帽厚度 < 0.7mm。如发现斑块破裂或血栓者也为不稳定性斑块。不符合上述标准者为稳定性斑块。

1.4 hs-CRP和 IL-6水平测定

血清 hs-CRP测定采用琼脂单向酶联免疫扩散法,药盒由美国 Beckman公司提供。血清 IL-6测定采用放射免疫分析技术,试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。

1.5 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t*检验。

2 结果

2.1 心血管危险因素比较

冠心病组年龄、血糖和低密度脂蛋白水平与对照组比较差异显著 ($P < 0.05$),而总胆固醇、高密度脂蛋白和甘油三酯水平无明显差别(表 1)。

表 1 心血管危险因素比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	冠心病组 (<i>n</i> = 30)	对照组 (<i>n</i> = 8)
年龄(岁)	62.47 ± 0.49 ^a	49.53 ± 0.76
血糖(mmol/L)	7.18 ± 0.87 ^a	5.45 ± 0.93
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.94 ± 0.87 ^a	1.73 ± 0.59
总胆固醇(mmol/L)	5.16 ± 0.21	4.95 ± 0.93
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.67 ± 0.72	1.86 ± 0.69
甘油三酯(mmol/L)	1.64 ± 0.83	1.76 ± 0.75

a为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

2.2 hs-CRP和 IL-6水平比较

UAP组 hs-CRP和 IL-6水平与对照组和 SAP组比较差异显著,SAP组 hs-CRP和 IL-6水平与对照组比较差异也有显著性 ($P < 0.01$;表 2)。18例 UAP患者均有不稳定性斑块,而 12例 SAP患者中 4例有不稳定性斑块,8例有稳定性斑块。稳定性斑块组与不稳定性斑块组 hs-CRP和 IL-6水平存在显著差异 ($P < 0.01$;表 3)。

表 2 对照组、UAP组及 SAP组 hs-CRP和 IL-6水平 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)
对照组(<i>n</i> = 8)	0.99 ± 0.25	0.71 ± 0.08
SAP组(<i>n</i> = 12)	2.11 ± 0.45 ^a	2.01 ± 0.26 ^a
UAP组(<i>n</i> = 18)	4.79 ± 1.60 ^{ab}	6.14 ± 1.97 ^{ab}

a为 $P < 0.01$ 与对照组比较; b为 $P < 0.01$ 与 SAP组比较。

表 3 稳定性斑块组和不稳定性斑块组 hs-CRP和 IL-6水平 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	例数	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)
稳定性斑块组	8	2.03 ± 0.40	2.18 ± 0.35
不稳定性斑块组	22	4.41 ± 1.69	6.83 ± 2.04

3 讨论

随着对冠心病的病因学及发病机制的研究进展,越来越多的证据显示炎症在动脉粥样硬化的发生发展中起着重要作用。炎症过程中最具有标志性的生物物质是 CRP,被认为与动脉粥样硬化的发生发展和预后有着密切的关系^[3]。CRP是由肝细胞合成的一种较为典型的急性期蛋白,具有调理素作用,能激活补体,促进吞噬,刺激单核细胞表面的组织因子表达及其它免疫调控功能。CRP在动脉粥样硬化的形成和发展中有以下几方面的作用:调节巨噬细胞摄入低密度脂蛋白,有助于泡沫细胞的

形成; ④刺激巨噬细胞产生血栓前组织因子; ⑤激活粥样斑块内的补体系统导致斑块不稳定, 增强不稳定性斑块的血管活性; ⑥诱导黏附分子表达, 如血管细胞黏附分子 1、细胞内黏附分子 1 和人类冠状动脉内皮细胞上的 E 选择素; ⑦致敏内皮细胞, 产生 CD4⁺ T 细胞介导的细胞毒性作用造成损坏, CRP 水平升高与内皮细胞功能衰竭和动脉粥样硬化的进程相关^[4]。大量病例对照和远期随访研究结果显示, 血清 CRP 水平增高是冠心病发生的独立危险因素。前瞻性医师健康研究显示, 高水平的 CRP 独立于肥胖、高血脂、吸烟等其它危险因素, 是较敏感的心血管预测因子^[5]。CRP 升高可能反映了动脉本身内在性炎症和组织损伤, 并可加重动脉粥样硬化程度和冠状动脉阻塞的危险性, CRP 越高出现冠状动脉的急性事件也越多, 因此血清 CRP 含量可作为 UAP 冠状动脉事件发生的预测指标^[6]。

在 ACS 发生过程中, 血管壁细胞产生大量的 IL-6 它在炎症中是急性期细胞因子基因表达的主要调节因子, 通过放大白细胞的集聚而起到对局部炎症的刺激作用^[7]。血清 IL-6 水平升高与冠心病发生、发展机制之间关系尚不十分清楚, 但最近有研究认为它作为炎症和巨噬细胞分化的主要调节因子在炎症前发挥重要作用, 促进激活巨噬细胞的分化和浸润, 还可以刺激基质降解酶的合成及巨噬细胞低密度脂蛋白受体的表达, 从而加强巨噬细胞对低密度脂蛋白的摄入, 促进泡沫细胞形成。IL-6 还可上调黏附分子和其它细胞因子的表达, 这些细胞因子可能具有潜在的加强炎症反应的作用。炎症斑块中的巨噬细胞、T 淋巴细胞和肥大细胞可以产生 IL-6 和基质降解酶一起削弱纤维帽, 导致斑块破裂。IL-6 是触发急性炎症反应的重要细胞因子, 与急性心肌缺血关系密切。

本研究中, UAP 患者血清 hs-CRP 和 IL-6 水平较 SAP 患者和对照者高, SAP 患者血清 CRP 和 IL-6 水平也较对照者高。MUS 检查发现, UAP 患者以不稳定性斑块为主, 而 SAP 患者以稳定性斑块为主。

不稳定性斑块的炎症反应程度较稳定性斑块更活跃, 而且 UAP 患者可能存在全身其他的不稳定性因素, 这些都可能是 UAP 患者 hs-CRP 和 IL-6 水平高于 SAP 患者的原因。另有研究表明, hs-CRP 和 IL-6 水平可反映动脉粥样硬化斑块的不稳定程度。Hong 等^[8]对 143 例 ACS 患者进行 MUS 研究, 发现 65 例患者存在多发性易损斑块, 26 例患者存在多发性破裂斑块, 多发性易损斑块患者血浆 hs-CRP 和 IL-6 水平高于非多发性易损斑块患者, 提示 hs-CRP 和 IL-6 可作为多发性易损斑块的独立预测因子。本研究通过 MUS 检查发现, 不稳定性斑块组 hs-CRP 和 IL-6 水平高于稳定性斑块组, 提示冠心病患者存在着炎症反应, 且 hs-CRP 和 IL-6 水平可在一定程度上反映冠心病的严重程度, hs-CRP 和 IL-6 水平增高提示冠状动脉粥样硬化斑块处于不稳定状态, 可作为独立的危险因素, 对 ACS 的发生有一定预测价值, 并为 ACS 的抗炎治疗提供了依据, 开辟了新的治疗途径。

[参考文献]

- [1] Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, et al. Role of inflammation in atherosclerosis [J]. *J Nucl Med*, 2007, 48 (11): 1 800-815
- [2] Stenvinkel P. C-reactive protein does it promote vascular disease [J]? *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21 (10): 2 718-720
- [3] Torzewski J. C-reactive protein and atherogenesis: New insights from established animal models [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167 (4): 923-925
- [4] Paul A, Ko K W S, Li L, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2004, 109 (5): 647-655
- [5] Skowasch D, Schrepf S, Preusse C J, et al. Tissue resident C-reactive protein in degenerative aortic valves: correlation with serum C-reactive protein concentrations and modification by statins [J]. *Heart*, 2006, 92 (4): 495-498
- [6] Yeh ETH. A new perspective on the biology of C-reactive protein [J]. *Circ Res*, 2005, 97 (7): 609-611
- [7] 王素香, 王拥军, 尹洪超, 等. 普罗布考、氯吡格雷、阿托伐他汀综合疗法对兔动脉粥样硬化相关炎症因子的抑制作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (10): 771-774
- [8] Hong M K, Lee C W, Kim Y H, et al. Independent predictors of multiple vulnerable plaque in 143 patients with acute coronary syndrome: a prospective study of three-vessel intravascular ultrasound [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43 (5): A73

(此文编辑 文玉珊)