

炎症标志物与急性冠脉综合征

彭杰成 严卫国

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)主要包括不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、非ST段抬高心肌梗死(NSTEMI)及ST段抬高心肌梗死(STEMI),共同病理基础主要是在冠状动脉粥样硬化的基础上斑块破裂、继发血栓形成,导致管腔狭窄甚至闭塞,从而引起急性冠脉事件的发生。炎症因子参与动脉粥样硬化的形成与发展,而且局部炎症在不稳定型斑块的形成及稳定型斑块向不稳定型斑块转变中起重要作用^[1]。近年来研究者开展许多包括超敏-C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等在内的炎症因子的基础与临床研究,提示检测反映炎症反应的血液生化标志物对评价冠脉斑块的稳定性及预测心血管事件具有重要价值,针对炎症因子的靶点治疗可能改善ACS的临床预后。然而ACS的发病机制非常复杂,涉及炎症细胞、炎症因子以及基因调控等多个环节及相互作用,本文对炎症生化标志物的研究现状做一综述。

一、炎症反应与斑块的稳定性

炎症反应贯穿动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)和ACS的全过程,内皮受损及功能不良是AS的始动因素。血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)及MCP-1表达增加,促使白细胞黏附血管内皮、单核细胞趋化迁移到血管内膜下成为活化的巨噬细胞。病理研究证实巨噬细胞和淋巴细胞是破裂斑块的肩区中主要细胞成分。一方面活化的巨噬细胞可以吞噬脂质导致血管壁动脉硬化发生与进展。另一方面活化的巨噬细胞和淋巴细胞释放多种炎症因子如白介素(IL-1、IL-6、IL-8)、MCP-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (INF- γ)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等。其中IL-6是炎症的核心调节因子^[2],干扰素- γ 抑制平滑肌细胞的胶原

分泌,使纤维帽的胶原修复障碍,MMPs降解斑块的细胞外基质,削弱纤维帽厚度,使斑块易于破裂。细胞因子还可促进血管内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞表达MCP-1增加,使内皮下更多的巨噬细胞浸润;MCP-1可激活单核-吞噬细胞,诱导其产生IL-1、IL-6与促进黏附分子的表达^[3]。各种因子间相互作用,使炎症反应放大,使斑块趋于不稳定甚至破裂。李静等^[4]应用免疫组化方法来检测巨噬细胞、MCP-1在尸检标本冠脉斑块中表达,发现冠脉狭窄程度严重的病变中膜巨噬细胞浸润明显,MCP-1在粥样斑块的泡沫细胞处阳性表达,说明MCP-1的过度表达参与调节冠脉的炎症反应及巨噬细胞浸润。

不稳定斑块的特征:①薄的纤维帽($<65\mu\text{m}$);②大的脂核;③巨噬细胞浸润明显^[5]。研究表明,ACS多发生于冠脉轻中度狭窄人群,Ambrose等^[6]在急性心肌梗死(AMI)前近期冠脉造影显示,65%患者冠脉内径狭窄 $<50\%$,85%患者冠脉内径 $<70\%$ 。因此,Davies MJ认为,斑块的破裂主要在于有无炎症反应及斑块的组成而不在其大小^[7]。这说明冠脉病变的狭窄程度并不能真实的反映病变的炎症状况与斑块的易损状态,相反ACS患者的冠脉病变多为轻中度狭窄,炎症反应才是斑块稳定性的决定因素。

二、炎症标志物及其在临床上的应用

目前血管内超声(IVUS)、冠状动脉内血管镜、光学相干断层扫描(OCT)等方法有助于诊断易损斑块,但由于价格昂贵及技术等原因临床上难以广泛应用,因此检测反映冠脉斑块稳定性的血液生化标志物具有较高的临床实用价值。大量临床研究显示炎症血液生化标志物对ACS预后评价具有重要意义。

1. hs-CRP:在众多炎症因子中,C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)一直备受关注,被认为是最敏感的炎症标志物之一。CRP是机体在炎症或损伤过程中,由巨噬细胞释放白介素-6并刺激肝脏迅速合成的一种急性时相蛋白,它能敏感地反映机体炎症反应。近年来采用胶乳增强免疫比浊、ELISA法等灵敏

度较高的方法测定 hs - CRP。正常情况下以微量形式存在于血清中,当机体有急性炎症、创伤、梗死时,6 ~ 8h 内迅速升高,24 ~ 48h 达高峰^[8]。

基础研究已经表明 CRP 直接参与血管内皮细胞的损伤过程。CRP 与脂蛋白结合通过经典途径激活补体系统,产生大量终末攻击产物和终末蛋白 C5b - 9,造成血管内皮细胞坏死,血管内膜受损^[9]。CRP 刺激内皮细胞分泌和表达黏附分子、MCP - 1、内皮素 - 1(ET - 1)及 IL - 6,使更多单核细胞进入血管内皮下成为巨噬细胞并吞噬低密度脂蛋白而形成泡沫细胞,使脂核面积增加,斑块趋于不稳定^[10]。CRP 增强核转录因子 - κ B(N - κ B)活性,促进大量前炎症因子转录^[11]。以上基础研究表明,CRP 不仅是机体炎症标志物,还斑块的发生及进展中起重要作用。康维强等通过 IVUS 研究发现 ACS 易损斑块组血浆 hs - CRP 水平明显高于非易损斑块组^[12]。Hong 等^[13]对 143 例 ACS 患者应用 IVUS 研究发现 65 例患者存在多发性易损斑块(40%),26 例患者存在非多发性破裂斑块(18%);前者血浆 hs - CRP 水平高于后者,提示 hs - CRP 可作为多发性易损斑块的独立预测因子。这些研究表明 hs - CRP 水平与冠脉斑块的稳定性密切相关,是评价易损斑块的可靠指标。

林肇得等^[14]研究发现 UA 患者 Braunwald 分级之间 hs - CRP 水平差异有统计学意义,hs - CRP 可作为 ACS 预后评价和危险分层预测因子。TIMI - 11A 实验结果显示 UA 及非 Q 波心肌梗死患者基线 CRP 升高与 14 天病死率密切相关。A to Z 实验研究表明 ACS 患者 30 天持续升高的 hs - CRP 与未来 2 年内病死率增加具有独立的相关性。以上研究表明 hs - CRP 对 ACS 的近期及远期再发心血管事件尤其是对死亡的预测具有重要意义。Yun 等评价 ACS 患者接受经皮冠脉介入治疗(PCI)后血浆 hs - CRP 水平变化及基线 hs - CRP 水平对远期预后的价值,结果显示介入治疗后 hs - CRP > 3mg/L 与 2 年内主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)独立相关,基线 hs - CRP 水平可以作为危险分层的有价值指标。

2. 单核细胞趋化蛋白 - 1(MCP - 1):MCP - 1 属于趋化细胞因子家族中的 β (C - C 亚家族)成员,成熟的 MCP - 1 是含 76 个氨基酸的碱性蛋白,氧化低密度脂蛋白(ox - LDL)等诱导血管内皮细胞、巨噬细胞等表达 MCP - 1 增加,对单核细胞定向趋化作用。Ni 等将 MCP - 1 基因突变体注入 aopE 基因缺陷小鼠

股动脉周围的骨骼肌组织中,阻滞正常 MCP - 1 与其受体 CCR2 结合,结果发现 MCP - 1 突变体不仅可以明显抑制单核 - 吞噬细胞向血管内膜迁移,还可以稳定斑块。Werle 等研究进一步证实 MCP - 1 与 CCR2 结合,激活丝裂素活化激酶(MAPK)级联反应,继而介导多种转录因子、炎症细胞因子、基质金属蛋白酶等活化,导致斑块不稳定,造成急性心血管事件的发生。这些基础研究说明 MCP - 1 在炎症反应的发生及斑块进展中起着基础性甚至关键性作用。因此,有学者认为 MCP - 1 可以作为反映 ACS 患者炎症细胞活化状态及冠脉斑块易损程度的新的可靠炎症标志物^[15]。梁瀛等研究显示,STEMI 患者在急诊 PCI 术后 24h 内,MCP - 1 等致炎因子水平较术前显著升高,IL - 10 水平则较术前显著降低,提示心肌缺血/再灌注后的 24h 内机体炎症状态被激活,炎症因子风暴产生,而抗炎状态则被抑制。

Arefieva TI 等研究显示 ACS 组血浆 MCP - 1 水平显著高于稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)组和对照组,AMI 组略高于 UA 组,而 SAP 组显著高于对照组,提示高 MCP - 1 水平与冠状动脉斑块的稳定性存在一定的相关性。de Lemos 等研究发现,ACS 患者基线 MCP - 1 > 238mg/ml 4 个月随访期间其病死率与复合终点事件明显增高,在随访 4 个月时 MCP - 1 > 238mg/ml 与其后 3.5 年内病死率独立相关。OPUS - TIMI16 研究在调整基线变量(心动图变化、肌钙蛋白 I、CRP)后,基线血浆 MCP - 1 水平 > 196pg/ml(75% 位数)与 10 个月随访期间病死率及心肌梗死独立相关。Kervinen 等研究对 ACS 患者入院即刻检测血浆 MCP - 1 水平,显示血浆 MCP - 1 中位数水平 > 144pg/ml 是预测 13 个月内冠脉事件的良好指标,死亡病例组有最高的 MCP - 1 中位数水平(355 $\pm$ 220pg/ml);而且 7 天内冠脉事件组与 7 天后冠脉事件组相比有更高的 MCP - 1 水平。

以上研究表明,MCP - 1 对 ACS 远期预后的评价具有重要价值,由于目前有关 MCP - 1 对 ACS 近期预后研究较少,MCP - 1 预测 ACS 近期预后的价值尚不明确,有待于进一步研究阐明。我们的前期试验结果显示 UA 患者按照 Braunwald 分级标准的 III B 组基线血浆 MCP - 1 水平明显高于 II B 组和 I B 组,III B 组主要不良心血管事件(MACE)发生率明显高于 II B 组与 I B 组;并且通过 Logistic 回归分析发现 MCP - 1 是 UA 患者 30 天内 MACE 的独立预测因素,提示升高的基线血浆 MCP - 1 水平可以作为预测近期不良

预后的生化标志物。近年来,部分研究者认为,MCP-1具有潜在治疗靶点的评价优势。Kervinen 等研究表明,MCP-1可作为ACS患者潜在的治疗靶点,用于治疗疗效的监测与评价。我们后期研究将进一步验证抗炎治疗对ACS患者血浆MCP-1水平的影响。

3. 细胞因子:研究已经表明,活化的炎症细胞可以产生多种细胞因子如TNF- α 、IL-6、IL-1、IL-18、IFN- γ 等,介导炎症反应的级联过程,其中对IL-6研究最多。

活化巨噬细胞和T淋巴细胞分泌IL-6,其主要生物学作用有诱导肝脏产生急性期反应蛋白如CRP和纤维蛋白原;刺激巨噬细胞产生组织因子和MMPs;促进黏附分子表达和平滑肌细胞的增殖等。Tan等研究检测住院期间STEMI患者IL-6水平明显高于非冠心病患者,多重回归分析提示IL-6水平与STEMI的发生具有独立相关性,并且是未来2年心血管病死率的独立预测指标。

4. 基质金属蛋白酶(MMPs):基质金属蛋白酶主要来源于巨噬细胞和T淋巴细胞的一组锌依赖性内肽酶,在易损斑块区域MMPs表达增加。MMPs降解斑块的纤维蛋白即胶原纤维和弹性蛋白,削弱纤维蛋白的厚度,从而导致稳定斑块向不稳定转变甚至糜烂、破裂,其中MMP-9在斑块中含量较多,活性较强。基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)是正常体内存在的MMPs天然特异性抑制剂,在抑制MMPs活性中的作用最重要。

Fukuda等研究发现AMI和UA患者血液中高水平的MMP-9与罪犯血管斑块破裂有关,提示MMP-9是斑块破裂的独立性预测指标。Cheng等亦证实正常组与SAP组血清MMP-9/TIMP-1低于ACS组,多元回归分析显示MMP-9/TIMP-1是ACS斑块稳定性和冠脉病变严重程度的独立的预测指标。由于MMPs与斑块的稳定性直接相关,因而其可以作为反应斑块易损性的可靠炎症标志物,对ACS预后评价具有重要价值。

5. 淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA):SAA是一种低分子的载脂蛋白,主要与高密度脂蛋白结合。SAA刺激巨噬细胞基质金属蛋白酶和平滑肌细胞内胶原酶的分泌,降解胶原酶、细胞外基质及基质蛋白,使纤维帽变薄。

Kosuke等评价SAA与hs-CRP在非ST段抬高ACS患者预后的价值的研究中发现,不管hs-CRP

水平高低,SAA与NSTE-ACS患者未来30天联合终点事件包括死亡、再发心肌梗死、靶血管血运重建发生率相关,升高的SAA是比CRP更好的预测临床结局的指标。Toshiro等研究发现AMI患者在发病24h后支架置入术后血清hs-CRP、SAA水平较对照组显著升高,提示炎症与亚急性血栓(subacute thrombosis, SAT)发生相关,且SAA可作为SAT的独立预测指标。以上研究提示SAA对于易损斑块的评价及对ACS患者临床预后的判断可能是比hs-CRP更好的指标,而且对支架置入术后SAT发生具有良好的预测作用。

6. CD40L:CD40L是肿瘤坏死因子超家族成员,主要表达于活化的CD4⁺T细胞表面,内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞和活化的血小板表面亦有表达。目前认为CD40L是各种免疫与炎症调节的信号通路,参与AS斑块内主要细胞成分炎症反应调节。

Mach等研究证实CD40L在冠心病患者炎症反应过程中扮演中心作用,影响斑块的稳定性。Youssef等研究发现高血栓风险AMI患者相关冠脉动脉内sCD40L水平较外周明显升高,多重回归分析显示sCD40L是AMI患者急性期发生高血栓风险独立预测指标。Nannizzi-Alaimo等研究揭示阻滞血小板ADP受体或GP II b/III a受体抑制血小板活化的同时,可以减少sCD40L释放。提示CD40L不仅在ACS的炎症反应调节中起关键作用,循环CD40L水平对ACS的预后评价也具有重要意义。

7. 过氧化物酶增殖体激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR):PPAR是核内受体超家族成员,主要功能是与相应配体结合调节基因转录。目前有关PPAR及其配体的研究初步显示该转录因子具有抗AS和调节斑块稳定性,随着其在炎症调控机制的进一步阐明,可能是未来较有前途的治疗靶点。此外,核转录因子(NF- κ B)调节IL-6、MCP-1、ICAM-1、VCAM-1等基因的转录而在斑块的破裂中发挥重要作用。

三、针对血管炎症反应的治疗措施

理论上控制和阻断炎症反应通路可以延缓或减少AS发生,阻止斑块的破裂和血栓形成,但是ACS的发生和发展机制非常复杂,其炎症反应涉及炎症细胞、炎症因子以及基因调控等多个环节与不同水平,因而抗炎治疗应可以针对炎症的不同水平与相应靶点进行干预。

他汀类调脂药物具有肯定的降低LDL的作用,

然而在大量临床研究中发现临床获益并不完全取决于血脂下降。CARE 研究他汀可以减少 CRP 水平,其抗炎作用与调脂无关。Tziakas 等发现对 ACS 患者予以 20mg/d 的阿托伐他汀治疗后 30 天患者血清 MMP-9、IL-6 水平和 MMP-9/TIMP-1 比值显著降低,提示常规剂量的阿托伐他汀治疗有助于维持 ACS 患者粥样斑块的稳定。然而 Lewandowski 等研究显示低剂量的阿托伐他汀证实 (20mg/d, 6 周) 治疗 ACS 患者与非阿托伐他汀组相比并不能明显降低血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平,不能减少主要不良心脏事件与再狭窄率的发生。国内梁伟等研究应用单用较大剂量他汀 (第 1~4 周阿托伐他汀 20mg/d, 第 5~12 周阿托伐他汀 40mg/d) 治疗后第 12 周时 ICAM-1、VCAM-1 和 MCP-1 水平明显降低,与联合治疗组 (第 1~4 周服用阿托伐他汀 5mg/d + 依折麦布 10mg/d, 第 5~12 周服用阿托伐他汀 10mg/d + 依折麦布 10mg/d) 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示单用较大剂量他汀对冠心病患者的斑块稳定性作用可能优于小剂量他汀联合治疗。

因而他汀类药物的抗炎作用是否具有剂量依赖性以及不同他汀间作用的强弱有待于进一步研究阐明。Vasilieva E 等最近研究表明阿托伐他汀在 ACS 中的抗血小板作用依赖于 hs-CRP 水平,而氯吡格雷的抗血小板作用与 hs-CRP 水平无关。

张骏等研究对载脂蛋白 E 基因敲除的小鼠应用抗 CD40L 抗体与抗血小板治疗两周后发现两者血清 sVCAM-1 和 sICAM-1 水平均降低,免疫组化分析提示前者减少斑块部位巨噬细胞数量和增加平滑肌细胞数量,Western 分析显示降低斑块 MMP-9 表达。这提示抗 CD40L 抗体阻断 CD40-CD40L 信号通路途径,可以减少炎症因子和 MMPs 释放,因而具有抗炎作用。近年来研究显示 COX-1 抑制剂阿司匹林具有抗炎作用;氯吡格雷可以减少 ADP 诱发的 CD40L 的表达,ACEI 通过减少 ATII 途径发挥抗炎效应。国外部分基础研究发现,急性心肌梗死急性期抑制炎症反应而提高抗炎因子水平有利于减少心肌细胞凋亡,改善重构。Lewandowski 等认为 MCP-1 可以作为他汀类药物抗炎活性的早期评价指标。

ACS 的发生主要由斑块的不稳定引起,炎症反应在不稳定型斑块的形成及进展中起着关键性作用。炎症标志物的检测对于 ACS 易损斑块的早期识别、预后价值判断具有重要价值,随着对炎症因子研究的进一步深入,将为 ACS 临床实践提供更多有价值的

证据,针对炎症因子的靶点治疗将为 ACS 的治疗开拓新的途径,也将进一步改善 ACS 的临床预后。

参考文献

- Holschermann H, Tillmanns H, Bode C. Pathophysiology of acute coronary syndrome [J]. *Hamostaseologie*, 2006, 26 (2): 99-103
- 刘丽军. 单核细胞趋化因子-1/白细胞介素-6 在动脉粥样硬化发展中的作用 [J]. *西南军医*, 2007, 9 (1): 80-82
- Kuziel WA, Morgan SJ, Sawson TC, *et al.* severe reduction in interleukocyte adhesion and monocyte extravasation in mice deficient CC Chemokine receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 12053-12058
- 李静, 孙雷, 庄永杰, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 和核因子- κ B 与巨噬细胞浸润及动脉粥样硬化斑块形成的关系 [J]. *大连医科大学学报*, 2007, 29 (1): 14-17
- Davies MJ. Pathophysiology of acute coronary syndromes [J]. *Heart*, 2000, 83 (3): 361-366
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoloulos D. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 12 (1): 56-62
- Davies MJ. Pathophysiology of acute coronary syndromes [J]. *Heart*, 2000, 83 (4): 361-366
- Zhang XW, Ge JB, Yang JM, *et al.* Relationship between hs-CRP proMMP-1, TIMP-1 and coronary plaque morphology: intravascular ultrasound study [J]. *Chinese Medical Journal*, 2006, 119 (20): 1689-1694
- Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, *et al.* C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18 (9): 1386-1392
- Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, *et al.* Modulation of C-reactive protein mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerosis drugs [J]. *Circulation*, 2001, 103 (21): 2531-2534
- Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, *et al.* C-reactive protein, interleukin-6 and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (7): 1255-1261
- 康维强, 宋达琳, 郭新, 等. 急性冠状动脉综合征患者血管因子与冠状动脉斑块特征的相关性研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35 (11): 1020-1023
- Hong MK, Lee CW, Kim YH, *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) suppl 1: A73
- 林肇得, 冯新武, 邓斌, 等. 超敏 C-反应蛋白与急性冠脉综合征患者预后的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2007, 23 (15): 2329-2331
- Gonzalez-Quesada C, Francojannis NG. Monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 as a biomarker in acute coronary syndromes [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2009, 11 (2): 131-138

(收稿: 2011-06-23)

(修回: 2011-07-11)