

# 冠心病患者血清细胞因子和超敏 C-反应蛋白水平测定的临床意义

孙启和 孙彬 杨永青

**【摘要】目的** 探讨冠心病患者血清中细胞因子和超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平的临床意义。**方法** 利用放射免疫分析和超敏酶免疫分析法测定 124 例冠心病患者[其中稳定型心绞痛(SA)41 例,不稳定型心绞痛(USA)38 例,急性心肌梗死(AMI)45 例]血清中白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 8(IL-8)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和 hs-CRP 水平,并与 54 名正常对照者进行对比研究。**结果** 124 例冠心病患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平较 54 名正常对照者明显升高( $t_{IL-1\beta}=3.145$ ,  $t_{IL-6}=3.627$ ,  $t_{IL-8}=3.054$ ,  $t_{TNF-\alpha}=3.301$ ,  $P$ 均 $<0.01$ )。其中,41 例 SA 患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平与 54 名正常对照者比较差异无统计学意义( $t_{IL-1\beta}=1.431$ ,  $t_{IL-6}=1.587$ ,  $t_{IL-8}=1.745$ ,  $t_{TNF-\alpha}=1.461$ ,  $P$ 均 $>0.05$ );38 例 USA 和 45 例 AMI 患者血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平较 54 名正常对照者明显升高(USA:  $t_{IL-1\beta}=2.871$ ,  $t_{IL-6}=2.748$ ,  $t_{IL-8}=2.687$ ,  $t_{TNF-\alpha}=3.145$ ,  $P$ 均 $<0.01$ ;AMI:  $t_{IL-1\beta}=2.776$ ,  $t_{IL-6}=2.874$ ,  $t_{IL-8}=2.689$ ,  $t_{TNF-\alpha}=3.212$ ,  $P$ 均 $<0.01$ );SA、USA 和 AMI 3 组患者血清 hs-CRP 水平较正常对照者升高( $t_{SA}=2.617$ ,  $P<0.05$ ;  $t_{USA}=3.018$ ,  $P<0.01$ ;  $t_{AMI}=3.189$ ,  $P<0.01$ )。冠心病患者血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 水平随疾病的严重程度而逐渐升高,以 AMI 患者为最高。**结论** 血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 水平的测定是诊断 SA、USA 和 AMI 疾病的重要指标,并可作为诊断心血管事件发生的参考。

**【关键词】** 冠状动脉疾病;细胞因子类;肿瘤坏死因子 $\alpha$ ;C 反应蛋白质;放射免疫测定

## Clinical application of changes of serum cytokines and hypersensitive C-reactive protein in patients with coronary heart disease

SUN Qi-he\*, SUN Bin, YANG Yong-qing.

(\*Department of Nuclear Medicine, Shandong Zibo Qidu Hospital, Zibo 255400, China)

**【Abstract】 Objective** To study clinical application of the changes of serum cytokines and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in patients with coronary heart disease. **Methods** The levels of interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6(IL-6), interleukin-8(IL-8), hs-CRP(with high-sensitive enzyme immunoassay) and tumor necrosis factor  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )(with radioimmunoassay) in blood serum were determined in 124 patients with coronary heart disease( including 41 patients with stable angina pectoris(SA), 38 patients with unstable angina (USA) and 45 patients with acute myocardial infarction (AMI) ) and 54 normal controls, and then comparatively analysed all the data. **Results** The levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in 124 patients with coronary heart disease were significantly higher than those in 54 normal controls ( $t_{IL-1\beta}=3.145$ ,  $t_{IL-6}=3.627$ ,  $t_{IL-8}=3.054$ ,  $t_{TNF-\alpha}=3.301$ ,  $P<0.01$ ). The levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in 41 patients with SA were no significantly than those in 54 normal controls ( $t_{IL-1\beta}=1.431$ ,  $t_{IL-6}=1.587$ ,  $t_{IL-8}=1.745$ ,  $t_{TNF-\alpha}=1.461$ ,  $P>0.05$ ). The levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in 38 patients with USA and in 45 patients with AMI were significantly higher than those of in 54 normal controls(USA:  $t_{IL-1\beta}=2.871$ ,  $t_{IL-6}=2.748$ ,  $t_{IL-8}=2.687$ ,  $t_{TNF-\alpha}=3.145$ ,  $P<0.01$ ; AMI:  $t_{IL-1\beta}=2.776$ ,  $t_{IL-6}=2.874$ ,  $t_{IL-8}=2.689$ ,  $t_{TNF-\alpha}=3.212$ ,  $P<0.01$ ). The level of hs-CRP in SA, USA and AMI groups were higher than thoes in normal controls ( $t_{SA}=2.617$ ,  $P<0.05$ ;  $t_{USA}=3.018$ ,  $P<0.01$ ;  $t_{AMI}=3.189$ ,  $P<0.01$ ). The levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and hs-CRP had increasing tendency follow up the severity degree of patients with SA or USA or

DOI: 10.370/cma.j.issn.1673-4114.2010.05.010

作者单位: 255400, 山东省淄博市齐都医院核医学科(孙启和), 胸外科(孙彬); 215002, 苏州市立医院核医学科(杨永青)

通信作者: 孙启和 (E-mail: sunqihe007@126.com)

AMI and the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and hs-CRP in patients with AMI were highest in 124 patients with coronary heart disease. **Conclusion** In the diagnosis of the patients with SA, USA and AMI, the determination of the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and hs-CRP in blood serum were important index, and they were references for cardiovascular happened.

**【Key words】** Coronary disease; Cytokines; Tumor necrosis factor-alpha; C-reactive protein; Radioimmuno assay;

冠心病是以冠状动脉硬化为基础,以脂质、炎性细胞和结缔组织在动脉壁的沉积为特征的一种慢性渐进性疾病,其发展缓慢,初期无任何症状,多数患者第一次发病时表现为心肌梗死、卒中或心源性死亡。因此早期发现冠状动脉硬化斑块,尤其是不稳定斑块,具有重要的临床诊断意义。本研究通过测定并比较冠心病患者与正常对照者血清中细胞因子和超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平,探讨其对冠心病的诊断价值及其临床意义。

1 材料和方法

1.1 一般资料

2004年1月至2009年12月在我院门诊和住院就医确诊的124例冠心病患者,按照世界卫生组织关于缺血性心脏病的命名及诊断标准将其分为3组:①稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SA)组41例,其中男性25例、女性16例,平均年龄(58.7 $\pm$ 14.3)岁;②不稳定型心绞痛(unstable angina, USA)组38例,其中男性20例、女性18例,平均年龄(52.1 $\pm$ 13.4)岁;③急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)组45例,其中男性28例、女性17例,平均年龄(59.1 $\pm$ 12.1)岁。以上冠心病病例的诊断依据世界卫生组织标准,部分病例经冠状动脉成形术证实。另选择正常对照者54名,其中男性27名、女性27名,平均年龄(55.1 $\pm$ 14.3)岁,均为我院健康体检者,无心脏、肝、肾和甲状腺

等疾病。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

所有受检者于清晨空腹抽取肘静脉全血5 ml, 1500 $\times$ g离心15 min,分离血清,当日检测或储藏于-20 $^{\circ}$ C备测。

1.2.2 标本检测

白细胞介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )放射免疫试剂盒由北京北方生物技术研究所提供,采用西安国营二六二厂生产的XH-6080十探头全自动 $\gamma$ 计数器检测;hs-CRP试剂盒由上海申能-德赛诊断技术有限公司提供,采用Bayer 1650全自动生化仪检测。各项指标的检测均严格按试剂盒操作说明进行。

1.3 统计学分析

使用SPSS10.0软件包进行数据统计,数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

冠心病患者与正常对照者血清细胞因子和hs-CRP水平的检测结果见表1。与正常对照者比较:冠心病患者血清中IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 水平明显升高( $t_{IL-1\beta}=3.145$ ,  $t_{IL-6}=3.627$ ,  $t_{IL-8}=3.054$ ,  $t_{TNF-\alpha}=3.301$ ,  $P$ 均 $<0.01$ )。其中,SA患者的血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 水平与正常对照者比较差异无统计

表1 冠心病患者和正常对照者血清细胞因子和超敏C反应蛋白水平比较( $\bar{x}\pm s$ ) ng/ml

组别	例数	细胞因子				超敏C反应蛋白
		白细胞介素1 $\beta$	白细胞介素6	白细胞介素8	肿瘤坏死因子 $\alpha$	
正常对照组	54	2.14 $\pm$ 1.35	2.38 $\pm$ 0.68	23.12 $\pm$ 8.58	1.01 $\pm$ 0.28	2.21 $\pm$ 0.48
冠心病组	124	4.45 $\pm$ 3.34	5.71 $\pm$ 3.46	45.18 $\pm$ 26.43	3.18 $\pm$ 1.42	5.68 $\pm$ 1.75
SA组	41	2.28 $\pm$ 1.86	2.61 $\pm$ 1.75	25.24 $\pm$ 10.36	1.18 $\pm$ 0.42	3.43 $\pm$ 1.28
USA组	38	5.53 $\pm$ 3.59	5.34 $\pm$ 4.06	40.13 $\pm$ 20.76	2.63 $\pm$ 1.75	4.51 $\pm$ 1.56
AMI组	45	7.08 $\pm$ 5.82	8.62 $\pm$ 6.37	67.33 $\pm$ 35.58	5.49 $\pm$ 3.01	8.74 $\pm$ 2.60

注:表中,SA:稳定型心绞痛;USA:不稳定型心绞痛;AMI:急性心肌梗死。

学意义( $t_{IL-1\beta}=1.431$ ,  $t_{IL-6}=1.587$ ,  $t_{IL-8}=1.745$ ,  $t_{TNF-\alpha}=1.461$ ,  $P$ 均 $>0.05$ ); USA 和 AMI 患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平较正常对照者显著升高(USA:  $t_{IL-1\beta}=2.871$ ,  $t_{IL-6}=2.748$ ,  $t_{IL-8}=2.687$ ,  $t_{TNF-\alpha}=3.145$ ,  $P$ 均 $<0.01$ ; AMI:  $t_{IL-1\beta}=2.776$ ,  $t_{IL-6}=2.874$ ,  $t_{IL-8}=2.689$ ,  $t_{TNF-\alpha}=3.212$ ,  $P$ 均 $<0.01$ ); SA、USA 和 AMI 患者血清 hs-CRP 水平较正常对照者显著升高( $t_{SA}=2.617$ ,  $P<0.05$ ;  $t_{USA}=3.018$ ,  $P<0.01$ ;  $t_{AMI}=3.189$ ,  $P<0.01$ )。

SA、USA 及 AMI 组间的比较: SA 组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 水平较 USA 组低( $t_{IL-1\beta}=2.813$ ,  $t_{IL-6}=2.744$ ,  $t_{IL-8}=2.712$ ,  $t_{TNF-\alpha}=2.945$ ,  $P<0.01$ ); USA 组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  和 hs-CRP 水平较 AMI 组低( $t_{IL-1\beta}=2.771$ ,  $t_{IL-6}=2.814$ ,  $t_{IL-8}=2.745$ ,  $t_{TNF-\alpha}=3.145$ ,  $P<0.01$ ), 而且随着 SA、USA 和 AMI 患者疾病严重程度的增加而升高。

### 3 讨论

近年来的研究发现, 病原体感染可能是导致冠心病的重要病因。感染可引起全身的炎症反应, 诱发细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平的升高, 从而造成血管内皮功能异常, 促进凝血, 加速动脉硬化。

据报道, 冠心病是一种炎症反应过程, 冠心病的发生、发展与免疫因素有关, Simon 等<sup>[1]</sup>研究证实: IL-1 $\beta$  为重要的炎症细胞因子, USA 患者血清 IL-1 $\beta$  水平显著高于 SA 患者, 因而推断 IL-1 $\beta$  参与了组织的炎症损伤、自身免疫性疾病的发生和 USA 的病理形成过程, 而且 IL-1 $\beta$  进入 IL-8、TNF- $\alpha$  和中性粒细胞等炎症介质效应等组成的自分泌环路<sup>[2]</sup>, 这与本研究结果一致。

IL-6 主要由单核吞噬细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、骨髓瘤细胞和宫颈癌细胞产生, 它是炎症反应的一个中枢性调节者, 可以刺激血管活性物质的释放, 诱导纤维蛋白原的分离和肝急性时相蛋白(如 CRP)的生成。März 等<sup>[3]</sup>的研究提示: IL-6 为炎症标志物, CRP 是反映 AS 演变的标志物, 因此, IL-6 和 CRP 对远期心血管疾病的诊断具有预测价值。本研究结果表明, 冠心病组患者血清 IL-6 水平显著高于正常对照组, 而且 SA、USA 和 AMI 组患者血清中 IL-6 水平呈逐步升高趋势, 这说明冠心病患者的 T 淋巴细胞处于激活状态, 活性明显高于正常者, 同时提示

T 辅助细胞活性增高, 细胞免疫功能活跃, 因此, IL-6 水平的测定对冠心病的诊断具有重要意义。

IL-8 主要由抗原性异物刺激单核细胞、组织巨噬细胞后产生, 并可促进嗜碱性粒细胞趋化、脱颗粒释放组胺, 促进细胞趋化游离, 加强免疫反应。Aulrust 等<sup>[4]</sup>发现, IL-8 水平显著升高, 提示趋化因子与 AS 病灶的氧化应激之间存在相互作用, 这种作用与 AS 的病理形成过程有关。本研究结果显示: 血清 IL-8 水平是诊断冠心病最为敏感的指标, 其水平随 SA、USA 和 AMI 病情的加重而逐步升高, AMI 组血清中 IL-8 水平达到最高。

TNF- $\alpha$  来源于各种免疫细胞、内皮细胞和成纤维细胞等。Saadeddin 等<sup>[5]</sup>研究发现, TNF- $\alpha$  参与冠心病的发生过程。本研究结果显示: SA、USA 和 AMI 组血清 TNF- $\alpha$  水平较正常对照组明显升高, 而且随 SA、USA 和 AMI 的严重程度而逐步升高, 从而表明: 正常情况下, TNF- $\alpha$  具有抗肿瘤、抗感染且有利于机体的作用; 如果释放过多, 将导致细胞因子的平衡失调, 并参与机体的免疫病理损伤, 故 TNF- $\alpha$  在免疫性疾病的发生中具有重要的临床意义。

CRP 是一种急性时相蛋白, 是炎症性病理与损伤的一项灵敏的观测指标。在心脑血管疾病的发生过程中, 其水平可以迅速升高, 故在炎症自身免疫性疾病的监测方面起了重要作用。近年来的研究发现, CRP 水平的升高与 AMI 和心血管急性事件的预后有着显著的相关性, 而且普通人群中 CRP 水平的升高能预测心血管事件的发生。Retterstol 等<sup>[6]</sup>和 Ridker 等<sup>[7]</sup>研究表明, CRP 可预示 USA 患者发作性的局部缺血、USA 患者继发 AMI, 甚至可以作为发生 AMI 或卒中的预兆性指标。本研究结果也表明: SA、USA 和 AMI 组血清 hs-CRP 水平较正常对照组明显升高( $t_{SA}=2.617$ ,  $P<0.05$ ;  $t_{USA}=3.018$ ,  $P<0.01$ ;  $t_{AMI}=3.189$ ,  $P<0.01$ ), 而且随疾病的严重程度, 血清 hs-CRP 水平逐渐升高。

心脏标志物的合理联合应用, 有助于早期发现心脏疾病(如急性冠脉综合征、心力衰竭等)患者, 并有助于监测病情, 估计患者的预后, 提高心脏标志物临床应用的敏感性和特异性<sup>[8]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Simon AD, Yazdani S, Wang W, et al. Circulating levels of IL-1beta, a prothrombotic cytokine, are elevated in unstable angina versus stable angina. J Thromb Thrombolysis, 2000, 9(3): 217-222.

- [2] Pang G, Ortega M, Zighang R, et al. Autocrine modulation of IL-8 production by sputum neutrophils in chronic bronchial sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155(2): 726-731.
- [3] März W, Wieland H. HMG-CoA reductase inhibition: anti-inflammatory effects beyond lipid lowering? *Herz*, 2000, 25(2): 117-125.
- [4] Aukrust P, Berge RK, Ueland T, et al. Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(2): 485-491.
- [5] Saadeddin SM, Habbab MA, Ferns GA. Markers of inflammation and coronary artery disease. *Med Sci Monit*, 2002, 8(1): RA5-RA12.
- [6] Retterstol L, Eikvar L, Berg K. A twin study of C-Reactive Protein compared to other risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 2003, 169(2): 279-282.
- [7] Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2002, 347(20): 1557-1565.
- [8] 中华医学会检验分会, 卫生部全国临床检验标准委员会临床应用准则专家委员会, 卫生部临床检验中心, 等. 冠状动脉疾病和心力衰竭时心脏标志物临床检测应用建议. *中华检验学杂志*, 2006, 29(9): 774-778.

(收稿日期: 2010-05-10)

## 原发性高血压 PRA、Ang II 分型和 IGF-1 水平的测定

陆永怡 陈群 杨永青

**【摘要】目的** 研究原发性高血压(EH)血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素 II (Ang II)分型和胰岛素样生长因子 I(IGF-1)水平测定的临床意义。**方法** 用放射免疫法分析 256 例 EH 患者和 70 名正常对照者 PRA 和 Ang II 水平, 酶免疫法分析 IGF-1 水平, 并进行 EH 分型和组间对比的研究。**结果** 正常对照组 PRA 为  $(0.432 \pm 0.236) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , Ang II 为  $(31.7 \pm 7.4) \mu\text{g/L}$ 。256 例 EH 患者按 PRA 水平分型: 增高者占 18.0%, 正常者占 71.8% 和降低者占 10.2%; 按 Ang II 水平分型: 增高者占 12.9%, 正常者占 76.2% 和降低者占 10.9%; 血浆 IGF-1 水平随 EH 患者的血压水平升高而增高。结论 EH 按 PRA 和 Ang II 水平分型以及对 EH 患者进行 IGF-1 水平的测定, 有助于 EH 患者的治疗和随访。

**【关键词】** 肾素; 血管紧张素 II; 胰岛素样生长因子 I; 高血压; 放射免疫测定; 免疫酶技术

### Application of determination of PRA, Ang II and IGF-1 levels in the study of typing of essential hypertension

LU Yong-yi\*, CHEN Qun, YANG Yong-qing.

(\*Department of Cardiovascular, Suzhou Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China)

**【Abstract】Objective** To study the clinical application of determination of plasma renin activity (PRA), Angiotensin II (Ang II) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in typing of essential hypertension(EH). **Methods** Determined the levels of PRA and Ang II in 256 patients with EH and 70 healthy volunteers (as control group) by radioimmunoassay, and measured IGF-1 level by enzyme immunoassay. Research on the typing of EH and the difference between the groups. **Results** The PRA and Ang II in control group was  $(0.432 \pm 0.236) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  and  $(31.7 \pm 7.4) \mu\text{g/L}$  respectively. In 256 patients with EH, PRA was increased, normal and decreased in 18.0%, 71.8% and 10.2% respectively, while the level of Ang II was increased, normal and decreased in 12.9%, 76.2% and 10.9% respectively. The IGF-1 levels in 256 patients with EH were increased following the increase of blood pressure. **Conclusion** Typing of EH patients with PRA and Ang II as well as the determination of IGF-1 were useful in treating and following up the patients with EH.

**【Key words】** Renin; Angiotensin II; Insulin-like growth factor I; Hypertension; Radioimmunoassay;

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.05.011

作者单位: 215002 苏州, 南京医科大学附属苏州医院心内科  
(陆永怡、陈群), 核医学科 (杨永青)

通信作者: 杨永青 (E-mail: liyunweng@126.com)

原发性高血压(essential hypertension, EH)病因不明确, 但在其发生、发展过程中, 多种神经递质和细胞因子参与其中。近年来的研究认为, 肾