

# 急性心梗患者介入前后血清炎性细胞因子水平变化与早期预后关系

邹治国 刘和俊 周碧蓉

**摘要** 目的 测定急性心肌梗死(AMI)患者行经皮冠状动脉介入(PCI)治疗前后相关炎性细胞因子的血清水平,了解其变化规律及临床意义。方法 成功接受PCI的初发AMI患者118例(治疗组,血样采集于PCI术前、术后12、24、48 h及随访期90 d)和仅接受诊断性冠脉造影(CAG)急性心肌梗死患者52例(对照组,血样采集于造影前、造影后12、24、48 h及随访期90 d)检测血清白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素18(IL-18)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )以及基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平,并随访PCI组主要心脏不良事件(MACE)发生率。结果 对照组和治疗组之间的IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、MMP-9基础水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );对照组冠脉造影前后血清IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、MMP-9变化差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗组术后IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 均较治疗前有显著升高( $P < 0.01$ );治疗组术后血清MMP-9较治疗前变化差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗组中MACE组与无MACE组比较,IL-6、IL-18、hs-CRP及TNF- $\alpha$ 水平差异均有统计学意义。结论 AMI患者PCI术后血清IL-6、IL-18、hs-CRP和TNF- $\alpha$ 水平短期内显著增高,PCI操作可能诱发炎症反应;外周血炎症因子IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 高水平可能对初发AMI患者PCI术后可能发生的MACE及近期预后具有重要的参考价值。

**关键词** 急性心肌梗死;白细胞介素6;白细胞介素18;高敏C反应蛋白;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;支架植入术

中图分类号 R 543.3; R 446.11

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)11-1665-05

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是一种发作凶险,危害人们生命健康的危急重症,临床研究<sup>[1-2]</sup>表明炎症反应是冠心病发生、发展的病理基础,是贯穿冠状动脉粥样硬化发生、发展的重要机制,即便是支架植入在梗死的心肌,术后也持续存在,并且支架术后再狭窄炎症反应是重要机制之一。而炎症因子是炎症反应的调节及参与因子,说明炎症因子在冠心病的过程中也同样发挥着

重要作用,该实验通过测定AMI患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术前及术后一段时间内血清白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)、高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )以及基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinases 9, MMP-9)浓度变化规律,来探讨PCI治疗后血清炎症因子水平的规律及其与心肌梗死后主要心脏不良事件(major adverse cardiac event, MACE)发生率的关系。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 2013年1月~2014年1月在安徽医科大学附属第一医院心血管内科确诊为初发AMI患者170例,其中治疗组:于症状发生12 h内成功接受直接PCI治疗的118例患者,男66例,女52例,年龄41~72(61.70 $\pm$ 10.53)岁,患者均成功接受PCI,冠脉造影血流分级(TIMI分级)达到Ⅲ级,详细记录患者的一般临床情况、冠状动脉造影和PCI资料等;对照组:经造影确诊为心肌梗死患者,但因以下原因未继续行介入治疗:①患者或家属惧怕介入风险或者因经济原因要求药物治疗;②造影证实为多支病变,或病变位置不适合行介入治疗;③患者术中出现不适,不能耐受进一步介入治疗;共52例,与患者及家属充分沟通,并签署相关知情同意书,记录留档。AMI的诊断采用2007年美国心脏病协会(ACC)/美国心脏协会(AHA)的诊断标准<sup>[3]</sup>,符合至少4条:①典型缺血性胸痛症状持续30 min以上;②心电图特征性动态演变;③心肌坏死生化标志物符合心肌梗死的特征性变化;④冠状动脉造影显示,梗死相关动脉解剖可以采用PCI。入选患者均知情同意,经医院伦理委员会批准。排除标准:①既往心肌梗死病史;②曾行经皮冠脉成形术或支架植入术;③严重心功能不全,射血分数 $< 30\%$ ;④排除合并自身免疫性疾病以及肝功能异常者;⑤排除合并急慢性感染、血液病、恶性肿瘤和慢性肾病的患者;⑥排除3个月内有外伤、手术和

2015-05-20 接收

基金项目:安徽高校省级自然科学基金项目(编号:KJ2011A158)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院心血管内科,合肥 230022

作者简介:邹治国,男,硕士研究生;

刘和俊,男,副教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: liuhejun@medmail.com

严重感染的患者; ⑦ 近期曾服用糖皮质激素或免疫抑制剂的患者。两组年龄、性别、体重指数 (body mass index ,BMI) 以及合并其他危险因素的情况差异无统计学意义。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 冠状动脉造影及 PCI 均按常规方法进行。按标准 Judkins 法选股动脉或桡动脉入路行冠状动脉造影检查, 确认梗死相关动脉。PCI 术成功标准: 支架植入后病变部位血管管腔明显增大, 血管残余狭窄 < 20%, 无手术和临床并发症 (如死亡、心肌梗死、急诊靶病变血管重建等) [4]。术前按常规方法口服抗血小板药物, 予负荷量阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 300 mg, 术中用普通肝素 100 ~ 150 U/kg, 维持术中活化凝血时间 > 300 s, 术后继以维持量阿司匹林 300 mg/d、1 个月后改为 100 mg/d、终生服用, 氯吡格雷 75 mg/d、至少口服 1 年。AMI 患者围术期常规给予低分子肝素治疗 5 ~ 7 d。扩张冠状动脉、强心、降压、调脂、降血糖等治疗均按常规方法进行。

**1.2.2 标本采集** 所有 AMI 患者分别于发病后 6 ~ 12 h 内 (PCI 术前) 和术后 12、24、48 h 及 90 d 抽静脉血 3 ~ 5 ml, 注入已预先加入 EDTA 及抑肽酶的试管中, 立即放置冰上, 于高速冷冻离心机中 3 000 r/min 离心 15 min, 分离出血清, 置于 -70 °C 冰箱集中保存待检, 避免反复冻溶。应用 ELISA 法测定 118 例 PCI 患者以及 52 例 CAG 患者血清中 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  以及 MMP-9 的水平, 试剂盒购自德国 IBL 公司, 检测由专业试验技术人员严格按照操作说明进行测定, 检测仪器为美国 Bio-Rad 公司生产的酶标仪 MODEL-550。

**1.2.3 MACE 发生情况** 治疗组患者随访观察术后 90 d 内 MACE 的发生, 包括心绞痛、非致死性再梗死、梗死相关血管再次血运重建、心力衰竭及心源性死亡 [5]。采用门诊或电话随访方式, 观察期为 90 d, 根据 90 d 是否发生 MACE 分为 MACE 组和无 MACE 组。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 软件进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间计量资料比较用两独立样本 *t* 检验, 分类资料用 Fisher 确切概率法或  $\chi^2$  检验。诊断性冠脉造影前后的对比以及 PCI 术前后对照采用配对 *t* 检验。PCI 不同时间点间应用重复测量的方差分析。PCI 不同病变程度进行 Spearman 等级相关分析。采用单因素 Logistic 回归分析进行危险因素初筛, 采用多因素 Logistic 回归分析进一步

揭示不同因素对因变量的作用大小。PCI 后 IL-6、IL-18、hs-CRP 及 TNF- $\alpha$  对 AMI 患者 MACE 发生, 以发生比率 (odds ratio ,OR) 描述变量与结局的关系。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 治疗组与对照组年龄、性别、BMI 分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示 PCI 组与 CAG 组具有比较好的可比性。见表 1。

表 1 治疗组与对照组基本特征比较

指标	对照组 (n=52)	治疗组 (n=118)	P 值	<i>t</i> / $\chi^2$ 值
年龄 (岁 $\bar{x} \pm s$ )	61.70 $\pm$ 8.65	62.53 $\pm$ 9.97	0.603 7	0.520 0
性别 (n 男/女)	30/22	67/51	0.911 8	0.0122 7
BMI (kg/m <sup>2</sup> $\bar{x} \pm s$ )	24.55 $\pm$ 1.87	24.72 $\pm$ 1.92	0.578 6	0.556 5
高血压 [n (%) ]	24 (46.1)	69 (58.5)	0.137 0	2.211 0
糖尿病 [n (%) ]	19 (36.5)	53 (44.9)	0.308 4	1.037 0
吸烟 [n (%) ]	22 (42.3)	63 (53.4)	0.183 0	1.773 0
单支病变 [n (%) ]	23 (44.2)	47 (39.8)	0.591 2	0.288 5
多支病变 [n (%) ]	29 (55.8)	71 (60.2)	0.591 2	0.288 5
接受抗凝抗血小板药物治疗 [n (%) ]	43 (82.6)	95 (80.5)	0.737 1	0.112 7
总胆固醇 (mmol/L $\bar{x} \pm s$ )	4.82 $\pm$ 0.43	4.91 $\pm$ 0.85	0.470 7	0.723 0

**2.2 两组患者炎症因子血清水平变化** 两组患者的炎症因子水平见表 2、3。两组之间血清 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、MMP-9 基础水平, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对照组手术前后各指标各时间点的变化差异无统计学意义 ( $F = 2.498, P > 0.05$ )。治疗组 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  术后 12、24、48 h 水平均较术前显著升高并先后在此期间达到高峰, 其后开始下降, 且差异均有统计学意义 ( $F = 4.173, P < 0.05$ ); 各指标术后 90 d 的血清浓度已恢复至术前水平 ( $P > 0.05$ ), 与发病 48 h 时的水平相比, 均有显著下降 ( $P < 0.05$ ); 而治疗组 MMP-9 术后水平平稳, 各时间点均较术前基础水平变化无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**2.3 血清 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平与 MACE 的关系** 治疗组于发病后随访 90 d, 共 42 例患者出现 MACE, 其中再发心肌梗死 4 例、心绞痛 21 例、心力衰竭 12 例、血运重建 5 例、心源性死亡 0 例。根据 MACE 发生情况分为 MACE 组 (42 例) 和无 MACE 组 (76 例) 两个亚组, 应用 *t* 检验比较两个亚组之间发病 3 d 时间点 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平差异, 见表 4。MACE 组中 IL-6、IL-18、hs-CRP 和 TNF- $\alpha$  的水平显著高于无 MACE 组 ( $P < 0.05$ )。

表2 对照组冠脉造影前后血清 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、MMP-9 水平( $\bar{x} \pm s$ )

项目	IL-6( pg/ml)	IL-18( ng/ml)	hs-CRP( mg/L)	TNF- $\alpha$ ( ng/ml)	MMP-9( ng/L)
术前	41.39 $\pm$ 6.96	50.47 $\pm$ 12.28	5.95 $\pm$ 1.13	11.97 $\pm$ 3.09	149.37 $\pm$ 30.09
术后 12 h	43.17 $\pm$ 7.12	51.36 $\pm$ 14.15	6.10 $\pm$ 1.07	12.31 $\pm$ 2.43	152.66 $\pm$ 41.36
术后 24 h	44.23 $\pm$ 8.93	53.17 $\pm$ 15.87	6.02 $\pm$ 1.02	13.03 $\pm$ 3.87	161.45 $\pm$ 35.27
术后 48 h	42.35 $\pm$ 6.98	51.67 $\pm$ 11.34	6.13 $\pm$ 1.21	12.54 $\pm$ 3.65	157.53 $\pm$ 28.93
术后 90 d	41.09 $\pm$ 7.99	52.78 $\pm$ 13.45	5.76 $\pm$ 1.18	11.89 $\pm$ 2.49	155.79 $\pm$ 38.74

表3 治疗组手术前后血清 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、MMP-9 水平( $\bar{x} \pm s$ )

项目	IL-6( pg/ml)	IL-18( ng/ml)	hs-CRP( mg/L)	TNF- $\alpha$ ( ng/ml)	MMP-9( ng/L)
术前	44.17 $\pm$ 7.23	52.87 $\pm$ 9.95	6.23 $\pm$ 1.27	12.92 $\pm$ 3.14	153.23 $\pm$ 32.71
术后 12 h	59.71 $\pm$ 8.25*	126.76 $\pm$ 19.34*	24.25 $\pm$ 4.13*	17.28 $\pm$ 4.37*	154.78 $\pm$ 39.62
术后 24 h	84.23 $\pm$ 11.93 <sup>#</sup>	155.24 $\pm$ 21.65 <sup>#</sup>	30.76 $\pm$ 6.66 <sup>#</sup>	31.97 $\pm$ 7.15 <sup>#</sup>	159.65 $\pm$ 38.21
术后 48 h	62.35 $\pm$ 9.98 $\Delta$	96.98 $\pm$ 23.56 $\Delta$	35.32 $\pm$ 8.71 $\Delta$	21.32 $\pm$ 6.03 $\Delta$	167.43 $\pm$ 33.78
术后 90 d	43.29 $\pm$ 8.03	55.64 $\pm$ 10.67	6.37 $\pm$ 1.32	13.14 $\pm$ 4.01	163.53 $\pm$ 48.53

与术前比较: \*  $P < 0.05$ ; 术后 12 h 比较: <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; 与术后 24 h 比较:  $\Delta$   $P < 0.05$ ; 与术后 48 h 比较:  $P < 0.05$

表4 PCI 后无 MACE 组与 MACE 组 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平比较

项目	无 MACE 组 (n=76)	MACE 组 (n=42)	P 值	t 值
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$ )	61.63 $\pm$ 9.87	63.75 $\pm$ 9.79	0.264 9	1.120
性别(n 男/女)	43/33	24/18	0.952 8	0.003
BMI( kg/m <sup>2</sup> $\bar{x} \pm s$ )	24.75 $\pm$ 1.93	25.09 $\pm$ 2.01	0.368 5	0.903
高血压[n(%) ]	39(51.3)	30(71.4)	0.033 8	4.507
糖尿病[n(%) ]	29(38.2)	24(57.1)	0.047 1	3.941
吸烟[n(%) ]	37(48.7)	26(62.0)	0.168 1	1.900
总胆固醇( mmol/L $\bar{x} \pm s$ )	4.82 $\pm$ 0.73	5.09 $\pm$ 0.82	0.068 3	1.840
甘油三酯( mmol/L $\bar{x} \pm s$ )	1.95 $\pm$ 0.85	2.23 $\pm$ 0.78	0.080 5	1.763
低密度脂蛋白( mmol/L $\bar{x} \pm s$ )	3.95 $\pm$ 0.79	4.25 $\pm$ 0.91	0.064 0	1.870
高密度脂蛋白( mmol/L $\bar{x} \pm s$ )	1.06 $\pm$ 0.37	1.15 $\pm$ 0.46	0.249 1	1.158
纤维蛋白原( g/L $\bar{x} \pm s$ )	4.66 $\pm$ 0.69	4.95 $\pm$ 0.92	0.055 3	1.936
IL-6( pg/ml $\bar{x} \pm s$ )	42.01 $\pm$ 7.83	45.32 $\pm$ 8.21	0.032 8	2.161
IL-18( ng/ml $\bar{x} \pm s$ )	54.47 $\pm$ 8.86	58.12 $\pm$ 9.54	0.039 3	2.085
hs-CRP( mg/L $\bar{x} \pm s$ )	6.17 $\pm$ 1.27	6.75 $\pm$ 1.51	0.028 5	2.219
TNF- $\alpha$ ( ng/ml $\bar{x} \pm s$ )	12.40 $\pm$ 4.56	14.49 $\pm$ 4.75	0.020 5	2.349

**2.4 PCI 术后血清 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平及相关参数对近期并发症的预测** 以近期并发症作为因变量,以年龄、性别、BMI、高血压病、糖尿病、吸烟、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、纤维蛋白原、IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  作为自变量,首先经单因素 Logistic 回归分析显示 PCI 术后 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平、高血压、糖尿病、纤维蛋白原,对 PCI 术后早期并发症均有较高的预测价值。再以早期并发症作为因变量,以  $P < 0.01$  的因素作为自变量,进一步作多元逐步 Logistic 回归分析,高血压(  $OR = 2.513$ ,  $95\% CI: 1.127 \sim 12.475$ )、糖尿病(  $OR = 2.363$ ,  $CI: 1.247 \sim 10.384$ ), PCI 术后 IL-6 水平(  $OR = 4.122$ ,  $CI: 2.351 \sim 15.159$ )、IL-18 水平(  $OR = 3.987$ ,  $CI: 2.031 \sim$

14.853)、hsCRP 水平(  $OR = 2.143$ ,  $CI: 1.317 \sim 13.572$ )、TNF- $\alpha$  水平(  $OR = 4.185$ ,  $CI: 2.071 \sim 17.661$ ) 更为显著,见表 5。

表5 对早期并发症的多元逐步 Logistic 回归分析

项目	回归系数	标准误	P 值	OR( 95% CI)
高血压	0.921	0.460	0.041 1	2.513( 1.127 ~ 12.475)
糖尿病	0.860	0.394	0.035 2	2.363( 1.247 ~ 10.384)
IL-6	1.416	0.343	0.025 2	4.122( 2.351 ~ 15.159)
IL-18	1.383	0.312	0.021 9	3.987( 2.031 ~ 14.853)
hs-CRP	0.762	0.291	0.023 8	2.143( 1.317 ~ 13.572)
TNF- $\alpha$	1.431	0.319	0.013 6	4.185( 2.071 ~ 17.661)

### 3 讨论

近年来,炎症反应在冠脉粥样硬化病变的发生、发展、转归以及冠脉支架再狭窄中的作用日益受到重视。PCI 由于能早期、快速、充分、有效地开通梗死相关血管,恢复前向性血流而有效地降低死亡率,但同时由此引起的炎症反应以及不良心血管事件也日益受到广泛的关注。Stone et al<sup>[6]</sup> 认为 PCI 引发炎症反应的机制大致有机械损伤与缺血-再灌注两方面,PCI 导致斑块破裂、动脉壁破坏及血管内皮损伤,炎症因子及趋化因子释放,促使白细胞进入组织。另外,PCI 过程中反复出现球囊扩张阻塞冠状动脉,引起心肌缺血,缺血心肌的再灌注引发一系列不良事件,导致比缺血损伤更严重的心肌损伤。目前关于炎症因子在接受直接 PCI 的 AMI 患者预后中的预测价值的依然不多,且不够全面深入。

IL-6 是一种具有多种生物活性的细胞因子,Wassmann et al<sup>[7]</sup> 发现 IL-6 促进巨噬细胞表面低密度脂蛋白受体合成及巨噬细胞对低密度脂蛋白摄

取 加速脂质沉积,因此 IL-6 和不稳定斑块密切相关。IL-18 是重要的促炎症因子之一,可通过诱导 IFN- $\gamma$  的产生参与动脉粥样硬化斑块内的炎症反应,促进血管平滑肌细胞及单核细胞表达基质金属蛋白酶,加速斑块细胞外基质降解,降低粥样硬化斑块稳定性<sup>[8]</sup>。hs-CRP 是一种由肝脏合成的急性时相蛋白,系炎症细胞激活后产生 IL-6 等细胞因子刺激肝脏合成,能激活补体系统、参与炎症反应<sup>[9]</sup>。Ridker et al<sup>[10]</sup> 认为 hs-CRP 是 12 项心血管疾病标志物中预测作用最强的新的冠心病独立的预测指标。TNF- $\alpha$  是机体一种具有多种功能的炎症细胞因子,可导致炎症、细胞坏死和新血管的形成,并促进内皮素产生而导致血管壁的损伤,因而具有促动脉粥样硬化作用<sup>[11]</sup>。

本研究显示,AMI 患者中行 PCI 者血清 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平较术前有显著增高,而单纯行 CAG 组者术后血清 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平较术前无明显变化,提示 PCI 术可能在短期内触发并加重了冠状动脉的这种炎症反应。

同时,本研究在 AMI 患者成功接受 PCI 术后进行了为期 90 d 的随访,记录主要 MACE 事件的发生情况,本研究表明 PCI 术后血清 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平与患者的近期预后密切相关。在 AMI 患者 PCI 术后 90 d 的 MACE 事件调查结果显示 MACE 组中血清 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  的水平显著高于无 MACE 组;单因素及多元逐步 Logistic 回归分析发现 PCI 术后血清 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平以及血压、血糖均对 PCI 术后早期并发症具有显著的预测价值,证实了血清 IL-6、IL-18、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平可以直接用以判断接受 PCI 术患者的近期预后,这对临床早日识别高危患者,指导临床进行 AMI 患者 PCI 术后早期抗炎治疗及术后针对性的干预提供新的思路及理论依据,具有重要的参考价值。

## 参考文献

- [1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature* 2002, 420 (6917): 868-74.
- [2] Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease [J]. *Heart* 2006, 92 (4): 441-4.
- [3] Thygesen K, Alpert J S, White H D, et al. Universal definition of myocardial infarction [J]. *Circulation* 2007, 116 (22): 2634-53.
- [4] 中华医学会心血管分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2012) [J]. *中华心血管病杂志* 2012, 40(4): 4-20.
- [5] 黄玮, 陈庆伟, 雷寒, 等. 纤维蛋白原与高敏 C 反应蛋白对稳定性冠心病患者心血管事件的预测价值 [J]. *中华心血管病杂志* 2006, 34(8): 718-21.
- [6] Stone G W, Bordie B R, Griffin J J, et al. Prospective, multi-center study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary angioplasty in myocardial infarction stent pilot trial investigators [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(1): 23-30.
- [7] Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor [J]. *Circ Res*, 2004, 94(4): 534-41.
- [8] 刘文卫, 廖玉华. 白细胞介素-18: 一种预测冠心病新的重要标记物 [J]. *临床心血管病杂志* 2006, 22(2): 65-6.
- [9] 刘红旗, 谈敏. 冠心病患者血清肝素结合表皮生长因子样生长因子及超敏 C 反应蛋白水平的临床意义 [J]. *安徽医科大学学报* 2010, 45(2): 248-51.
- [10] Ridker P M, Hennekens C H, Buring J E, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(12): 836-43.
- [11] Kempf K, Haltern G, Futh R, et al. Increased TNF-alpha and decreased TGF-beta expression in peripheral blood leukocytes after acute myocardial infarction [J]. *Horm Metab Res*, 2006, 38(5): 346-51.

## Correlation between peri-procedural changes of serum inflammatory cytokines and early prognosis in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention

Zou Zhiguo, Liu Hejun, Zhou Birong

(Dept of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

**Abstract Objective** To investigate the variation and clinical significance of serum levels of inflammatory cyto-

# sARMS-PCR 检测非小细胞肺癌肿瘤组织中 KRAS、BRAF 基因突变研究

邵璐<sup>1</sup>, 侯丹阳<sup>1</sup>, 冷再君<sup>1</sup>, 徐修才<sup>2</sup>, 伍权<sup>2</sup>, 操乐杰<sup>1</sup>

**摘要** 目的 针对非小细胞肺癌(NSCLC)患者组织标本鼠类肉瘤病毒癌基因同源基因(KRAS)和鼠类肉瘤滤过性病毒致癌同源体B1(BRAF)驱动基因突变使用特异引物双扩增实时蝎形探针扩增阻滞突变系统(sARMS-PCR)检测的可行性;了解KRAS和BRAF基因突变患者临床病理特征,为NSCLC患者个体化治疗提供理论依据。方法 收集89例NSCLC患者肿瘤组织甲醛固定石蜡包埋标本(FFPE),采用FFPE样品DNA分离试剂盒(离心柱型)提取DNA,使用sARMS-PCR同时进行KRAS及BRAF基因突变检测。结果

① KRAS基因突变21例(21/89);其中KRAS基因7种热点突变中检出6种热点突变,均位于第12、13位密码子,1例同时检出存在G12D及G12V位点突变,1例同时检出存在G12C及G12V位点突变;未发现G12S突变型;② BRAF基因突变1例(1/89),突变位点为V600E,为女性,黏液腺癌;③ 未见KRAS和BRAF基因同时突变现象。结论 临床使用sARMS-PCR技术检测NSCLC患者KRAS和BRAF基因突变有较强敏感性,且石蜡组织标本取材方便,可以作为两种基因的临床检测方法;KRAS和BRAF基因突变与年龄、吸烟史、病理分型等均无明显相关性,KRAS基因突变与性别相关,男性高于女性;KRAS与BRAF基因是独立存在的。

关键词 非小细胞肺癌;鼠类肉瘤病毒癌基因同源基因;鼠类肉瘤滤过性病毒致癌同源体B1;特异引物双扩增即时PCR技术

中图分类号 R 734.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)11-1669-05

2015-07-15 接收

基金项目:安徽省卫生厅医学科研课题计划(编号:13ZC001);安徽省科技攻关计划项目(编号:1301042216)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院<sup>1</sup>呼吸内科、<sup>2</sup>中心实验室,合肥 230001

作者简介:邵璐,女,硕士研究生;

操乐杰,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: sycaolejie@163.com

kines after percutaneous coronary intervention (PCI) treatment in acute myocardial infarction (AMI) patients. **Methods** 118 incipient AMI patients with successful underwent PCI (Defined as treatment group, blood samples were collected from pre-operation, 12 h after operation, 24 h after operation, 48 h after operation and 90 d postoperative follow-up period) and 52 AMI patients with diagnostic coronary angiography (CAG) (Defined as control group, blood samples were collected prior to CAG, 12 h after CAG, 24 h after CAG, 48 h after CAG and 90 d follow-up period) were enrolled in this study. Serum levels of IL-6, IL-18, hs-CRP, TNF- $\alpha$  and MMP-9 were detected in all the subjects by enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA) and major adverse cardiac events (MACE) occurrence rate was analyzed in 90 days followed-up cases. **Results** No significant differences in baseline levels of IL-6, IL-18, hs-CRP, TNF- $\alpha$  and MMP-9 were found in the two study groups ( $P > 0.05$ ). No significant differences of levels of IL-6, IL-18, hs-CRP, TNF- $\alpha$  and MMP-9 were found after CAG in control group ( $P > 0.05$ ). The serum levels of IL-6, IL-18, hs-CRP and TNF- $\alpha$  after PCI were significantly increased ( $P < 0.01$ ) while no significant differences were found in level of MMP-9 ( $P > 0.05$ ) in PCI group. There were significant differences of levels of IL-6, IL-18, hs-CRP and TNF- $\alpha$  between MACE group and without MACE group after PCI. The multivariable logistic analysis showed that IL-6, IL-18, hs-CRP and TNF- $\alpha$  were risk factors of MACE after 90 days follow-up. **Conclusion** The concentrations of serum IL-6, IL-18, hs-CRP and TNF- $\alpha$  are significantly increased in AMI patients treated with PCI. PCI operation may induce inflammatory reaction. High serum levels of peripheral inflammatory cytokines IL-6, IL-18, hs-CRP and TNF- $\alpha$  have an important role in major adverse cardiac events (MACE) and short-term prognosis in the first AMI patients treated with successful primary PCI.

**Key words** acute myocardial infarction; interleukin-6; interleukin-18; high-sensitivity C-reactive protein; tumor necrosis factor-alpha; percutaneous coronary intervention