

冠状动脉瘤样扩张患者相关炎症因子水平监测的临床意义

张园¹, 陆欣², 韩雅君¹

1. 内蒙古自治区人民医院心内科, 内蒙古 呼和浩特 010017;
2. 内蒙古医科大学附属医院心电图室, 内蒙古 呼和浩特 010017

摘要: **目的** 探讨冠状动脉瘤样扩张(CAE)患者血清中相关炎症因子的水平,指导临床重视其监测并根据结果采取有针对性的诊疗措施。**方法** 选择2013年1月至2014年12月收治的经冠状动脉造影(CAG)确诊为CAE的35例患者(男19例,女16例)作为研究组,采集同期有胸前区疼痛或胸闷但经CAG证实为非CAE的患者35例(男17例,女18例)作为对照组。患者均经肘前静脉采集血2 ml。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)与基质金属蛋白酶-9(MMP-9),分析比较两组结果。**结果** 患者血清hs-CRP与MMP-9水平在治疗前研究组均明显高于对照组(P 均 <0.01);在治疗后研究组较治疗前明显下降(P 均 <0.01),但仍高于对照组(P 均 <0.01)。**结论** CAE疾病进程中有hs-CRP与MMP-9等炎症因子共同参与,临床需重视监测其水平并采取针对性诊疗措施。

关键词: 冠状动脉瘤样扩张; 血清炎症因子; 基质金属蛋白酶-9; 超敏C-反应蛋白

中图分类号: R 543.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)10-1302-03

冠状动脉瘤样扩张(coronary artery ectasia, CAE)是国外常见的一种冠状动脉疾病,有资料显示,成人动脉粥样硬化患者中约50%可能罹患此病^[1]。CAE的病因和确切的发病机制目前尚不明确。近几年国内也出现一些针对CAE病因、机制和临床治疗方面的报道^[2]。笔者拟通过对CAE患者血清中超敏C-反应蛋白(hs-CRP)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的检测,探讨与CAE相关的炎症因子及其监测意义。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2013年1月至2014年12月收住我科、经冠状动脉造影(coronary arteriography, CAG)检查确诊为CAE的35例患者(男19例,女16例)作为研究对象(研究组),采集同期有胸前区疼痛或胸闷但经CAG证实为非CAE的患者35例(男17

例,女18例)作为对照组。患者均因胸痛、胸闷等症入院,无冠状动脉狭窄或先天性异常,无肺栓塞、主动脉夹层、肥厚性心肌病等疾病,无急慢性感染、心包炎等;近期未接受过大的手术或遭遇创伤,无恶性肿瘤和免疫疾病;心、肝、肾等重要脏器功能尚可。患者均知情同意。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表1。

1.2 研究方法 患者均经CAG检查:经右侧桡动脉或右侧股动脉进针穿刺。分别将造影管逐次送至左右冠状动脉的开口处,行多体位的投影(肝位或加头位、右肩位、蜘蛛位;左前斜、右前斜位等)。阅片均由年长有经验、副主任医师以上的介入治疗医生评估后得出诊断结论。瘤样扩张判定标准:冠状动脉有局限性或弥漫性扩张,其直径超过相邻/正常的冠状动脉直径的1.5~2.0倍。对照组患者接受常规治疗(华法林INR 2.0~2.5维持;阿司匹林75~360 mg/d;

表1 两组患者的一般资料比较 ($n=35, \bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	体重(kg)	病程(年)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)
研究组	19/16	64.2 ± 6.5	64.6 ± 6.7	4.0 ± 1.3	130 ± 6.5	84.3 ± 4.2
对照组	17/18	62.5 ± 7.5	66.1 ± 6.4	3.9 ± 0.9	129 ± 11.9	89.4 ± 5.1
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:1 mm Hg = 0.133 kPa。

表 2 治疗前、后患者的 hs-CRP、MMP-9 水平 ($n = 35, \bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP(mg/L)		P 值	MMP-9(ng/ml)		P 值
	用药前	用药后		用药前	用药后	
研究组	9.1 ± 2.8	3.4 ± 2.5	<0.01	25.6 ± 6.3	20.4 ± 6.1	<0.01
对照组	1.7 ± 1.1	1.6 ± 1.0	>0.05	10.5 ± 4.6	10.4 ± 3.9	>0.05
P 值	<0.01	<0.01		<0.01	<0.01	

地尔硫草剂量需根据患者病情调整)。研究组患者在常规治疗基础上加用瑞舒伐他汀 10 mg/d 口服,连用 1 个月。血样采集:清晨,空腹 8 h,采集患者肘前静脉血 2 ml 置入肝素抗凝试管,分离并提取上清液 200 μ l 置于 EDTA 试管后冷存待测。储存条件:冰箱 -40 $^{\circ}$ C,1 个月内完成检测(如超过 1 个月,需储存于 -80 $^{\circ}$ C)。炎症因子检测方法:采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 MMP-9 和 hs-CRP 浓度。患者确诊后、接受治疗用药前以及用药结束后各检测 1 次。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件处理所有数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较用配对 t 检验,组间比较用成组 t 检验;计数资料组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

治疗前,两组患者血清 hs-CRP 和 MMP-9 水平的差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。治疗后,研究组 hs-CRP 和 MMP-9 水平均较治疗前下降(P 均 < 0.01),但仍高于对照组(P 均 < 0.01)。见表 2。

3 讨论

目前认为,CAE 是多种理化、生物学因子共同引起的一种病理过程。病理表现为患者的冠状动脉血管壁的中层弹力纤维遭到破坏,血管壁变薄并扩张。其发病呈现区域性特征。其病因在西方发达国家为动脉粥样硬化多见,在日本是川崎病、遗传性家族性高胆固醇血症多见,而在我国通常以免疫和感染性疾病常见。CAG 是目前诊断 CAE 的金标准。经 CAG 检查的冠状动脉粥样硬化病人中,1.5% ~ 4.9% 可检出冠状动脉扩张,其中男性比例更高^[2]。近年来的研究结果表明,CAE 患者的血清中有些炎症指标相对升高,包括血清中的 hs-CRP、白细胞介素(IL)-8、IL-6 及 MMP-9 等炎症因子。而 MMP-9 和 hs-CRP 在冠状动脉扩张的疾病进程中发挥了重要作用。目前针对 CAE 的治疗有药物、介入和手术等手段,但尚无治疗的标准方案。药物治疗 CAE 是以合理、强效抗血小板和抗凝为治疗原则。临床实践已证明了他汀类等药物治疗 CAE 的临床疗效^[3-6]。

hs-CRP 是肝脏合成的非特异性蛋白,具有多方

面的生物学功能。其中一方面体现在限制因补体激活所带来的炎症反应,降低炎症因子对机体可能带来的潜在性破坏作用,这是因为 hs-CRP 具有和补体相似的功能,可以增强巨噬细胞的吞噬功能,降低异常免疫反应,阻碍干扰素释放,从而发挥抗炎作用。正常健康人血清中 hs-CRP 含量甚微,而当机体有炎症或急性感染时则 CRP 水平呈快速、显著升高。作为一种急性时相反应蛋白,hs-CRP 敏感性好,其变化可敏感地反映炎症以及组织损伤程度,临床常用于炎症的辅助诊断和协助临床用以监控治疗后的效果。有研究认为,单纯 CAE 患者的 hs-CRP 水平显著高于阻塞性冠状动脉病变及正常冠状动脉对照组。也有报道称,CAE 患者、阻塞性冠状动脉病变患者的 hs-CRP 水平同样升高,均高于正常冠状动脉对照组。更多的研究表明,CAE 患者血清 hs-CRP、炎性细胞(白细胞、中性粒细胞、单核细胞)等水平均显著高于非 CAE 患者,认为 hs-CRP 是 CAE 的独立危险因素。国内学者有用中药或阿托伐他汀强化治疗 CAE 的研究,其结果提示,CAE 患者具有一定的血清 MMP-9、hs-CRP 的高水平,其监测值的升高可通过抗凝、降脂、清除自由基、控制炎症等措施降低^[7]。本研究结果发现,经用药治疗后,CAE 组患者的 hs-CRP、MMP-9 水平显著降低,表明对他汀药物的治疗反应敏感。本研究结果与文献报道结果吻合。

目前所知的 MMPs 有 24 种,MMP-9 是 MMPs 家族中一种重要的炎性物质。研究数据表明,在健康人血清中 MMP-9 与白细胞计数有显著的正相关性,认为 MMP-9 可以作为炎性反应的有临床意义的标志物之一。也有不少的研究结果显示,MMP-9 作为炎性介质,参与了多种炎性反应和免疫性炎性疾病的发生和发展^[8-10]。当机体遭遇创伤,初期即有大量炎性细胞聚集,最早是中性粒细胞,接着是巨噬细胞、淋巴细胞,进而引发全身的炎性反应。在此过程中,早期炎性因子会刺激一些补体和 CRP 的释放,如 MMP-9 等将可能进一步引发中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等的迁移和外渗,引起局部组织的炎性反应。国内的一项研究对 CAE、非 CAE 患者(阻塞性冠状动脉病变)的 MMP-9 水平作比较,结果发现 CAE 患者该水平升高更显著($P < 0.01$)^[11]。也有资料报道认为,CAE 患者血清 MMP-3、MMP-9 浓度均显著高于非

CAE(冠状动脉正常)对照组^[12]。多项临床研究结果提示 MMP-9 在 CAE 的发病中起着关键作用^[13-15]。本研究发现,CAE 组患者的 MMP-9 的水平明显升高,与非 CAE 组的这一指标值比较,差异具有统计学意义,与文献报道结果一致,提示 CAE 组患者的病变管壁内存在炎症反应。有资料表明,CAE 病变可能会引起血管代偿性扩张,引发脂质、巨噬细胞等极易形成易损斑块组分的沉积以及炎症反应,而 MMP-9 等炎症因子的过度释放也会增加血管壁之细胞外基质蛋白的降解,从而引起管壁扩张,病变形成。结合现有的资料报道,推测 CAE 患者血清中 MMP-9 水平的差异可能与其病变组织的病理学特点有关。

总之,本研究结果显示在 CAE 患者血清中存在 hs-CRP 与 MMP-9 的高水平,经他汀类药物可降低其水平,表明 CAE 疾病进程中有这些炎症因子的共同参与,提示临床应重视对 hs-CRP、MMP-9 水平的监测和针对性防治。

参考文献

- [1] Ribeiro H, Sousa P, Carvalho H, et al. Severe aneurysmal coronary artery disease in a patient with ulcerative colitis[J]. Rev Port Cardiol, 2012, 31(7/8): 525-526.
- [2] 刘风纯, 杨文东. 血清 hs-CRP 和 MMP-9 水平与冠脉病变严重程度的相关性研究[J]. 医学检验与临床, 2011, 22(6): 80-81.
- [3] 李全民, 杨莹, 高青, 等. MIF、MMP-9、TNF- α 、hs-CRP 水平与 2 型糖尿病合并冠心病的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(增): 170-171.
- [4] 牛少辉, 张丽华. 冠心病患者血 MMP-9、NT-proBNP、hs-CRP 水

平变化及意义分析[J]. 医学分子生物学杂志, 2014, 6(4): 204-207.

- [5] 王伶. 阿托伐他汀强化治疗对老年冠脉综合征患者预后及血清 hs-CRP 和 MMP-9 的影响[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(3): 264-266.
- [6] 杨华, 王全懂. 老年颈动脉粥样斑块患者血清 MMP-9、TIMP-1 与 hs-CRP 水平变化[J]. 四川解剖学杂志, 2013, 21(4): 16-18.
- [7] 赵慧新, 张秀玲, 史福平, 等. 颈动脉粥样硬化性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶 9 和肿瘤坏死因子 α 水平及临床意义[J]. 临床荟萃, 2014, 7(5): 572-573.
- [8] 吴小武, 曹美英, 童巧薇, 等. 瑞舒伐他汀强化降脂对不稳定型心绞痛患者血清炎症因子的影响及疗效观察[J]. 中国医药导报, 2013, 10(30): 42-44.
- [9] 杨丽霞, 田祥全, 郭瑞威, 等. 冠心病患者临床类型与细胞外基质金属蛋白酶诱导因子表达水平的关系[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 6(4): 247-250.
- [10] 商丹, 赵艳芳. 血清炎症因子与冠心病斑块稳定性相关性研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(10): 1467-1469.
- [11] 俞晓薇, 谢刚, 华琦. 基层冠状动脉瘤样扩张的临床表现与影像学分析[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(16): 3822.
- [12] 向秀华, 徐文波, 毛星星, 等. 冠心病患者血清超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸检测的意义[J]. 医疗装备, 2013, 26(8): 45-46.
- [13] 刘继烈. 阿托伐他汀对冠状动脉瘤样扩张患者 C-反应蛋白水平的影响及意义[J]. 中国实用医药, 2012, 7(5): 17-18.
- [14] 李冰, 汤建民. 瑞舒伐他汀对冠状动脉瘤样扩张患者血脂、超敏 C-反应蛋白的影响[J]. 中国医学工程, 2014, 22(4): 35-36.
- [15] 殷国田, 王显良, 杨秀丽, 等. 冠状动脉瘤样扩张的识别与诊断[J]. 中国心血管病研究, 2013, 11(4): 290-292.

收稿日期: 2015-06-10 修回日期: 2015-07-07 编辑: 周永彬