

血清可溶性髓样细胞触发受体-1 水平对冠状动脉粥样斑块进展的预测价值

戴道鹏 沈 迎 张瑞岩 丁风华 陆 林 陶 蓉

【摘要】 目的:探讨冠状动脉(冠脉)粥样硬化性心脏病患者血清可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)水平对冠脉粥样硬化斑块进展的预测价值。 方法:入选 82 例稳定型心绞痛患者,检测首次冠脉造影前空腹血清 sTREM-1 水平,患者接受冠脉造影随访复查,根据冠脉病变定量分析结果将患者分为斑块进展组($n=47$)和无斑块进展组($n=35$)。 结果:斑块进展组血清 sTREM-1 水平显著高于无斑块进展组 $[(349.57 \pm 222.89) \text{ pg/mL}$ 对 $(176.85 \pm 118.62) \text{ pg/mL}$, $P<0.001$]。血清 sTREM-1 水平与进展斑块数($P=0.002$)及累计斑块进展积分($P=0.009$)显著相关。经校正传统危险因素和冠脉病变血管数后,血清 sTREM-1 水平增高是斑块进展的独立危险因素($OR=2.008$, $95\% \text{ CI}:1.377\sim2.930$, $P<0.001$)。sTREM-1 水平预测斑块进展的 ROC 曲线下面积为 $0.754(95\% \text{ CI}:0.650\sim0.857$, $P<0.001)$,最适截断值为 238.74 pg/mL (敏感度 61.7% ,特异性 80.0%)。 结论:血清 sTREM-1 水平升高可能是冠脉粥样硬化斑块进展的预测指标之一。

【关键词】 可溶性髓样细胞触发受体-1;冠状动脉粥样硬化性心脏病;斑块进展

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.05.013

Value of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 level for predicting coronary plaque progression DAI Daopeng, SHEN Ying, ZHANG Ruiyan, DING Fenghua, LU Lin, TAO Rong. Department of Cardiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

【Abstract】 Objective: To investigate the possible role of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) level in predicting coronary plaque progression (PP) in patients with coronary atherosclerotic heart disease. **Methods:** 82 patients with stable angina who underwent repeat coronary angiography were enrolled and divided into patients with PP ($n=47$) and without PP ($n=35$) according to quantitative coronary analysis. Serum levels of sTREM-1 were measured using ELISA kits before the first operation. **Results:** Serum sTREM-1 was significantly higher in patients with PP than those without PP $[(349.57 \pm 222.89) \text{ pg/mL}$ vs. $(176.85 \pm 118.62) \text{ pg/mL}$, $P<0.001$], and correlated with the number of PP ($P=0.002$) and cumulative obstruction score ($P=0.009$). After adjusting for conventional risk factors and number of total coronary artery lesions, serum sTREM-1 remained an independent determinant for PP ($OR=2.008$, $95\% \text{ CI}:1.377\sim2.930$, $P<0.001$). ROC curve showed an area under the curve of sTREM-1 was $0.754(95\% \text{ CI}:0.650\sim0.857$, $P<0.001)$ with an optimal cut-off point of 238.74 pg/mL for predicting PP biomarker (sensitivity 61.7% , specificity 80.0%). **Conclusion:** Increased serum sTREM-1 level is a potential predicting biomarker for coronary PP.

【Key words】 Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Coronary artery disease; Plaque progression

近年来,强效降脂、抗血小板和经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗的应用等已显著降低了冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者的严重心血管不良事件^[1-2],但许多患者仍出现冠脉粥样硬化斑块进展、心绞痛复发,影响远期预后^[3]。斑块进展时,血管内膜存在较强的炎症反应^[4]。

髓样细胞触发受体-1(TREM-1)是免疫球蛋白超家族成员,主要表达在单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞表面^[5]。sTREM-1 是 TREM-1 缺乏跨膜区段的可溶性形式^[6-8]。以往的研究发现,急性心肌梗死患者 sTREM-1 水平显著升高,且与死亡率相关^[9],但血清 sTREM-1 水平与冠脉粥样硬化斑块进展的关系目前尚不清楚。本研究旨在探讨血清 sTREM-1 水平对冠脉粥样斑块进展的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续入选 2013 年 9 月至 2014 年 3 月于上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科行冠脉造影的 100 例稳定型心绞痛患者。稳定型心绞痛的诊断依据美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)诊断标准^[10],排除冠脉造影正常、慢性心力衰竭、心脏病、慢性感染、恶性肿瘤以及其他结缔组织病患者。排除 18 例未随访复查冠脉造影的患者,其余 82 例完成随访复查的患者为本研究对象。本研究经瑞金医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 冠脉造影和定量分析

所有患者接受经股动脉或桡动脉路径冠脉造影,图像由 2 位经验丰富的介入医生阅读和分析。动脉粥样硬化斑块进展的评估仅限于未置入支架的血管节段,所有直径 >1.5 mm 的血管节段均纳入评估。斑块进展的标准为^[11]:(1)首次造影狭窄程度 $\geq 50\%$ 的病变狭窄增加 $\geq 10\%$;(2)首次造影狭窄程度 $<50\%$ 的病变狭窄增加 $\geq 30\%$;(3)任何病变发展为完全闭塞;(4)首次造影示正常的血管节段出现新发狭窄 $\geq 30\%$ 。斑块进展积分等于所有发生斑块进展的血管节段的积分总和,狭窄增加 50% 计为 0.5 分^[12]。另外,冠脉管腔狭窄 $\geq 50\%$ 计为 1 支血管病变^[13]。

1.3 血清 sTREM-1 及生化指标检测

于首次冠脉造影当日清晨抽取空腹 12 h 后静脉血,检测血脂、血糖、糖化血红蛋白、肾功能等生化指标,ELISA 法检测血清 sTREM-1 和超敏 C-反应蛋白(hsCRP)水平(试剂盒均购自美国 R&D 公司)。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。Kolmogorov-Smirnov 检验评估连续变量的正态性。连续性变量以均数 \pm 标准差表示,分类变量以频数(百分比)表示。两组间计量资料比较采用非配对 t 检验或非参 Mann-Whitney U 检验,两组间计数资料比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。两变量间关系采用 Pearson 或 Spearman 相关分析。多因素 logistic 回归分析(前进法)用以评估冠脉粥样硬化斑块进展的独立危险因素。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 sTREM-1 和 hsCRP 对斑块进展的预测价值及其预测斑块进展的最适截断值。 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 基线特征及生化检测结果

根据冠脉病变定量分析结果,将 82 例患者分为斑块进展组($n=47$)和无斑块进展组($n=35$),两组的随访时间分别为(14.69 ± 4.95)个月和(14.35 ± 5.33)个月($P=0.772$)。与无斑块进展组相比,斑块进展组患者冠脉病变更加严重($P=0.018$),斑块进展组中 2 支病变及 3 支病变的患者比例更高;但首次手术置入支架数并无显著差别。两组的性别组成、年龄、体质量指数、吸烟史、高血压、血脂紊乱及糖尿病患病率等均无显著差别。两组支架内内膜增生/支架内再狭窄发生率相似,血脂、空腹血糖、糖化血红蛋白及肾功能指标无显著差异。斑块进展组血清 hsCRP 水平显著高于无斑块进展组($P=0.031$)。见表 1。

2.2 血清 sTREM-1 与冠脉斑块进展相关性分析

斑块进展组血清 sTREM-1 水平显著高于无斑块进展组($P<0.001$),见表 1。在 82 例患者中,血清 sTREM-1 水平与斑块进展呈正相关(Spearman's $r=0.434$, $P<0.001$);在 47 例斑块进展患者中,血清 sTREM-1 水平与进展斑块数(Spearman's $r=0.334$, $P=0.002$)和斑块进展积分(Pearson's $r=0.287$, $P=0.009$)呈显著正相关。

2.3 多因素分析

模型 1 纳入冠脉病变支数及促进斑块进展的传统危险因素(冠脉病变支数、性别、年龄、体质量指数、吸烟史、收缩压、舒张压、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B、脂蛋白 a、三酰甘油及尿酸),分析显示,冠脉病变支数是斑块进展的独立危险因素

(OR = 1.951, 95% CI: 1.099~3.464, $P = 0.023$)。模型 2 纳入模型 1 中危险因素及 hsCRP 和 sTREM-1 水平, 分析显示, sTREM-1 (SD/2) (OR = 2.008, 95% CI: 1.377~2.930, $P < 0.001$) 和冠脉病变支数 (OR = 2.767, 95% CI: 1.357~5.642, $P = 0.005$) 是斑块进展的独立危险因素。模型 2 优于模型 1, 见表 2。

表 1 两组患者临床特征和生化检查比较			
	无斑块进展组 ($n = 35$)	斑块进展组 ($n = 47$)	P
男性/例(%)	29(82.9)	35(74.5)	0.364
年龄/岁	63 ± 10	65 ± 10	0.307
体质量指数	25.53 ± 3.07	24.13 ± 3.68	0.075
吸烟/例(%)	13(37.1)	17(36.2)	0.928
高血压/例(%)	22(62.9)	30(63.8)	0.928
血脂紊乱/例(%)	31(88.6)	42(89.4)	0.910
糖尿病/例(%)	9(25.7)	7(14.9)	0.221
冠脉病变支数			0.018
1 支病变/例(%)	14(40.0)	6(12.8)	
2 支病变/例(%)	9(25.7)	18(38.3)	
3 支病变/例(%)	12(34.3)	23(48.9)	
植入支架数	2.50 ± 1.40	2.10 ± 1.10	0.145
进展斑块数	0	1.62 ± 0.74	<0.001
斑块进展积分	0	0.90 ± 0.54	<0.001
支架内膜增生或 支架内再狭窄/例(%)	4(11.4)	8(17.0)	0.479
HsCRP/mg · L ⁻¹	3.09 ± 2.27	5.02 ± 5.37	0.031
sTREM-1/pg · mL ⁻¹	176.85 ± 118.62	349.57 ± 222.89	<0.001

表 2 冠脉粥样硬化斑块进展危险因素 多元 logistic 回归分析			
变量		OR (95% CI)	P
模型 1(R ² = 0.088)			
冠脉病变支数		1.951(1.099~3.464)	0.023
模型 2(R ² = 0.378)			
冠脉病变支数		2.767(1.357~5.642)	0.005
sTREM-1 (SD/2)		2.008(1.377~2.930)	<0.001

注:SD/2 每增加 1 个单位代表血清 sTREM-1 水平增加 102.00 pg/mL; R^2 为 Nagelkerke R^2

2.4 ROC 曲线分析

sTREM-1 的 ROC 曲线下面积为 0.754(95% CI: 0.650~0.857, $P < 0.001$), 预测斑块进展最适截断值为 238.74 pg/mL(敏感度 61.7%, 特异性

80.0%), hsCRP 的 ROC 曲线下面积为 0.551(95% CI: 0.426~0.677, $P = 0.431$), 见图 1。

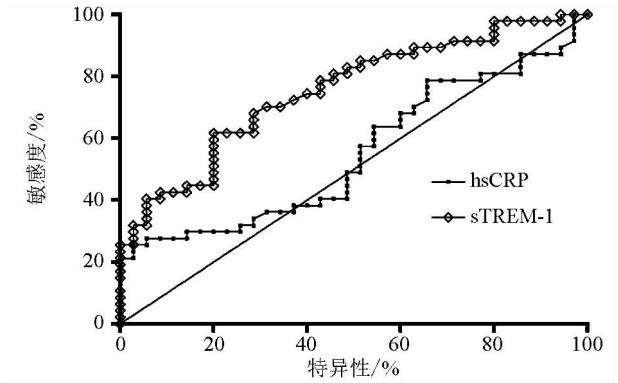


图 1 hsCRP 和 sTREM-1 预测斑块进展的 ROC 曲线

3 讨论

本研究发现, 发生斑块进展的稳定性冠心病患者首次行冠脉造影时的血清 sTREM-1 水平显著高于无斑块进展组患者, 且增高程度与斑块进展数量和严重程度呈正相关, 提示血清 sTREM-1 升高可能为预测斑块进展的指标。

冠脉粥样硬化时, 局部炎症反应加剧^[14-15]。TREM-1 受体是新近发现的一种固有免疫受体, 可通过激动相关信号转导分子 DAP12, 促进炎症细胞分泌白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 和单核细胞趋化因子-1 等, 并且能够协同其它固有免疫受体的致炎效应, 在 Toll 样受体和 NOD 样受体通路中发挥促进炎症因子表达的作用^[16-17]。sTREM-1 是 TREM-1 受体的可溶性形式^[6]。在炎症状态下, 基质金属蛋白酶可剪切膜 TREM-1 受体, 释放 sTREM-1, 使血清 sTREM-1 水平增加^[18]。本研究的结果与上述研究一致, 提示在进展斑块中, 活化的巨噬细胞及中性粒细胞表达膜 TREM-1 受体显著增加, 并且在基质金属蛋白酶的作用下释放出大量 sTREM-1, 因此血清 sTREM-1 水平可以通过反映炎症反应的强度, 起到预测斑块进展的作用。

HsCRP 是重要的炎症指标, 本研究同样显示斑块进展组血清 hsCRP 水平显著高于无斑块进展组, 但是血清 sTREM-1 水平对斑块进展的预测价值明显高于血清 hsCRP 水平。在本研究中, 我们还发现支架内膜增生或再狭窄患者的血清 sTREM-1 水平高于支架完全通畅者, 但两者无显著差异, 血清 sTREM-1 是否与支架再狭窄相关, 仍需进一步研究。

本文尚存在一定局限性。首先本研究纳入的

样本量较小,以至于传统认为与斑块进展相关的危险因素如血脂紊乱、糖尿病等均未显示显著性差异,但是该样本量已经满足对两组间血清 sTREM-1 水平做出显著性差异统计的要求。其次,sTREM-1 预测斑块进展的分子机制以及 TREM-1 受体、血清 sTREM-1 与斑块内炎症反应的关系有待深入研究。

总之,本研究表明,稳定性冠心病患者血清 sTREM-1 水平升高可预测冠脉粥样硬化斑块进展,该指标对冠心病患者的治疗和临床预后评估具有一定的价值。

参 考 文 献

- [1] Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2006, 113(2): 203-212.
- [2] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization[J]. *New Engl J Med*, 2002, 346(23): 1773-1780.
- [3] Zairis MN, Ambrose JA, Manousakis SJ, et al. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: The Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(8): 1375-1382.
- [4] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1685-1695.
- [5] Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes [J]. *J Immunol*, 2000, 164(10): 4991-4995.
- [6] Gingras MC, Lapillonne H, Margolin JF. TREM-1, MDL-1, and DAP12 expression is associated with a mature stage of myeloid development[J]. *Mol Immunol*, 2002, 38(11): 817-824.
- [7] Velásquez S, Matute JD, Gámez LY, et al. Characterization of nCD64 expression in neutrophils and levels of s-TREM-1 and HMGB-1 in patients with suspected infection admitted in an emergency department[J]. *Biomedica*, 2013, 33(4): 643-652.
- [8] Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(1): 9-15.
- [9] Boufenzar A, Lemarié J, Simon T, et al. TREM-1 mediates inflammatory injury and cardiac remodeling following myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2015, 116(11): 1772-1782.
- [10] Fraker TD, Fihn SD. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(23): 2264-2274.
- [11] Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris [J]. *Circulation*, 2004, 110(13): 1747-1753.
- [12] Zheng JL, Lu L, Hu J, et al. Increased serum YKL-40 and C-reactive protein levels are associated with angiographic lesion progression in patients with coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(2): 590-595.
- [13] Mack WJ, Azen SP, Dunn M, et al. A comparison of quantitative computerized and human panel coronary endpoint measures: implications for the design of angiographic trials [J]. *Control Clin Trials*, 1997, 18(2): 168-179.
- [14] 何流漾, 赵建中, 戚建建. 免疫细胞在动脉粥样硬化中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(3): 139-141.
- [15] 房炎, 于波. 支架内新生动脉粥样硬化斑块的研究进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(1): 28-30.
- [16] Prüfer S, Weber M, Sasca D, et al. Distinct signaling cascades of TREM-1, TLR and NLR in neutrophils and monocytic cells[J]. *J Innate Immun*, 2014, 6(3): 339-352.
- [17] Netea MG, Azam T, Ferwerda G, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) amplifies the signals induced by the NACHT-LRR (NLR) pattern recognition receptors[J]. *J Leukocyte Biol*, 2006, 80(6): 1454-1461.
- [18] Gómez-Piña V, Soares-Schanoski A, Rodríguez-Rojas A, et al. Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes [J]. *J Immunol*, 2007, 179(6): 4065-4073.

(收稿:2016-04-15 修回:2016-06-15)

(本文编辑:胡晓静)