

## PCI术后血清细胞因子改变对冠心病患者预后的预测价值\*

金 静, 盛晓东, 周建龙, 范 韬

(常熟市第二人民医院 心血管内科, 江苏 常熟 215500)

**[摘 要]** 目的: 分析冠心病(CAD)介入治疗(PCI)术后血清细胞因子与术后心脏不良事件(MACE)及预后的相关性。方法: 观察78例CAD患者PCI手术治疗效果, 比较PCI手术前及术后24 h患者血清C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素(IL)-6、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )及IL-10水平, 采用pearson分析与术前比较有差异的细胞因子间的相关性, 用受试者工作曲线(ROC)分析术后具有相关性细胞因子对PCI预后的诊断价值; 以PCI预后的诊断价值高的细胞因子水平中位数进行分组, 比较该细胞因子与PCI术后12周累积MACE发生率的关系。结果: 78例CAD患者均成功进行PCI手术, 术后12周内18例并发MACE, 未出现术后死亡病例; 与术前比较, 术后CAD患者CRP及TNF- $\alpha$ 水平较治疗前显著升高( $P < 0.05$ ); 术后CAD患者血清TNF- $\alpha$ 与CRP呈现显著正相关( $r = 0.813, P < 0.001$ ); ROC曲线分析显示, CRP以18.73 mg/L为截点值, CRP预测PCI术后并发MACE的敏感性、特异性及曲线下面积均优于20.35 ng/L的TNF- $\alpha$ ; 高水平CRP患者术后12周累积MACE发生率显著高于低水平患者( $P = 0.038$ )。结论: CAD患者PCI术后血清CRP水平检测对患者预后的诊断均有一定价值。

**[关键词]** 冠状动脉疾病; 经皮冠状动脉介入; 炎症; 预后; 治疗结果; 心脏不良事件

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)11-1322-04

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.11.019

## Prognostic Value of Serum Cytokine Changes after PCI in Patients with CAD

JIN Jing, SHENG Xiaodong, ZHOU Jianlong, FAN Tao

(Department of Cardiology, Changshu Second People's Hospital, Changshu 215500, Jiangsu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the correlation between serum cytokines and postoperative adverse cardiac events (MACE) and prognosis in patients with coronary heart disease (CAD) after PCI interventional therapy. **Methods:** The curative effect was observed in 78 cases of CAD patients with PCI interventional treatment. The serum level of CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta$  and IL-10 were compared between before PCI surgery and 24 h after PCI surgery. Pearson analysis was used to compare the correlation between different cytokines and MACE, and the receiver operating curve (ROC) was used to analyze the prognostic value of PCI. The median level of cytokine levels with high diagnostic value in the PCI prognosis was grouped, and the relationship between the cytokine and the cumulative incidence of MACE 12 weeks after PCI was compared. **Results:** PCI surgery was successfully performed in 78 cases of CAD patients, of whom 18 cases were complicated with MACE within 12 weeks, and there were no postoperative deaths. Compared with preoperative, the level of CRP and TNF- $\alpha$  in patients with CAD was significantly increased after PCI surgery ( $P < 0.05$ ). The serum level of TNF- $\alpha$  was significantly positively correlated with CRP level in postoperative patients with CAD ( $r = 0.813, P < 0.001$ ). ROC curve analysis showed that under the condition of CRP 18.73 mg/L as the cut-off point, the sen-

\*[基金项目] 常熟市卫生局课题项目(cs201117)

网络出版时间: 2016-11-15 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20161115.1757.011.html>

sitivity, specificity and area under the curve of CRP's prediction of MACE after PCI were better than their counterparts of TNF- $\alpha$  with 20.35 ng/L. The cumulative incidence of MACE was significantly higher in patients with high level of CRP 12 weeks after surgery than those patients with low levels of ( $P=0.038$ ). **Conclusion:** Detection of serum CRP level after PCI in patients with CAD has a certain value in diagnosis and prognosis.

[**Key words**] coronary artery disease; percutaneous coronary intervention; inflammation; prognosis; treatment outcome; major adverse cardiac events

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAD)与遗传易感、环境污染及代谢紊乱等因素相关, CAD 具有较高的致残及致死性, 经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗 CAD 的主要方式, 虽然效果较佳, 但仍有部分患者术后并发心脏不良事件(major adverse cardiac events, MACE)<sup>[1-2]</sup>。CAD 的基本病理改变主要为冠状动脉粥样硬化, 但慢性炎症在动脉粥样硬化过程中也发挥了关键的作用<sup>[3]</sup>。本研究通过分析 PCI 术后的 CAD 患者外周血血清 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )及白介素-10(interleukin-10, IL-10)水平等外周血细胞因子水平变化, 探索其用于判断 PCI 预后的可行性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2012 年 1 月~2016 年 1 月采用股动脉或桡动脉路径常规方法行 PCI 术治疗的 CAD 患者 78 例, 所有患者均符合世界卫生组织(WHO)冠心病的诊断标准<sup>[4]</sup>, 并经冠状动脉造影明确诊断为 CAD。男性 45 例, 女性 33 例; 年龄 65~80 岁, 平均(70.8 $\pm$ 5.8 岁), 平均病程(9.1 $\pm$ 2.6)年; 心绞痛 48 例、心肌梗死 27 例、缺血性心力衰竭 3 例。排除合并其它心血管器质性病变、外周血管疾病、糖尿病等严重代谢性疾病、自身免疫性疾病及既往有心脏手术史或临床资料缺失者。

### 1.2 观察指标

细胞因子: 于 PCI 术前及术后 24 h 抽取静脉血 5 mL, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$  及 IL-10 水平, 分析与术前比较有差异的术后各细胞因子间的相关性; 分析有相关性细胞因子对 PCI 预后的诊断价值; 以

PCI 预后的诊断价值高的细胞因子中位数进行分组, 观察 PCI 术后 12 周累积 MACE 发生率。PCI 治疗效果的判断参照文献[5-6]。术后病变血管: 残余狭窄<20%、心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流 3 级、无围术期严重并发症(死亡、急性心肌梗死、急性冠状动脉旁路移植术), 定义为治疗有效; 患者发生心绞痛、心源性休克、心肌梗死及心力衰竭, 定义为 MACE。

### 1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 两两比较采用非配对  $t$  检验。相关性分析采用 pearson 相关性检验。诊断价值的预测采用受试者工作曲线(ROC)。累积 MACE 发生率应用 Kaplan-Meier 曲线计算, 发生率的比较采用 Log-rank 检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 手术效果

本研究纳入的 78 例 CAD 患者均成功进行 PCI 手术, 术后 12 周内 18 例患者并发 MACE, 其中心绞痛 12 例、心源性休克 1 例、心肌梗死 3 例及心力衰竭 2 例。未出现术后死亡病例。

### 2.2 血清 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 及 IL-10

如表 1 所示, 与术前比较, PCI 手术治疗后 CAD 患者 CRP 及 TNF- $\alpha$  水平较治疗前显著升高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); IL-6、TGF- $\beta$  及 IL-10 水平变化差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.3 PCI 术后 CRP 与 TNF- $\alpha$ 的相关性

如图 1 所示, PCI 术后患者外周血 TNF- $\alpha$  与 CRP 呈现显著正相关( $r=0.813, P<0.001$ )。

### 2.4 PCI 术后 CRP、TNF- $\alpha$ 水平对 PCI 预后的诊断价值

如图 2, ROC 曲线分析显示, CRP 以 18.73 mg/L 为截点值, CRP 预测 PCI 术后并发 MACE 的敏感

性(94.44%)、特异性(95.00%)及曲线下面积(0.93)均优于TNF-α(83.33%、81.67%、0.87)。

表 1 PCI 手术前后患者血清 CRP、TNF-α、IL-6、TGF-β 及 IL-10 水平  
Tab.1 Serum levels of CRP, TNF-α, IL-6, TGF-β and IL-10 before and after PCI surgery

细胞因子	治疗前	治疗后 24 h	t	P
TNF-α(ng/L)	13.1 ± 3.6	18.5 ± 5.1	7.640	<0.001
TGF-β(ng/L)	216.9 ± 35.7	223.8 ± 38.2	1.166	0.246
CRP(mg/L)	3.9 ± 1.5	15.6 ± 4.2	23.170	<0.001
IL-10(ng/L)	11.3 ± 3.7	11.8 ± 3.9	0.821	0.413
IL-6(ng/L)	10.6 ± 2.1	11.3 ± 3.2	1.615	0.108

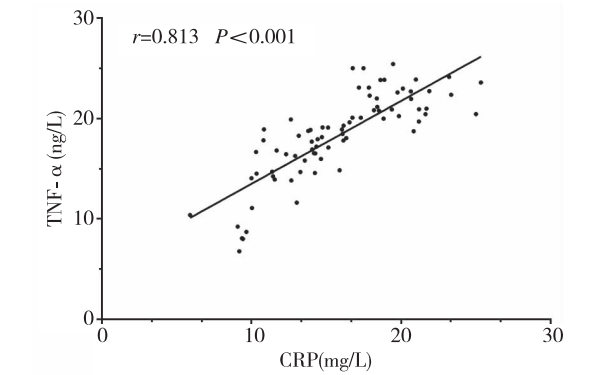


图 1 PCI 术后外周血 TNF 与 CRP 的相关性分析  
Fig.1 Correlation analysis of peripheral blood cell factor after surgery

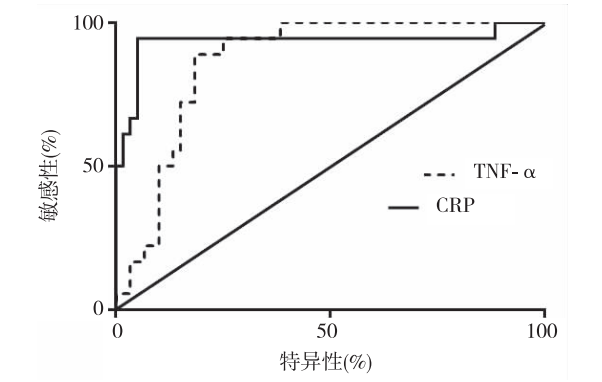


图 2 外周血 CRP、TNF-α 水平对 PCI 预后的诊断价值的 ROC 曲线  
Fig.2 ROC curve of diagnostic value of peripheral blood CRP and TNF-α level to PCI prognostic value

2.5 PCI 术后不同水平 CRP 患者的预后比较  
如图 3 所示,以 PCI 术后 CRP 水平中位数为界将患者分为高水平组( $n=39, >15.1\text{ mg/L}$ )及低水平组( $n=39, \leq 15.1\text{ mg/L}$ ),K-M 生存分析显示,高水平患者 PCI 术后 12 周累积 MACE 发生率 12.82% (5/39)显著高于低水平患者 33.33% (13/39),差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2=4.303, P=0.038$ )。

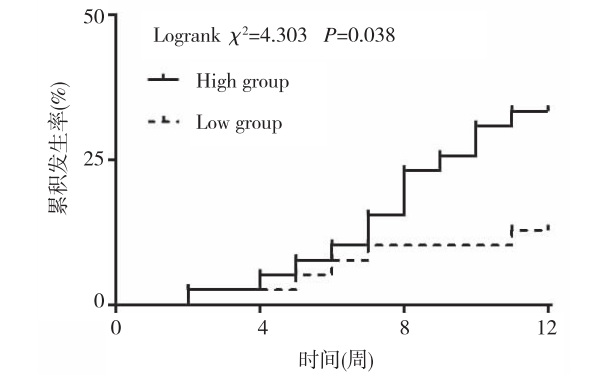


图 3 PCI 术后不同 CRP 水平患者的预后比较  
Fig.3 Comparison of the prognosis of CRP patients with different levels after PCI surgery

3 讨论

CAD 主要累及老年人群,是一种严重威胁人类生命健康的心血管疾病。随着我国人口老龄化加速发展、西方化的生活饮食方式及环境污染等诸多因素的共同影响,我国 CAD 的发病率呈现逐年增多的趋势<sup>[7-8]</sup>。虽然 PCI 对 CAD 的治疗效果已得到认可,但因其属于有创治疗,PCI 手术会刺激患者局部血管从而引发全身性炎症反应<sup>[9-10]</sup>。有研究报道血管壁内炎症不仅是动脉粥样硬化发生发展的关键因素之一,也是导致血管收缩或损伤的主要原因<sup>[11]</sup>。因次,PCI 术后引发的炎症反应可能是患者术后发生 MACE 的可能机制之一,而 MACE 是导致患者手术失败甚至是死亡的主要术后并发症<sup>[12-13]</sup>。本研究尝试从对比分析患者 PCI 手术前后外周血细胞因子的改变着手,以期发现可用于临床判断 PCI 预后的实验室指标。  
CRP 可在感染、应激等情况下升高,但升高水平会有差异<sup>[14]</sup>。TNF-α 是经典的促炎因子,在冠状动脉粥样硬化过程中发挥关键作用,是破坏血管内皮细胞的主要细胞因子,在感染及应激情况下表

达也可增加<sup>[15]</sup>。本研究发现,接受 PCI 治疗的 CAD 患者术后 TNF- $\alpha$  及 CRP 水平均呈现显著升高。提示 PCI 手术可导致患者出现系统性炎症反应;进一步分析发现 PCI 术后患者外周血 CRP 与 TNF- $\alpha$  呈现显著正相关,而 CRP 是临床常用指标,检测方便、价格低廉,提示 CRP 检测对 TNF- $\alpha$  检测具有一定的可替代性。为了分析患者外周血细胞因子对患者预后的预测价值,本文采用 ROC 曲线分析了 TNF- $\alpha$  及 CRP 对 PCI 术后 12 周是否发生 MACE 的预测诊断价值。结果显示,CRP 的预测诊断敏感性及特异性均超过 90%,优于 TNF- $\alpha$ 。在此基础上,本研究以患者术后 CRP 中位数进行分组比较,结果发现术后高水平 CRP 患者术后 12 周累积 MACE 发生率显著高于术后低水平的 CRP 患者,提示 CRP 对 PCI 手术的预后有一定预测价值,且 CRP 在临床使用广泛,说明该结果具有一定临床实用价值。但由于本次研究样本量有限,所得结果尚需进一步研究证实。综上,CAD 患者 PCI 术后血清 CRP 水平检测对患者预后的诊断均有一定价值。

#### 4 参考文献

- [1] Manocha A, Srivastava LM. Lipoprotein (a): a unique independent risk factor for coronary artery disease [J]. Indian J Clin Biochem, 2016 (1):13-20.
- [2] Piek JJ, van Lavieren MA. Accelerate and decelerate in primary percutaneous coronary intervention [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016 (3):241-243.
- [3] Bezgin CH, Bezgin T, Kesebir S. Temperament and character profiles and psychiatric comorbidities in patients with coronary artery or valvular heart disease: relationship with cardiac disease severity [J]. J Clin Med Res, 2016 (3):202-209.
- [4] 任玮,申延伟,左丽. 冠心病患者治疗前后血浆白细胞介素-6 水平的变化 [J]. 贵阳医学院学报, 2004 (1):28-30.
- [5] 张科,谭红霞,卢建刚. 老年冠心病患者 PCI 后 hs-CRP 和脑钠肽水平改变 [J]. 贵阳医学院学报, 2014 (1):67-69.
- [6] 周晓瑞,卢家凯,陈晓,等. 妊娠合并心脏病患者心脏不良事件危险因素分析 [J]. 中华内科杂志, 2013 (11):966-969.
- [7] 王波,王临池,赵翼洪,等. 2009-2013 年苏州 20 岁及以上居民冠心病发病率变化趋势及类型分析 [J]. 中国全科医学, 2015 (24):2952-2956.
- [8] 王斌,韩雅玲,荆全民,等. 冠状动脉前降支近段临界靶病变的血管内超声影像学特点研究. 中国实用内科杂志, 2014(10): 1004-1007.
- [9] Won H, Her AY, Kim BK, et al. Percutaneous coronary intervention is more beneficial than optimal medical therapy in elderly patients with angina pectoris [J]. Yonsei Med J, 2016 (2):382-387.
- [10] Safranow K, Dziedzicko V, Rzeuski R, et al. Inflammation markers are associated with metabolic syndrome and ventricular arrhythmia in patients with coronary artery disease [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2016(11): 56-66.
- [11] Grines CL, Harjai KJ, Schreiber TL. Percutaneous coronary intervention: 2015 in review [J]. J Interv Cardiol, 2016 (1):11-26.
- [12] Fiedler KA, Ndrepepa G, Schulz S, et al. Impact of bivalirudin on post-procedural epicardial blood flow, risk of stent thrombosis and mortality after percutaneous coronary intervention [J]. EuroIntervention, 2016 (11): 1275-1282.
- [13] 韩雅玲. 冠心病阿司匹林抵抗的研究与对策 [J]. 中国实用内科杂志, 2015 (1): 3-7.
- [14] Cutando A, Montero J, Gómez-de DR, et al. Effect of topical application of melatonin on serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in patients with type 1 or type 2 diabetes and periodontal disease [J]. J Clin Exp Dent, 2015 (5):628-633.
- [15] Teplan V, Senolt L, Hulejova H, et al. Early changes in serum visfatin after abdominal surgery: a new pro-inflammatory marker in diagnosis [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2015 (3):489-496.

(2016-08-10 收稿,2016-11-04 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 刘 华