

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.09.018

冠心病患者 CRP、SAA、PCT、IL-6 水平与冠状动脉粥样硬化的相关性研究

伍慧妍, 沈昱民

广州医科大学附属第五医院, 广东广州 510000

摘要:目的 观察冠心病患者冠状动脉粥样硬化发生情况, 分析血清 C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)水平与冠状动脉粥样硬化的相关性。方法 选择该院 2017 年 3 月至 2019 年 3 月收治的 60 例冠心病患者作为研究组, 参照 Gensini 积分评分标准评估冠心病患者冠状动脉粥样硬化程度, 根据 Gensini 积分将研究组患者分为轻度硬化组、中度硬化组及重度硬化组。另选择同期于该院接受健康体检的 30 例健康者作为健康对照组。检测全部研究对象血清 CRP、SAA、PCT、IL-6 水平, 分析冠心病患者血清生化指标水平与冠状动脉粥样硬化的相关性。结果 60 例冠心病患者均存在不同程度的冠状动脉粥样硬化, 轻度硬化、中度硬化、重度硬化患者分别为 21、19、20 例。重度硬化组血清 CRP、SAA、PCT、IL-6 水平高于中度硬化组、轻度硬化组、健康对照组($P<0.05$), 中度硬化组以上指标水平高于轻度硬化组、健康对照组($P<0.05$), 轻度硬化组以上指标水平高于健康对照组($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示, 冠心病患者 Gensini 积分与血清 CRP、SAA、PCT、IL-6 水平呈正相关($r=0.905、0.857、0.828、0.827, P<0.05$)。结论 冠心病患者血清 CRP、SAA、PCT、IL-6 水平随着冠状动脉粥样硬化程度的加重而升高, 以上指标可能参与了冠心病患者冠状动脉粥样硬化的发生、发展, 可考虑将其用于冠心病患者早期冠状动脉粥样硬化的评估, 指导疾病的早期防控与治疗。

关键词:冠心病; 冠状动脉粥样硬化; C 反应蛋白; 血清淀粉样蛋白 A; 降钙素原; 白细胞介素-6
中图分类号:R541.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)09-1250-04

Correlation between CRP, SAA, PCT and IL-6 levels with coronary atherosclerosis in patients with coronary heart disease

WU Huiyan, SHEN Yumin.

Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510000, China

Abstract: **Objective** To observe the occurrence situation of coronary atherosclerosis in the patients with coronary heart disease, and to analyze the correlation between the levels of serum C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA), procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) with coronary atherosclerosis. **Methods** Sixty patients with coronary heart disease in the hospital from March 2017 to March 2019 were selected as the research group. The coronary atherosclerosis degree in the patients with coronary heart disease was evaluated according to the Gensini score. The patients in the research group were divided into the mild atherosclerosis group, moderate atherosclerosis group and severe atherosclerosis group according to the Gensini score. At the same time, 30 subjects undergoing the healthy physical examination in the hospital were selected as healthy control group. The levels of serum CRP, SAA, PCT and IL-6 were detected in all subjects. The correlation between the levels of serum biochemical indexes with coronary atherosclerosis was analyzed. **Results** All 60 patients with coronary heart disease had different degrees of coronary atherosclerosis. There were 21 cases of mild atherosclerosis, 19 cases of moderate atherosclerosis and 20 cases of severe atherosclerosis. The levels of serum CRP, SAA, PCT and IL-6 in the severe atherosclerosis group were higher than those in the moderate atherosclerosis group, mild atherosclerosis group and healthy control group ($P<0.05$). The levels of above indicators in the moderate atherosclerosis group were higher than those in the mild atherosclerosis group and healthy control group ($P<0.05$). The levels of above indicators in the mild atherosclerosis group were higher than those in the healthy control group ($P<0.05$). The Pearson correlation analysis showed that the Gensini score in the patients with coronary heart

作者简介:伍慧妍, 女, 主管技师, 主要从事炎症因子方面的研究。

本文引用格式:伍慧妍, 沈昱民. 冠心病患者 CRP、SAA、PCT、IL-6 水平与冠状动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1250-1253.

disease was positively correlated with the levels of serum CRP, SAA, PCT and IL-6 ($r=0.905, 0.857, 0.828, 0.827, P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum CRP, SAA, PCT and IL-6 in the patients with coronary heart disease are increased with the aggravation of coronary atherosclerosis degree, the above indicators may be involved in the occurrence and development of coronary atherosclerosis in the patients with coronary heart disease. The serum CRP, SAA, PCT and IL-6 can be considered to be used in early coronary atherosclerosis assessment in the patients with coronary heart disease so as to guide early prevention and treatment of the disease.

Key words: coronary heart disease; coronary atherosclerosis; C-reactive protein; serum amyloid A; procalcitonin; interleukin-6

目前,冠心病患病率及病死率在世界范围内均呈上升趋势,心血管疾病的发生与动脉粥样硬化进程息息相关^[1]。近年,我国冠心病的患病率及病死率也有所提高,冠心病已成为中老年人群主要死亡原因之一^[2]。研究发现,冠心病患者冠状动脉粥样硬化的形成及发展与高血压、糖尿病、低密度脂蛋白、高血脂、吸烟、载脂蛋白等密切相关^[3]。有研究证实,血清学指标,如血清 C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)等也可能是冠心病患者发生冠状动脉粥样硬化的危险因素^[4]。CRP、SAA 均属于急性时相反应蛋白,被认为参与了冠状动脉粥样硬化的发生,且可能与疾病严重程度息息相关^[5]。PCT 是公认的全身感染性疾病的血清标志物,也可能与冠心病患者全身炎症反应导致的冠状动脉粥样硬化有关^[6]。IL-6 是重要的促炎因子。因炎症反应在冠状动脉粥样硬化发生、发展中的作用已被证实^[7],故人们普遍认为 IL-6 可能也参与了冠状动脉粥样硬化的发生、发展进程。本研究主要分析了冠心病患者 CRP、SAA、PCT、IL-6 水平与冠状动脉粥样硬化的相关性,评价各炎症因子用于诊断冠状动脉粥样硬化的价值,旨在为冠状动脉粥样硬化的治疗找到新靶点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在获得本院医学伦理委员会批准后,选择本院 2017 年 3 月至 2019 年 3 月收治的冠心病患者 60 例作为研究组,另选择同期在本院接受健康体检的健康者 30 例作为健康对照组。研究对象纳入标准:(1)全部冠心病患者入院后均接受冠状动脉造影检查证实诊断,并符合《2015 年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[8]中相关诊断标准;(2)健康对照组研究对象均接受全身体检,结果显示未合并其他疾病,且无冠心病史,身体无异常。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)妊娠期、哺乳期女性;(3)合并血液系统疾病者;(4)近期接受手术治疗者;(5)严重创伤者;(6)合并急性感染或慢性感染性疾病者;(7)心、肝、肾等重要脏器功能异常者;(8)合并心脏病、心脏瓣膜病、自身免疫病、结核者;(9)合并心理疾

病、精神障碍等无法很好配合研究者。全部研究对象均对本次研究实施的内容知情,并签署知情同意书。研究组中男 40 例,女 20 例;年龄 37~80 岁,平均(65.24±10.25)岁;体质量 45~81 kg,平均(60.24±8.97)kg;受教育程度:初中及以下 19 例,中专或高中 24 例,大专及以上 17 例。对照组中男 21 例,女 9 例;年龄 35~80 岁,平均(65.97±11.12)岁;体质量 46~82 kg,平均(61.17±9.24)kg;受教育程度:初中及以下 9 例,中专或高中 12 例,大专及以上 9 例。两组研究对象的性别、年龄、体质量、受教育程度等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法

1.2.1 冠状动脉粥样硬化评定与分级 在研究组患者入院时,采用 Gensini 积分评价冠状动脉狭窄程度^[9]。测量每支血管的病变程度,并根据狭窄程度计分:狭窄程度<25%计 1 分,狭窄程度为 25%~50%计 2 分,狭窄程度>50%~75%计 4 分,狭窄程度>75%~90%计 8 分,狭窄程度>90%~<100%计 16 分,狭窄程度为 100%计 32 分。同时将不同冠状动脉节段分别计分并与权重系数相乘:左主干病变计分与 5 相乘,前降支近段计分与 2.5 相乘,前降支远段计分与 1 相乘,第 1 对角支计分与 1 相乘,第 2 对角支计分与 0.5 相乘,回旋支开口计分与 3.5 相乘,回旋支近段计分与 2.5 相乘,回旋支远段计分与 1 相乘,钝缘支计分与 1 相乘,左室后侧支计分与 0.5 相乘,右冠状动脉近、中、远段及后降支计分与 1 相乘。上述计分之总和即为 Gensini 积分。Gensini 积分在 3.0~26.0 分为轻度动脉粥样硬化,>26.0~41.0 分为中度动脉粥样硬化,>41.0 分为重度动脉粥样硬化。根据该积分将研究组患者分为 3 个亚组,即轻度硬化组、中度硬化组及重度硬化组。

1.2.2 血清生化指标水平检测 研究组与健康对照组研究对象均接受血清 CRP、SAA、PCT、IL-6 水平检测。研究组在入院接受治疗前、健康对照组在体检当天均于空腹状态下采集外周静脉血送检,在实验室经 3 500 r/min 离心 10 min 后,将血清收集至 EP 管内分装保存。采用罗氏 Cobas e601 全自动生化分析仪

(电化学发光法)测定各组血清 PCT、IL-6 水平;采用罗氏 Cobas c701 全自动生化分析仪(免疫比浊法)检测各组血清 CRP 水平;采用速率散射比浊法测定各组 SAA 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件处理数据。全部计量资料均经正态性检验,符合正态分布。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用双变量 Pearson 相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠心病患者冠状动脉粥样硬化发生情况 60 例冠心病患者均存在不同程度的冠状动脉粥样硬化,轻度硬化、中度硬化、重度硬化患者分别为 21、19、20

例,占比分别为 35.00%、31.67%、33.34%。

2.2 各组 Gensini 积分、血清生化指标水平比较 4 组中重度硬化组 Gensini 积分最高,各血清生化指标(CRP、SAA、PCT、IL-6)水平最高。Gensini 积分与各血清生化指标水平由高至低依次为重度硬化组、中度硬化组、轻度硬化组、健康对照组。方差分析结果显示,上述指标在 4 组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 冠心病患者各血清生化指标水平与冠状动脉粥样硬化的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,冠心病患者 Gensini 积分与血清 CRP、SAA、PCT、IL-6 水平均呈正相关($r = 0.905、0.857、0.828、0.827$, $P < 0.05$),即随着冠心病患者血清 CRP、SAA、PCT、IL-6 水平升高,患者冠状动脉粥样硬化程度加重。

表 1 各组 Gensini 积分、血清生化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Gensini 积分(分)	CRP(mg/L)	SAA(mg/L)	PCT(μg/mL)	IL-6(pg/mL)
健康对照组	30	2.02±0.45	1.22±0.25	0.24±0.13	0.13±0.02	84.85±24.23
轻度硬化组	21	15.79±4.07 ^a	6.50±1.86 ^a	3.46±1.41 ^a	0.31±0.12 ^a	107.48±28.64 ^a
中度硬化组	19	34.09±7.15 ^{ab}	19.52±3.75 ^{ab}	3.98±1.73 ^{ab}	1.57±0.25 ^{ab}	144.09±32.26 ^{ab}
重度硬化组	20	50.32±5.41 ^{abc}	31.46±12.83 ^{abc}	6.04±1.57 ^{abc}	10.59±1.84 ^{abc}	185.66±39.13 ^{abc}
<i>F</i>		498.656	105.269	88.583	669.966	47.739
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度硬化组比较,^b $P < 0.05$;与中度硬化组比较,^c $P < 0.05$ 。

3 讨 论

目前,动脉粥样硬化的发生涉及慢性炎症已被证实。顾燕妮等^[10]研究发现,炎症反应不仅参与了动脉粥样硬化的病理进程,同时还可能是导致动脉粥样硬化斑块形成的关键因素。CRP 作为急性期炎症反应产物,被认为在短时间内水平持续升高且保持高水平可能与动脉粥样硬化直接相关,CRP 水平的显著增加是冠心病发生、发展的高危因素^[11]。本研究中健康对照组血清 CRP 水平最低,而后由低至高依次为轻度硬化组、中度硬化组、重度硬化组。在分析该指标与冠心病患者冠状动脉粥样硬化的相关性发现,二者呈正相关,提示 CRP 参与并推动了冠心病患者动脉粥样硬化进程,可考虑将其作为冠状动脉粥样硬化斑块形成的预测指标。

SAA 是同一簇基因编码的多形性蛋白,主要由肝细胞分泌,在健康人体内该指标呈低水平,一旦机体发生炎症反应,该指标水平将迅速升高,并在 4 h 内到达峰值。SAA 是一种急性期反应蛋白,灵敏度高,可以使胆固醇脂的逆转运受到抑制,促进脂质大量沉积,加重机体炎症反应。此外,SAA 与高密度脂蛋白胆固醇的复合物对巨噬细胞亲和力极强,能够快速转

运胆固醇脂至巨噬细胞内,使胆固醇脂流出减少,斑块脂质池内的游离胆固醇及胆固醇酯表达激增,这将增加易损斑块体积。其次,SAA 会刺激平滑肌细胞胶原酶与巨噬细胞的基质金属蛋白酶大量分泌,加速基质与基质蛋白的降解,使得斑块纤维帽变薄,进一步加速粥样硬化的发生^[12]。本研究结果显示,随着冠状动脉粥样硬化程度增加,冠心病患者 SAA 水平逐渐升高,二者间呈正相关,提示 SAA 参与了冠心病患者冠状动脉粥样斑块的发生、发展,可考虑将其用于该病的诊断及预后评估。

机体正常代谢时,甲状腺 C 细胞将分泌并释放 PCT。PCT 具有激素活性,在健康人群血清中水平极低,一旦机体被真菌、细菌等入侵感染后其水平将升高,并与感染程度呈正相关,现已成为临床上主要的炎症疾病检测指标之一^[13]。目前,将 PCT 用于冠状动脉疾病病情评估的研究报道并不多见。因冠心病冠状动脉粥样硬化与机体炎症反应有关,PCT 作为一种炎症反应预测因子,本研究将其纳入研究,发现随着冠心病患者冠状动脉粥样硬化程度加重,患者 PCT 水平呈明显升高趋势,且二者之间呈正相关。这提示 PCT 可能参与了冠心病患者冠状动脉粥样硬化的发

生、发展,在未来可考虑将其用于冠心病早期的病情评估。

有研究报道,在动脉粥样硬化组织内 IL-6 呈高表达,特别是在部分吞噬细胞将胆固醇颗粒吞噬后转变成的泡沫细胞内,IL-6 表达水平极高,并且 IL-6 是冠状动脉疾病的危险因素之一,随着 IL-6 水平的升高,将增加心肌梗死的概率^[14]。IL-6 作为一种动脉粥样硬化标志物或致病因素,在冠心病发生、发展中的作用机制尚未完全明确,但 IL-6 水平与颈动脉中膜厚度的相关性已被相关研究证实^[15]。本研究结果显示,随着冠心病患者冠状动脉粥样硬化程度加重,其血清 IL-6 水平增加,且与粥样硬化程度呈正相关,提示 IL-6 可用于冠心病患者冠状动脉粥样硬化的评估及粥样硬化程度的评价,这对指导冠心病的合理治疗有积极意义。因受研究条件的限制,本研究纳入样本量相对较少,且各指标检测时间仅为入院时,并未对治疗期间各指标水平的变化进行动态观察,得到的结果可能存在偏倚,还应在未来展开大样本、长时间、全面的研究继续验证。

综上所述,冠心病患者血清 CRP、SAA、PCT、IL-6 水平随着冠状动脉粥样硬化程度的加重而升高,以上指标可能参与了冠心病患者冠状动脉粥样硬化的发生、发展过程,可考虑将其用于冠心病患者早期冠状动脉粥样硬化的评估,指导疾病早期防控与治疗。

参考文献

[1] GUPTA R. Recent trends in coronary heart disease epidemiology in India[J]. Indian Heart J, 2008, 60(2 Suppl B): B4-B18.

[2] 李金根,徐浩,史大卓. 冠心病中西医结合随机对照临床研究:进展与展望[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(5): 517-521.

[3] NAKANISHI R, BASKARAN L, GRANSAR H, et al. Relationship of hypertension to coronary atherosclerosis and cardiac events in patients with coronary computed tomographic angiography[J]. Hypertension, 2017, 70(2): 293-299.

[4] 吴和弟,许丽娃,吉家钗,等. 2 型糖尿病合并冠心病患者

血清 PCT、hs-CRP 及血脂水平与冠状动脉病变的关系分析[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(10): 1094-1098.

[5] 程龙强. 冠心病患者的血清淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白水平及其与病变严重程度的相关性[J]. 广西医学, 2018, 40(16): 1815-1817.

[6] 刘志祥,谢飞,吴玉竹,等. PCT、hs-CRP 表达量与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关性研究[J]. 热带医学杂志, 2014, 14(4): 498-500.

[7] 夏铭蔚,邵正斌,梁国庆,等. 冠心病患者血小板参数、血清 IL-6 与冠脉病变程度的关系分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(1): 63-66.

[8] 中华医学会心血管病分会,中华心血管杂志编辑委员会. 2015 年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.

[9] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606.

[10] 顾燕妮,谢春毅. miRNA 与动脉粥样硬化炎症机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(20): 2544-2549.

[11] SHI Y J, ZHANG J, TAN C, et al. Genetic association studies reporting on variants in the C-Reactive protein gene and coronary artery disease a Meta-analysis [J]. Medicine, 2015, 94(32): e1131.

[12] PRÜFER N, KLEUSER B, GIET M V. The role of serum amyloid A and sphingosine-1-phosphate on HDL functionality[J]. Biol Chem, 2015, 396(6/7): 573-583.

[13] KURTUL A, ELCIK D. Procalcitonin is an independent predictor for coronary atherosclerotic burden in patients with stable coronary artery disease[J]. Int J Cardiol, 2017, 236(1): 61-64.

[14] HOLTE E, KLEVELAND O, UELAND T, et al. Effect of interleukin-6 inhibition on coronary microvascular and endothelial function in myocardial infarction[J]. Heart, 2017, 103(19): 1521-1527.

[15] SIMON T G, TREJO M, MCCLELLAND R, et al. Circulating interleukin-6 is a biomarker for coronary atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease; results from the Multi-Ethnic study of atherosclerosis[J]. Int J Cardiol, 2018, 259(1): 198-204.

(收稿日期:2020-06-10 修回日期:2020-12-03)

(上接第 1249 页)

[11] LERCHBAUM E, SCHWETZ V, GIULIANI A, et al. Opposing effects of dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone on metabolic phenotype in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1318-1325.

[12] WISSING M L, MIKKELSEN A L, KUMAR A, et al. Associations of different molecular forms of antimüllerian hormone and biomarkers of polycystic ovary syndrome and normal women[J]. Fertil Steril, 2019, 112(1): 149-

155.

[13] MENSRAWY A, ISMAIL A, ABDEL-MABOUD M, et al. Effect of chlormadinone acetate versus drospirenone-containing oral contraceptives on the endocrinal features of women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2019, 48(9): 763-770.

(收稿日期:2020-07-03 修回日期:2020-12-14)