

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.2014.01.016

sTWEAK, hsCRP 在急性冠脉综合征的表达及临床意义

易光兆¹, 罗素新¹, 文俊杰¹, 何 东¹, 曾倩倩²

(重庆医科大学附属第一医院 1.心血管内科, 2.医院感染管理科, 重庆 400016)

【摘要】目的:通过检测急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者可溶性肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子(soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, sTWEAK)血浆浓度和高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reaction protein, hsCRP)血清浓度,探讨 sTWEAK、hsCRP 对 ACS 诊断的临床价值。**方法:**收集 2012 年 9 月 1 日至 2013 年 3 月 31 日在重庆医科大学附属第一医院心血管内科住院的 ACS 患者 62 例,其中男性 47 例(75.81%),年龄(66.06 ± 9.89)岁,同时收集同期住院患者中冠脉造影或冠脉 CT 证实的稳定性心绞痛(stable angina pectoris, SAP)患者 19 例以及冠脉造影排除冠心病的患者(对照组)29 例。ACS 组再分为 ST 段抬高性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI),非 ST 段抬高性心肌梗死(non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和不稳定性心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)3 个亚组,分别有 11 例,14 例和 37 例。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测患者 sTWEAK 血浆浓度,免疫比浊法检测 hsCRP 血清浓度。统计分析 3 组患者和 ACS 3 个亚组间 sTWEAK 血浆浓度、hsCRP 血清浓度是否存在差异,ACS 组 sTWEAK 与 hsCRP、cTn 的相关性,以及三支病变与非三支病变的差异。**结果:**①ACS 组、SAP 组和对照组 sTWEAK 血浆浓度分别为 139.95(121.30, 155.51)、93.21(84.37, 114.08) ng/L 和 124.24(118.32, 135.49) ng/L,显示 ACS 组较 SAP 组和对照组高($P=0.000$, $P=0.007$),SAP 组较对照组低($P=0.000$)。②3 组 hsCRP

作者简介:易光兆, Email: yiguangzhao11@126.com,

研究方向:心血管疾病。

通信作者:罗素新, Email: luosuxin0204@163.com。

基金项目:国家临床重点专科建设资助项目(编号:财社[2011]170 号);重庆市卫生局资助项目(编号:2009-2-421)。

胰腺炎患者更好实施肠内营养支持。而早期肠内营养能最大限度的保护肠道黏膜屏障,改善肠道功能。

SAP 患者给予生大黄联合早期肠内营养治疗,较单纯肠外及肠内营养,能将肠内营养的开始时间提前,缩短病程及降低住院费用,能取得一定的经济效益,但大黄及早期肠内营养更加详细的作用机制有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Karakan T, Ergun M, Dogan I, et al. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(19): 2733-2737.
- [2] 胡石甫, 陈 凌, 崔乃强, 等. 重症急性胰腺炎中西医结合与西医治疗效果荟萃分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2008, 11(1): 24-28.
- [3] 中华医学会消化病学会胰腺病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. 中华消化杂志, 2004, 3(24): 190-192.
- [4] Naked A, Piesseaux H, Marot JC, et al. Is early enteral nutrition in acute pancreatitis dangerous? about 20 patients fed by an endoscopically placed nasogastrojejunal tube[J]. Pancreas, 1998, 17(2): 187-193.
- [5] Kaushik N, Pietraszewski M, Holst JJ, et al. Enteral feeding without pancreatic stimulation[J]. Pancreas, 2005, 31(4): 353-359.
- [6] 符海燕, 万 兵, 周 峰, 等. 生大黄配合治疗危重症患者 33 例

临床研究[J]. 江苏中医药, 2008, 40(12): 27-28.

- [7] Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(1): 71-79.
- [8] Shao XT, Feng L, Gu LJ, et al. Expression of interleukin-18, IL-18BP, and IL-18R in serum, synovial fluid, and synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Med, 2009, 9(3): 215-221.
- [9] Kusnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, Solnica B, et al. Serum matrix Gla protein concentrations in patients with mild and severe acute pancreatitis[J]. Clin Lab, 2011, 57(11-12): 999-1006.
- [10] Mommsen P, Frink M, Pape HC, et al. Elevated systemic IL-18 and neopterin levels are associated with posttraumatic complications among patients with multiple injuries: a prospective cohort study[J]. Injury, 2009, 40(5): 528-534.
- [11] 沙建平, 祝彼得, 赵 艳, 等. 丹参对兔重症急性胰腺炎早期中性粒细胞与内皮细胞粘附机制的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12(1): 3-5.
- [12] 严 鸣, 杨兴易, 陈德昌, 等. 大黄对重症急性胰腺炎并发急性呼吸窘迫综合征的治疗作用[J]. 胃肠病学, 2001, 6(2): 94-96.
- [13] 闫兆平, 陈晓理, 张 正. 大黄与小鼠小肠抗生毒素肽表达变化的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(7): 946-950.
- [14] 楼恺娴, 龚自华, 袁耀宗, 等. 大黄素对急性胰腺炎胰腺组织 TGFβ1 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(6): 433-436.
- [15] 尚 东, 王宝枝, 毕 伟. 大黄素对全身炎症反应综合征时中性粒细胞凋亡异常治疗的研究[J]. 中国急救医学, 2006, 26(8): 581-583.

(责任编辑:唐秋姗)

血清浓度分别为 2.29(0.84, 9.77)、1.40(0.47, 1.96) mg/L 和 0.87(0.46, 1.75) mg/L, 显示 ACS 组较 SAP 组和对照组高 ($P=0.015$, $P=0.001$), SAP 组与对照组无统计学差异 ($P=0.62$)。③ACS 3 个亚组间 sTWEAK 血浆浓度无统计学差异 ($P=0.41$), STEMI 组和 NSTEMI 组 hsCRP 血清浓度高于 UAP 组 ($P=0.001$, $P=0.027$), STEMI 组与 NSTEMI 组 hsCRP 血清浓度无统计学差异 ($P=0.202$)。④ACS 组 sTWEAK 血浆浓度和 hsCRP 血清浓度无直线相关 ($P=0.462$), hsCRP 与 cTn 呈正相关 ($r=0.578$, $P=0.000$), 三支病变组与非三支病变组的 sTWEAK 和 hsCRP 无统计学差异 ($P=0.533$, $P=0.569$)。结论: sTWEAK 血浆浓度、hsCRP 血清浓度在 ACS 患者中升高, 对 ACS 的诊断具有一定价值。

【关键词】可溶性肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子; 高敏 C 反应蛋白; 冠心病; 急性冠脉综合征; ST 段抬高性心肌梗死

【中图分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-10-30

Expression and clinical significance of sTWEAK and hsCRP in patients with acute coronary syndrome

Yi Guangzhao¹, Luo Suxin¹, Wen Junjie¹, He Dong¹, Zeng Qianqian²

(1. Department of Cardiovascular; 2. Department of Infection Control, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】**Objective:** To determine the concentration of plasma soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) and serum high-sensitive C-reaction protein (hsCRP) in patients with acute coronary syndrome (ACS) and to investigate their clinical significance in the diagnosis of ACS. **Methods:** A total of 62 patients with ACS (47 males and 15 females, (66.06 ± 9.89) years old) treated in the department of cardiovascular diseases of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from September 1st 2012 to March 31st 2013 were involved in this study; 19 patients with stable angina pectoris (SAP) confirmed by coronary angiography or CT were also analyzed; 29 patients without coronary heart disease (CHD) in this period were served as control group. The 62 ACS patients were divided into 3 subgroups: ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) group ($n=11$), non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) group ($n=14$) and unstable angina pectoris (UAP) group ($n=37$). The plasma sTWEAK was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) while serum hsCRP was determined by immunoturbidimetry. The concentrations of plasma sTWEAK and serum hsCRP were compared among ACS, SAP and control groups and also among the subgroups of ACS. The correlation between plasma sTWEAK and serum hsCRP, serum cTn were analyzed and plasma sTWEAK and serum hsCRP were compared between triple vessel disease and non-triple vessel disease in ACS group. **Results:** ①The plasma sTWEAK concentration in ACS ($139.95(121.30, 155.51)$ ng/L) was significantly higher than that in SAP group ($93.21(84.37, 114.08)$ ng/L) and control group ($124.24(118.32, 135.49)$ ng/L) ($P=0.000$, $P=0.007$), and it was lower in SAP group than in control group ($P=0.007$). ②The serum hsCRP concentration was significantly higher in ACS group ($2.29(0.84, 9.77)$ mg/L) than that in SAP group ($1.40(0.47, 1.96)$ mg/L) and control group ($0.87(0.46, 1.75)$ mg/L) ($P=0.015$, $P=0.001$), and there was no significant difference between SAP and control group ($P=0.62$). ③There was no statistical difference in plasma sTWEAK level among the three subgroups of ACS ($P=0.41$). The serum hsCRP concentration was higher in STEMI and NSTEMI subgroups than in UAP group ($P=0.001$, $P=0.027$), but without significant differences ($P=0.202$). ④There was no linear correlation between plasma sTWEAK and serum hsCRP concentration ($P=0.462$) while serum hsCRP and cTn were positively correlated ($r=0.578$, $P=0.000$) and there was no difference in the plasma sTWEAK and serum hsCRP concentration between triple vessel disease and non-triple vessel disease. **Conclusions:** Patients with ACS have higher plasma sTWEAK and serum hsCRP concentrations when compared with SAP and non-CHD, demonstrating that sTWEAK and hsCRP may be helpful biochemical markers in the diagnosis of ACS.

【Key words】tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; high-sensitive C-reaction protein; coronary heart disease; acute coronary syndrome; ST-elevation myocardial infarction

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是由于冠状动脉粥样斑块破裂, 血栓形成, 完全或部分阻塞管腔, 导致心肌急性缺血而引起的一组临床综合征, 是冠心病导致患者死亡的重要原因, 包括 ST 段抬高性心肌梗死 (ST-segment elevation myocar-

dial infarction, STEMI)、非 ST 段抬高性心肌梗死 (non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 和不稳定心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP)。肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子 (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK) 是肿瘤坏死

因子超家族的新成员,1997 年首次被 Chicchepor-tiche 等^[1]报道。它是一种 II 型膜蛋白,在心、脑、肝、肾等多种细胞和组织中表达,在蛋白水解酶作用下分泌至胞外成为可溶性 TWEAK(soluble tumor necro-sis factor-like weak inducer of apoptosis,sTWEAK),与其受体 Fn 14 的相互作用引导下游生化反应,在细胞凋亡、增殖、血管生成、炎症反应等过程中扮演着重要角色^[2]。近年来发现 TWEAK 在动脉粥样硬化的形成、发展以及斑块稳定中发挥着多重作用^[3]。Chorianopoulos 等^[4]报道 TWEAK 和其受体 Fn 14 在小鼠心梗模型的心肌细胞中表达上调,随后在临床病例队列研究^[5]中证实 sTWEAK 在 STEMI 患者血清水平显著升高。sTWEAK 在其他类型的 ACS 中的作用和表达情况国内外尚少有报道。C 反应蛋白(C-reaction protein,CRP)是为人们所熟知的炎症因子,主要在肝脏合成,在急性和慢性炎症反应中均升高。由于新的检测方法的出现,检测的敏感性大大提高,用超敏感检测技术检测的低浓度(<10 mg/L)的 CRP 称之为高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-re-action protein,hsCRP),其临床运用更加广泛,人们逐渐发现 hsCRP 对动脉粥样硬化,特别是冠心病的诊断和预测有着重要价值。本研究试图通过检测 ACS 患者 sTWEAK 血浆浓度、hsCRP 血清浓度以及两者的相关性来探讨它们在 ACS 诊断中的临床价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 9 月 1 日至 2013 年 3 月 31 日在重庆医科大学附属第一医院心血管内科住院的 ACS 患者,冠脉造影或冠脉 64 排 CT 证实的稳定性心绞痛(stable angina pectoris,SAP)患者和非冠心病患者(对照组)。ACS 患者 62 例,其中 STEMI 11 例,NSTEMI 14 例,UAP 37 例。SAP 患者 19 例。对照组 29 例。2 例 STEMI 患者在入院 2 h 内接受了经皮冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention,PCI),1 例在入院前接受了溶栓治疗(此 3 例患者血标本均在 PCI 术后或溶栓后抽取),其余 ACS 患者和 SAP 患者在抽取血标本

之前均行冠心病二级预防和对症治疗。

STEMI 诊断标准按 2010 中华医学会急性心肌梗死诊断和治疗指南^[6],NSTEMI 和 SAP 诊断标准按 2012 中华医学会 NSTEMI 诊断和治疗指南^[7]。排除急性感染性疾病、风湿热、肿瘤、慢性肾病、纽约心脏病协会(New York Heart Association,NYHA)心功能分级 IV 级和其他心脏病患者。

1.2 实验方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者性别、年龄、NYHA 心功能分级、病史、冠状动脉造影结果和冠脉 CT 诊断、治疗情况,以及入院后第一天的总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)、心肌肌钙蛋白(cardiac troponin,cTn)和 hsCRP 血清浓度。

1.2.2 外周血标本采集 所有患者在入院后第一天清晨抽取空腹静脉血 2 ml,二胺四乙酸(EDTA)抗凝,混合 10 min,4 ℃ 下 3 000 r/min 离心 20 min,取上清液置于 EP 管,编号后置-80 ℃ 冰箱保存。标本累计到一定量时,取出标本,室温下溶解待测。

1.2.3 sTWEAK 血浆浓度和 hsCRP 血清浓度检测 用人 sTWEAK ELISA 试剂盒(武汉基因美生物科技有限公司),酶联免疫法吸附法(ELISA)检测 sTWEAK 血浆浓度,具体实验步骤按试剂盒说明书进行。hsCRP 血清浓度采信我院检验科试验结果,用人 Roche 配套试剂盒,免疫比浊法测定。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 版对数据进行统计。sTWEAK 血浆浓度、hsCRP 血清浓度和 cTn 血清浓度用中位数(四分位间距)描述,LDL、年龄用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,计数资料用百分率(%)描述。3 组患者年龄、TC、LDL 比较采用单因素方差分析,sTWEAK、hsCRP 和 cTn 组间比较采用 Mann Whitney 秩和检验,计数资料采用卡方检验,sTWEAK 和 hsCRP 与其它计量资料的相关分析采用 Spearman 秩相关分析。检验水准 $\alpha=0.005$ 。

2 结果

2.1 患者临床基线资料

3 组基本临床资料比较,显示 ACS 组年龄($P=0.042$)、男性构成比($P=0.000$),cTn($P=0.000$)与对照组有统计学差异,与 SAP 组比 cTn 高($P=0.000$)。3 组间糖尿病、高血压病构成比,TC、LDL 浓度无统计学差异。3 组患者临床资料见表 1。

2.2 sTWEAK 血浆浓度和 hsCRP 血清浓度

2.2.1 sTWEAK 血浆浓度 ACS 组 sTWEAK 血浆浓度较

表 1 3 组患者基线资料比较

Tab.1 Comparison of basic data among three groups

组别	例数(n)	年龄(岁)	男性[n(%)]	糖尿病[n(%)]	高血压[n(%)]	TC (mmol/L)	LDL (mmol/L)	cTn (μg/L)
ACS组	62	66.06 ± 9.89 ^a	47 (75.81) ^a	22 (35.48)	29 (46.77)	4.14 ± 0.92	2.43 ± 0.77	0.016 (0.007,0.384) ^a
SAP组	19	65.47 ± 6.70	12 (63.16)	4 (21.05)	12 (63.16)	4.51 ± 0.75	2.47 ± 0.73	0.005 (0.004,0.009) ^b
对照组	29	61.93 ± 7.93 ^b	10 (34.48) ^b	7 (24.14)	16 (55.17)	4.39 ± 1.06	2.57 ± 0.97	0.005 (0.003,0.007) ^b

注:a, $P<0.05$,与对照组比较;b, $P<0.05$,与 ACS 组比较

SAP 组和对照组高 ($P=0.000$, $P=0.007$), SAP 组较对照组低 ($P=0.000$)。ACS 3 亚组间 sTWEAK 血浆浓度无统计学差异 ($P=0.41$), STEMI 组较 SAP 组高 ($P=0.001$), 与对照组比较无统计学差异 ($P=0.134$)。另外, 2 例行急诊 PCI 和 1 例溶栓治疗后的 STEMI 患者 sTWEAK 血浆浓度较此亚组中位数明显降低 (83.36, 103.28, 107.04 ng/L vs. 140.80 ng/L)。各组 sTWEAK 血浆浓度见表 2、表 3。

表 2 3 组 sTWEAK 血浆浓度和 hsCRP 血清浓度比较
Tab.2 Comparison of levels of plasma sTWEAK and serum hsCRP among three groups

组别	例数(n)	sTWEAK(ng/L)	hsCRP(mg/L)
ACS组	62	139.95(121.30, 155.51) ^a	2.290(0.84, 9.77) ^a
SAP组	19	93.21(84.37, 114.08) ^{a,b}	1.400(0.47, 1.96) ^b
对照组	29	124.24(118.32, 135.49) ^b	0.870(0.46, 1.75) ^b

注: a, 与对照组比较, $P<0.05$; b, 与 ACS 组比较, $P<0.05$

表 3 ACS 3 亚组 sTWEAK 血浆浓度和 hsCRP 血清浓度水平比较
Tab.3 Comparison of levels of plasma sTWEAK and serum hsCRP among three subgroups of ACS

组别	例数(n)	sTWEAK (ng/L)	hsCRP (mg/L)
STEMI组	11	140.80(107.04, 171.72)	11.93(3.50, 20.00) ^a
NSTEMI组	14	130.52(118.69, 144.39)	3.84(1.52, 20.00) ^a
UAP 组	37	140.23(124.24, 176.90)	1.24(0.63, 4.96) ^b

注: a, 与 UAP 组比较, $P<0.05$; b, 与 STEMI 组比较, $P<0.05$

2.2.2 hsCRP 血清浓度 ACS 组 hsCRP 血清浓度较 ASP 组和对照组高 ($P=0.015$, $P=0.001$), SAP 组与对照组无统计学差异 ($P=0.620$)。STEMI 组较 NSTEMI 组和 UAP 组高 ($P=0.001$, $P=0.027$), NSTEMI 组与 UAP 组无统计学差异 ($P=0.202$)。各组 hsCRP 血清浓度见表 2、表 3。

2.3 sTWEAK 血浆浓度与 hsCRP 血清浓度及其他因素的相关性

ACS 组中, 男性和女性 sTWEAK 血浆浓度和 hsCRP 血清浓度无统计学差异 ($P=0.774$, $P=0.292$), sTWEAK 血浆浓度与 hsCRP、cTn 血清浓度和年龄无直线相关 ($P=0.462$, $P=0.441$, $P=0.511$), hsCRP 与 cTn 血清浓度呈正相关 ($r_s=0.578$, $P=0.000$)。另外为揭示 ACS 患者 sTWEAK 血浆浓度和 hsCRP 血清浓度与冠状动脉病变程度之间的关系, 对 ACS 组患者三支病变组与非三支病变组的 sTWEAK 血浆浓度和 hsCRP 血清浓度进行比较, 结果无统计学差异 ($P=0.533$, $P=0.569$)。

3 讨论

TWEAK 作为一种新的具有多种生物学功能的细胞因子受到广泛关注。研究发现它在自身免疫性疾病、肿瘤等疾病中发挥着重要作用^[2], 而在冠心病的领域研究尚不多。已有研究显示 sTWEAK 在临床症状的动脉粥样硬化^[8]、稳定性冠心病患者^[5,9]血液中浓度降低, 在 STEMI 患者中升高^[9], 以上研究中

对照组均为健康人群。有研究显示高血压^[10]、糖尿病^[11]及缺血性心衰^[12]患者 sTWEAK 血浆浓度也较正常人降低。在本研究中对照组未排除高血压和糖尿病患者, 且病例组与对照组的糖尿病和高血压的患病率无统计学差异, 因此在一定程度上排除了高血压和糖尿病对结果的影响。结果显示稳定性心绞痛组 sTWEAK 血浆浓度比对照组低, 且首次检测到不同亚型 ACS(STEMI、NSTEMI、UAP)患者的 sTWEAK 血浆浓度较稳定性心绞痛患者升高。虽然本研究中 3 组患者年龄、cTn 浓度和性别不同, 但年龄、cTn 血清浓度与 TWEAK 血浆浓度无线性相关性, 不同性别 sTWEAK 血浆浓度也无统计学差异。本研究中 ACS 组的 3 个亚组 sTWEAK 血浆浓度无统计学差异, 三支病变与非三支病变患者的 sTWEAK 血浆浓度无统计学差异, Chorianopoulos 等^[9]也发现 sTWEAK 血清浓度与 STEMI 患者心肌梗死面积无关, 表明 sTWEAK 血清浓度可能与冠脉粥样硬化程度、心肌缺血范围大小和程度无关。另外, 本实验中 STEMI 亚组 sTWEAK 血浆浓度与对照组比较无统计学差异, 这与 Chorianopoulos 等^[9]的报道不一致, 分析原因, Chorianopoulos 等的研究中, 心肌梗死患者血标本获取时间在发病 6 h 内, sTWEAK 血清浓度在患者入院后 24 h 已显著下降, 而在本研究中绝大多数血标本抽取时间在患者发病 24 h 以后, 这可能导致 sTWEAK 血浆浓度较发病时有所降低。有趣的是, 有 3 例 STEMI 患者在抽取血标本前接受了急诊 PCI 或溶栓治疗, 其 sTWEAK 血浆浓度较其他 STEMI 患者低, 这一现象可能表明在冠脉复流之后 sTWEAK 浓度会显著降低, 提示 sTWEAK 可以作为心肌梗死后冠脉复流的判断指标, 这需要更大样本的队列研究来证实。

sTWEAK 浓度在稳定性冠心病患者中降低, 在 ACS 患者中升高, 这一现象目前还不能很好的解释, 而这一现象下表露的 TWEAK 对冠心病在稳定期和急性期的作用也耐人寻味。有研究者认为, sTWEAK 在 ACS 患者浓度升高可能是一种机体应对心肌急性损伤的全身性反应^[5], 然而本实验中 sTWEAK 血浆浓度与患者 hsCRP 血清浓度无直线相关性, 且在 ACS 3 个亚组间也无统计学差异, 系统反应不足解释。Maecker 等^[13]发现 TWEAK 在先天免疫向获得性免疫转化过程中起着一定作用, 表明 TWEAK 在免疫和炎症反应的作用较复杂。Girgenrath 等^[14]对小鼠腹腔注射心脏毒素来引起骨骼肌急性损伤, 发现

Fn14 基因缺失模型较野生型小鼠炎性反应减弱,骨骼肌修复减慢,表明 TWEAK 可能对组织急性损伤的修复有所帮助。但是在小鼠脑梗塞模型中,Fn14 基因缺失模型较野生型表现出较轻的脑组织损伤和较快的恢复^[15],这又揭示出 TWEAK 对组织损伤修复不利的一面。由此认为 TWEAK 可能在冠心病的稳定期和急性期均发挥着复杂的多重作用,其对心脏是有利或是有弊还需更多的基础实验和大样本的前瞻性的队列研究来证实。

体外研究发现,CRP 可以下调内皮一氧化氮合酶的转录,影响内皮细胞功能和血小板的激活聚集,调节黏附因子的表达,参与动脉粥样硬化的形成和演变。大量研究证实 hsCRP 是冠心病发生和冠心病心血管事件的有力的预测因子^[16]。本研究发现 ACS 患者 hsCRP 血清浓度较 SAP 和对照病例升高,这一结果与 Nomoto 等^[17]的研究结果一致,还发现急性心肌梗死患者较 UAP 患者升高,表明 hsCRP 对判断冠心病严重程度有一定作用。本研究同时发现 hsCRP 在 ACS 患者中与肌钙蛋白呈线性相关,肌钙蛋白是反映心肌损伤程度特异的生化指标,而 CRP 是炎症反应的急性时相蛋白,因此本研究结果提示 ACS 中炎症反应可能与心肌损伤程度呈正相关。

冠心病病理基础是冠状动脉粥样硬化,目前认为炎症反应参与了粥样硬化的发生和发展过程,并导致了急性冠脉综合的发生,而炎症因子对冠心病的诊断、危险分层、冠脉事件预测有重要价值^[18]。本研究首次检测到不同亚型 ACS (STEMI、NSTEMI、UAP) 患者的 sTWEAK 血浆浓度较稳定性心绞痛患者升高,表明 TWEAK 或可成为 ACS 诊断和治疗的新的标记物。hsCRP 血清浓度在 ACS 患者升高,与 cTn 成正相关,对 ACS 的诊断和判断心肌损伤程度有一定价值。sTWEAK 对 SAP 未来发生冠脉事件和 ACS 近、远期心血管不良事件的预测作用尚需做进一步的前瞻性研究。

参 考 文 献

- Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, et al. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(51): 32401-32410.
- Winkles JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(5): 411-425.
- Ortiz A, Sanz AB, Munoz Garcia B, et al. Considering TWEAK as a target for therapy in renal and vascular injury[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009, 20(3): 251-258.
- Chorianopoulos E, Heger T, Lutz M, et al. FGF-inducible 14-kD protein (Fn14) is regulated via the RhoA/ROCK kinase pathway in cardiomyocytes and mediates nuclear factor- κ B activation by TWEAK[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(2): 301-314.
- Chorianopoulos E, Jarr K, Steen H, et al. Soluble TWEAK is markedly upregulated in patients with ST-elevation myocardial infarction and related to an adverse short-term outcome[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1): 322-326.
- 中华医学会心血管病学分会. 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*, 2010, 38(8): 675-687.
- 中华医学会心血管病学分会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 353-367.
- Blanco Colio LM, Martin Ventura JL, Munoz Garcia B, et al. Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007(4): 916-922.
- Jelic Ivanovic Z, Bujisic N, Spasic S, et al. Circulating sTWEAK improves the prediction of coronary artery disease[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(13-14): 1381-1386.
- Karadurmus N, Tapan S, Cakar M, et al. Lower plasma soluble TWEAK concentration in patients with newly diagnosed hypertension[J]. *Clin Invest Med*, 2012, 35(1): E20-E26.
- Kralisch S, Ziegelmeier M, Bachmann A, et al. Serum levels of the atherosclerosis biomarker sTWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199(2): 440-444.
- Jain M, Jakubowski A, Cui L, et al. A novel role for tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in the development of cardiac dysfunction and failure[J]. *Circulation*, 2009, 119(20): 58-68.
- Maecker H, Varfolomeev E, Kischkel F, et al. TWEAK attenuates the transition from innate to adaptive immunity[J]. *Cell*, 2005, 123(5): 931-944.
- Girgenrath M, Shawn W, Christine AK, et al. TWEAK, via its receptor Fn14, is a novel regulator of mesenchymal progenitor cells and skeletal muscle regeneration[J]. *EMBO J*, 2006, 25(24): 5826-5839.
- Zhang X, Jeffrey AW, Maria CG, et al. TWEAK-Fn14 pathway inhibition protects the integrity of the neurovascular unit during cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(3): 534-544.
- 吴超, 杨跃进. 高敏 C 反应蛋白在冠心病中的应用的新进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10(1): 69-71.
- Nomoto K, Oguchi S, Watanabe I, et al. Involvement of inflammation in acute coronary syndromes as assessed by levels of high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9 and soluble vascular-cell adhesion molecule-1[J]. *J Cardiol*, 2003, 42(5): 201-206.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RM, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2003, 107(3): 499-511.

(责任编辑:唐宗顺)