

• 论 著 •

急性冠状动脉综合征相关炎症因子的临床价值^{*}

王苏梦, 张明威, 宋令雄, 汪俊军[△]

(南京军区南京总医院临床检验科, 南京 210000)

摘要:目的 探讨白细胞介素-6(IL-6)、N-末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)对急性冠状动脉综合征(ACS)的临床诊断价值。方法 检测 41 例稳定型冠心病(sCAD)(sCAD 组)、56 例 ACS 患者(ACS 组)、64 例健康者(健康对照组)血清 IL-6、NT-proBNP 和全血 hs-CRP 水平, 并进行相关性分析。结果 IL-6、NT-proBNP、hs-CRP 水平在 ACS 患者中分别为 22.00(10.80~58.30)ng/L、205.00(107.60~653.40) pmol/L、6.65(2.00~22.47)mg/L; sCAD 患者为 5.95(1.50~17.65) ng/L、60.00(16.35~307.80) pmol/L、3.40(1.10~9.70)mg/L; 健康者为 2.97(1.51~4.40)ng/L、3.35(1.23~6.18) pmol/L、1.15(0.50~2.38)mg/L, 各组 IL-6、NT-proBNP、hs-CRP 水平比较, 差异有统计学意义($P<0.001$)。ACS 患者和 sCAD 患者 IL-6 与 NT-proBNP、hs-CRP 均呈明显正相关($r=0.542, 0.527, P<0.001; r=0.521, 0.478, P<0.005$)。IL-6、NT-proBNP、hs-CRP 受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)分别为 0.967、0.988、0.847; IL-6 诊断 ACS 的灵敏度为 92.1%, 特异度为 95.3%, NT-proBNP 的灵敏度为 96.2%, 特异度为 89.7%, hs-CRP 的灵敏度为 70.8%, 特异度为 81.2%。结论 IL-6 与 NT-proBNP、hs-CRP 可用于 ACS 预测, 具有一定的临床诊断价值。

关键词: 白细胞介素-6; N-末端 B 型钠尿肽前体; 超敏 C 反应蛋白; 急性冠状动脉综合征

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.008 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)14-2025-03

The diagnostic value of IL-6, NT-proBNP and hs-CRP for acute coronary syndromes patients^{*}

WANG Sumeng, ZHANG Mingwei, SONG Linxiong, WANG Junjun[△]

(Department of Clinical Laboratory, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of IL-6, NT-proBNP and hs-CRP for acute coronary syndromes patients. **Methods** Plasma IL-6, NT-proBNP, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels were determined in 41 ACS, 56 stable CAD patients. The correlation analyses and multiple linear regression analyses were performed. **Results** Plasma IL-6, NT-proBNP and hs-CRP levels showed 22.00(10.80—58.30)ng/L, 205.00(107.60—653.40) pmol/L, 6.65(2.00—22.47)mg/L respectively, they were significantly higher than patients with CAD 5.95(1.50—17.65), 60.00(16.35—307.8), 3.40(1.10—9.70), the healthy controls showed 2.97(1.51—4.4)ng/L, 3.35(1.23—6.18)pmol/L, 1.15(0.5—2.38)mg/L. IL-6 levels were positively correlated with NT-proBNP and hs-CRP in stable ACS and CAD patients($r=0.542, r=0.617, P<0.001; r=0.521, r=0.478, P<0.005$). Receiver operating characteristics(ROC) curve was used to analyze the diagnostic value in diagnoses of ACS. The area of IL-6, NT-proBNP and hs-CRP under the curve were 0.967, 0.988 and 0.847; The sensitivity of IL-6 was 92.1%, specificity was 95.3%; The sensitivity of NT-proBNP was 96.2%, specificity was 89.7%. The sensitivity of hs-CRP was 70.8%, specificity was 81.2%. **Conclusion** Plasma NT-proBNP, hs-CRP and RDW levels are significantly higher in ACS patients and elevated NT-proBNP levels are associate with IL-6 and hs-CRP. The test of the three biomarkers level is helpful for ACS clinical diagnosis.

Key words: IL-6; NT-proBNP; hs-CRP; ACS

急性冠状动脉综合征(ACS)是在冠状动脉粥样硬化的基础上, 由于炎性等刺激导致不稳定斑块破裂、血栓形成, 进而引起心肌缺血的急性心血管疾病, 近年来发病率逐渐上升, 严重危害健康和生命^[1]。白细胞介素-6(IL-6)是一种细胞因子, 促进肝脏合成急性时相反应蛋白, 参与炎症反应, 近年来发现其与 ACS 的发生密切相关^[2]。N-末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)是诊断心力衰竭的重要指标, 近年来研究发现 NT-proBNP 与动脉粥样斑块形成和 ACS 的发生有关^[3]。目前临床诊断 ACS 的实验室指标较多, 但联合多种炎症标志物监测 ACS 发生和发展的报道却较少。IL-6 和 NT-proBNP 是近年来研究发现与冠心病、ACS 明显相关的指标。现通过检测 ACS、稳定型冠心病(sCAD)患者的 IL-6、NT-proBNP 和 hs-CRP 水平, 并探讨其相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2015 年 9 月该院冠心病患者和健康体检者, 其中 ACS 患者 56 例(ACS 组), sCAD 患者 41 例(sCAD 组), 健康者 64 例(健康对照组)。入选患者均行冠状动脉造影, 排除严重肝肾功能不全和血液系统疾病。

1.2 标本采集 所有研究对象至少空腹 12 h 后采集血样, 血液标本分别采用分离胶管和 EDTA 抗凝管采集, 3 000 r/min 分离后保存于-70℃。

1.3 实验室方法 血清 IL-6 和 NT-proBNP 采用电化学发光法检测(Roche E411, 罗氏公司, 德国); hs-CRP 使用免疫比浊法测定(Delta 特种蛋白分析仪, 希亚克公司, 意大利); 肌钙蛋白 I(cTnI)应用免疫比浊法测定(AIA-360 免疫发光仪, 日本东曹株式会社)。

^{*} 基金项目: 南京军区南京总医院青年基金资助项目(2012049)。

作者简介: 王苏梦, 女, 主管技师, 主要从事临床生化和分子生物学研究。 [△] 通信作者, E-mail: wangjj9202@163.com。

1.4 统计学处理 分析前各组数据均以 Kolmogorov-Smirnov 法检验其分布特征,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;偏态分布数据采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 表示,经对数转换后再行分析。正态分布数据 2 组间比较使用两独立样本 t 检验,偏态分布数据采用 Mann-Whitney U 检验。变量间相关性应用 Spearman 相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 IL-6、NT-

proBNP、hs-CRP 对 ACS 的诊断价值。

2 结果

2.1 3 组研究对象各指标检测结果比较 ACS 组患者与 sCAD 组、健康对照组的年龄和性别比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。sCAD 组患者 NT-proBNP 和 hs-CRP 水平显著高于健康对照组,而 ACS 组患者升高更明显,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象一般资料及各指标检测结果比较

组别	sCAD 组($n=41$)	ACS 组($n=56$)	健康对照组($n=64$)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	71.71 $\pm$ 11.64	75.28 $\pm$ 14.68	58.00 $\pm$ 14.60
男/女(n/n)	24/41	47/56	43/64
IL-6[ng/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	5.95(1.50, 17.65) *	22.00(10.80, 58.30) * #	2.97(1.51, 4.40)
NT-proBNP[pmol/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	60.00(16.35, 307.8) *	205.0(107.6, 653.4) * #	3.35(1.23, 6.18)
hs-CRP[mg/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	3.40(1.10, 9.70) *	6.65(2.00, 22.47) * #	1.15(0.50, 2.38)
oTnI[ng/mL, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	0.03(0.03, 0.04) *	2.46(0.07, 11.20) * #	0.02(0.01, 0.02)

注:与健康对照组比较, * $P < 0.01$;与 sCAD 比较, # $P < 0.01$

2.2 2 组患者各指标相关性分析 2 组患者的 IL-6 与 NT-proBNP、hs-CRP 均呈明显的正相关 ($r = 0.5421, 0.617, P < 0.001; r = 0.521, 0.478, P < 0.005$)。见表 2。

表 2 2 组患者各指标相关性分析

检测指标	NT-proBNP	hs-CRP	cTnI
sCAD 组			
IL-6	$r = 0.521$ $P = 0.001$	$r = 0.478$ $P = 0.002$	$r = -0.126$ $P = 0.44$
ACS 组			
IL-6	$r = 0.542$ $P = 0.001$	$r = 0.617$ $P = 0.001$	$r = 0.197$ $P = 0.386$

2.3 2 组患者各指标检测的临床诊断价值 ROC 曲线结果显示 IL-6、NT-proBNP、hs-CRP 对 ACS 诊断的曲线下面积(AUC)分别为 0.967、0.988、0.847,具有一定的诊断意义。

表 3 各指标检测的灵敏度和特异度结果比较

检测指标	AUC	95% CI		灵敏度 (%)	特异度 (%)
		下限	上限		
IL-6	0.967	0.938	0.997	92.1	95.3
NT-proBNP	0.988	0.974	1.000	96.2	89.7
hs-CRP	0.847	0.774	0.920	70.8	81.2

3 讨 论

炎性在动脉粥样硬化的发生和发展,以及进一步发展为 ACS 的过程中起着重要的作用,因此 ACS 被认为是一种心血管急性炎症综合征,sCAD 则是一个慢性炎性的过程。IL-6 是一种前炎性因子,也是冠状动脉斑块炎性事件重要的局部和循环标志物^[2]。Garcia-Salas 等^[3]发现,IL-6 在 ACS 患者的水平明显高于心绞痛患者,可作为肌钙蛋白阴性的非 ST 段抬高的心肌梗死患者的独立预测因子^[3]。hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白,近年来研究发现其在动脉粥样斑块的生长和不稳定性中起着重要的作用^[4]。已有研究结果证实,hs-CRP 在急性心

肌梗死(AMI)患者中与 NT-proBNP 水平具有独立的相关性,是 ACS 发生和发展的关键因子^[5]。有研究表明,在氧化应激和炎性刺激下,机体在白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎性因子作用下,通过 IL-6 诱导肝脏产生 C 反应蛋白(CRP),继而触发急性炎症反应,使大量的白细胞、单核细胞浸润在斑块局部,从而造成斑块不稳定,最终导致斑块破裂和血栓形成^[6]。因此,IL-6 被认为是 CRP 的重要刺激因子,可作为在 CRP 释放前的疾病激活标志物。

B 型脑钠肽(BNP)在心室肌内由神经激素合成,NT-proBNP 是 BNP 的前体,当心肌发生损伤时,BNP 和 NT-proBNP 大量释放。有研究报道,NT-proBNP 是 ACS 诊断和预后的重要指标^[7],ACS 患者的 NT-proBNP 的水平明显高于健康者及 sCAD 患者;NT-proBNP 水平更高的 ACS 患者有更严重心肌缺血和更高的病死风险^[8]。Hong 等^[9]发现 NT-proBNP 高水平 ACS 患者动脉粥样硬化斑块组成更不稳定,更易发生破裂。还有研究表明,NT-proBNP 与炎症密切相关,在烧伤和脓毒血症患者中,可观察到 NT-proBNP 水平升高,NT-proBNP 不仅在心肌损伤后由心室肌释放,还被一些炎症因子调节^[10-11]。Pan 等^[12]通过建立大鼠模型证明,IL-6 可刺激心肌细胞释放 NT-proBNP。本研究结果显示,ACS 和 sCAD 患者 IL-6 和 NT-proBNP 水平较健康对照组明显升高,ACS 患者升高更明显,且 IL-6 与 NT-proBNP 呈显著正相关,IL-6 和 NT-proBNP、hs-CRP 都是与炎症相关的指标,在 ACS 和 sCAD 患者水平中具有明显差异和相关性,对 ACS 的诊断灵敏度和特异度都较高,证明炎症在 ACS 发生和发展中的重要作用。Chandrakala 等^[13]通过体外研究证明,氧化应激反应可使心肌发生缺血损伤,从而提高 BNP 的表达,而氧化应激正是 ACS 发生、发展的关键因素之一,因此 NT-proBNP 在 ACS 患者中的水平变化可能是炎症和氧化应激的共同作用^[14-15]。

综上所述,NT-proBNP 和 IL-6、hs-CRP 彼此之间具有明显的相关性,且对 ACS 的诊断具有重要的临床价值。

参考文献

[1] 李建军. 炎症标志物与急性冠状动脉综合征[J]. 中国循环杂志, 2012, 27(3): 163-164.

[2] 赵卫新,苏国生. 白细胞介素 6 在心脑血管疾病中的临床应用新进展[J]. 中国实用医药,2012,7(15):244-245.

[3] Garcia-Salas JM, Tello-Montoliu A, Manzano-Fernandez S, et al. Interleukin-6 as a predictor of cardiovascular events in troponin-negative non-ST elevation acute coronary syndrome patients[J]. Int J Clin Pract, 2014, 68(3): 294-303.

[4] 卢世文. 超敏 C 反应蛋白与冠心病的相关性研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(12): 2133-2135.

[5] Kruger R, Schutte R, Huisman HW, et al. NT-proBNP, C-Reactive protein and soluble uPAR in a Bi-Ethnic male population; the SAfrEIC study[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58506.

[6] Sarrafzadegan N, Sadeghi M, Ghaffarpasand F, et al. Interleukin-6 and E-selectin in acute coronary syndromes and stable angina pectoris[J]. Herz, 2012, 37(8): 926-930.

[8] Radwan H, Selem A, Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome[J]. J Saudi Heart Assoc, 2014, 26(4): 192-198.

[9] Hong YJ, Ahn Y, Choi YH, et al. Relation between N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome; virtual Histology-Intravascular ultrasound analysis[J]. American Journal of Cardiology, 2012, 102(8A): 2081.

[10] 刘大钺,林澜溪,杨永洁,等. 降钙素原及 N 末端前体脑钠肽对脓毒血症预后判断的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 28(21): 5449-5451.

[11] Van Diepen S, Roe MT, Lopes RD, et al. Baseline NT-proBNP and biomarkers of inflammation and necrosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction; insights from the APEX-AMI trial[J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 34(1): 106-113.

[12] Pan J, Fukuda K, Saito M, et al. Mechanical stretch activates the JAK/STAT pathway in rat cardiomyocytes[J]. Circ Res, 2015, 84(10): 1127-1136.

[13] Chandrakala A, Sukul D. Induction of brain natriuretic peptide and monocyte chemotactic protein1 gene expressions by oxidized lowdensity lipoprotein-relevance to ischemic heart failure[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2012, 302(1): 165-177.

[14] Erren M, Reinecke H, Junker R, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 19(10): 2355-2363.

[15] Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, et al. Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care; results from the population-based DETECT study[J]. Clinical Research in Cardiology, 2013, 102(4): 259-268.

(收稿日期:2017-02-25

修回日期:2017-05-03)

(上接第 2024 页)

严重程度密切相关,可作为老年 CAP 患者病情严重程度评估的重要参考指标。

参考文献

[1] 马飞,李欣.《2015 年中国急诊社区获得性肺炎临床实践指南》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(5): 379-381.

[2] 杨盛权,周志文,周立仁,等. 老年社区获得性肺炎病原学、药敏及抗生素滥用状况分析[J]. 海南医学, 2014, 25(8): 1218-1220.

[3] 龙威,黄高忠. 社区获得性肺炎的诊断和治疗进展[J]. 实用老年医学, 2015, 29(1): 73-76.

[4] 尹玉东,曹彬. 社区获得性肺炎诊治指南解读:从病情严重程度分层角度[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(7): 756-760.

[5] Ravindranath M, Raju CH. Validity of pneumonia severity index/pneumonia outcome research trial and Curb-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in Indian setting[J]. International Journal of Advances in Medicine, 2016, 3(2): 338-344.

[6] José RJ, Periselneris JN, Brown JS. Community-acquired pneumonia[J]. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2015, 21(3): 212-218.

[7] 刘青. 老年社区获得性肺炎临床特点及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(13): 3101-3103.

[8] 曹洁,赵海燕,陈宝元. 社区获得性肺炎相关生物标志物

的临床应用[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(7): 600-602.

[9] 白彩娟,吉尚戎. C 反应蛋白研究进展及热点争议[J]. 兰州大学学报(自然科学版), 2013, 49(3): 361-376.

[10] 麻雅婷,李新军,杨明,等. C 反应蛋白的研究进展及临床应用[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2015, 4(4): 997-1002.

[11] Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(3): 444-454.

[12] 王智慧,祝啸先. 降钙素原临床研究进展[J]. 疾病监测与控制, 2013, 7(11): 680-683.

[13] El Haddad H, Micheal M, Hachem R, et al. The role of procalcitonin in guiding antimicrobial therapy duration in cancer patients with sepsis or bloodstream infections[J]. Open Forum Infectious Diseases, Oxford University Press, 2016, 3(suppl 1): 72-73.

[14] 夏海兰,赵文花,刘英燕,等. 降钙素原在急性细菌感染中的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9): 1946-1948.

[15] 王利青,赵宏胜. 降钙素原在感染性疾病诊治中的应用进展[J]. 南通大学学报(医学版), 2014, 34(4): 299-303.

(收稿日期:2017-02-15

修回日期:2017-04-23)