

- brachial endothelial cell function [J]. Coron Artery Dis, 2010, 21 (2): 87-96
- 14 Paulson KE, Zhu SN, Chen M, *et al.* Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2010, 106(2): 383-390
  - 15 Butcher MJ, Galkina EV. Phenotypic and functional heterogeneity of macrophages and dendritic cell subsets in the healthy and atherosclerosis-prone aorta [J]. Front physiol, 2012, 3: 44
  - 16 Sun J, Hartvigsen K, Chou MY, *et al.* Deficiency of antigen-presenting cell invariant chain reduces atherosclerosis in mice [J]. Circulation, 2010, 122(8): 808-820
  - 17 Niessner A, Weyand CM. Dendritic cells in atherosclerotic disease [J]. Clin Immunol, 2010, 134(1): 25-32
  - 18 Subramanian M, Tabas I. Dendritic cells in atherosclerosis [J]. Semin Immunopathol, 2014, 36(1): 93-102
  - 19 Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(1): 36-46
  - 20 刘红樱, 葛均波, 马晓娟, 等. 人參皂苷 Rb1 对氧化型低密度脂蛋白诱导的人单核细胞源树突状细胞免疫成熟的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 350-354
  - 21 Liu H, Wang S, Sun A, *et al.* Danhong inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced immune maturation of dendritic cells via a peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ -mediated pathway [J]. J Pharmacol Sci, 2012, 119(1): 1-9
  - 22 Zhao J, Zhu H, Wang S, *et al.* Naointong protects against atherosclerosis through lipid-lowering and inhibiting maturation of dendritic cells in LDL receptor knockout mice fed a high-fat diet [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(33): 5891-5896
  - 23 Hermansson A, Johansson DK, Ketelhuth DF, *et al.* Immunotherapy with tolerogenic apolipoprotein B-100-loaded dendritic cells attenuates atherosclerosis in hypercholesterolemic mice clinical perspective [J]. Circulation, 2011, 123(10): 1083-1091
  - 24 Habets KL, van Puijvelde GH, van Duivenvoorde LM, *et al.* Vaccination using oxidized low-density lipoprotein-pulsed dendritic cells reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice [J]. Cardiovasc Res, 2010, 85(3): 622-630
- (收稿日期: 2014-05-15)  
(修回日期: 2014-06-23)

## 炎症生物标志物对心血管疾病的预测意义

王继贵

**摘 要** 心血管疾病的病理学是复杂的, 涉及多种生物学途径。该综述阐述了现存的和新兴的炎症生物标志物的概况, 讨论了其功能以及预后信息, 包括炎症生物标志物(热休克蛋白、血管紧张素 II)、致炎细胞因子(CD40/CD40 配体)、抗炎细胞因子(脂联素、转化生长因子  $\beta$ )及化学趋化因子(白介素-8、单核细胞化学趋化蛋白-1)等。

**关键词** 炎症 生物标志物 心血管病 细胞因子

**中图分类号** R54      **文献标识码** A      **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.006

多种生物学途径已涉及在心血管疾病(CVD)的病因学中, 包括炎症和氧化应激的生物标志物。识别这些生物标志物可以帮助临床医师鉴别处于 CVD 危险性的患者, 监测治疗效果以及发展新的药理学工具。然而, 由于 CVD 发病机制的复杂性, 没有单一的生物标志物可以用来评估将来心血管事件的绝对危险性; 而且所有的生物标志物功能不都是同等的, 许多生物标志物的功能有重叠, 有些生物标志物能提供更好地预后信息, 有一些生物标志物可更好地识别/预测特殊心血管事件的发病机制, 下面将逐一作介绍。

### 一、炎症生物标志物

动脉粥样硬化, 从前身到 CVD, 被认为是大动脉的一种慢性炎症疾病。病理学研究显示, 在破裂及表

面侵蚀位置, 出现大量炎性细胞, 一旦炎症触发和启动细胞因子释放, 在发生动脉粥样硬化的开始位置, 导致一系列损伤。

1. 晚期糖化终末产物: 晚期糖化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs), 蛋白质和脂质非酶促糖化和氧化的产物, 在氧化应激后积聚在血管壁。AGEs 通过有吸引力的细胞结合位置/受体可以发挥它们的致病效应。AGEs 同巨噬细胞相互作用, 激活巨噬细胞导致诱导血小板来源的生长因子 (PDGF)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 和致炎细胞因子, 如白介素  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), AGEs 结合到糖化终末产物的内皮细胞受体 (RAGE) 导致消耗细胞抗氧化剂防御机制 (即谷胱甘肽, VitC) 以及产生活性氧簇 (ROS) 由于细胞氧化应激增加的结果, AGE 激活内皮细胞, 表达促凝血

组织因子和黏附分子,如 E-选择素,细胞内细胞黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)。

Semba 等<sup>[1]</sup>报道动脉粥样硬化患者血清羧甲基赖氨酸(CML,一种占优势的 AGE)水平增加,且动脉硬化程度呈正相关。Semba 等<sup>[2]</sup>在另一份研究中报告了 AGE(CML)同 CVD 病死率之间的关系。研究了 559 例居住在社区的老年妇女,年龄在 65 岁左右,在追踪 4.5 年期间,有 123 例死亡(22%),其中 54 例死于 CVD。血清 AGE 预测 CVD 病死率的风险比率  $HR = 1.94$  (95% CI: 1.08 ~ 3.48,  $P = 0.026$ )。血清 AGE 水平升高可预测 CVD 的病死率,AGE 可以作为一个干预靶,通过改变饮食模式和药物治疗降低 AGE 水平,可以降低 CVD 的病死率。

2. 血管紧张素 II:血管紧张素 II(angiotensin II, ANG II)是肾素血管紧张素-醛固酮系统的主要生物效应因子<sup>[3]</sup>。ANG II 也致炎症,包括产生 ROS、致炎细胞因子和黏附分子。ANG II 刺激 ICAM-1 和 VCAM-1 在内皮细胞和血管平滑肌细胞(SMCs)中表达,且可刺激 SMC 和单核细胞产生单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)。此外,ANG II 可增强血管表达  $TNF-\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$ ,以及化学趋化因子和化学趋化因子受体。

已有报告在高血压、慢性心力衰竭(CHF)和不稳定性心绞痛(UA)病人中,ANG II 水平增加<sup>[4]</sup>。相反,血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂(ARBs)两者都可减少左心室心肌质量,内膜厚度和动脉硬化。ACE 抑制剂可改善心肌梗死(MI)的生存,以及在稳定型冠状动脉疾病(CAD)的患者中减少心血管事件的危险性。

3. E-选择素:E-选择素是细胞黏附分子(CAM)家族中的一个成员,它也包括 VCAM 和 ICAM-1,每一种都有血浆可溶型,它能用作一种替代标志物,用于增加 CAMs 在血管内皮细胞上的表达,且反映炎症和内皮细胞的激活。选择素家族有 3 个成员,即 L-、P-和 E-选择素。E-选择素仅在内皮中发现,它促进内皮-白细胞相互作用,黏附某些白细胞到内皮表面,似乎后来的动脉粥样硬化形成事件部分是由 E-选择素促成的。在各种心血管疾病中,E-选择素水平的变化,文献报告尚不一致,E-选择素的预后价值仍然不清楚。

4. 热休克蛋白:热休克蛋白(heat shock protein, HSPs)是一组高度保守的蛋白质,被发现存在于所有

器官的细胞中,从最简单的原核生物到复杂的哺乳动物(包括人类)。根据 HSPs 的相对分子量可将它们分成各种家族,即 110、90、70、60、40kDa 及低相对分子量家族。在对许多应激起反应时,HSPs 合成则增加,包括温度升高、氧化应激、营养缺乏、紫外线辐射、化学剂、病毒以及缺血再灌注损伤。Frostegard 等<sup>[5]</sup>指出 HSP 对导致动脉粥样硬化免疫反应可能是一个重要的靶。HSP60 选择性地局限在动脉粥样硬化损伤处,动脉粥样硬化的动物模型表明,在动脉粥样硬化时 HSP60 可能是一个重要的自身抗原,可能起着类似于氧化型 LDL 的作用。报告在高血压的患者中,血清 HSP70 水平升高,可预测动脉粥样硬化的发生和进展。

5. 基质金属蛋白酶:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一个内肽酶家族,由各种炎性细胞或肿瘤细胞以酶原(Pro-MMPs)的形式分泌,随后由蛋白酶激活。Pro-MMPs 的表达严格地受到调节,它们的作用受特异的基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)抑制。MMPs 表达在巨噬细胞中占优势,也在血管 SMCs、淋巴细胞和内皮细胞中表达。MMPs 在器官发生、血管再生和组织修复中起着重要的作用。MMPs 在血管结构改变、动脉瘤形成、血管成形术后狭窄、动脉粥样硬化进展以及斑块不稳定中起有一定作用。有报道在 MI 及突发性心源性死亡(SCD)的患者中 MMPs 水平升高,认为 MMPs 在某些区域(通常是在斑块的肩部区域)降解细胞外基质(ECM),削弱冠脉斑块,在中心破坏 ECM,使在心脏收缩时斑块对机械压力的抵抗力减低<sup>[6]</sup>。动脉粥样硬化斑块的破裂,是造成急性心血管事件的主要原因。

6. 髓过氧化物酶:髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是一种亚铁血红素蛋白,由噬菌的白细胞分泌,MPO 的主要来源是激活的中性粒细胞和单核细胞,MPO 被认为是动脉粥样硬化形成的活泼中介物,MPO 在体内有致动脉粥样硬化形成的作用。在人的动脉粥样硬化斑块中也鉴别出 MPO,且发现其发挥强有力的促动脉粥样硬化形成效应。Mocatta 等<sup>[7]</sup>报告在急性冠脉综合征(ACS)的患者中,血浆 MPO 水平升高能预测不利的心脏事件。共研究了 512 例 AMI 住院患者和 156 例心脏健康的对照患者。其中 AMI 组血浆 MPO 中位数为 55ng/ml,对照组中位数为 39ng/ml,AMI 组显著高于对照组, $P < 0.01$ 。AMI 组 MPO 水平超过中位数者病死率显著升高,高 MPO 水平是长期病死率的一个危险因素。

## 二、致炎细胞因子

大多数细胞因子是糖蛋白,它是由 50 多种分泌因子组成的,涉及细胞之间的联系,调节基本的生物学过程,包括身体生长、哺乳期、肥胖倾向和造血作用。细胞因子常按照它们的致炎和抗炎活性分类,致炎和抗炎细胞因子之间的平衡,是斑块稳定性的一个决定因素。

1. CD40/CD40 配体:CD40 配体(CD40L)是肿瘤坏死因子(TNF)家族中的一种三聚体跨膜蛋白质,CD40 同它的受体一起是导致动脉粥样硬化、斑块不稳定性 and 血栓症的一种重要的炎症过程促成因素。CD40-CD40L 相互作用在动脉粥样硬化的发生和进展中起着重要的作用。完全抑制 CD40L 信号转导途径,导致动脉粥样硬化降低和诱导斑块的稳定性。因为大多数动脉粥样硬化的临床并发症是由于斑块破裂的结果,诱导斑块的稳定性会显著降低动脉粥样硬化的发生率和病死率。因此,证实抑制 CD40L 系统可作为动脉粥样硬化的一个治疗靶<sup>[8]</sup>。在不稳定 ACS 患者中,可溶性 CD40L 水平升高,表明心血管事件的危险性增加。CD40L 水平升高,可以鉴别 ACS 的亚组患者,在 6 个月追踪期间,他们处于死亡或非致命 MI 的最高危险度。

2. 干扰素- $\gamma$ :干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )是一种 Th1 细胞因子,通过 IL-12 和 IL-18 协作激活后,由 T 细胞和 NK 细胞产生。在动脉粥样硬化中,IFN- $\gamma$  起着重要的作用。在 apoE-/- 模型小鼠中,腹腔内给予 IFN- $\gamma$ ,则促进动脉粥样硬化。在人类,在 AMI、CAD 和 CHF 的病人中,IFN- $\gamma$  水平升高,且可在 AMI 后预测病死率(比值比 OR = 1.119, 95% CI: 1.005 ~ 1.246,  $P = 0.040$ )<sup>[9]</sup>。

3. 白介素-1:白介素-1(interleukin-1, IL-1)是一组重要的炎症中介物,从各种细胞释放入血液和间质组织,在那里它们结合到细胞表面的白介素受体上,能诱导细胞激活,各种白介素的生物学作用不同,IL-6 可加重炎症反应,而 IL-10 可降低炎症反应,IL-1 可促进动脉粥样硬化的发生。在 CAD、UA 和 AMI 的患者中,IL-1 水平增加。在 AMI 早期的患者中,IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)水平升高,在症状发作 $\leq 3h$ 时即表现升高,早于坏死标志物肌钙蛋白和肌红蛋白,因此认为 IL-1Ra 测定可能是一个重要的早期辅助标志物,有助于在急救医学中早期诊断 AMI。

4. 白介素-6:白介素-6(interleukin-6, IL-6)是一种多向性的细胞因子,由各种细胞产生,包括

成纤维细胞、内皮细胞、单核细胞、中性粒细胞、肝细胞、淋巴细胞(T 和 B 细胞)、神经组织-神经细胞、星形胶质细胞和神经胶质细胞。IL-6 作用于影响细胞生长和分化的许多组织,包括血管再生、侧支循环和康复<sup>[10]</sup>。在健康个体 IL-6 以低水平表达。

在稳定性 CAD、UA、AMI 和 CHF 的患者中,IL-6 水平升高,且同不利后果有关。Tan 等<sup>[11]</sup>报告在 AMI 患者追踪 3 年期间,随着 IL-6 水平的升高,CVD 的病死率显著增加,认为 IL-6 对 CVD 的病死率是一个独立的预测指征。

## 三、抗炎细胞因子

1. 脂联素:脂联素(adiponectin)是由脂肪细胞产生的一种蛋白质,在人的外周血循环中以高浓度出现。脂联素主要的心血管功能包括抗炎、抗凋亡和抗肥大效应,这些抗炎和抗粥样化形成的特性,显示在心血管水平有重要的保护效应。在糖尿病和极为肥胖的个体中,血清脂联素水平降低,在有 CAD 的患者,血清脂联素水平更低,在 CHF 的患者中,脂联素水平同病死率呈反比,与其他危险性标志物无关。循环脂联素水平升高,同 CAD 的低危险性有关,且不依赖于其他已知的危险因素<sup>[12]</sup>。

2. 转化生长因子 $\beta$ :转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )是一种强有力的抗炎、免疫抑制和致纤维化的细胞因子,对 SMCs 的生物学有重要的影响。有 3 种 TGF- $\beta$  异构体(TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2 和 TGF- $\beta$ 3)被血管壁细胞表达,通过改变细胞分化、增殖和迁移、细胞外基质的产生以及免疫细胞的活性,可调节血管的发生和结构改变、TGF- $\beta$  在维持正常血管壁的结构和保护动脉粥样硬化的脆弱性方面起着关键性的作用。Koch 等<sup>[13]</sup>研究了 TGF- $\beta$ 1 基因多态性同 MI 的关系,在 CAD、CHF 和 AMI 时,TGF- $\beta$ 1 水平降低。TGF- $\beta$ 1 的产生和血浆水平受 TGF- $\beta$  基因多态性的影响,TGF- $\beta$  基因对心肌梗死是一个易感位点。Sovari 等<sup>[14]</sup>研究了血清 TGF- $\beta$ 1 作为突然心源性死亡的一个危险性分层。认为监测血清 TGF- $\beta$ 1 水平对于鉴别由于室性心动过速和心室颤动引起的突发心源性死亡的高危患者,可能是一个廉价有效的危险性分层的策略。

## 四、化学趋化因子

化学趋化因子(chemokines)属于一大组结构上有关的和可分泌的具有化学趋化现象的细胞因子。化学趋化因子是促炎性的,特征是由于它们能引起白细胞直接地迁移到炎症组织。

## 1. 白介素 - 8: 白介素 - 8 (interleukin - 8, IL - 8)

主要由单核细胞和巨噬细胞产生。IL - 8 诱导血管再生, 对中性粒细胞和淋巴细胞起着化学引诱物的功能。给家兔和鼠注射一种 IL - 8 抑制剂, 显著减少中性粒细胞朝炎症处移动。Pronzinsky 等<sup>[15]</sup>研究了 IL - 6、IL - 7、IL - 8 和 IL - 10 对并发有心源性休克 AMI 患者后果的预测, 在随后的 96h 期间, 对 AMI 有关的病死率, IL - 8 显示有最高的诊断准确度, ROC 曲线下面积 (AUC):  $0.80 \pm 0.08$ ; 其次为 IL - 6 AUC =  $0.79 \pm 0.08$ , IL - 10 AUC =  $0.76 \pm 0.08$ , 以及 IL - 7 AUC =  $0.69 \pm 0.08$ 。Inoue 等<sup>[16]</sup>评价了 10 种细胞因子作为 CAD 患者长期后果的预测标志物。结果显示 IL - 8 是唯一的可预测心血管事件的细胞因子, 不依赖于其他 9 种细胞因子, 相对危险度 RR = 2.98 (95% CI: 1.67 ~ 7.24,  $P = 0.001$ )。结果提示中性粒细胞激活可能同心血管事件的发生有关。

2. 单核细胞化学趋化蛋白 - 1: 单核细胞化学趋化蛋白 - 1 (monocyte chemoattractant protein - 1, MCP - 1) 是一种趋化因子, 负责征募单核细胞和巨噬细胞迁移到炎症位置, 在动脉粥样硬化的多个阶段起着关键性的作用, 包括脂肪纹开始, 促进斑块的不稳定性和心肌梗死后的结构改变。动物模型研究提示封阻化学趋化因子/化学趋化因子受体的相互作用, 可以用作适宜的方法治疗动脉粥样硬化<sup>[17]</sup>。同样, 化学趋化因子拮抗剂抑制白细胞征募, 对治疗心肌梗死有反应的炎症是特别有吸引力的。MCP - 1 水平超过 75% 位数 (238pg/ml), 在追踪其 10 个月期间同 MI 或死亡危险性增加有关, 风险比率 (HR = 1.53, 95% CI: 1.09 ~ 2.14,  $P = 0.001$ )。认为 MCP - 1 作为一个替代标志物是有吸引力的, 并作为一个可能的治疗靶值得进一步研究。

## 五、展 望

由于 CVD 发病机制的复杂性, 单一的生物标志物不能用作评价将来心血管事件的危险性, 特定的生物标志物更适用于对特定心血管事件的预后, 而多种生物标志物联合测定, 所得结果可以互相印证, 对预后的判断更加准确。同时, 也应认识到许多生物标志物的功能重叠, 例如, 可溶性细胞内细胞黏附分子 - 1 反映部分内皮功能和局部炎症, HSP60 可以起到类似的作用, 而 MMPs 能直接或间接地影响各种细胞因子的活性, 在解释临床结果时应全面分析, 由于生物技术的不断发展, 新的生物标志物不断涌现, 临床工作者也应及时更新知识, 跟上时代的发展。

## 参考文献

- 1 Semba RD, Najjar SS, Sun K, *et al.* Serum carboxymethyl - lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults[J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22(1): 74 - 79
- 2 Semba RD, Ferrucci L, Sun K, *et al.* Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community - dwelling women[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2009, 21(2): 182 - 190
- 3 Rautureau Y, Paradis P, Schiffrin EL. Cross - talk between aldosterone and angiotensin signaling in vascular smooth muscle cell[J]. *Steroids*, 2011, 76(9): 834 - 839
- 4 Savoia C, D'Agostino M, Lauri F, *et al.* Angiotensin type 2 receptor in hypertensive cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011, 20(2): 125 - 132
- 5 Frostegard J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. *BMC Med*, 2013, 11(1): 117
- 6 Ceausu M, Curaca C, Dermengiu D, *et al.* Simultaneous immunophenotypical assessment of troponin and extracellular matrix molecules in myocardium of patients with sudden cardiac death[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2009, 50(1): 103 - 106
- 7 Mocatta TJ, Pilbrow AP, Cameron VA, *et al.* Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(20): 1993 - 2000
- 8 Lutgens E, Lievens D, Beckers L, *et al.* CD 40 and its ligand in atherosclerosis[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17(4): 118 - 123
- 9 Pronzinsky R, Unverzagt S, Lemm H, *et al.* Acute myocardial infarction and cardiogenic shock: prognostic impact of cytokines: IFN -  $\gamma$ , TNF -  $\alpha$ , MIP - 1 $\beta$ , G - CSF, and MCP - 1 $\beta$ [J]. *Medklin Intensivmed Notfmed*, 2012, 107(6): 476 - 484
- 10 Abeywardena MY, Leifert WR, Warnes KE, *et al.* Cardiovascular biology of interleukin - 6[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(15): 1809 - 1821
- 11 Tan J, Hua Q, Li J, *et al.* Prognostic value of interleukin - 6 during a 3 - year follow - up in patients with acute ST - segment elevation myocardial infarction[J]. *Heart Vessels*, 2009, 24(5): 329 - 334
- 12 Frystyk J, Berne C, Berglund L, *et al.* Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population - based 10 - year follow - up study in elderly men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(2): 571 - 576
- 13 Koch W, Hoppmann P, Mueller JC, *et al.* Association of transforming growth factor -  $\beta$  - 1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(5): 1114 - 1119
- 14 Sovari AA, Morita N, Weiss JN, *et al.* Serum transforming growth factor $\beta$  - 1 as a risk stratifier of sudden cardiac death[J]. *Med Hypotheses*, 2008, 71(2): 262 - 265
- 15 Pronzinsky R, Unverzagt S, Lemm H, *et al.* Interleukin - 6, - 7, - 8 and - 10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock[J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(5): 375 - 384
- 16 Inoue T, Komoda H, Nonaka M, *et al.* Interleukin - 8 as an independent predictor of long - term clinical outcome in patients with coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 124(3): 319 - 325
- 17 Braunsreuther V, Mach F, Steffens S. The specific role of chemokines in atherosclerosis[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(5): 714 - 721

(收稿日期: 2014 - 05 - 26)

(修回日期: 2014 - 06 - 17)