

冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清炎症指标与血脂水平相关性的研究

仇晨光¹, 丁龙坤², 孙洪涛¹, 余鹏¹, 姚淳¹, 陈敏¹, 吴亮^{2*}

¹江苏大学附属人民医院口腔科, 江苏 镇江

²江苏大学医学院, 江苏 镇江

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月7日; 发布日期: 2023年3月14日

摘要

目的: 探讨冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary atherosclerotic heart disease, CHD)患者血清中炎症指标水平与血脂水平相关性, 进一步证明慢性炎症反应是诱发CHD的重要原因。方法: 收集我院33例CHD合并高脂血症患者的血清样本和29例单纯CHD患者的血清样本, 采用ELISA法检测血清中炎症因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的水平, 结合hs-CRP的水平, 分析炎症指标与患者血脂水平TC、TG和LDL-C的相关性。结果: 与单纯CHD组相比, CHD合并高脂血症患者的炎症指标hs-CRP、IL-1 β 和TNF- α 与血脂指标TC、TG和LDL-C存在显著的相关性。结论: 体内慢性炎症反应在CHD的发生中具有重要意义。

关键词

冠状动脉粥样硬化性心脏病, 炎症因子, 血脂指标

Study on the Correlation between Serum Inflammatory Markers and Lipid Levels in Patients with Coronary Heart Disease

Chenguang Qiu¹, Longkun Ding², Hongtao Sun¹, Peng She¹, Chun Yao¹, Min Chen¹, Liang Wu^{2*}

¹Department of Stomatology, Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang Jiangsu

²School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang Jiangsu

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 7th, 2023; published: Mar. 14th, 2023

*通讯作者 Email: wl_ujs@163.com

文章引用: 仇晨光, 丁龙坤, 孙洪涛, 余鹏, 姚淳, 陈敏, 吴亮. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清炎症指标与血脂水平相关性的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3528-3533. DOI: 10.12677/acm.2023.133505

Abstract

Objective: To investigate the correlation between serum inflammatory markers and lipid levels in patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD), further proving that chronic inflammatory response is an important cause of CHD. **Method:** Serum samples of 33 patients with CHD combined with hyperlipidemia and 29 patients with CHD alone were collected in our hospital. The levels of inflammatory factors IL-1 β , IL-6 and TNF- α in serum were detected by ELISA, combined with the levels of hs-CRP, and the correlation between inflammatory indicators and the levels of TC, TG and LDL-C in patients was analyzed. **Results:** Compared with CHD group, hs-CRP, IL-1 β and TNF- α were significantly correlated with TC, TG and LDL-C in CHD patients with hyperlipidemia. **Conclusion:** Chronic inflammatory response plays an important role in the development of CHD.

Keywords

Coronary Atherosclerotic Heart Disease, Inflammatory Factors, Lipid Markers

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)在全世界范围内引起的患病率和死亡率不断增长[1]。高脂血症和炎症反应是诱发动脉粥样硬化斑块形成和进展的主要原因[2]。血液中过多脂质可以诱发泡沫细胞形成,并在此过程中释放多种促炎细胞因子并募集单核-巨噬细胞黏附/聚集于病灶表面,促进血栓形成[2][3]。为阐明 CHD 患者血清中促炎细胞因子水平与血脂水平的相关性,我们收集本院 CHD 合并高脂血症患者与 CHD 非合并高脂血症患者血清,检测两组受试者血脂水平和炎症因子水平,分析之间的相关性。

2. 材料与方法

2.1. 病例资料

选择在 2019 年 7 月至 2021 年 4 月期间就诊于江苏大学附属人民医院口腔科病人,既往经冠状动脉造影术确诊的 CHD 患者共 62 例,其中急性心肌梗死患者(AMI 组) 25 例,包括急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI 组)患者 9 例,非 ST 段(NSTEMI 组)抬高型心肌梗死患者 16 例;不稳定性心肌梗死患者(UAP 组) 26 例;稳定型心肌梗死(SAP 组)患者 11 例。根据其血脂水平分为冠心病合并高脂血症组(高脂血症组, n = 33)和冠心病非合并高脂血症组(非高脂血症组, n = 29)。其中研究对象的纳入标准为① ACC/AHA 和 WHO 颁布的冠状动脉粥样硬化性心脏病的判断标准;② 无各种神经系统疾病、感染性疾病、肿瘤性疾病和免疫系统疾病;③ 近期无抗生素和化疗性等其他药物的用药史。本研究经本院医学伦理委员会批准进行,所有的患者均签署研究知情同意书。采用冠状动脉造影及 Gensini 评分法评估患者 CHD 情况(表 1)。按照表 1 中评分标准,根据各组患者冠状动脉的病变部位和狭窄程度的乘积得出 Gensini 评分,最终积分为各狭窄部位积分之和。Gensini 评分越高,血管狭窄程度越重,预后越差。收集两组患者的基础资料和实验室检查资料并记录。在患者准备行冠状动脉造影术前空腹 12 h 后静脉采血,待全血凝固析取上

层血清分装至无核酸酶离心管中，于 -80°C 条件下冻存，使用时取出置于室温下解冻。

Table 1. The scoring criteria of Gensini

表 1. Gensini 评分标准

狭窄部位	评分	狭窄程度	评分
左冠主干	5 分	100%	32 分
左前降支或回旋支近段	2.5 分	91%~99%	16 分
左前降支中段	1.5 分	76%~90%	8 分
左前降支远段	1 分	51%~75%	4 分
左回旋支中、远段	1 分	26%~50%	4 分
右冠状动脉	1 分	1%~25%	1 分
小分支动脉	0.5 分		

2.2 实验试剂

人 IL-1 β ELISA 试剂盒、人 TNF- α ELISA 试剂盒、人 IL-6 ELISA 试剂盒均购自于江苏酶免实业有限公司。根据说明书按照 1:29 的比例将试剂盒中自带 30 \times 洗涤液配制成 1 \times 的洗涤液。

2.3. 结果统计及分析

使用 SPSS 26.0 软件分析数据，Graphpad Prism 9.0 软件绘图。采用百分数(比率)来表示计数数据，组间比较使用卡方检验。计量资料若服从正态分布，使用均数 \pm 标准差表示，若不服从则使用中位数表示，组间比较使用独立样本 t 检验或者 Mann-Whitney U 检验。使用 Spearman 等级秩相关分析方法分析血清炎症因子与血脂水平和冠状动脉发生的相关性。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者的基础资料比较

两组受试者年龄、性别构成比、BMI 指数和吸烟史无明显差异($P > 0.05$)：各组患者的平均年龄均 > 55 岁；男性在各组占比为 57.6% (高脂血症组)和 62.0% (非高脂血症组)，高脂血症组患者中有高血压史和糖尿病史的比率与非高脂血症组患者相比无显著性差异($P > 0.05$)，两组患者具有可比性；与非高脂血症组患者相比，高脂血症组患者的 FPG、TC、TG 和 LDL-C 值显著升高($P < 0.05$)，HDL-C 显著差异降低($P < 0.05$) (表 2)。

Table 2. Baseline data of patients in two groups

表 2. 两组患者的基线资料

指标	高脂血症组(n = 33)	非高脂血症组(n = 29)	P 值
年龄(岁)	65.34 \pm 9.65	55.34 \pm 7.45	>0.05
男/女	19/33	18/29	>0.05
BMI (kg/m ²)	27.71 \pm 1.45	24.42 \pm 2.09	>0.05
吸烟史 n (%)	46.3	43.1	>0.05
高血压史 n (%)	67.7	58.4	>0.05
糖尿病史 n (%)	69.7	60.3	>0.05

Continued

FPG (mmol/L)	5.73 ± 0.92	5.23 ± 0.89	>0.05
TC (mmol/L)	5.21 ± 1.05 ^a	4.42 ± 0.41	<0.05
TG (mmol/L)	2.69 ± 1.14 ^a	1.99 ± 1.04	<0.05
LDL-C (mmol/L)	3.18 ± 1.28 ^a	2.16 ± 1.31	<0.05
HDL-C (mmol/L)	0.95 ± 0.71 ^a	1.30 ± 0.31	<0.05
Gensin 评分	35.21 (6~98)	23.65 (10~86.4)	<0.05

a: 与非高脂血症组患者相比, $P < 0.05$ 。

3.2. CHD 合并高脂血症组患者 hs-CRP、IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平增高

与非高脂血症组相比, 高脂血症组患者的三种炎症指标 hs-CRP、IL-1 β 和 TNF- α 水平显著升高($P < 0.05$), IL-6 水平差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 3)。

Table 3. The expression levels of hs-CRP, IL-1 β , IL-6 and TNF- α of patients between two groups

表 3. 两组患者 hs-CRP、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达水平

指标	高脂血症组(n = 33)	非高脂血症组(n = 29)	P 值
hs-CRP (ng/ml)	5.32 ± 0.37 ^a	3.40 ± 0.35	<0.05
IL-1 β (ng/ml)	20.76 ± 4.28 ^a	16.31 ± 2.42	<0.05
IL-6 (ng/ml)	28.06 ± 1.38	26.16 ± 0.28	>0.05
TNF- α (ng/ml)	3.79 ± 0.38 ^a	2.42 ± 0.09	<0.05

a: 与非高脂血症组患者相比, $P < 0.05$ 。

3.3. CHD 合并高脂血症组患者 hs-CRP、IL-1 β 和 TNF- α 表达水平与血脂水平呈正相关

高脂血症患者的 TC、TG 和 LDL-C 与三种炎症指标 hs-CRP、IL-1 β 和 TNF- α 表达水平存在显著相关性($P < 0.05$), HDL-C 与三种炎症指标的相关性无统计学意义($P < 0.05$) (表 4)。

Table 4. The correlation between hs-CRP, IL-1 β and TNF- α expression levels and serum lipid levels in CHD with hyperlipidemia groups

表 4. 冠心病合并高脂血症患者 hs-CRP、IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平与血脂水平的相关性

项目	hs-CRP		IL-1 β		TNF- α	
	r	P	r	P	r	P
TC (mmol/L)	0.230	0.049	0.356	0.041	0.456	0.039
TG (mmol/L)	0.287	0.045	0.367	0.040	0.315	0.043
LDL-C (mmol/L)	0.343	0.042	0.575	0.032	0.521	0.033
HDL-C (mmol/L)	-0.045	0.242	-0.067	0.223	-0.042	0.232

4. 讨论

CHD 本质是一种在动脉血管壁发生的慢性炎症性疾病, 可导致残疾甚至死亡[4]。数十年来的研究表明, AS 的发病机制复杂, 其主要病理过程是脂质的积累和随后在动脉壁发生的慢性炎症反应, 因此脂质代谢异常导致的高脂血症是诱发 CHD 发生的始动因素[5] [6]。国内外研究数据也表明 CHD 患者往往合

并高脂血症[7]。本研究中合并高脂血症的 CHD 患者占整个研究人数的 53.26%，从而进一步证实了自身脂质代谢紊乱可以诱发 CHD 发生[8] [9]。

CHD 发病机制中除脂质代谢异常外还涉及多种因素，以炎症反应的研究最为深入[10]。动脉血管的弯曲和分叉部位附近的血流湍流引起局部内皮细胞功能障碍，血管内皮细胞由于响应机械剪切力而被激活。诱发全身炎症细胞向血管内皮细胞处募集[11]；同时高脂血症患者体内存在的过量 LDL-C，进一步诱导单核 - 巨噬细胞逐渐在病灶表面聚集并粘附在动脉壁的损伤区域，并穿过血管壁之后分化成巨噬细胞，摄取脂质并形成泡沫细胞，最终导致 AS 斑块的形成[12] [13]。在此过程中伴随着炎症介质的产生，如 hs-CRP、IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 [14]。这些炎症介质在正常生理状态下浓度较低，在急性或者慢性炎症损伤情况下因相关信号通路的激活而表达量急剧升高[15]。许多研究已经证实了其于 CHD 发生的相关性，hs-CRP 作为指示炎症反应的标志物之一，对评价 CHD 的严重程度及预后具有重要临床价值[16]。大量研究表明，结合 hs-CRP 可以提高冠心病传统危险因子的预测价值，而 TNF- α 水平与动脉粥样硬化斑块形成和斑块稳定性的维持密切相关[17]。另有研究表明体内 TNF- α 水平随粥样硬化斑块的严重性而升高[18]。除高脂血症外，CHD 患者常合并肥胖、2 型糖尿病和高血压吸烟等危险因素，这些危险因素也可造成体内炎症因子水平升高[19]。通过我院患者样本的检测分析表明，合并高脂血症的 CHD 患者体内 3 种促炎细胞因子水平明显地高于非高脂血症的 CHD 患者，提示高脂血症可以诱发体内炎症反应。上述结果也进一步表明，高脂血症是 CHD 的重要的危险因素，是激活体内慢性炎症反应的重要原因。但高脂血症激活体内慢性炎症反应的确切机制以及进一步诱发 CHD 的机制仍有待进一步研究。

课题资助

本研究受镇江市社会发展指导性科技计划项目(FZ2020039)，镇江市重点研发计划(SH2021044)和镇江市第一人民医院院级科研基金(临床研究专项，Y2022013)共同资助。

参考文献

- [1] 魏好. 动脉粥样硬化性心血管疾病的降胆固醇治疗及进展[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(4): 379-381.
- [2] Bäck, M., Yurdagul, A., Tabas, I., *et al.* (2019) Inflammation and Its Resolution in Atherosclerosis: Mediators and Therapeutic Opportunities. *Nature Reviews Cardiology*, **16**, 389-406. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>
- [3] 张旻, 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.
- [4] Dong, Y., Chen, H., Gao, J., *et al.* (2019) Molecular Machinery and Interplay of Apoptosis and Autophagy in Coronary Heart Disease. *The Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **136**, 27-41. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.09.001>
- [5] Zeltner, N., Fattahi, F., Dubois, N.C., *et al.* (2016) Capturing the Biology of Disease Severity in a PSC-Based Model of Familial Dysautonomia. *Nature Medicine*, **22**, 1421-1427. <https://doi.org/10.1038/nm.4220>
- [6] Katta, N., Loethen, T., Lavie, C.J., *et al.* (2021) Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Current Problems in Cardiology*, **46**, Article ID: 100655. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100655>
- [7] Qin, Y., Tang, C., Ma, C., *et al.* (2019) Risk Factors for Coronary Artery Ectasia and the Relationship between Hyperlipidemia and Coronary Artery Ectasia. *Coronary Artery Disease*, **30**, 211-215. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000709>
- [8] Su, L., Mittal, R., Ramgobin, D., *et al.* (2021) Current Management Guidelines on Hyperlipidemia: The Silent Killer. *Journal of Lipids*, **2021**, Article ID: 9883352. <https://doi.org/10.1155/2021/9883352>
- [9] Beverly, J.K. and Budoff, M.J. (2020) Atherosclerosis: Pathophysiology of Insulin Resistance, Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Inflammation. *Journal of Diabetes*, **12**, 102-104. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12970>
- [10] Alfaddagh, A., Martin, S.S., Leucker, T.M., *et al.* (2020) Inflammation and Cardiovascular Disease: From Mechanisms to Therapeutics. *American Journal of Preventive Cardiology*, **4**, Article ID: 100130. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100130>

-
- [11] Fiordelisi, A., Iaccarino, G., Morisco, C., *et al.* (2019) NFkappaB Is a Key Player in the Crosstalk between Inflammation and Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 1599. <https://doi.org/10.3390/ijms20071599>
- [12] Shah, P.K. (2019) Inflammation, Infection and Atherosclerosis. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **29**, 468-472. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.004>
- [13] Libby, P. (2021) Inflammation in Atherosclerosis—No Longer a Theory. *Clinical Chemistry*, **67**, 131-142. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa275>
- [14] Carrizales-Sepulveda, E.F., Ordaz-Farias, A., Vera-Pineda, R., *et al.* (2018) Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart, Lung and Circulation*, **27**, 1327-1334. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.102>
- [15] Karpouzas, G.A., Ormseth, S.R., Hernandez, E., *et al.* (2020) Impact of Cumulative Inflammation, Cardiac Risk Factors, and Medication Exposure on Coronary Atherosclerosis Progression in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **72**, 400-408. <https://doi.org/10.1002/art.41122>
- [16] Zhu, M., Lin, J., Wang, C., *et al.* (2019) The Relationship among Angiotensinogen Genes Polymorphisms and hs-CRP and Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22881. <https://doi.org/10.1002/jcla.22881>
- [17] He, P., Fan, S.Y., Guan, J.Q., *et al.* (2020) Mediation Analysis for the Relationship between Dyslipidemia and Coronary Artery Disease via Hypersensitive C-Reactive Protein in a Case-Control Study. *Coronary Artery Disease*, **31**, 613-619. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000911>
- [18] Rolski, F. and Blyszczuk, P. (2020) Complexity of TNF-alpha Signaling in Heart Disease. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 3267. <https://doi.org/10.3390/jcm9103267>
- [19] Zeitouni, M., Clare, R.M., Chiswell, K., *et al.* (2020) Risk Factor Burden and Long-Term Prognosis of Patients with Premature Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e17712. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017712>