

·研究报告·

不同分型急性主动脉夹层患者血浆促炎细胞因子表达水平的比较

吴红军 张伟 舒砚文 樊红 李华 曾秋棠 韩继媛

【摘要】 目的 探讨不同分型急性主动脉夹层(AAD)患者血浆中促炎细胞因子表达水平的差异。方法 采取前瞻性对照研究方法,选取 2012 年 9 月至 2013 年 4 月华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊科确诊 AAD 患者 50 例,其中 Stanford A 型 10 例,Stanford B 型 40 例。同时选取 29 例健康体检者作为健康对照组。各组患者于确诊后即取外周静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆白细胞介素(IL-4、IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,并分析其相关性。**结果** 50 例 AAD 患者除收缩压与舒张压显著高于健康对照组[收缩压(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 152.2 ± 28.1 比 100.8 ± 9.2 ,舒张压(mmHg): 96.3 ± 18.3 比 62.3 ± 8.1 ,均 $P < 0.01$]外,其他基础资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与健康对照组比较,AAD 组以及 Stanford A 型、B 型组患者 IL-4 水平均明显升高(ng/L: 31.90 ± 20.11 、 38.97 ± 24.60 、 30.61 ± 19.36 比 17.75 ± 10.82 ,均 $P < 0.05$),且 A 型组 IL-4 水平明显高于 B 型组($P < 0.05$);AAD 组以及 Stanford A 型组患者 IL-6 水平明显升高(ng/L: 4.53 ± 3.81 、 6.15 ± 5.04 比 2.83 ± 1.00 ,均 $P < 0.05$),且 A 型组 IL-6 水平明显高于 B 型组(6.15 ± 5.04 比 4.19 ± 3.49 , $P < 0.05$);AAD 组以及 Stanford A 型、B 型组患者 TNF- α 水平明显升高(ng/L: 13.85 ± 12.62 、 13.72 ± 8.80 、 14.04 ± 20.29 比 1.94 ± 1.04 ,均 $P < 0.05$),但 A 型、B 型组患者间 TNF- α 水平差异无统计学意义。相关性分析显示,不同分型 AAD 患者血浆 IL-6、TNF- α 与 IL-4 水平均呈显著正相关(均 $P < 0.01$)。**结论** AAD 患者发病过程中有炎症机制参与;不同分型的 AAD 患者中促炎细胞因子 IL-4、IL-6 表达存在差异,且各炎症因子可能相互促进,导致 AAD 发病过程中炎症反应剧烈;抑制炎症反应可能对 AAD 治疗有效。

【关键词】 急性主动脉夹层; 白细胞介素-4; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

急性主动脉夹层(AAD)具有高发病率及高病死率的特点。近年来,随着高血压等主动脉夹层(AD)病因明显增多,以及人口老龄化增加,AD 发病率逐年升高^[1]。在美国,每年每百万人口中有 20~30 人发生 AD,尸检发现,AD 占 0.2%~0.8%^[2]。AAD 是急诊科常见的危急重症之一,有回顾性研究报告,急性心肌梗死(AMI)、急性肺栓塞(APE)和 AAD 在症状方面差异没有统计学意义^[3],其误诊率高达 40%^[4]。而且部分 AAD 患者临床症状不典型,如有研究报告,AAD 患者以休克、下肢疼痛较少见的临床表现来就诊,更易导致漏诊和误诊^[5]。但是目前对于 AAD 的发病机制尚不清楚,近年来国内外有基础实验和临床研究均证实了 AD 发生发展过程中有免疫炎症反应参与。有研究报告,AAD 患者血浆 C-反应蛋白(CRP)浓度较健康对照者升高了 5 倍,血浆脑钠肽及 D-二聚体浓度则升高了 20 倍,表明 AAD 与炎症相关^[6]。临床上也发现急性胸痛入急诊的患者,当其血浆 D-二聚体水平 ≥ 0.5 mg/L 时,则需进行相关检查以除外 AAD 或 APE^[7]。还有研究显示,D-二聚体在 AAD 中显著升高^[8-9];且 Stanford A 型的 AAD 患者手术干预治疗前较高的入院 D-二聚体浓度与住院死亡风险相关^[10]。不同分型 AAD 发病中炎症因子是否

有表达差异尚无相关报道。本研究通过检测不同分型 AAD 患者外周血促炎细胞因子表达水平的差异,探讨其临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象的选择:采用前瞻性对照研究方法,收集 2012 年 9 月至 2013 年 4 月本院急诊科就诊并确诊 AAD 患者 50 例(AAD 组),其中 Stanford A 型患者 10 例(A 型组),Stanford B 型患者 40 例(B 型组),以同期 29 例健康体检者作为健康对照组。

纳入标准:发病 2 周以内,并通过主动脉造影计算机断层摄影术(CTA)、磁共振血管成像(MRA)或数字减影血管造影(DSA)检查确诊为 AAD 者。

排除标准:①发病 2 周以上;②其他可导致炎症因子水平变化的自身免疫性疾病及感染性疾病;③各种其他心脏疾病如冠心病、病毒性心肌炎、心肌病、心功能不全等;④伴随有严重肝肾功能损害;⑤外伤性 AD;⑥主动脉壁内血肿;⑦可导致 AD 的某些遗传性结缔组织疾病。

本研究符合人体试验伦理学标准,并得到医院伦理委员会的批准,所有患者均知情同意。

1.2 检测指标及方法:所有患者在确诊 AAD 后即刻抽取外周静脉血 5 mL,加入枸橼酸抗凝试管中,1 600 r/min(离心半径 18 cm)离心 6 min 后分离血浆,保存于 -70 °C 冰箱备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆白细胞介素(IL-4、IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.014

基金项目:湖北省科技计划面上项目(2011CDB387)

作者单位:430022 湖北武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊科(吴红军、樊红、李华、韩继媛),心内科(张伟、舒砚文、曾秋棠)

通信作者:韩继媛,Email: jiyuanhan@126.com

表 1 AAD 患者与健康对照者基础资料比较

组别	例数 (例)	性别[% (例)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟率 [% (例)]	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性						
健康对照组	29	69.0(20)	31.0(9)	51 \pm 11	30.0(9)	100.8 \pm 9.2	62.3 \pm 8.1	4.20 \pm 0.68	1.89 \pm 0.76
AAD 组	50	68.0(34)	32.0(16)	50 \pm 10	48.0(24)	152.2 \pm 28.1	96.3 \pm 18.3	4.52 \pm 0.75	2.01 \pm 0.66
检验值		$\chi^2=0.038$		$t=0.072$	$\chi^2=0.324$	$t=5.873$	$t=5.562$	$t=0.272$	$t=1.167$
P 值		0.723		0.478	0.631	0.001	0.001	0.974	0.319

注: AAD 为急性主动脉夹层, TC 为总胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; 1 mmHg=0.133 kPa

1.3 统计学处理: 应用 SPSS 20.0 软件对检测结果进行统计分析, 所有资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析 (ANOVA) 进行组间比较; 计数资料采用 χ^2 检验; 相关分析采用 Pearson 相关分析; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AAD 患者与健康对照者一般资料比较 (表 1): 基础资料比较, AAD 组除收缩压与舒张压显著高于健康对照组 (均 $P < 0.01$) 外, 其余指标差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 各组血浆 IL-4、IL-6、TNF- α 水平比较 (表 2): 除 Stanford B 型组 IL-6 水平略高于健康对照组 ($P > 0.05$) 外, AAD 组及 Stanford A 型、B 型组 IL-4、IL-6、TNF- α 水平均高于健康对照组 (均 $P < 0.05$), 且 Stanford A 型组 IL-4、IL-6 显著高于 B 型组 (均 $P < 0.05$), B 型组 TNF- α 稍高于 A 组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 不同分型 AAD 患者与健康对照者血浆促炎细胞因子表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	IL-4 (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
健康对照组	29	17.75 \pm 10.82	2.83 \pm 1.00	1.94 \pm 1.04
AAD 组	50	31.90 \pm 20.11 ^a	4.53 \pm 3.81 ^a	13.85 \pm 12.62 ^a
A 型组	10	38.97 \pm 24.60 ^a	6.15 \pm 5.04 ^a	13.72 \pm 8.80 ^a
B 型组	40	30.61 \pm 19.36 ^{ab}	4.19 \pm 3.49 ^b	14.04 \pm 20.29 ^a

注: AAD 为急性主动脉夹层, IL-4、IL-6 为白细胞介素 -4、-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子 - α ; 与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 A 型组比较, ^b $P < 0.05$

2.3 不同分型 AAD 患者血浆细胞因子间的相关性 (表 3): 不同分型 AAD 患者血浆 IL-6、TNF- α 水平与 IL-4 水平均呈显著正相关 (均 $P < 0.01$)。表明在 AAD 发病过程中炎症因子可能相互促进, 导致 AAD 发病过程中炎症反应剧烈。

表 3 不同分型 AAD 患者血浆 IL-6 及 TNF- α 水平与 IL-4 的相关性

检测指标	r 值	P 值
AAD 组 IL-6 与 IL-4	1.353	0.001
A 型组 IL-6 与 IL-4	1.563	0.001
B 型组 IL-6 与 IL-4	1.329	0.001
AAD 组 TNF- α 与 IL-4	0.852	0.001
A 型组 TNF- α 与 IL-4	0.840	0.001
B 型组 TNF- α 与 IL-4	0.877	0.001

注: AAD 为急性主动脉夹层, IL-6、-4 为白细胞介素 -6、-4, TNF- α 为肿瘤坏死因子 - α

3 讨论

AD 是指主动脉壁中层因为各种病因导致弹力纤维和平滑肌变性, 在血流动力学变化影响下内膜出现裂缝, 循环血液冲击局部撕裂的内膜而通过内膜裂口进入主动脉壁内, 导致主动脉壁的内膜和中外膜之间扩张而形成一假腔^[11]。AD 最主要的病理改变是主动脉壁中层退行性改变。如果 AAD 发生后未能及时接受有效的治疗, 在急性发病后 48 h 内病死率可达 50% ~ 68%, 3 个月内可高达 90%^[12]。近年来已经有研究证实, 免疫炎症机制参与了动脉壁的重塑过程^[13-16]。研究证实, 基质金属蛋白酶 (MMP) 在主动脉壁中层降解过程中发挥重要作用^[4], 且 MMP 可用于临床快速诊断 AAD^[8]。在 AD 患者动脉壁周围的滋养血管和破裂的中层破口边缘均存在被激活的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及巨噬细胞^[17]; 在 Stanford A 型的 AD 患者中存在前炎症因子过量表达^[18]; 也有将 D-二聚体作为 AAD 早期诊断的筛选指标^[7, 19]; 还有实验发现, 树突细胞激活介导的炎症反应与 AD 密切相关^[20]。本研究结果亦显示, AAD 组促炎细胞因子 IL-4、IL-6、TNF- α 均较健康对照组明显升高, 表明 AAD 患者发病时体内存在剧烈的应激与炎症反应, 同时也证明 AAD 与炎症密切相关。

动脉粥样硬化是 AD 的病因之一。IL-4 是潜在的促进炎症反应及促进动脉粥样硬化形成的细胞因子^[21], 但其也具有抗动脉粥样硬化的作用^[22]。有研究发现, IL-4 能抑制 IL-1 β 、TNF- α 、前列腺素 E₂、IL-6、IL-8 及一氧化氮的产生^[23]。本研究发现, AAD 及其 Stanford A 型、B 型患者血浆 IL-4 水平均较健康对照者明显升高, 且 A 型患者中 IL-4 水平高于 B 型。表明在 AAD 的发病机制中 IL-4 发挥了一定的作用, 而且在 Stanford A 型的 AAD 发病机制中其作用可能大于 B 型。

促炎细胞因子 IL-6 能刺激肝脏产生 CRP^[24]。Tieu 等^[25]研究了血管紧张素 II 诱导的 AD 小鼠后发现, 主动脉壁外膜中的白细胞与成纤维细胞相互作用可增加 IL-6 分泌, IL-6 又可聚集和活化主动脉局部的单核细胞, 从而促进单核细胞趋化蛋白 -1 (MCP-1) 的分泌、血管炎症反应、细胞外基质发生重构和主动脉失去稳定性。Brasier^[26]通过研究则认为, 核转录因子 - κ B 与 IL-6 信号转导途径 (NF- κ B-IL-6) 可以介导血管炎症反应。Wen 等^[27]分析了 106 例 AD 患者的血液学指标发现, 血浆 IL-6 水平与 AD 密切相关。本研究也发现, AAD 患者血浆 IL-6 水平均较健康对照者明显升高, 此结果与 Wen 等^[27]研究结果一致。同时本研究还发现, Stanford A 型 AAD 患者血浆 IL-6 水平明显高于健康对照者; 而 Stanford B 型 AAD 患者血浆 IL-6 水平虽较健康对照者升高, 但差异无

统计学意义;且在不同分型 AAD 患者中,A 型组患者血浆 IL-6 水平明显高于 B 型组。但 Wen 等^[27]的研究未观察到不同 Stanford 分型患者血浆 IL-6 有不同的变化。上述结果表明,在不同分型的 AAD 中可能存在不同的炎症机制,促炎细胞因子可能在不同分型的 AAD 发病中起到不同的作用,这有待于临床与基础的进一步研究。

TNF- α 是巨噬细胞和辅助性 T 细胞(Th)中 Th1 细胞产生的另外一种重要的多功能细胞因子,它具有强力的促炎性作用,在炎症“瀑布”效应中起“扳机”作用,并在动脉粥样硬化的发生进展中起重要作用。del Porto 等^[28]研究发现,AAD 患者自然杀伤细胞、B 细胞和 CD8⁺CD28⁻显著升高,同时 CRP、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 等细胞因子水平也显著升高。本研究发现,AAD 患者及其 Stanford A 型、B 型患者的血浆 TNF- α 水平均较健康对照组明显升高,但 Stanford A 型与 B 型患者血浆 TNF- α 水平差异无统计学意义。本研究结果与 del Porto 等^[28]的研究结果一致,但 del Porto 等^[28]的研究仅涉及了 TNF- α 在 Stanford A 型 AAD 中水平的研究。上述结果表明,TNF- α 在不同分型的 AAD 发病中均发挥了较强的炎症作用。

综上,本研究表明,促炎细胞因子 IL-4、IL-6 和 TNF- α 在 AAD 的发病中起促进作用,这些促炎细胞因子既可能是 AAD 发病的始动因素,在 AAD 发生后机体的应激反应与炎症反应也可能促使这些促炎细胞因子水平升高,进一步加重炎症反应,导致 AAD 患者病情进展。但同时本研究结果表明,不同的促炎细胞因子在不同分型的 AAD 发病中作用可能不同,其具体机制尚待进一步研究明确。本研究结果提示,在临床治疗 AAD 过程中需要考虑抑制炎症反应的治疗,抑制 AAD 患者发病时机体的炎症反应可能会起到一定的疗效。大样本研究的验证是本研究的下一步方向。

参考文献

- [1] Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? [J]. *Hypertension*, 2005, 46(3):454-462.
- [2] Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection[J]. *Chest*, 2000, 117(5):1271-1278.
- [3] 杜捷夫,雷永红,杨光,等.单中心医疗机构 20 年肺栓塞发病的回顾性分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23(5):309-312.
- [4] 周楨,王志维.急性主动脉夹层血液学检测指标研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(18):3033-3037.
- [5] 冯丽伟,王庆,夏春霞,等.以下肢疼痛为主要表现的急性主动脉夹层 1 例[J]. *中华危重病急救医学*, 2010, 22(2):122.
- [6] Sbarouni E, Georgiadou P, Marathias A, et al. D-dimer and BNP levels in acute aortic dissection [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 122(2):170-172.
- [7] 郭治国,马青变,郑亚安,等. D-二聚体在致命性胸痛病因诊断中的作用:附 438 例病例分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(11):655-659.
- [8] 虞岱斌,马青变.主动脉夹层与其相关的血生化标记物[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18(4):253-254.
- [9] 徐春雷,曹书华.血浆 D-二聚体水平对急性主动脉夹层的诊断价值探讨[J]. *中国实验诊断学*, 2009, 13(3):366-368.
- [10] 田力,樊晓寒,朱俊,等. A 型急性主动脉夹层患者血浆 D 二聚体浓度和住院死亡的关系 [J]. *中国循环杂志*, 2013, 28(6):450-454.
- [11] Kapoor V, Ferris JV, Fuhrman CR. Intimomedial rupture: a new CT finding to distinguish true from false lumen in aortic dissection [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2004, 183(1):109-112.
- [12] Apostolakis E, Akinosoglou K. What's new in the biochemical diagnosis of acute aortic dissection: problems and perspectives [J]. *Med Sci Monit*, 2007, 13(8):RA154-158.
- [13] Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms [J]. *Circulation*, 2005, 111(6):816-828.
- [14] Luo F, Zhou XL, Li JJ, et al. Inflammatory response is associated with aortic dissection [J]. *Ageing Res Rev*, 2009, 8(1):31-35.
- [15] Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(5):987-994.
- [16] 许文平,李志樑,邱健,等.腹主动脉瘤患者 CD4⁺CD28⁻T 淋巴细胞及 Th1 细胞因子的变化及临床意义 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(12):1117-1120.
- [17] He R, Guo DC, Estrera AL, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(3):671-678.
- [18] 李大主, Sharma Ranjit, 曾秋棠,等.树突状细胞激活介导的炎症反应与主动脉夹层 [J]. *中国急救医学*, 2004, 24(4):254-255.
- [19] Weis-Müller BT, Modlich O, Drobinskaya I, et al. Gene expression in acute Stanford type A dissection: a comparative microarray study [J]. *J Transl Med*, 2006, 4:29.
- [20] 姚晨玲,黄培志,童朝阳,等. D-二聚体在急性主动脉夹层中的诊断价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18(12):1309-1312.
- [21] Lee YW, Kuhn H, Kaiser S, et al. Interleukin 4 induces transcription of the 15-lipoxygenase I gene in human endothelial cells [J]. *J Lipid Res*, 2001, 42(5):783-791.
- [22] Elliott MJ, Gamble JR, Park LS, et al. Inhibition of human monocyte adhesion by interleukin-4 [J]. *Blood*, 1991, 77(12):2739-2745.
- [23] Te velde AA, Huijbens RJF, Heije K, et al. Interleukin-4 (IL-4) inhibits secretion of IL-1 beta, tumor necrosis factor alpha, and IL-6 by human monocytes [J]. *Blood*, 1990, 76(7):1392-1397.
- [24] Castell JV, Andus T, Kunz D, et al. Interleukin-6. The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1989, 557:87-99; discussion 100-101.
- [25] Tieu BC, Lee C, Sun H, et al. An adventitial IL-6 / MCP1 amplification loop accelerates macrophage-mediated vascular inflammation leading to aortic dissection in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12):3637-3651.
- [26] Brasier AR. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(2):211-218.
- [27] Wen D, Zhou XL, Li JJ, et al. Plasma concentrations of interleukin-6, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase-9 in aortic dissection [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(1-2):198-202.
- [28] del Porto F, Proietta M, Tritapepe L, et al. Inflammation and immune response in acute aortic dissection [J]. *Ann Med*, 2010, 42(8):622-629.

(收稿日期:2014-03-06)

(本文编辑:李银平)