

在冠状动脉非钙化斑块诊断中螺旋 CT 参数 与血清细胞因子的相关性

贾永康¹, 贾雯², 万玉珍¹, 王保刚¹, 孟灵³

1. 酒泉市人民医院影像中心, 甘肃 酒泉 735000; 2. 酒泉市人民医院医学体检中心, 甘肃 酒泉 735000;
3. 兰州大学第二医院检验科, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 探讨 128 排螺旋 CT 参数与血清细胞因子[同型半胱氨酸(Hcy)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]的相关性及在冠状动脉非钙化斑块诊断中的价值。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2019 年 4 月 150 例冠心病患者为研究对象,比较稳定性心绞痛(SAP)、不稳定性心绞痛(UAP)患者斑块分布情况。根据 CT 值区分斑块性质[CT 值 ≥ 130 Hu 为钙化斑块,60~129 Hu 为混合斑块,<60 Hu 为易损斑块;易损与混合斑块均为非钙化斑块],比较不同性质斑块患者血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平、CT 值,以 Logistic 多元回归分析非钙化斑块发生的影响因素,用 Pearson 分析斑块 CT 值与血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平的相关性,绘制血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 的 ROC 曲线,分析其诊断非钙化斑块的价值。**结果** UAP 患者易损斑块发生率高于 SAP 患者、钙化斑块发生率低于 SAP 患者($P < 0.01$);非钙化斑块患者血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平较钙化斑块患者高,其斑块 CT 值较钙化斑块低(P 均 < 0.01);高水平的血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 均为非钙化斑块发生的危险因素($OR = 3.356、2.622、1.763$, P 均 < 0.01);血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平与斑块 CT 值分别呈负相关(P 均 < 0.01);取各自最佳截断值时,MMP-9、Hcy、TNF- α 诊断非钙化斑块的 ROC 曲线下面积分别为 0.820、0.778 和 0.733,三者对非钙化斑块均有较高诊断价值。**结论** 血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平高为冠心病非钙化斑块发生的重要危险因素,均与斑块 CT 值呈负相关,检测患者血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平,可用于冠脉非钙化斑块形成的评估,为临床干预提供有价值参考。

关键词: 电子计算机 X 线断层扫描; 同型半胱氨酸; 基质金属蛋白酶-9; 肿瘤坏死因子- α ; 冠状动脉非钙化斑块

中图分类号: R 543.3 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)07-0948-04

Correlation between spiral CT scanning parameters and serum cytokines and its value in the diagnosis of coronary artery non-calcified plaque

JIA Yong-geng*, JIA Wen, WAN Yu-zhen, WANG Bao-gang, MENG Ling

* Image Center of Jiuquan People's Hospital, Jiuquan, Gansu 735000, China

Abstract: Objective To investigate the associations of 128-slice CT scanning parameters with serum cytokines (Hcy, MMP-9 and TNF- α) and its value for detection of non-calcified plaques (NCPs) in coronary arteries. **Methods** A total of 150 patients with coronary heart disease from January 2017 to April 2019 were selected and divided into stable angina pectoris (SAP) group and unstable angina pectoris (UAP) group for comparing the distribution of plaque in coronary arteries. According to the CT value of the plaque properties, there were calcified plaque (CT value ≥ 130 Hu), mixed plaque (CT value from 60 Hu to 129 Hu) and vulnerable plaque (CT value < 60 Hu). The serum levels of Hcy, MMP-9, TNF- α and CT values were compared in the patients with different plaques. Multiple logistic regression equation was used to analyze the factors influencing the occurrence of non-calcified plaques; the correlation between the CT value of plaques and the serum levels of Hcy, MMP-9 and TNF- α was analyzed; ROC curves of serum Hcy, MMP-9 and TNF- α were drawn to analyze their values in the diagnosis of non-calcified plaques. **Results** The incidence of vulnerable plaque in UAP patients was higher than that in SAP patients, and the incidence of calcified plaques was lower than that in SAP patients ($P < 0.01$). Compared with the patients with calcified plaques, the levels of serum Hcy, MMP-9 and TNF- α increased, and CT values of plaque decreased in NCPs patients (all $P < 0.01$). High serum levels of Hcy, MMP-9, TNF- α were the risk factors of NCPs ($OR = 3.356, 2.622, 1.763$, all $P < 0.01$), and they were negatively correlated with CT values of plaque

(all $P < 0.01$). When the best cutoff values were taken, the AUC were 0.820, 0.778 and 0.733, respectively, and all of which had high diagnostic value. **Conclusion** High serum Hcy, MMP-9 and TNF- α levels are the important risk factors for NCPs and are negatively correlated with CT value of plaque. Detection of serum Hcy, MMP-9 and TNF- α can be used to evaluate the formation of NCPs in coronary artery and provide valuable reference for clinical intervention.

Key words: Computed tomography; Homocysteine; Matrix metalloproteinase-9; Tumor necrosis factor- α ; Coronary artery non-calcified plaque

冠状动脉(冠脉)粥样硬化斑块是冠心病根本的病理变化^[1]。从成分上讲,冠脉斑块分为钙化斑块和非钙化斑块,其中非钙化斑块脂核较大,纤维帽薄,易脱落、破裂^[2]。研究发现,冠脉非钙化斑块是急性心血管事件的独立危险因素,约占“罪犯斑块”70%以上,因此准确评估冠脉非钙化斑块对改善患者预后意义重大^[3]。冠脉造影是诊断冠心病的重要手段,但无法显示非钙化斑块,不能全面评价冠脉病变;血管内超声可评估斑块成分与性质,但费用较高,且为有创性检查,临床应用受限。128 排 CT 扫描,通过冠脉 CT 血管成像(CTA)等技术可清晰显示斑块情况,且具有重复性高、无创性等优点,适用于冠脉非钙化斑块的诊断及随访的多次检查,但斑块的稳定性可受局部炎症浸润、全身炎症反应等因素影响,并非一成不变,故需辅助其他方法进行诊断。以往研究指出,血清同型半胱氨酸(Hcy)、基质金属蛋白酶(MMP)-9、肿瘤坏死因子(TNF)- α 可引起血管内皮细胞损伤,加重动脉粥样硬化,而是否与非钙化斑块有关尚不明确^[4]。本研究探讨 128 排 CT 参数与血清细胞因子(Hcy、MMP-9、TNF- α)的相关性及在冠脉非钙化斑块诊断中的应用价值。报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 1 月至 2019 年 4 月本院 150 例冠心病患者作为研究对象,其中女 55 例,男 95 例;年龄 55 ~ 81 (68.42 \pm 6.59) 岁;稳定性心绞痛(SAP)75 例,不稳定性心绞痛(UAP)75 例。

1.2 纳入、排除标准 (1) 纳入标准:符合冠心病诊断标准^[5];以往无急性心脑血管病史;自愿签署知情同意书;无自身免疫疾病;肝肾功能无明显异常;无急性慢性感染类疾病。(2) 排除标准:近 2 周有外伤或手术史者;合并糖尿病急性并发症者;凝血四项检查异常者;房颤者;恶性心律失常者;碘过敏者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3 标本采集、检测 采集空腹静脉血 5 ml,采用美国贝克曼库尔特 AU5400 型全自动生化分析仪,酶免疫法检测血清 Hcy 水平,用艾美捷科技酶联免疫吸

附法试剂盒检测血清 TNF- α 水平,用上海研生生化酶联免疫吸附法试剂盒检测血清 MMP-9 水平。

1.4 128 排 CT 检查方法 检查前 0.5 h 舌下含服或口服美托洛尔(阿斯利康制药,批准文号 H32025391)12.5 ~ 50.0 mg,控制患者心率 < 65 次/min,并酌情给予硝酸甘油(四川双新制药,国药准字 H61022976)0.5 g 舌下含服,仰卧位,采用 128 排 CT(飞利浦)进行扫描,嘱患者平静呼吸后屏气,扫描范围自气管隆突下 1 cm 至心脏膈面,层间距 1.0 mm,层厚 1.0 mm,电流 250 mAs,管电压 120 kV。经肘静脉注射优微显 370 造影剂 100 ml,扫描时间 10 ~ 12 s,原始数据传输至图像工作站,逐层观察,进行多平面重建、最大密度投影、容积再现等处理,记录冠脉狭窄、斑块情况,并测量斑块 CT 值,均测量 3 次,取平均值作为最终数据。钙化斑块 CT 值 ≥ 130 Hu,易损斑块 CT 值 < 60 Hu,混合斑块 CT 值 60 ~ 129 Hu,易损斑块与混合斑块均为非钙化斑块^[6]。

1.5 观察指标 (1) UAP、SAP 患者斑块分布情况。(2) 不同斑块性质患者一般资料[性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、糖尿病史、高血压病史]及血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平和 CT 值。(3) 分析影响非钙化斑块发生相关因素。(4) 分析斑块 CT 值与血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平的相关性。(5) 分析各指标诊断非钙化斑块的价值。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验;以 Logistic 多元回归行多因素分析;采用 Pearson 进行相关性分析;绘制 ROC 曲线分析诊断效能。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 不同性质斑块患者一般资料 不同性质斑块患者的一般资料均衡(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 冠心病患者冠脉斑块分布情况 UAP 患者易损斑块发生率高于 SAP 患者,钙化斑块发生率低于 SAP 患者($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 不同性质斑块患者血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水

表 1 不同性质斑块患者

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	吸烟史 (例)	糖尿病史 (例)	高血压病史 (例)
钙化斑块	52	32/20	68.24 ± 6.31	24.25 ± 2.31	12	6	23
非钙化斑块	98	63/35	68.52 ± 6.74	24.58 ± 2.64	13	5	43
χ^2/t 值		0.110	0.248	0.760	2.355	1.232	0.002
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

平和 CT 值 非钙化斑块患者血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平较钙化斑块患者高,其斑块 CT 值较钙化斑块低(*P* 均 < 0.01)。见表 3。

2.4 影响斑块性质的危险因素 以是否发生非钙化斑块为因变量,将患者年龄、性别、血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平作为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示,血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平升高均为非钙化斑块发生的独立危险因素(*P* 均 < 0.01)。见表 4。

2.5 相关性分析 血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平分别与斑块 CT 值呈负相关(*P* 均 < 0.01)。见表 5。

2.6 对非钙化斑块的诊断价值 MMP-9 诊断非钙化斑块 ROC 曲线下面积(AUC)最大,AUC 为 0.820,

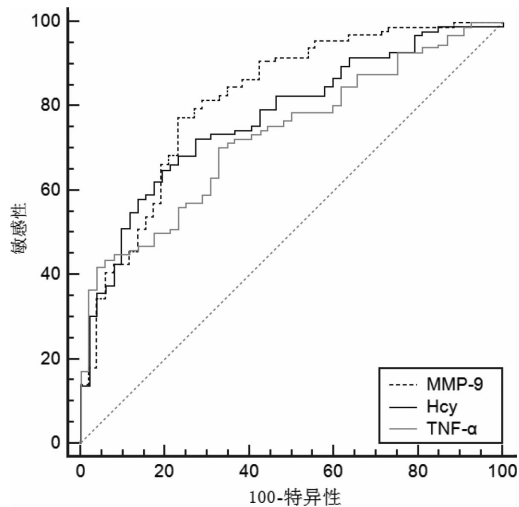


图 1 各指标诊断非钙化斑块的 ROC 分析

截断值为 68.85 $\mu\text{g}/\text{L}$ 时,敏感性为 77.55%,特异性为 76.92%。见图 1、表 6。

3 讨论

长期工作经验及临床研究发现,UAP 患者较 SAP 患者更易发生急性心肌梗死(AMI)^[7-8]。目前已明确,冠脉闭塞是 AMI 发生的直接原因,韩金成等^[9]研究显示,AMI 患者易损斑块显著多于 UAP 患者,提示不稳定斑块是冠脉闭塞的重要诱因。但 UAP、SAP 患者斑块分布情况尚不清晰。本研究发现,UAP 患者易损斑块多于 SAP 患者,钙化斑块少于 SAP 患者,提示 UAP 患者非钙化斑块较多可能是其易发生 AMI 的原因所在,因此准确评估、诊断非钙化斑块至关重要。多层螺旋 CT 空间与密度分辨力较高,扫描速度较快,Molloi 等^[10]研究证实,冠脉 CTA 可测量斑块 CT 值,评估斑块稳定性,且能观察血管壁重塑情况,与有创性血管内超声检查一致性良好,可对冠脉病变作出全面判断。本研究发现,非钙化斑块的 CT 值较钙化斑块低,提示测量斑块 CT 值可评估斑块性质。但多层螺旋 CT 亦有缺点,如费用较高、存在辐射、不能反映斑块炎性细胞浸润程度等,所以临床期待其他新的评估斑块性质方法。

有研究指出,在冠心病病程中,存在多种细胞因子异常表达,并能协同参与冠脉闭塞、AMI 的发生^[11]。其中 MMP-9 在动脉粥样硬化中,血管平滑肌的迁移、增殖是血管内膜增厚、斑块形成的重要原因,

表 2 不同冠心病患者斑块分布情况 例(%)

组别	例数	易损斑块	混合斑块	钙化斑块
UAP	75	39(52.00)	23(30.67)	13(17.33)
SAP	75	15(20.00)	21(28.00)	39(52.00)
χ^2 值			23.758	
<i>P</i> 值			<0.01	

表 3 不同性质斑块患者血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	MMP-9 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	TNF- α (ng/L)	CT 值 (Hu)
钙化斑块	52	16.52 ± 2.34	62.37 ± 11.32	38.41 ± 9.47	169.78 ± 32.49
非钙化斑块	98	19.50 ± 2.57	76.83 ± 11.25	45.21 ± 9.52	86.34 ± 27.55
<i>t</i> 值		6.967	7.476	4.171	16.573
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 4 非钙化斑块发生影响因素的多元回归分析

因素	β	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
年龄	-0.254	1.276	0.039	0.794	0.776	0.612 ~ 0.984
性别	-0.560	0.327	2.932	0.052	0.571	0.412 ~ 0.792
Hcy	1.211	0.520	5.420	0.005	3.356	2.188 ~ 5.146
MMP-9	0.964	0.315	9.366	0.000	2.622	1.969 ~ 3.492
TNF- α	0.567	0.279	4.127	0.009	1.763	1.498 ~ 2.074

表 5 斑块 CT 值与血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平的相关性

变量		Hcy	MMP-9	TNF- α
斑块 CT 值	<i>r</i> 值	-0.328	-0.412	-0.528
	<i>P</i> 值	0.001	0.004	0.008

表 6 ROC 分析结果

指标	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	<i>Z</i> 统计	<i>P</i> 值	最佳 截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
Hcy	0.778	0.703 ~ 0.853	7.271	0.0001	18.79	65.31	80.77
MMP-9	0.820	0.748 ~ 0.892	8.671	0.0001	68.85	77.55	76.92
TNF- α	0.733	0.653 ~ 0.813	5.733	0.0001	47.85	43.88	94.23

MMP-9 可通过降解作用,促进血管中层平滑肌细胞移行至内膜层并开始大量增殖,还可释放 TNF- α 、可溶性 Fas 配体,造成血管平滑肌细胞凋亡,使斑块肩部失去支撑作用,同时 MMP-9 可直接降解斑块纤维帽结缔组织、胶原,减弱纤维帽抵抗应力,使斑块易于破裂^[12-13]。Hcy 合成与代谢过程能产生大量过氧化物与氧自由基,可促进脂质沉积,增加泡沫细胞,增厚血管壁,造成血管内皮损伤,且可增加胶原纤维合成,加快弹性纤维降解,降低血管弹性,加速动脉粥样硬化形成^[14]。Xu 等^[15]动物研究发现,Hcy 可促进血管平滑肌细胞增殖,在新内膜形成中起关键作用,从而促进动脉硬化与斑块形成。TNF- α 是一种前炎性细胞因子,可介导机体非特异性炎症反应^[16]。有研究显示,TNF- α 可诱导平滑肌细胞凋亡,造成胶原修复减少,增加斑块的不稳定性^[17]。

斑块内 MMP-9、炎性细胞浸润是影响其稳定性的一个重要原因,但其检测较为困难,不能用于冠脉非钙化斑块的评估与诊断,而外周血样本获得较为容易,用于评估其具有可行性,但其可靠性尚不明确。本研究发现,非钙化斑患者血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平较钙化斑患者高,提示三个因子可能与非钙化斑块形成有关。进一步多因素分析发现,血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平高均为非钙化斑块发生的独立危险因素;且与斑块 CT 值呈负相关,表明通过检测外周血血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平可评估冠脉非钙化斑块形成,鉴别斑块的性质,具有可靠性,这可为临床针对性防治 AMI 提供参考。同时与 128 排 CT 等影像学检查相比,检测血清相关物质评估斑块稳定性,具有经济性高、无需造影剂等特点,应用优势明显。此外取各自最佳截断值时,MMP-9、Hcy、TNF- α 诊断非钙化斑块的 AUC 分别为 0.820、0.778 和 0.733,提示三者对非钙化斑块均具有较高诊断价值。本研究不足之处在于,为单中心研究,样本量较少,有待后续多中心、大样本量进一步验证。

综上所述,血清 Hcy、MMP-9、TNF- α 水平升高为非钙化斑块发生的重要危险因素,均与斑块 CT 值呈负相关,检测血清这三个因子水平可用于冠脉非钙化斑块形成的评估,为临床干预提供有价值参考。

参考文献

[1] 王华,方芳,柴珂,等.老年急性心肌梗死死亡病例的心脏病理特点分析[J].中华心血管病杂志,2017,45(7):591-596.
[2] Ghanem AM, Hamimi AH, Matta JR, et al. Automatic coronary wall and atherosclerotic plaque segmentation from 3D coronary CT angiog-

[3] 王华,方芳,柴珂,等.老年急性心肌梗死死亡病例的心脏病理特点分析[J].中华心血管病杂志,2017,45(7):591-596.
[4] 蔡海荣,黄玉萍,袁康,等.灯盏细辛注射液对动脉硬化家兔脂代谢、内皮功能及 MMP-9/TIMP-1 表达的影响[J].临床心血管病杂志,2017,33(10):1000-1003.
[5] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:473-474.
[6] 夏欣.冠状动脉血管成像检查与冠状动脉造影诊断冠心病的效果分析及其与 C-反应蛋白的相关性[J].实用医院临床杂志,2018,15(1):145-148.
[7] Nestelberger T, Boeddinghaus J, Wussler D, et al. Predicting major adverse events in patients with acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol,2019,74(7):842-854.
[8] Thadani U. Trimetazidine for stable and unstable ischemic heart diseases and for heart failure:is its routine use justified from available data? [J]. Int J Cardiol,2020,300:45-46.
[9] 韩金成,金丽娟,李路路,等.非 ST 段抬高型急性心肌梗死患者的冠脉影像特点及临床意义[J].心血管康复医学杂志,2016,25(1):67-70.
[10] Molloy S, Johnson T, Lipinski J, et al. A phantom based evaluation of vessel lumen area quantification for coronary CT angiography[J]. Int J Cardiovasc Imaging,2019,35(3):551-557.
[11] Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis[J]. Eur Heart J,2014,35(9):578-589.
[12] Xu YY, Wang Y, Zhi JX, et al. Impact of matrix metalloproteinase 9 rs3918242 genetic variant on lipid-lowering efficacy of simvastatin therapy in Chinese patients with coronary heart disease[J]. BMC Pharmacol Toxicol,2017,18(1):28.
[13] Garvin P, Jonasson L, Nilsson L, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 levels predict first-time coronary heart disease: an 8-year follow-up of a community-based middle aged population [J]. PLoS One,2015,10(9):e0138290.
[14] Liu WJ, Wang T, Sun PF, et al. Expression of Hcy and blood lipid levels in serum of CHD patients and analysis of risk factors for CHD [J]. Exp Ther Med,2019,17(3):1756-1760.
[15] Xu L, Hao HY, Hao YJ, et al. Aberrant MFN2 transcription facilitates homocysteine-induced VSMCs proliferation via the increased binding of c-Myc to DNMT1 in atherosclerosis[J]. J Cell Mol Med, 2019,23(7):4611-4626.
[16] Tabaei S, Mehrad-Majid H, Soori M, et al. The effect of tumor necrosis factor alpha (-308G/a) and interferon Gamma (+874T/a) polymorphisms on susceptibility to coronary heart disease[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids,2019,38(10):701-712.
[17] Gonçalves I, Singh P, Tengryd C, et al. sTRAIL-R2 (soluble TNF [tumor necrosis factor]-related apoptosis-inducing ligand receptor 2) a marker of plaque cell apoptosis and cardiovascular events[J]. Stroke,2019,50(8):1989-1996.