

# 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者早期血浆 NLRP3 炎性小体和炎症因子的变化及其临床意义

边毓尧<sup>1</sup> 修明文<sup>1</sup> 侯婧<sup>2</sup>

<sup>1</sup>河北中石油中心医院急诊医学科,河北廊坊 065000; <sup>2</sup>廊坊卫生职业技术学院,河北廊坊 065000

通信作者:边毓尧, Email: 55029360@qq.com

**【摘要】** 目的 观察急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者早期血浆 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体和炎症因子的变化,并分析其临床意义。方法 选择 2021 年 9 月至 12 月河北中石油中心医院急诊医学科收治的 70 例急性心肌梗死 (AMI) 患者作为 AMI 组;另选取同期本院收治的 20 例健康志愿者作为健康对照组;将 AMI 组患者按 ST 段抬高与否分为 STEMI 组 (50 例) 和非 STEMI (NSTEMI) 组 (20 例)。收集受试者 NLRP3、白细胞介素 (IL-1 $\beta$ 、IL-18)、白细胞计数 (WBC)、肌酐 (Cr)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、肌钙蛋白 I (cTnI) 等指标,比较各组上述指标的差异。采用 Spearman 相关性分析法分析血浆 NLRP3 表达水平与 NT-proBNP、IL-1 $\beta$ 、IL-18、cTnI、WBC 的相关性;将单因素分析差异有统计学意义的指标纳入二元 Logistic 回归分析,筛选出患者发生 STEMI 的危险因素;绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析各危险因素对 STEMI 发生的诊断价值。结果 与健康对照组比较,AMI 组 NT-proBNP、CK-MB、cTnI、IL-1 $\beta$ 、IL-18、NLRP3 蛋白和 mRNA 表达、WBC 水平均明显升高 [NT-proBNP (ng/L): 960.59 (515.00) 比 50.00 (0.00), CK-MB (U/L): 40.75 (18.43) 比 15.45 (7.75), cTnI ( $\mu$ g/L): 63.39 (50.37) 比 0.00 (0.00), IL-1 $\beta$  (ng/L): 22.60  $\pm$  4.03 比 11.19  $\pm$  2.79, IL-18 (ng/L): 33.72  $\pm$  4.91 比 22.59  $\pm$  2.94, NLRP3/GAPDH: 1.89  $\pm$  0.31 比 1.00  $\pm$  0.00, NLRP3 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ): 1.84  $\pm$  0.24 比 1.00  $\pm$  0.01, WBC ( $\times 10^9/L$ ): 9.90  $\pm$  3.30 比 8.00  $\pm$  2.35, 均  $P < 0.05$ ]; 且 STEMI 组 NT-proBNP、CK-MB、cTnI、IL-1 $\beta$ 、NLRP3 的蛋白和 mRNA 表达水平均较 NSTEMI 组明显升高 [NT-proBNP (ng/L): 2 703.35 (2 602.50) 比 263.48 (258.75), CK-MB (U/L): 27.50 (42.75) 比 18.50 (12.25), cTnI ( $\mu$ g/L): 81.55 (59.65) 比 18.10 (25.61), IL-1 $\beta$  (ng/L): 23.89  $\pm$  3.60 比 19.37  $\pm$  3.18, IL-18 (ng/L): 35.22  $\pm$  4.34 比 29.98  $\pm$  4.26, NLRP3/GAPDH: 1.98  $\pm$  0.30 比 1.67  $\pm$  0.22, NLRP3 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ): 1.58  $\pm$  0.07 比 1.32  $\pm$  0.11, 均  $P < 0.05$ ]。Spearman 相关性分析显示,冠心病患者血浆 NLRP3 蛋白和 mRNA 表达水平与 IL-1 $\beta$ 、IL-18、cTnI 均呈明显正相关 ( $r$  值分别为 0.989、0.989、0.991, 均  $P < 0.05$ ), 与 NT-proBNP、WBC、Cr、CK-MB 均无相关性 ( $r$  值分别为 -0.21、0.22、-0.01、0.04, 均  $P > 0.05$ )。Logistic 回归分析显示, NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18、cTnI 均是反映患者发生 STEMI 的判断指标 [优势比 (OR) 和 95% 可信区间 (95%CI) 分别为: 0.01 (0.00 ~ 0.16), 0.70 (0.58 ~ 0.84), 0.76 (0.65 ~ 0.88), 0.98 (0.96 ~ 1.00)]; ROC 曲线分析显示: NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18、cTnI 对 STEMI 的发生均有一定预测价值 [ROC 曲线下面积 (AUC) 和 95%CI 分别为 0.79 (0.67 ~ 0.90), 0.82 (0.73 ~ 0.92), 0.79 (0.68 ~ 0.91), 0.73 (0.60 ~ 0.86)]; 当截断值分别为 1.68、22.72 ng/L、29.63 ng/L、8.98  $\mu$ g/L 时,其敏感度分别为 54.0%、66.0%、52.0%、80.0%, 特异度分别为 90.0%、85.0%、85.0%、60.0%。结论 血浆 NLRP3、IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平升高对于 AMI 具有诊断价值; 心肌梗死面积大的 STEMI 患者 NLRP3 炎性小体及下游炎症因子水平升高。

**【关键词】** ST 段抬高型心肌梗死; 急性心肌梗死; NOD 样受体蛋白 3; 白细胞介素

基金项目:河北省省级科技计划 (182777143)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.010

## Changes and clinical significance of early plasma NOD-like receptor protein 3 inflammasome and inflammatory factors in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

Bian Yuyao<sup>1</sup>, Xiu Mingwen<sup>1</sup>, Hou Jing<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Hebei Petrochina Central Hospital, Langfang 065000, Hebei, China; <sup>2</sup>Langfang Health Vocational College, Langfang 065000, Hebei, China

Corresponding author: Bian Yuyao, Email: 55029360@qq.com

**【Abstract】** **Objective** To observe the changes of plasma NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome and inflammatory factors in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) at early stage and its clinical significance. **Methods** From September to December 2021, 70 patients with acute myocardial infarction (AMI) admitted to the emergency medical department of Hebei Petrochina Central Hospital were selected as the AMI group, and 20 healthy volunteers admitted to the hospital in the same period were selected as the healthy control group. The patients in the AMI group were divided into STEMI group and non-STEMI (NSTEMI) group according to whether the ST-segment elevation is or not. Collect NLRP3, interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-18), white blood cell count (WBC), creatinine (Cr), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), N-terminal pro-brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), cardiac troponin

I (cTnI) and other indicators, and compare the differences of the above indicators in each group. Spearman correlation analysis was used to analyze the expression level of plasma NLRP3 and NT-proBNP, IL-1 $\beta$ , IL-18, cTnI, and WBC. The indexes with statistically significant differences in univariate analysis were included in the binary Logistic regression analysis to screen out the risk factors of myocardial infarction in patients. Draw the receiver operator characteristic curve (ROC curve) of the subjects to analyze the diagnostic value of each risk factor for STEMI patients. **Results** Compared with the healthy control group, the level of NT-proBNP, CK-MB, cTnI, IL-1 $\beta$ , IL-18, the expression of NLRP3 protein and mRNA and WBC in the AMI group were significantly increased [NT-proBNP (ng/L): 960.59 (515.00) vs. 50.00 (0.00), CK-MB (U/L): 40.75 (18.43) vs. 15.45 (7.75), cTnI ( $\mu$ g/L): 63.393 (50.367) vs. 0.00 (0.00), IL-1 $\beta$  (ng/L): 22.60  $\pm$  4.03 vs. 11.19  $\pm$  2.79, IL-18 (ng/L): 33.72  $\pm$  4.91 vs. 22.59  $\pm$  2.94, NLRP3 /GAPDH: 1.89  $\pm$  0.31 vs. 1.00  $\pm$  0.00, NLRP3 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ): 1.84  $\pm$  0.24 vs. 1.00  $\pm$  0.01, WBC ( $\times 10^9/L$ ): 9.90  $\pm$  3.30 vs. 8.00  $\pm$  2.35, all  $P < 0.05$ ]. The levels of NT-proBNP, CK-MB, cTnI, IL-1 $\beta$  and expression of NLRP3 protein and mRNA in the STEMI group were significantly higher than those in the NSTEMI group [NT-proBNP (ng/L): 2 703.35 (2 602.50) vs. 263.48 (258.75), CK-MB (U/L): 27.50 (42.75) vs. 18.50 (12.25), cTnI ( $\mu$ g/L): 81.55 (59.65) vs. 18.10 (25.61), IL-1 $\beta$  (ng/L): 23.89  $\pm$  3.60 vs. 19.37  $\pm$  3.18, IL-18 (ng/L): 35.22  $\pm$  4.34 vs. 29.98  $\pm$  4.26, NLRP3/GAPDH: 1.98  $\pm$  0.30 vs. 1.67  $\pm$  0.22, NLRP3 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ): 1.58  $\pm$  0.07 vs. 1.32  $\pm$  0.11, all  $P < 0.05$ ]. Spearman correlation analysis showed that the expression of plasma NLRP3 protein and mRNA in patients with coronary heart disease were significantly positively correlated with IL-1 $\beta$ , IL-18, and cTnI ( $r$  values were 0.989, 0.989 and 0.991, respectively, all  $P < 0.05$ ), the expression of plasma NLRP3 protein and mRNA in patients with coronary heart disease had no correlation with NT-proBNP, WBC, Cr, CK-MB ( $r$  values were -0.21, 0.22, -0.15, 0.05, -0.01, 0.04, all  $P > 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that NLRP3, IL-1 $\beta$ , IL-18, and cTnI were all indicators to reflect the occurrence of STEMI [odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were 0.01 (0.00-0.16), 0.70 (0.58-0.84), 0.76 (0.65-0.88), 0.98 (0.96-1.00)]. ROC curve analysis showed that NLRP3, IL-1 $\beta$ , IL-18, and cTnI had certain predictive values for the occurrence of STEMI [the area under ROC curve (AUC) and 95%CI were 0.79 (0.67-0.90), 0.82 (0.73-0.92), 0.79 (0.68-0.91), 0.73 (0.60-0.86)]. When the cut-off values were 1.68, 22.72 ng/L, 29.63 ng/L, and 8.98  $\mu$ g/L, the sensitivities were 54.0%, 66.0%, 52.0%, 80.0%, and the specificities were 90.0%, 85.0%, 85.0%, 60.0%, respectively. **Conclusions** Elevated levels of plasma NLRP3, IL-1 $\beta$ , and IL-18 have diagnostic value for AMI. The levels of NLRP3 inflammasome and downstream inflammatory factors increase in STEMI patients with large myocardial necrosis.

**【Key words】** ST-segment elevation myocardial infarction; Acute myocardial infarction; NOD-like receptor protein 3; Interleukin

**Fund program:** Hebei Provincial Science and Technology Plan Project (182777143)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.010

冠心病的致死率和致残率均较高,冠状动脉(冠脉)介入的普及提高了冠心病患者的存活率,使人们对于冠心病的病理生理机制有了直观的理解。有研究者认为,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发生是由于动脉粥样硬化斑块破裂、出血导致冠脉血管血栓形成,从而影响心肌供血并导致心肌坏死造成的一类疾病<sup>[1]</sup>。更多的证据表明,炎症指标、脂质过氧化、自身免疫与动脉粥样硬化有关,近年来人们逐渐认识到冠心病也是一个炎症性疾病的发生发展过程,很多指标已成为心肌梗死的标志物在临床得到广泛应用,但炎症指标在临床上的研究较少<sup>[2]</sup>。本研究通过观察急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者早期血浆 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体水平的变化,并探讨其对 AMI 诊断的临床意义,以期对 AMI 的治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**选择 2021 年 9 月至 12 月本院收治的 70 例 AMI 患者作为研究对象。

**1.1.1 诊断标准:**① 冠心病的诊断参照《稳定性冠心病基层诊疗指南(2020 年)》<sup>[3]</sup>中提出的标准;② 急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)的诊断参照《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》<sup>[4]</sup>提出的关于 STEMI 诊断和治疗指南标准。

**1.1.2 排除标准:**患有气胸、肺栓塞、反流性食管炎、主动脉夹层、凝血功能异常、肿瘤性疾病、多器官功能衰竭、脓毒症等。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会审查通过(审批号: KYLL-2018-02),所有患者签署知情同意书。

**1.2 研究分组及一般资料:**以本院收治的 70 例 AMI 患者作为 AMI 组;同时选取 20 例健康志愿者作为健康对照组。再将 AMI 组患者进一步分为 STEMI 组(50 例)和非 STEMI(non-STEMI, NSTEMI)组(20 例)。健康对照组和 AMI 组及 AMI 不同分型患者性别、年龄构成比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ; 表 1),说明各组资料均衡,有可比性。

表 1 各组受试者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$
健康对照组	20	13	7	34~68	52.65 ± 11.53
AMI 组	70	42	28	33~80	61.00 ± 10.99
STEMI 组	50	33	17	33~79	60.28 ± 11.61
NSTEMI 组	20	9	11	49~80	62.80 ± 9.29

**1.3 检测指标及方法:**研究对象入院后即刻抽取外周静脉血于乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)处理的离心管中分离外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),在分离后的 PBMC 中加入 1 mL 的 TRIzol 混匀备用。采用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)检测 PBMC 中 NLRP3 的 mRNA 表达水平,具体操作为提取各组 PBMC 总蛋白并测定其浓度,再反转录为 cDNA,根据 PCR 试剂盒说明书扩增引物。NLRP3 上游引物序列为:5'-CATGAGTGCTGCTTCGACAT-3';下游引物序列为:5'-GCTTCAGTCCCAGCTCTTCCAC-3';内参照 3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)上游引物序列为:5'-AGACAGCCGCATCTTCTTGT-3';下游引物序列为:5'-CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT-3'。建立 qPCR 反应体系,反应条件为 95 °C 预变性 15 min;95 °C 变性 10 s,60 °C 退火 32 s,72 °C 延伸 30 s,40 个循环,以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算 PBMC 中 NLRP3 mRNA 的相对表达量。采用蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)检测 NLRP3 的蛋白表达水平,具体方法为提取 PBMC 总蛋白,再依次进行电泳分离、覆膜、封闭、孵育等操作后,应用凝胶成像系统检测蛋白表达水平,以目的蛋白与 GAPDH 的比值表示目的蛋白的蛋白表达量;采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆白细胞介素(interleukin, IL-1 $\beta$ , IL-18)水平;采用电阻抗法检测白细胞数计数(white blood cell count, WBC)水平;采用免疫单克隆抗体法检测心肌梗死、心

衰标志物 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI);采用免疫比浊法检测心肾功能指标肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、肌酐(creatinine, Cr)水平。健康对照组于入组时取血检测上述指标(冠脉相关检查除外)。比较 AMI 组和健康对照组以及 AMI 不同分型组患者上述指标的差异。

**1.4 统计学处理:**使用 SPSS 19.0 统计软件处理数据。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[ $M(Q_R)$ ]表示,采用秩和检验。采用 Spearman 相关性分析法分析 NLRP3 蛋白表达水平与 NT-proBNP、IL-1 $\beta$ 、IL-18、cTnI、WBC 的相关性;采用二元 Logistic 回归分析筛选出影响冠心病患者发病的独立危险因素,绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)分析各危险因素对发生 STEMI 的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 AMI 组和健康对照组实验室指标的比较**(表 2):AMI 组 NT-proBNP、CK-MB、cTnI、IL-1 $\beta$ 、IL-18、NLRP3 的蛋白和 mRNA 表达、WBC 水平均较健康对照组明显升高(均  $P < 0.05$ );两组 Cr 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 不同 AMI 分型两组患者各实验室指标的比较**(表 3):STEMI 组 NT-proBNP、CK-MB、cTnI、IL-1 $\beta$ 、IL-18、NLRP3 的蛋白和 mRNA 表达水平均较 NSTEMI 组明显升高(均  $P < 0.05$ );两组 WBC、Hb、Cr 水平比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.3 NLRP3 水平与 NT-proBNP、IL-1 $\beta$ 、IL-18、cTnI、WBC 的相关性分析:**Spearman 相关性分析显示,血浆 NLRP3 的蛋白表达水平与 IL-1 $\beta$ 、IL-18、cTnI 均呈正相关( $r$  值分别为 0.989、0.989、0.991,均  $P < 0.05$ ),与 NT-proBNP、WBC、Cr、CK-MB 均无相关性( $r$  值分别为 -0.21、0.22、-0.01、0.04,均  $P > 0.05$ )。

表 2 AMI 组与健康对照组各实验室指标的比较

组别	例数 (例)	NT-proBNP [ng/L, $M(Q_R)$ ]	CK-MB [U/L, $M(Q_R)$ ]	cTnI [ $\mu$ g/L, $M(Q_R)$ ]	IL-1 $\beta$ (ng/L, $\bar{x} \pm s$ )	IL-18 (ng/L, $\bar{x} \pm s$ )	NLRP3/ GAPDH ( $\bar{x} \pm s$ )	NLRP3 mRNA ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , $\bar{x} \pm s$ )	WBC ( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	Cr ( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )
健康对照组	20	50.00(0.00)	15.45(7.75)	0.00(0.00)	11.19 ± 2.79	22.59 ± 2.94	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.01	8.00 ± 2.35	71.78 ± 15.46
AMI 组	70	960.59(515.00)	40.75(18.43)	63.39(50.37)	22.60 ± 4.03	33.72 ± 4.91	1.89 ± 0.31	1.84 ± 0.24	9.90 ± 3.30	74.16 ± 21.49
<i>U/t</i> 值		5.18	3.56	6.83	11.85	9.64	12.60	11.71	2.45	0.46
<i>P</i> 值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.65



表 3 STEMI 组与 NSTEMI 组各实验室指标的比较

组别	例数 (例)	NT-proBNP [ng/L, M(Q <sub>R</sub> )]	CK-MB [U/L, M(Q <sub>R</sub> )]	cTnI [μg/L, M(Q <sub>R</sub> )]	IL-1β (ng/L, $\bar{x} \pm s$ )	IL-18 (ng/L, $\bar{x} \pm s$ )	NLRP3/ GAPDH	NLRP3 mRNA (2 <sup>-ΔΔCt</sup> )	WBC(×10 <sup>9</sup> /L, $\bar{x} \pm s$ )	Cr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
STEMI 组	50	2 703.35(2 602.50)	27.50(42.75)	81.55(59.65)	23.89±3.60	35.22±4.34	1.98±0.30	1.58±0.07	9.85±2.93	72.88±21.18
NSTEMI 组	20	263.48( 258.75)	18.50(12.25)	18.10(25.61)	19.37±3.18	29.98±4.26	1.67±0.22	1.32±0.11	10.15±4.15	77.37±22.49
U/t 值		181.50	655.50	734.00	4.90	4.59	4.18	4.32	-0.35	-0.79
P 值		0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.73	0.43

2.4 STEMI 患者影响因素的 Logistic 回归分析(表 4): 以 STEMI 为因变量, 筛选单因素分析差异有统计学意义的指标为自变量, 进行二元 Logistic 回归分析显示, NLRP3 表达水平、IL-1β、IL-18、cTnI 均为患者发生 STEMI 的危险因素(均 P>0.05)。

表 4 影响 STEMI 患者危险因素的 Logistic 回归分析

变量	β 值	s <sub>e</sub>	χ <sup>2</sup> 值	df	P 值	OR 值	95%CI
NLRP3	-4.38	1.31	11.24	1	0.00	0.01	0.00~0.16
IL-1β	-0.36	0.10	13.97	1	0.00	0.70	0.58~0.84
IL-18	-0.28	0.08	13.00	1	0.00	0.76	0.65~0.88
cTnI	-0.02	0.01	3.950	1	0.05	0.98	0.96~1.00
常量	-6.75	2.01	11.29	1	0.00	0.00	

注: 空白代表无此项

2.5 各危险因素对患者发生 STEMI 的预测价值(表 5; 图 1): ROC 曲线分析显示, NLRP3、IL-1β、IL-18、cTnI 对患者发生 STEMI 均有一定的预测价值(均 P<0.05)。

表 5 各危险因素对患者发生 STEMI 的预测价值

变量	AUC	s <sub>e</sub>	P 值	95%CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
NLRP3	0.79	0.99	0.00	0.67~0.90	1.68	54.0	90.0
IL-1β	0.82	0.01	0.00	0.73~0.92	22.72	66.0	85.0
IL-18	0.79	0.03	0.00	0.68~0.91	29.63	52.0	85.0
cTnI	0.73	0.04	0.02	0.60~0.86	8.98	80.0	60.0

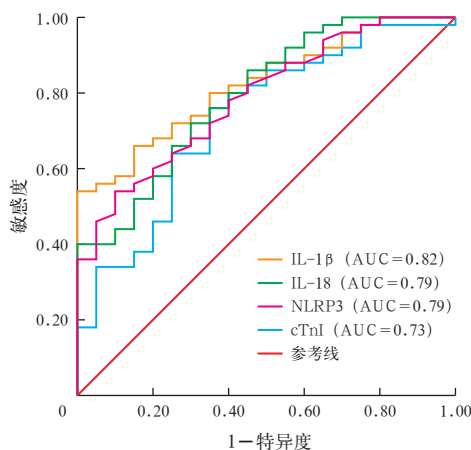


图 1 各危险因素预测患者发生 STEMI 的 ROC 曲线

### 3 讨论

NLRP3 炎性小体由 NLRP 蛋白、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis associated speck-like protein containing CARD, ASC) 和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶前体 1 (procaspase-1) 3 种成分组成<sup>[5]</sup>。当 NLRP3 被活化后, 它会自身寡聚化并募集 ASC, 同时 NLRP3 的 N 端作用于 ASC, 使 procaspase-1 被激活成为 caspase-1。活化后的 caspase-1 可以剪切细胞质中的促炎因子前体, 从而促进 IL-1β 和 IL-18 的生成<sup>[6]</sup>。

IL-1β 是一种炎症趋化因子, 可通过以下机制发挥作用。首先可以通过 IL-1β 受体信号通路促进其他炎症介质的产生, 由此促进各种炎症介质的释放<sup>[7]</sup>; 其次 IL-1β 还可以促进内皮细胞、单核细胞及血管平滑肌细胞的产生, 刺激内皮细胞产生细胞间黏附分子和血管内皮黏附分子; 再次可以促进单核细胞的募集, 通过以上机制进一步促进动脉粥样硬化的进展, 最终导致冠心病的发生<sup>[8]</sup>。

IL-18 对于干扰素有刺激作用, 干扰素在加快冠脉硬化发生速度的同时还可以增大粥样斑块的面积; IL-18 能增强基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 的活性, MMP 能降解胶原蛋白水平, 从而促进冠脉粥样硬化斑块的形成<sup>[9-11]</sup>。

动脉粥样硬化是一种长期的炎症性疾病, 目前认为动脉硬化的发生机制为炎症细胞因子通过受损血管内皮不断进入血管壁, 破坏动脉内皮的完整性导致。本研究结果显示, AMI 组 NLRP3 炎性小体、IL-18、IL-1β 水平均较健康对照组明显升高; 进一步研究显示, STEMI 组患者 NLRP3 炎性小体、IL-1β 和 IL-18 水平均明显高于 NSTEMI 组, 说明 NLRP3 炎性小体及其下游炎症因子在促使 AMI 患者斑块破裂及心肌细胞缺血坏死方面起重要作用, 推测机制为炎症反应的激活导致冠脉斑块破裂脱落<sup>[12]</sup>。既往有研究表明, 在炎症反应的细胞因子中, IL-1β 能促进脂肪斑块形成, 破坏斑块稳定性<sup>[13]</sup>。NLRP3 炎性小体可促使 IL-1β 的成熟和分泌, 进而

启动细胞内炎症级联反应,同时参与了AMI心肌纤维化和重塑的过程<sup>[14]</sup>。IL-18的过表达增加了斑块破裂的易感性,这一过程也在冠心病的发生发展中起重要作用<sup>[15]</sup>。本研究表明,NLRP3炎性小体活化后通过IL-1 $\beta$ 和IL-18双通道在冠脉斑块稳定性改变中发挥着重要作用。下游炎症因子被激活后通过增强氧化应激、细胞凋亡,促使斑块破裂和随后的血栓形成,增加了斑块的不稳定性,参与AMI的发生发展<sup>[2]</sup>。因此推测NLRP3炎性小体通过下游两个炎症因子通道,促进了动脉硬化斑块由稳定斑块转化为易损斑块,导致急性冠脉事件的发生。

进一步研究表明,NLRP3与cTnI呈明显正相关性。由于cTnI可以反映AMI患者的面积,因此,可以推测NLRP3水平也可以作为反映AMI面积的指标。Logistic回归分析显示,NLRP3表达水平、IL-1 $\beta$ 、IL-18和cTnI均是STEMI患者的独立危险因素。ROC曲线分析显示,NLRP3蛋白表达、cTnI、IL-1 $\beta$ 、IL-18对患者发生STEMI均有预测价值,说明NLRP3及其下游炎症因子可以对STEMI患者进行敏感而特异的判断。本研究还表明,AMI的发生与NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18水平升高有关。这些因子可能在动脉粥样硬化斑块的不稳定性和破裂过程中发挥着重要作用。NLRP3及其下游炎症因子的升高可以反映冠脉粥样硬化斑块的稳定程度,对于AMI的诊断有一定的价值。NLRP3炎性小体及其下游炎症因子水平的高低可以反映心肌坏死面积的大小和是否发生了透壁性心肌梗死。

本研究还表明,NLRP3炎性小体通过下游炎症因子的作用破坏斑块的稳定性,导致易损斑块形成,从而引起急性冠脉事件的发生。为了进一步验证其分子通路,需要进行更大样本量的临床研究和动物实验来确定NLRP3及其下游炎症因子在发生STEMI时的最佳截断值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 张昊,赵延延,田少芳,等.中国急性心肌梗死患者发病前动脉粥样硬化性心血管疾病危险分层分析[J].中国循环杂志,2021,36(9):852-857. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.09.004.
- [2] 甘祥海,吕湛.NLRP3炎性小体在动脉粥样硬化发生发展中的作用[J].临床与病理杂志,2015,35(3):462-468. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.025.
- [3] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.稳定性冠心病基层诊疗指南(2020年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(3):265-273. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210120-00079.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003.
- [5] 王评,彭晓洪,黄亚秀,等.茯苓四逆汤对脓毒症大鼠心肌损伤及免疫麻痹的干预作用[J].中国中西医结合急救杂志,2020,27(1):88-91. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.025.
- [6] 武榕.冠心病患者血浆NLRP3及其下游因子IL-18水平与冠脉病变程度的相关性分析[D].太原:山西医科大学,2018.
- [7] 袁帅帅,濮天,王郑,等.NLR联合LDL-C/HDL-C比值与ACS患者冠状动脉病变严重程度相关性分析[J].中华危重病急救医学,2022,34(3):274-279. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211008-01441.
- [8] 刘军,韩冬,王婷婷,等.炎症和细胞凋亡在损伤性机械通气所致大鼠右心功能障碍中的作用[J].中华危重病急救医学,2022,34(5):519-524. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210401-00482.
- [9] Turin TC, Okamura T, Afzal AR, et al. Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease [J]. Hypertens Res, 2016, 39(7): 548-551. DOI: 10.1038/hr.2016.23.
- [10] Slaats J, Ten Oever J, van de Veerdonk FL, et al. IL-1 $\beta$ /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections [J]. PLoS Pathog, 2016, 12(12): e1005973. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005973.
- [11] Li Y, Stone JR. The impact of splenectomy on human coronary artery atherosclerosis and vascular macrophage distribution [J]. Cardiovasc Pathol, 2016, 25(6): 453-460. DOI: 10.1016/j.carpath.2016.08.001.
- [12] 祖丽皮耶姆·希尔,彭辉,排则莱提·艾海提,等.急性心肌梗死患者血浆vWF/ADAMTS13比值与冠状动脉病变程度的关系[J].中国中西医结合急救杂志,2021,38(5):546-550. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.008.
- [13] Khan R, Rheaume E, Tardif JC. Examining the role of and treatment directed at IL-1 $\beta$  in atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2018, 20(11): 53. DOI: 10.1007/s11883-018-0754-6.
- [14] 李继忠,李曼,魏鸾颖.NLRP3炎性小体在急性非ST段抬高心肌梗死中的作用及其与血栓积分的关系[J].中国急救医学,2022,42(5):436-440. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.05.012.
- [15] Bouki KP, Katsafados MG, Chatzopoulos DN, et al. Inflammatory markers and plaque morphology: an optical coherence tomography study [J]. Int J Cardiol, 2012, 154(3): 287-292. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.09.059.

(收稿日期:2022-06-08)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中国中西医结合急救杂志》关于基金项目标注的写作要求

论文所涉及的课题若取得国家或省市级以上基金资助或属于攻关项目时,应附基金证书复印件。如:基金项目:国家自然科学基金(59637050);国家高技术研究发展计划(863计划)项目(102-10-02-03)等。基金项目:采用双语著录,分别置于中、英文摘要关键词下方。示例如下:

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2013CB532002);国家自然科学基金(30271269)

Fund program: National Key Basic Research Program of China (973 Program) (2013CB532002); National Natural Science Foundation of China (30271269)