

探讨白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等血清炎性因子在急性心梗中的应用价值

吴心语 张朝明 王刚 葛一漫 谢国丽 张灵玲

作者单位: 610075 成都市, 成都中医药大学附属医院检验科(吴心语 张朝明 葛一漫 谢国丽 张灵玲)

610070 成都市, 四川省人民医院检验科(王刚)

通讯作者: 张朝明, E-mail: 601587352@qq.com

【摘要】 目的 探讨急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者血清中白细胞介素-6 (interleukin, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、超敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 的水平变化及其临床意义。方法 收集我院 2012 年 10 月至 2013 年 10 月, 门急诊并经冠状动脉造影确诊为 AMI 的患者 83 例, 根据心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 水平分为 cTnT 弱阳性组 28 例, cTnT 阳性组 55 例, 同期收集健康体检者 30 例为健康对照组。检测所有受试者血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平, 测定结果与心肌酶谱中敏感性最高的肌酸激酶同工酶 (creatinase kinase-MB, CK-MB) 相比较, 并对检测结果进行统计学分析。结果 三组间 CK-MB、IL-6、TNF- α 、hs-CRP 检测结果比较差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。cTnT 阳性组患者血清 CK-MB、IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平均明显高于健康对照组, 且差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。cTnT 弱阳性患者组血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平均显著高于健康对照组及 cTnT 阳性组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。CK-MB 水平在 cTnT 阳性组与弱阳性组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。cTnT 弱阳性患者组中 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 异常率明显高于 cTnT 阳性组, 且差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。cTnT 阳性患者组中 CK-MB 异常率与 cTnT 弱阳性组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, IL-6、TNF- α 、hs-CRP 均是 AMI 的独立危险因素 (P 均 < 0.05)。结论 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 等炎性指标与 AMI 发生、发展相关, 与 cTnT 联合检测对 AMI 早期诊断具有较好的临床应用价值。

【关键词】 急性心肌梗死; 心肌肌钙蛋白 T; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 超敏 C 反应蛋白; 肌酸激酶同工酶

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.008

The application value of inflammatory cytokines interleukin-6, tumor necrosis factor- α and so on in the diagnosis of acute myocardial infarction

WU Xin-yu¹, ZHANG Chao-ming¹, WANG Gang², et al. ¹Department of Clinical Laboratory, the Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China ²Department of Clinical laboratory, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610070, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) changes in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 83 cases outpatient and emergency patients diagnosed AMI by coronary angiography in our hospital from October 2012 to October 2013 were collected. They were divided into weakly positive group (28 cases) and positive group (55 cases) according to cardiac troponin T (cTnT) level, 30 cases health examination people were collected as healthy control group. The levels of IL-6, TNF- α , hs-CRP were detected, and the results were compared with creatine kinase isoenzyme (CK-MB) which has highest sensitivity, the results were analyzed statistically. **Results** There were statistical significance in the differences of IL-6, TNF- α and hs-CRP levels among three groups (P all < 0.05). The levels of IL-6, TNF- α , hs-CRP and CK-MB in cTnT positive group were all higher than that in healthy control group, and the differences all had statistical significance (P all < 0.05). The levels of IL-6, TNF- α and hs-CRP in cTnT weakly positive group were all higher than that of cTnT positive group and healthy control group, and the differences all had statistical significance (P all < 0.05). There was no statistical significance in the difference of CK-MB between cTnT positive group and cTnT weakly positive group ($P > 0.05$). The abnormal rate of IL-6, TNF- α and hs-CRP in cTnT weakly positive group were significantly higher than that of cTnT positive group, and the differences all had statistical significance (P all < 0.05). There was no statistical significance in the difference of CK-MB abnormal

rate between cTnT positive group and cTnT weakly positive group ($P > 0.05$). The results of logistic regression found that IL-6, TNF- α and hs-CRP all were independent risk factors for AMI ($P < 0.05$). **Conclusion** IL-6, TNF- α and hs-CRP are all associated with the development of AMI and combined with cTnT will have a better clinical value for the early diagnosis of AMI.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Cardiac troponin T; Interleukin-6; Tumor necrosis factor- α ; High sensitive C-reactive protein; Creatine kinase-MB

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是临床常见的心血管系统危重症之一,起病急骤,病情变化迅速,处理棘手,病死率也较高。目前认为炎症在 AMI 发病的机理中起着重要的作用,IL-6 是参与此炎症的重要的炎性因子之一,其基因的多态性与 AMI 的发生发展有关^[1]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)在 AMI 中大量表达,在梗死后心肌重构和心力衰竭的病理生理过程中起到了重要的作用^[2]。C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)是冠心病患者血管炎症和不良预后的强力预测标志,有望成为冠心病临床诊断以及治疗效果评价的重要指标^[3]。近年来,肌钙蛋白作为新的检测指标已逐渐常规化,但仍有部分患者出现肌钙蛋白阳性而心肌酶谱未升高而被延误早期诊断。本文研究检测并分析了 83 例 AMI 患者 IL-6、TNF- α 、CRP 等炎性指标的变化,并与心肌酶谱中敏感性最高的肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)相比较,旨在探讨 IL-6、TNF- α 、CRP 在 AMI 患者血清中表达水平的变化,为临床早期发现、早期诊断及治疗 AMI 提供更多更好的实验室依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择我院 2012 年 10 月至 2013 年 10 月门急诊送检并经冠状动脉造影确诊为 AMI 的患者 83 例。欧洲心脏病协会(ESC)、美国心脏病学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)等权威组织都将心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)增高作为诊断 AMI 的首选标志物和金标准^[4]。根据 cTnT 浓度将 83 例 AMI 患者分为:cTnT 弱阳性组(cTnT=0.05~2.0 ng/mL)28 例,男性 16 例,女性 12 例,平均年龄(53.2 \pm 7.3)岁;cTnT 阳性组(cTnT>2.0 ng/mL)55 例,男性 35 例,女性 20 例,平均年龄(50.8 \pm 8.2)岁。纳入标准:所有患者从症状发生到入院时间均在 8 h 以内,在入院 30 min 内完成常规 12 导联心电图检查,并抽静脉血进行常规生化和心肌酶谱、cTnT 检查,临床及随访资料完整。排除诊断:(1)急性创伤(2)自身免疫性疾病或结缔组织疾病患者(3)恶性肿瘤患者(4)合并感染(5)严重肝肾功能异常患者。

选同期健康体检者 30 例为对照组,各组在年

龄、性别比例等方面比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05),组间均衡性好,具有可比性。所有研究对象均知情同意。

1.2 仪器与试剂 Beckman Coulter AU5400 全自动生化分析仪、Beckman Coulter Immage800 特定蛋白分析仪、infinite F50 帝肯酶标仪均由瑞士 TECAN 公司提供、TGL-16C 高速离心机购自上海安亭科学仪器厂、37 °C 恒温水浴箱购自上海雷韵公司。

IL-6、TNF- α 检测采用 ELISA 法,试剂由武汉博士德试剂公司提供。高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)测定采用免疫散射比浊法,试剂由 Beckman Coulter 公司提供。cTnT 检测采用德国罗氏公司提供的 cTnT 检测卡。CK-MB 测定采用酶法,试剂由中生北控生物科技有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有患者均于入院后立即采集肘静脉血 3 ml,在水浴箱中放置 60 min,促进血液凝固,以离心半径 10 cm,3000 r/min 离心 5 min,常规分离血清标本。

1.3.2 正常参考范围 cTnT>2.0 ng/mL 为阳性,cTnT 在 0.05~2.0 ng/mL 之间为弱阳性。IL-6 正常值范围为<5 ng/L,TNF- α 正常值范围 5~100 ng/L。hs-CRP 正常值范围为 0.1~8.0 mg/L。CK-MB 正常值范围为 0~25 U/L。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析;偏态分布的计量资料用“ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ”描述,多组间计量资料比较使用多个独立样本的非参数秩和检验,组间率的比较采用 χ^2 检验,危险因素分析采用 Logistic 回归分析,设定自变量 IL-6、TNF- α 、hs-CRP,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 CK-MB、血清炎性因子检测结果比较 三组间 CK-MB、IL-6、TNF- α 、hs-CRP 检测结果比较,差异均具有统计学意义(P 均<0.05)。cTnT 阳性组患者血清 CK-MB、IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平均明显高于健康对照组,且差异均具有统计学意义(P 均<0.05)。cTnT 弱阳性组患者血清 IL-6、TNF- α 、

hs-CRP 水平均显著高于健康对照组及 cTnT 阳性组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。CK-MB 水平在 cTnT 阳性组与弱阳性组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 cTnT 弱阳性组与 cTnT 阳性组 CK-MB、血清炎性因子检测结果异常率比较 cTnT 弱阳性患者组中 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 异常率明显高于 cTnT 阳性组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。cTnT 弱阳性患者组 CK-MB 异常率与 cTnT 阳性组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 AMI 多因素回归分析 IL-6、TNF- α 、CRP 经采用单因素 Logistic 回归分析显示, 三者均与 AMI 有关联。将三者引入多因素 Logistic 回归分析显示, IL-6、TNF- α 、CRP 均是 AMI 的独立危险因素 (P 均 < 0.05), 见表 3。

表 3 AMI 多因素 Logistic 回归分析

参考因素	回归系数	标准误	χ^2 值	P 值	OR 值
IL-6	1.356	0.546	6.162	0.013	3.882
TNF- α	0.873	0.384	5.162	0.023	2.395
hs-CRP	0.093	0.035	7.000	0.008	1.097

3 讨论

近年来炎性因子对 AMI 患者心脏事件发生的预测价值已成为临床关注的热点问题。心肌酶谱的敏感性和特异性较高, 但这些标志物常在 AMI 发生后 3-8 h 出现异常, 因此寻找早期识别 AMI 发生的标志物对于其早期诊断及预防有重要意义。炎症在 AMI 的形成和发展过程中起重要作用, 炎症细胞的

聚集和炎性因子的释放几乎贯穿整个 AMI 的发展过程^[5]。目前普遍认为冠状动脉粥样硬化管壁有慢性炎性细胞浸润, 这些炎性细胞往往因心肌缺血被激活, 使斑块稳定性破坏, 斑块破裂, 血栓形成, 最终导致 AMI^[6]。

IL-6 是由 184 个氨基酸组成的相对分子质量为 26×10^3 的糖蛋白, 可通过机体免疫功能的调节影响炎症、组织损伤和宿主防御, 并在急性期反应和造血功能方面起着重要的作用^[7]。IL-6 可促进中性粒细胞黏附于血管内皮细胞并迁移到缺血梗死的心肌组织, 释放溶酶体和毒性氧化反应物质, 从而导致心肌组织损伤。本文研究发现 cTnT 弱阳性组 IL-6 含量显著高于 cTnT 阳性组和健康对照组 (P 均 < 0.05), cTnT 弱阳性组 IL-6 异常率 (82.14%) 高于 cTnT 阳性组异常率为 (56.36%), 两组差异亦具有统计学意义 ($\chi^2 = 5.42, P < 0.05$), 提示其与缺血性心脏病的严重程度密切相关, 可能在心肌梗死出现早期导致心肌缺血、缺氧, 而使心肌缺血事件发生, 这与相关报道^[8]相一致。

TNF- α 是一种能够直接杀伤肿瘤细胞而对正常细胞无明显毒性的细胞因子, 监测血液中 TNF- α 等炎症标志物的水平能够预测冠心病病情及病变的严重程度^[9]。AMI 患者血清中的 TNF- α 浓度明显升高, 其峰值延迟甚至持续不降提示病情严重, 本文研究发现 cTnT 弱阳性组 TNF- α 含量显著高于 cTnT 阳性组和健康对照组 (P 均 < 0.05), cTnT 弱阳性组 TNF- α 异常率为 (78.57%), 高于 cTnT 阳性组异常

表 1 三组 CK-MB、血清炎性因子检测结果比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	例数	CK-MB(U/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP(mg/L)
健康对照组	30	10.45(3.21~17.34)	1.12(0.45~2.52)	56.27(40.02~65.31)	3.57(4.13~6.21)
cTnT 弱阳性组	28	81.17(10.03~100.01)*	10.64(5.30~28.75)**	169.69(85.65~200.68)**	55.51(5.33~213.54)**
cTnT 阳性组	55	88.71(12.21~335.20)*	7.48(2.46~15.93)*	137.45(72.33~151.53)*	34.23(3.87~130.62)*
H 值	-	8.79	5.23	9.43	6.29
Z_1 值	-	3.21	2.98	4.23	4.69
Z_2 值	-	3.45	2.63	3.75	4.36
Z_3 值	-	0.93	2.45	2.56	2.63

注: *与健康对照组比较, $P < 0.05$; *与 cTnT 阳性组比较, $P < 0.05$; Z_1 值: cTnT 弱阳性组与健康对照组比较; Z_2 值: cTnT 阳性组与健康对照组比较; Z_3 值: cTnT 弱阳性组与 cTnT 阳性组比较

表 2 cTnT 弱阳性组与 cTnT 阳性组 CK-MB、血清炎性因子检测结果异常率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	CK-MB	IL-6	TNF- α	hs-CRP
cTnT 弱阳性组	28	14(50.00)	23(82.14)	22(78.57)	20(71.43)
cTnT 阳性组	55	37(67.25)	31(56.36)	29(52.75)	24(43.64)
χ^2 值	-	2.34	5.42	5.23	5.75
P 值	-	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

率(52.75%), 两组差异有统计学意义($\chi^2=5.23, P<0.05$)。表明 TNF- α 在 AMI 发病早期即可明显升高, 其检测对 AMI 早期诊断具有重要意义。

CRP 是一种在肝脏内合成的, 正常情况下存在于血浆或血清中的微量蛋白, 是临床上一种常用的炎症标志物, 是预测冠心病预后的独立危险因素^[10]。hs-CRP 作为重要的炎症信号通路, 其主要生物学效应之一是促进炎症介质的释放。本文研究发现 cTnT 弱阳性组 CRP 含量显著高于 cTnT 阳性组和健康对照组 (P 均 < 0.05), cTnT 弱阳性组 hs-CRP 异常率 (71.43%) 高于 cTnT 阳性组异常率 (43.64%), 两组差异有统计学意义 ($\chi^2=5.75, P<0.05$), 提示在 AMI 发生早期, 患者血管内皮炎症病灶中, 即有大量的 CRP 沉积, CRP 大量产生并活化炎症细胞, 通过直接(浸润、聚集)或间接(产生细胞因子)作用, 导致动脉粥样硬化发生。

cTnT 是心肌细胞的特异性蛋白, 心肌损伤时 cTnT 释放入血, 其在胸痛发作 2-5 h 即可检测到, 是一种特异性、灵敏性度均较好的反应心肌损伤的血清标志物。本文研究通过 AMI 多因素 Logistic 回归分析显示, IL-6、TNF- α 、Hs-CRP 均是 AMI 的独立危险因素 (P 均 < 0.05), 血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平与 AMI 发生发展密切相关。联合 cTnT 指标检测为 AMI 的早期诊断提供依据。本文研究结果为 AMI 的基础研究和临床诊疗提供了新依据。

4 参考文献

1 韦叶生, 刘运广. 白细胞介素-6 基因多态性与心血管疾病的研究

进展. 检验医学与临床, 2005, 2: 80-82.

2 Li YY, McTiernan CF, Feldman AM. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. Cardiovasc Res, 2000, 46: 214-224.

3 高爱红, 田伟. 冠心病患者介入治疗前后 PIGF 和 CRP 的变化及临床意义. 中国医药导刊, 2011, 13: 1879-1880.

4 Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American college of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2000, 36: 959-969.

5 Gujjarro C. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation, 2001, 104: E127.

6 陈剑峰, 常学伟, 薛书峰, 等. 急性心肌梗死患者血清肿瘤坏死因子变化及其对预后的影响. 中国心血管病研究, 2011, 9: 420-422.

7 刘忠民, 王育珊, 赵淑杰. 溶栓治疗急性心肌梗死对血清相关细胞因子的影响及临床意义. 医学临床研究, 2007, 24: 1898-1900.

8 惠学志, 黄红莹, 薛永亮, 等. 细胞因子、血小板及补体成分在心肌梗死患者外周血中的动态观察. 临床荟萃, 2003, 18: 1361-1362.

9 刘虹, 徐庆科, 夏伟, 等. 冠心病与炎症因子 IL-6、IL-8、IL-10、hs-CRP 及 TNF 的相关性研究. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19: 1446-1447.

10 李纲. 冠心病患者血清血管内皮细胞生长因子与超敏 C-反应蛋白水平变化及临床意义. 中国实用医药, 2012, 7: 83-84.

(收稿日期: 2014-02-01)

(本文编辑: 杨军)

消 息

致谢

《实用检验医师杂志》编辑部全体工作人员衷心感谢以下编委/专家对本刊出版的大力支持! (姓名以拼音为序)

陈小岩	丛玉隆	段 勇	郭微媛	胡晓波	焦连亭	李会强
李健开	李 莉	李立和	李连青	李玉军	刘 蕊	刘树业
穆 红	任建平	宋秀宇	孙文勇	孙 忠	陶庆春	王昌富
王丽萍	王 彤	魏路清	伍严安	夏时海	张贺平	张 鹏
张时民						