

血浆 IL-6、CRP 和 TNF- α 水平在主动脉夹层患者病程中的变化及意义

钟明华, 古 君, 张尔永 Δ

四川大学华西医院 心脏大血管外科(成都 610041)

【摘要】 目的 通过检测主动脉夹层患者血浆中白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 C-反应蛋白(CRP)3种炎症介质的浓度,探讨其在病程中的变化及临床意义。方法 分别使用 ELISA 法检测 68 例主动脉夹层患者、50 例单纯原发性高血压患者及 50 例健康成人血浆中的 IL-6、CRP、TNF- α 浓度,将主动脉夹层组按照病程不同分为包含急性期到慢性期的 9 个时间段组别进行统计,分析夹层组炎症介质与另两组的差异及其随时间的变化趋势。结果 主动脉夹层患者血浆中 IL-6、CRP、TNF- α 浓度均比正常人组、单纯原发性高血压组高($P < 0.05$),3 种炎症因子浓度峰值均出现于主动脉夹层病程急性期内,在亚急性期、慢性期逐渐降低。结论 主动脉夹层患者血浆中 IL-6、CRP 和 TNF- α 在病程中扮演重要角色,炎症因子可作为评估主动脉夹层患者全身炎症反应的强度、辅助诊断及评估早期预后的指标。

【关键词】 主动脉夹层 炎症因子 全身炎症反应 变化趋势

Clinical Significances of Plasma Interleukin-6, C-reaction Protein and Tumor Necrosis Factor- α in Patients with Aortic Dissection ZHONG Ming-hua, GU Jun, ZHANG Er-yong Δ . Department of Cardiovascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Δ Corresponding author, E-mail: zey16@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical significances of plasma IL-6, CRP and TNF- α concentration changes in aortic dissection. **Methods** Plasma concentrations of IL-6, TNF- α and CRP were determined in 68 aortic dissection patients, 50 patients with essential hypertension and 50 healthy volunteers. The changes of plasma IL-6, CRP and TNF- α concentration were analyzed in aortic group along with the progression of the disease which was divided into 9 different time courses. **Results** Compared with essential hypertension and healthy control group, significantly elevated CRP, IL-6 and TNF- α concentrations were detected in aortic dissection patients ($P < 0.05$, respectively). All the concentrations of CRP, IL-6 and TNF- α reached the peak in acute phase of aortic dissection and then gradually declined in subacute and chronic phase. **Conclusion** Increased plasma inflammatory factors were significantly associated with aortic dissection.

【Key words】 Aortic dissection Inflammatory factor Systemic inflammatory response Trends

主动脉夹层(aortic dissection, AD)具有起病急、病情进展迅速、临床表现复杂多变、治疗难度高、病死率高、预后差等特点^[1]。伴随着动脉粥样硬化、原发性高血压、肥胖等疾病发病率升高及发病人群的年轻化趋势,AD 也呈现发病率升高及年轻化趋势^[2,3]。近年来虽然在 AD 诊治上有了长足的进步,但迄今为止尚无法明确阐述其发生的病理生理机制。

国内外临床研究和动物实验表明,AD 的发生发展以及预后和炎症反应密切相关,在发病早期外周血中即可检测出大量炎症因子,使病情迅速发展成为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),进一步导致多器官功

能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[4,5]。对 AD 患者血浆中炎症因子的观察表明,AD 患者血浆炎症因子可能在全身炎症反应中发挥重要作用,白细胞介素(IL)-6、C-反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是被认为与 AD 炎症反应关系密切的 3 种细胞因子,并且已发现其在 AD 患者血浆中表达水平上升^[5],但目前尚无对不同病程时段 AD 患者血浆 IL-6、CRP 和 TNF- α 浓度变化的研究。本研究旨在通过检测 AD 患者不同时段的血浆 IL-6、CRP 和 TNF- α 水平,分析其变化与病程的关系及其临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2013 年 2 月至 2014 年 7 月就诊于四川大学华西医院的 AD 患者, 排除合并原发性高血压外其他疾病, 共计 68 例, 其中男性 45 例, 所占比例为 66.2%, 女性 23 例, 占 33.8%。年龄 26~77 岁, 平均年龄 53.2 岁。AD 的确诊主要依靠患者典型胸痛症状、经胸常规超声心动图及胸部血管增强 CT。将 AD 的病程分期分为急性期、亚急性期和慢性期, 急性期为典型胸痛症状开始至发病 2 周内, 亚急性期为 2 周到 2 月内, 超过 2 月为慢性期。AD 组按照患者典型胸痛症状发生开始到采血的时间划分为 9 个时段, 发病 ≤ 0.5 d 为 T1, >0.5 d 且 ≤ 1 d 为 T2, >1 d 且 ≤ 2 d 为 T3, >2 d 且 ≤ 4 d 为 T4, >4 d 且 ≤ 7 d 为 T5, >7 d 且 ≤ 14 d 为 T6, >14 d 且 ≤ 30 d 为 T7, >30 d 且 ≤ 60 d 为 T8, >60 d 为 T9。从健康体检中心随机选择 50 例健康成人志愿者及 50 例单纯原发性高血压患者作为对照组。本研究获四川大学华西医院医学伦理委员会批准, 患者均知情同意。

表 1 3 组研究对象的临床特征基线比较

Table 1 Comparison of clinical baseline data among three groups

Variable	AD group (n=68)	Hypertension group (n=50)	Healthy group (n=50)
Age (yr.)	53.2 \pm 11.2	56.8 \pm 11.8	50.4 \pm 10.2
Gender (male/female)	45/23	25/25	25/25
Smoke [case (%)]	33 (48.5)	23 (46.0)	24 (48.0)
Hypertension [case (%)]	56 (82.3)	50 (100)	—
SBP (mmHg)	168 \pm 19*	154 \pm 21*	112 \pm 23
DBP (mmHg)	92 \pm 15*	89 \pm 16*	74 \pm 17
Total cholesterol (mmol/L)	5.37 \pm 1.22	5.15 \pm 0.98	5.03 \pm 1.24
Triglyceride (mmol/L)	1.42 \pm 1.31	1.57 \pm 1.34	1.43 \pm 1.12
HDL (mmol/L)	1.27 \pm 0.72	1.56 \pm 0.53	1.34 \pm 0.67
LDL (mmol/L)	2.37 \pm 0.78	2.56 \pm 0.73	2.13 \pm 0.54
Creatinine (μ mol/L)	83 \pm 15	81 \pm 18	74 \pm 14

SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein. * $P < 0.05$, vs. healthy group. 1 mmHg=0.133 kPa

高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、肌酐水平等差异均无统计学意义。

2.2 各组血浆炎症因子水平

结果见表 2 和表 3、附图。AD 组不同时段内上述 3 种炎症因子的表达水平: 3 种炎症因子从 T1 开始逐渐升高, IL-6 峰值出现在 T3, CRP 至 T5 达峰值, TNF- α 峰值出现于 T2; 3 种炎症因子浓度峰值均出现于发病后 1 周内, 即 AD 急性期内; 3 种炎症因子浓度达峰值后逐渐下降, 在急性期及亚急性期内的下降过程较为明显, 慢性期内缓慢下降并向相应的正常人水平靠近。AD 组患者血浆中 3 种炎症因子浓度均较单纯高血压组及健康成人组高 ($P < 0.05$)。

1.2 主要试剂

人 IL-6、CRP 和 TNF- α 的 ELISA 试剂盒均购自武汉优尔生科技股份有限公司。

1.3 实验方法

分别采集 AD 患者、单纯原发性高血压患者及健康成人静脉血 2.5 mL, 经 4 $^{\circ}$ C、3 000 r/min 离心得血浆, 保存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱。使用 ELISA 法检测其中 IL-6、CRP 和 TNF- α 含量。记录 AD 的发病起始(典型胸痛症状发生)到采血的时间, 并按上述 9 个时间段分组。

1.4 统计学方法

计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 t 检验, $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象的人口统计学特征

结果见表 1。AD 组、单纯高血压组及健康成人组的临床特征基线, 除血压水平外, 甘油三酯含量、

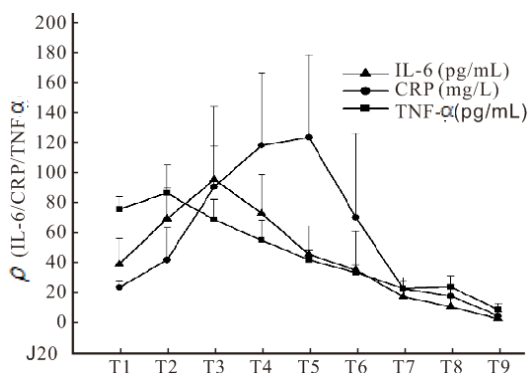
表 2 AD 组血浆 IL-6、CRP 和 TNF- α 的表达水平Table 2 Levels and of IL-6, CRP and TNF- α in AD group

Time	n	IL-6 (pg/mL)	CRP (mg/L)	TNF- α (pg/mL)
T1	9	39.65 \pm 17.18	24.12 \pm 4.42	76.13 \pm 8.37
T2	11	69.82 \pm 20.25	42.44 \pm 21.37	86.75 \pm 18.83
T3	9	95.70 \pm 22.34	90.88 \pm 53.29	69.33 \pm 13.27
T4	8	73.51 \pm 25.51	118.53 \pm 48.19	55.71 \pm 13.03
T5	6	45.96 \pm 18.92	123.74 \pm 54.78	42.47 \pm 6.20
T6	7	35.69 \pm 25.61	70.75 \pm 55.45	33.90 \pm 5.22
T7	6	17.93 \pm 9.97	23.18 \pm 7.54	23.34 \pm 4.81
T8	8	11.23 \pm 5.58	18.28 \pm 7.46	24.27 \pm 7.39
T9	4	3.27 \pm 1.40	5.19 \pm 2.65	9.20 \pm 4.05

Time from onset of symptom to blood samples were collected, ≤ 0.5 d for T1, >0.5 d and ≤ 1 d for T2, >1 d and ≤ 2 d for T3, >2 d and ≤ 4 d for T4, >4 d and ≤ 7 d for T5, >7 d and ≤ 14 d for T6, >14 d and ≤ 30 d for T7, >30 d and ≤ 60 d for T8, >60 d for T9

表 3 3 组研究对象的血浆 IL-6、CRP 和 TNF- α 的浓度Table 3 Levels of IL-6, CRP and TNF- α by group

Group	n	IL-6 (pg/mL)	CRP (mg/L)	TNF- α (pg/mL)
AD	68	48.68 \pm 38.95	58.70 \pm 37.05	52.53 \pm 22.71
Hypertension	50	5.63 \pm 2.33 Δ	4.68 \pm 3.89 Δ	3.30 \pm 0.92 Δ
Healthy	50	4.42 \pm 2.12 Δ	3.08 \pm 2.46 Δ	1.25 \pm 0.45 Δ

 $\Delta P < 0.05$, vs. AD group附图 AD 组患者血浆 IL-6、CRP 和 TNF- α 的变化趋势Fig Changes of IL-6, CRP and TNF- α in AD group

T1-T9: Denotes the same as those in table 2

3 讨论

AD 是一种灾难性心血管危重急症, 报道显示在未加干预情况下, AD 发病后 24 h 内病死率为 50.0%, 48 h 内升高达 68.2%, 1 月内高达 90%, 在急性期内表现出危、重、急的特点, 进入 AD 亚急性期及慢性期, 疾病表现较急性期相对较为温和^[1]。AD 的诊断主要依靠典型胸痛症状及影像检查, 目前缺少可靠实验室检查辅助诊断指标。导致 AD 患者死亡及影响早期预后的直接和主要原因是夹层破裂及继发于 SIRS 发生的 MODS^[6-8]。目前在 AD 的防治无突破进展情况下, 夹层发病率上升及年轻化趋势使得 AD 诊治前景更加棘手。全身炎症反应的发生严重影响 AD 患者预后, AD 的全身炎症反应越来越受到该领域学者的关注。研究 AD 的炎症反应, 可为 AD 的机制研究及诊断治疗提供一个可能的方向。在本研究中, 因 AD 常合并高血压致使 AD 组血压水平高于健康成人组, 但单纯高血压组与健康成人组间 IL-6、CRP 和 TNF- α 的表达差异无统计学意义, 说明高血压并不是使炎症因子水平升高的主要原因。上述 3 种炎症因子在 AD 患者血浆中浓度明显增高, 这表明 AD 的发生发展与炎症反应有密切关系。诱发 AD 全身炎症反应的因素中, 除 AD 发生本身导致血液中炎症级联反应的激活外, 还包括 AD 累及多脏器血供导致缺血及缺血

再灌注损伤、心包积液、胸腔积液所致炎症均可使炎症指标增高, 越高的炎症因子使 AD 愈凶险, 早期预后愈差^[9,10], 因此, 炎症因子的表达水平可用于 AD 的辅助诊断、预测早期预后及估测 AD 所处病程。

CRP 是一种敏感的非特异性炎症因子, 其主要由肝细胞受到其它细胞因子刺激时产生, CRP 具有时相依赖性, 在炎症、创伤、感染性疾病发生后 4~6 h 开始快速升高, 于 36~50 h 达峰值, 随后随着炎症的减弱而降低^[11,12]。在本研究中, CRP 峰值出现于患者出现胸痛症状后 4~7 d (急性期), 而在亚急性期和慢性期, CRP 水平则逐渐下降, 说明 CRP 可能与 AD 的进展及预后密切相关。近年, 文献报道了 CRP 与 AD 的预后相关性^[11,13,14], CRP 对 AD 的诊断及预后的判断有一定的临床价值。Wen 等^[10]发现血浆中 CRP 浓度与年龄、升主动脉直径呈正相关, 与 AD 发生后的时间呈负相关, 并且 CRP ≥ 11.21 mg/L 时预示短期预后不佳, 是患者死亡的独立危险因素。

TNF- α 是一种主要由巨噬细胞合成释放的细胞因子, 在感染性疾病中可促进炎症反应, 导致人发生败血症性死亡。在炎症反应中, TNF- α 与其它炎症细胞因子一起启动炎症级联瀑布效应, 不仅启动早期炎症反应, 且促进并维持炎症, 表现出损伤性细胞因子的特征^[15]。Wen 等^[5]报道急性 AD 患者与正常人组对比, TNF- α 升高, 但是二者间的差异无统计学意义, 而在本研究中, AD 患者血浆 TNF- α 较单纯高血压组及健康人组明显升高, 且其峰值出现在胸痛症状后 1 d 之内, 推测 TNF- α 在 AD 中极可能具有推动并维持夹层炎症反应甚至促发 SIRS 的作用。如果可以有效使用 TNF- α 阻断剂, 则可能降低 SIRS 的严重程度甚至阻止其发生, 对预防 MODS 的发生及改善 AD 患者预后具有重要意义。

IL-6 作为白介素家族一员, 在炎症反应中同样扮演了重要作用, 它可刺激肝细胞合成如 CRP 这类急性期蛋白参与炎症反应, 并且促进淋巴细胞分化及成熟。IL-6 本身是一种致热源, AD 患者血浆 IL-6 明显增高与临床 AD 患者常有低热的症状可能具有一定相关性。Ju 等^[16]认为在大鼠血管紧张素-II 通过 Th17/IL-7 通路引起的炎症反应的通路上, IL-6 是重要的调控因子, 血管紧张素是一种强烈缩血管物质, 可致血压明显增高, 本研究发现 IL-6 浓度峰值出现于 AD 发生后 1~2 d 内, IL-6 可能参与了血压的调节, AD 患者早期常常伴有难控性高血压的临床特征可能与 IL-6 关系密切。

在 AD 的亚急性及慢性期内, CRP、TNF- α 和 IL-6 这 3 种炎症因子的表达水平逐渐减低, AD 的临床特点也较急性期温和, 这也说明在亚急性期及慢性期, AD 的全身炎症反应强度逐渐降低, 而全身炎症反应的强度一定程度上反映了 AD 的凶险程度。

本研究观察到 IL-6、CRP 和 TNF- α 这 3 种炎症因子浓度与 AD 病程及临床特点具有良好的一致性, 其表达水平可用于辅助诊断、预测全身炎症反应的程度、评估早期预后及初步判断 AD 所处病程等。除本研究涉及的 3 种炎症因子外, 目前在 AD 炎症反应的研究中 D-二聚体、血管内皮素、基质金属蛋白酶家族也受到国内外学者的关注。因细胞因子普遍特异性低, 更多的细胞因子有待研究以应用于 AD 的诊治及探究其病理生理机制。本研究有一定局限性, 研究涉及样本量相对较少, 还需进一步扩大样本进行前瞻性研究。由于 AD 临床患者具有人群总体发病率低、就诊时间不一等不可控的特点, 若在临床观察基础上建立可靠的 AD 动物模型并进一步研究其机制则是一种更可靠的方法。

参 考 文 献

- 1 Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, *et al.* The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*, 2000; 283(7): 897-903.
- 2 Li Y, Yang N, Duan W, *et al.* Acute aortic dissection in China. *Am J Cardiol*, 2012; 110(7): 1056-1061.
- 3 Aizawa K, Sakano Y, Ohki S, *et al.* Obesity is a risk factor of young onset of acute aortic dissection and postoperative hypoxemia. *Kyobu Geka*, 2013; 66(6): 437-444.
- 4 Porto F, Proietta M, Tritapepe L, *et al.* Inflammation and immune response in acute aortic dissection. *Ann Med*, 2010; 42(8): 622-629.
- 5 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. *Clin Chim Acta*, 2012; 413(1-2): 198-202.

- 6 Kruger T, Weigang E, Hoffmann I, *et al.* Cerebral protection during surgery for acute aortic dissection type A: results of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Circulation*, 2011; 124(4): 434-443.
- 7 Kim JB, Chung CH, Moon DH, *et al.* Total arch repair versus hemiarch repair in the management of acute DeBakey type I aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011; 40(4): 881-889.
- 8 Pacini D, Leone A, Belotti LM, *et al.* Acute type A aortic dissection: significance of multiorgan malperfusion. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012; 43(4): 820-826.
- 9 Luo F, Zhou XL, Li JJ, *et al.* Inflammatory response is associated with aortic dissection. *Ageing Res Rev*, 2009; 8(1): 31-35.
- 10 Wen D, Zhou XL, Li JJ, *et al.* Biomarkers in aortic dissection. *Clin Chim Acta*, 2011; 412(9): 688-695.
- 11 Wen D, Wu HY, Jiang XJ, *et al.* Role of plasma C-reactive protein and white blood cell count in predicting in-hospital clinical events of acute type A aortic dissection. *Chin Med J (Engl)*, 2011; 124(17): 2678-2682.
- 12 Okina N, Ohuchida M, Takeuchi T, *et al.* Utility of measuring C-reactive protein for prediction of in-hospital events in patients with acute aortic dissection. *Heart Vessels*, 2012; 28(3): 330-335.
- 13 骆峰, 付度关, 夏志宏. 急性主动脉夹层患者 C 反应蛋白浓度变化及其临床意义. *中国现代医药杂志*, 2009; 11(1): 26-27.
- 14 李明, 法宪恩, 杨景学等. 急性主动脉夹层患者血浆细胞因子及内毒素水平测定. *郑州大学学报(医学版)*, 2012; 49(1): 80-82.
- 15 Kim GY, Roh SI, Park SK, *et al.* Alleviation of experimental septic shock in mice by acidic polysaccharide isolated from the medicinal mushroom *Phellinus linteus*. *Biol Pharm Bull*, 2003; 26(10): 1418-1423.
- 16 Ju X, Ijaz T, Sun H, *et al.* Interleukin-6-signal transducer and activator of transcription-3 signaling mediates aortic dissections induced by angiotensin II via the T-helper lymphocyte 17-interleukin -17 axis in C57BL/6 mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013; 33(7): 1612-1621.

(2014-11-10 收稿, 2015-01-06 修回)

编辑 余琳