

类风湿患者血清颈动脉硬化与炎性因子相关性分析

丁艳杰, 赵清, 王来芳, 苏培培, 王婧, 张冰毅, 张媛
(河南大学淮河医院风湿免疫科, 河南 开封 475000)

[摘要] **目的** 探讨类风湿患者血清颈动脉硬化与炎性因子相关性分析及临床意义. **方法** 选择缓解期类风湿患者的 92 例, 分为无颈动脉硬化组 (A 组) 45 例, 合并颈动脉硬化组 (B 组) 47 例, 同时选择健康人群 40 例作为对照组 (C 组). 分别检测 TNF- α 、IL-17、CRP、IMT 及 ICAM-1、VCAM-1. **结果** A 组 TNF- α 、IL-17 较 C 组均存在显著性升高 ($P < 0.05$), B 组 TNF- α 、IL-17、CRP 较 A 组、C 组均差异有统计学意义 ($P < 0.05$). A 组 IMT、ICAM-1、VCAM-1 较 C 组均存在显著性升高 ($P < 0.05$), B 组 IMT、ICAM-1、VCAM-1 较 A 组、C 组均有显著升高 ($P < 0.05$). TNF- α 与 IMT、ICAM-1、VCAM-1 呈显著正相关 ($P < 0.05$), IL-17 与 ICAM-1、VCAM-1 显著正相关 ($P < 0.05$), CRP 与 IMT、ICAM-1、VCAM-1 未见显著相关性 ($P > 0.05$). **结论** 稳定期类风湿患者炎性因子及颈动脉硬化密切相关, 共同促进颈动脉硬化的发生.

[关键词] 类风湿; 颈动脉硬化; 炎性因子; MMPs; 粘附因子

[中图分类号] R543.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 04 - 0050 - 04

Correlation between Carotid Atherosclerosis and Inflammatory Factors in Patients with Rheumatoid

DING Yan - jie, ZHAO Qing, WANG Lai - fang, SU Pei - pei, WANG Jing, ZHANG Bing - yi, ZHANG Yuan

(Dept. of Rheumatology, Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng Henan 475000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between carotid atherosclerosis and inflammatory factors in patients with rheumatoid and its clinical significance. **Methods** 92 patients with rheumatoid were divided into non-carotid atherosclerosis group (group A 45 cases), and carotid artery (group B 47 cases), while 40 cases of healthy people were selected as a control group (group C). Serum levels of TNF- α , IL-17, CRP, IMT and ICAM-1, VCAM-1 were detected. **Results** Serum levels of TNF- α , IL-17 of patients in A group were significantly higher than those in group C ($P < 0.05$), Serum levels of TNF- α , IL-17, CRP of patients in group B were significantly different to group A and group C ($P < 0.05$). Serum levels of IMT, ICAM-1, VCAM-1 of A group were significantly higher than those in group C ($P < 0.05$), Serum levels of IMT, ICAM-1, VCAM-1 of group B were significantly higher than those in group A and group C ($P < 0.05$). Serum levels of TNF- α and IMT, ICAM-1, VCAM-1 showed a significant positive correlation ($P < 0.05$), Serum levels of IL-17 and ICAM-1, VCAM-1 showed significant positive correlation ($P < 0.05$), Serum levels of CRP and IMT, ICAM-1, VCAM-1 showed no significant correlation ($P > 0.05$). **Conclusion** Inflammatory cytokines and carotid atherosclerosis are closely related, and synergically promote the incidence of carotid artery atherosclerosis.

[Key words] Rheumatoid; Carotid atherosclerosis; Inflammatory cytokines; MMPs; Adhesion molecule

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81102247)

[作者简介] 丁艳杰 (1983~), 女, 河南商丘市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事风湿免疫病临床工作.

[通讯作者] 赵清. E-mail:ding154340034@126.com

类风湿性关节炎是以非化脓性关节炎为主的系统性结缔组织性疾病,可伴发血管炎、胸膜炎、心肌炎、肺炎、神经炎等关节外表现^[1]。近年的研究发现,类风湿患者有较高的心血管疾病的发病率,并且成为导致该类患者死亡的重要原因之一^[2]。引起动脉硬化等心血管疾病的机制在于免疫系统紊乱及炎症反应加剧血管内皮功能障碍,体内氧化应激损伤等发生也促进了动脉硬化的发生。颈动脉作为动脉硬化累及的重要血管^[3],长期冲击动脉壁引起动脉内膜机械性损伤,造成血脂易在动脉壁沉积,形成脂肪斑块并造成大血管如颈动脉动脉硬化狭窄,颈动脉粥样硬化轻者可只出现头晕、目眩等症状,随病情进展会增加患者缺血性脑梗死的发生率^[4]。细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等参与细胞之间及细胞与细胞外基质之间相互作用及信号传导^[5],但目前对类风湿患者动脉硬化与相关炎症因子关系尚未明确。笔者对自2011年1月至2013年6月对就诊于河南大学淮河医院类风湿合并颈动脉硬化患者检测了血清ICAM-1、VCAM-1等血管内皮功能相关指标及类风湿因子等,旨在明确相关因子对病情评估的意义及与病情进展的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择自2011年1月至2013年6月期间到河南大学淮河医院就诊的缓解期类风湿患者92例,男性25例,女性67例,年龄34~71岁,平均年龄为(51.6±18.5)岁,均符合美国风湿病学会(ACR)制定的类风湿诊断标准。所有患者入选后

采用采用HP5500彩色多普勒进行颈动脉超声检查明确颈动脉硬化发生情况,分为单纯类风湿组(A组,IMT<1.0mm),类风湿合并颈动脉硬化组(B组,IMT≥1.0mm),分别有45例、47例。同时选择同期行健康体检的40例研究对象为对照组(C组),均无糖尿病及高血压、类风湿等疾病。所有入选对象均无恶性肿瘤,无近期服用激素类药物史,3组之间年龄、性别构成等具有可比性。

1.2 检测方法与观察指标

1.2.1 炎症因子检测 3组研究对象均于入选后次日晨抽取静脉血5mL,室温静止30min后离心,取血清留存待检TNF-α及IL-17,采用琼脂扩散法检测CRP水平。

1.2.2 血清粘附因子检测 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测ICAM-1、VCAM-1,试剂由陕西博达生物公司提供。以上检测由河南大学淮河医院检验科完成,均保证试剂在有效期内使用,严格执行实验室质控标准。

1.3 统计学方法

应用SPSS软件进行统计分析,计量资料均采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清炎症因子水平比较

C组研究对象TNF-α、IL-17、CRP检测结果均在参考值范围内,A组TNF-α、IL-17较C组差异有统计学意义($P < 0.05$),CRP差异无统计学意义($P > 0.05$)。B组TNF-α、IL-17、CRP较A组、C组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 血清基质金属蛋白酶水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum levels of matrix metalloproteinases ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | TNF-α (pg/mL) | IL-17 (μg/L) | CRP (mg/L) |
|----|----|---------------|----------------|--------------|
| A组 | 45 | 2.80±0.29* | 131.47±21.76* | 5.54±1.87 |
| B组 | 47 | 3.58±0.37** | 319.82±37.38** | 11.93±5.41** |
| C组 | 40 | 1.13±0.15 | 26.58±6.50 | 3.24±0.73 |

与C组比较,* $P < 0.05$;与A组比较,** $P < 0.05$ 。

2.2 各组IMT、ICAM-1、VCAM-1比较

C组研究对象IMT、ICAM-1、VCAM-1检测结果均在参考值范围内,A组IMT、ICAM-1、VCAM-1较C组差异有统计学意义($P < 0.05$),B组IMT、ICAM-1、VCAM-1较A组、C组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 炎症因子与IMT、ICAM-1、VCAM-1相关性分析

分析炎症因子与IMT、ICAM-1、VCAM-1相关性,TNF-α与IMT、ICAM-1、VCAM-1呈正相关($P < 0.05$),IL-17与ICAM-1、VCAM-1呈正相关($P < 0.05$),CRP与IMT、ICAM-1、VCAM-1差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表 2 各组 IMT、ICAM-1、VCAM-1 比较 ($\bar{x} \pm s$)
 Tab. 2 Comparison of serum levels of IMT, ICAM-1 and VCAM-1 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | IMT (mm) | ICAM-1 ($\mu\text{g/L}$) | VCAM-1 ($\mu\text{g/L}$) |
|-----|----|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| A 组 | 45 | 0.84 \pm 0.12* | 461.57 \pm 50.36* | 539.46 \pm 60.87* |
| B 组 | 47 | 1.67 \pm 0.19** | 586.19 \pm 64.08** | 641.58 \pm 71.45** |
| C 组 | 40 | 0.46 \pm 0.18 | 307.51 \pm 42.75 | 432.87 \pm 40.73 |

与 C 组比较, * $P < 0.05$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$.

表 3 炎症因子与 IMT、ICAM-1、VCAM-1 相关性分析
 Tab. 3 The correlation between inflammatory cytokines, IMT, ICAM-1 and VCAM-1

| 项目 | IMT | ICAM-1 | VCAM-1 |
|---------------|--------|--------|--------|
| TNF- α | | | |
| <i>r</i> | 0.416 | 0.402 | 0.351 |
| <i>P</i> | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 |
| IL-17 | | | |
| <i>r</i> | 0.097 | 0.296 | 0.338 |
| <i>P</i> | > 0.05 | < 0.05 | < 0.05 |
| CRP | | | |
| <i>r</i> | 0.126 | 0.081 | 0.147 |
| <i>P</i> | > 0.05 | > 0.05 | > 0.05 |

3 讨论

近年来,随着对类风湿研究的深入,类风湿患者中动脉硬化有较高的发病率。且动脉硬化等心血管疾病成为导致类风湿关节炎患者早期死亡的重要原因之一。目前的研究表明,全身炎症反应是导致类风湿关节炎发生及发展的重要病理生理基础,导致的效应包括脂质代谢紊乱、氧化应激增强、血管内皮功能障碍已经胰岛素抵抗等^[6]。而炎症因子与颈动脉内皮厚度及相关粘附因子 ICAM-1、VCAM-1 等的关系尚未完全明确,因此有必要针对此类患者进行相关研究。

由本研究可以看出,不伴动脉硬化的类风湿患者 TNF- α 、IL-17 较对照组均存在显著性升高,伴动脉硬化组 TNF- α 、IL-17、CRP 较其余两组均有显著性差异。不伴动脉硬化的类风湿患者 IMT、ICAM-1、VCAM-1 较对照组均存在显著性升高,伴动脉硬化组 IMT、ICAM-1、VCAM-1 较其余两组均有显著升高。目前的研究表明,IL-17 是强大的前致炎因子之一,产生的效应包括刺激 TNF- α 的分泌^[7],TNF- α 作为类风湿关节炎骨破坏的重要促炎因子,可通过刺激内皮细胞激活、有趋化白细胞趋化及聚集,导致骨结构及软骨结构渐进性破坏。且 IL-17 与 TNF- α 在整个过程中

起到协同作用^[8]。另外 TNF- α 、IL-17 等炎症因子释放,导致血管炎性反应增强及,参与颈动脉粥样硬化的发生。目前多认为内皮功能失调等可导致血管病变的发生,ICAM-1 和 VCAM-1 在动脉中表达明显上调会加重血管内皮炎症的发生发展以及炎症细胞浸润^[9],最终导致颈动脉硬化及斑块的形成。而 ICAM-1 和 VCAM-1 水平的增高,会促进白细胞黏附于血管内皮细胞,进而释放多种炎症介质^[10],导致下游级联反应的出现^[11,12]。分析炎症因子与 IMT、ICAM-1、VCAM-1 相关性,TNF- α 与 IMT、ICAM-1、VCAM-1 呈显著正相关 ($P < 0.05$),IL-17 与 ICAM-1、VCAM-1 显著正相关,CRP 与 IMT、ICAM-1、VCAM-1 未见显著相关性。由此可看出,类风湿患者颈动脉粥样硬化发展过程可能与 TNF- α 、IL-17 及 ICAM-1、VCAM-1 协同作用相关,引起血管粘附因子升高,并导致细胞外基质降解失衡,通过对巨噬细胞募集及炎症因子释放,导致血管内皮损伤,最终导致粥样硬化改变的发生。

综上所述,针对颈动脉硬化在类风湿患者中的发病情况,有必要对上述因子进行密切观察,这在反映类风湿患者动脉粥样硬化发病过程所涉及的粘附因子及炎症因子变化等方面,具有较好的相关性,具有较好的前景。

[参考文献]

- [1] BENUCCI M, MANFREDI M, SAVIOLA G, et al. Changes in atherosclerosis markers during tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis: preliminary results [J]. Clin Exp Rheumatol, 2013, 31(2):322-323.
- [2] SINEGLAZOVA A V. Coronary atherosclerosis and osteoporosis in rheumatoid arthritis[J]. Vestn Rentgenol Radiol, 2013, 1(1):25-28.
- [3] 温玉荣, 钟波, 吕社民. 无症状型系统性红斑狼疮或类风湿性关节炎女性患者中冠状动脉钙和 C 反应蛋白的研究[J]. 国外医学医学地理分册, 2012, 33(4):269-272.
- [4] DESSEIN P H, NORTON G R, JOFFE B I, et al. Metabolic cardiovascular risk burden and atherosclerosis in African

- black and Caucasian women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(1):53 – 61.
- [5] DORECKA M, SIEMIANOWICZ K, FRANCUZ T, et al. Exendin-4 and GLP-1 decreases induced expression of ICAM-1, VCAM-1 and RAGE in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(4):884 – 890.
- [6] KAHLENBERG J M, KAPLAN M J. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus[J]. *Annu Rev Med*, 2013, 64(3):249 – 263.
- [7] TANNO D, AKAHORI Y, TOYAMA M, et al. Involvement of gr-1 cells in the production of TNF- α and IL-17 and exacerbated systemic inflammatory response caused by lipopolysaccharide [J]. *Inflammation*, 2013, 12(5):214 – 220.
- [8] HOLTTA V, SIPPONEN T, WESTERHOLM – ORMIO M, et al. In crohn's disease, anti-TNF- α treatment changes the balance between mucosal IL-17, FOXP3, and CD4 Cells [J]. *ISRN Gastroenterol*, 2012, 75(3): 176 – 182.
- [9] ZHANG H P, ZHENG F L, ZHAO J H, et al. Genistein inhibits ox-LDL-induced VCAM-1, ICAM-1 and MCP-1 expression of HUVECs through heme oxygenase-1 [J]. *Arch Med Res*, 2013, 44(1):13 – 20.
- [10] ASTARCI E, SADE A, CIMEN I, et al. The NF – kappaB target genes ICAM-1 and VCAM-1 are differentially regulated during spontaneous differentiation of Caco-2 cells [J]. *FEBS J*, 2012, 279(16):2 966 – 2 986.
- [11] FOTIS L, AGROGIANNIS G, VLACHOS I S, et al. Inter-cellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model [J]. *In Vivo*, 2012, 26(2): 243 – 250.
- [12] AHMED S, RIEGSECKER S, BEAMER M, et al. Larga-zole, a class I histone deacetylase inhibitor, enhances TNF- α -induced ICAM-1 and VCAM-1 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 270(2):87 – 96.
(2014 – 02 – 04 收稿)

(上接第 40 页)

- 2001, 8(3):158 – 160.
- [2] 林意菊, 马波, 鲁卫东, 等. 一种流感疫苗脂质体的制备工艺开发 [J]. *药物生物技术*, 2009, 16(3):241 – 244.
- [3] 赵梦丹, 俞飞江, 虞和永. 阿霉素脂质体的制备及其体外细胞毒活性 [J]. *浙江医学*, 2008, 30(4):337 – 391.
- [4] 陈伶俐, 宗莉, 庞瑞. 分光光度法测定壳聚糖含量 [J]. *药物分析杂志*, 2005, 25(5):526 – 529.
- [5] 李广武. 壳聚糖孵育低分子肝素钙脂质体的制备及其包封率测定 [J]. 2007, 18(34):2 684 – 2 686.
- [6] 王海刚, 翟光喜, 吕青志, 等. 壳聚糖包覆葛根素脂质体的制备及理化性质考察 [J]. *中药材 Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2007, 30(3):89 – 92.
- [7] HIROFUMI TAKEUEHI, YUJI MATSUT, HIKARU SUG-IHARA, et al. Effectiveness of submicron-sized, chitosan-coated liposomes in oral administration of peptide drugs [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005, 303(1-2):160 – 170.
- [8] JANES K A, CAIVO P. Polysaccharid colloidal particles as delivery systems for macromolecules [J]. *Adv Drug Deliv*, 2001, 47(1):83 – 871.
- [9] 帅武平. 壳聚糖修饰脂质体的制备和性质研究 [J]. *中国药学杂志*, 2007, 42(15):1 159 – 1 163.
- [10] YANG D Z, LIU X F, LI Z, et al. On the factors influencing the antibacterial activity of chitosan [J]. *Chin J Appl Chem (应用化学)*, 2000, 17(6):598 – 602.
- [11] 赵海霞, 郭兴奎, 孙德亮, 等. 脂质体制备技术 [J]. *山东中医杂志*, 2000, 19(7):435 – 437.
(2014 – 02 – 04 收稿)