

• 论 著 •

血清中 IL-6 联合组织相关标志物对 AAD 的临床诊断价值*

陈珍妮¹,倪二茹²,王 钊³,谢华斌²,李文正⁴,贾克刚^{4,5△}

1. 中南大学湘雅二医院检验科,湖南长沙 410011;2. 厦门大学附属心血管病医院检验科,福建厦门 361000;3. 泰达国际心血管病医院心脏监护科,天津 300457;4. 泰达国际心血管病医院检验科,天津 300457;5. 天津医科大学心血管病临床学院,天津 300457

摘要:目的 检测并比较急性主动脉夹层(AAD)、急性冠脉综合征(ACS)患者及健康对照者(HC)血清中炎症因子白细胞介素-6(IL-6)和组织特异性标志物的表达水平,探讨各指标的临床意义。**方法** 选取泰达国际心血管病医院及厦门大学附属心血管病医院 2019 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 61 例 AAD 患者为 AAD 组,59 例 ACS 患者为 ACS 组[包括 36 例急性心肌梗死(AMI 组)及 23 例不稳定性心绞痛(UA 组)],同期选择 56 例 HC 作为 HC 组。采集各组研究对象血清并检测 IL-6 及组织特异性标志物[腱糖蛋白 C(TN-C)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、可溶性弹性蛋白片段(sELAF)]的水平,收集 D-二聚体(DD)及其他实验室常规检测指标,分析各指标间的相关性及对 AAD、ACS(包括 AMI、UA)的诊断价值。**结果** (1)AAD 组血清 IL-6、MMP-9、sELAF 水平明显高于 AMI 组、UA 组、HC 组($P<0.05$),AAD 组血清 TN-C 水平明显高于 UA 组和 HC 组($P<0.05$)。(2)Spearman 相关分析显示:血清 MMP-9 与 sELAF、IL-6 水平呈正相关($r=0.326、0.277,P<0.01$);血清 IL-6 与 sELAF、TN-C 水平呈正相关($r=0.167、0.382,P<0.05$),血清 TN-C 与 sELAF 水平呈正相关($r=0.406,P<0.001$)。(3)受试者工作特征(ROC)曲线显示,鉴别 AAD 与 ACS 的曲线下面积(AUC)从高到低依次为 DD、IL-6、MMP-9、sELAF(AUC 分别为 0.895、0.835、0.685、0.679, $P<0.05$)。(4)联合检测时,ROC 曲线分析发现最佳早期鉴别诊断 AAD 与 UA 的标志物组合为 IL-6+sELAF(AUC 为 0.976, $P<0.001$)。**结论** 炎症因子 IL-6 对 AAD 的诊断效能优于组织特异性标志物,将 IL-6 和组织标志物联合检测可以增强对 AAD 的诊断效能。

关键词:腱糖蛋白 C; 基质金属蛋白酶 9; 可溶性弹性蛋白片段; 白细胞介素-6; 急性主动脉夹层

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.008 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2022)11-1314-06 **文献标志码:**A

Clinical diagnostic value of serum IL-6 combined with tissue related markers in AAD*

CHEN Zhenni¹,NI Erru²,WANG Zhao³,XIE Huabin²,LI Wenzheng⁴,JIA Kegang^{4,5△}

1. Department of Clinical Laboratory, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Cardiovascular Disease Hospital, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361000, China; 3. Department of Cardiac Care Unit, Teda International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Teda International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China; 5. Clinical School of Cardiovascular Disease, Tianjin Medical University, Tianjin 300457, China

Abstract: Objective To detect and compare the levels of inflammatory cytokine IL-6 and tissue-specific markers in serum of the patients with acute aortic dissection(AAD) patients with acute coronary syndrome (ACS) and healthy controls(HC), and to explore the clinical significance of each indicator. **Methods** Sixty-one patients with AAD admitted to Teda International Cardiovascular Hospital and Affiliated Cardiovascular Disease Hospital of Xiamen University from January 2019 to December 2020 were selected as the AAD group, and 59 patients with ACS were selected as the ACS group [including 36 cases of acute myocardial infarction (AMI group) and 23 cases of unstable angina pectoris(UA group)]. Contemporaneous 56 cases of HC served as the HC group. The basic clinical data were recorded. The serum was collected to detect the levels of IL-6,

* 基金项目:天津市津门医学英才基金[津人才(E2018)19 号]。

作者简介:陈珍妮,女,在读博士,主要从事临床检验诊断学专业研究。△ 通信作者,E-mail:txjia@126.com。

tissue specific markers [tenascin C (TN-C), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), soluble elastin fragments (sELAF)], D-dimer (DD) and other laboratory routine indexes were collected to analyze the correlation among the various indicators and the diagnostic value for AAD and ACS (including AMI and UA). **Results** (1) The levels of serum IL-6, MMP-9 and sELAF in the AAD group were significantly higher than those in the AMI group, UA group and HC group ($P < 0.05$), and serum TN-C level in the AAD group was significantly higher than that in the UA and HC groups ($P < 0.05$). (2) The Spearman correlation analysis showed that serum MMP-9 was positively correlated with the levels of sELAF and IL-6 ($r = 0.326, 0.277, P < 0.01$), serum IL-6 was positively correlated with the levels of sELAF and TN-C ($r = 0.167, 0.382, P < 0.05$), serum TN-C was positively correlated with sELAF level ($r = 0.406, P < 0.001$). (3) The ROC curve showed that the AUC of distinguishing AAD from ACS from high to low was DD, IL-6, MMP-9 and sELAF (AUC were 0.895, 0.835, 0.685, 0.679, respectively, $P < 0.05$). (4) When the combined detection, the best marker combination for early differential diagnosis in the AAD and UA was IL-6 combined with sELAF (AUC = 0.976, $P < 0.001$). **Conclusion** The diagnostic efficiency of inflammatory cytokine IL-6 is better than the tissue specific markers for AAD. The combined detection of inflammatory cytokine IL-6 and tissue markers could enhance the diagnostic efficiency of AAD.

Key words: tenascin C; matrix metalloproteinase-9; soluble elastin fragments; interleukin-6; acute aortic dissection

急性主动脉夹层 (AAD) 是一种危及生命的心血管疾病, 及早诊治是提高患者存活率的关键, 高达 39% 的 AAD 患者在尸检前仍未得到诊断^[1-2]。研究证实血清中各种生物标志物的检测可用于 AAD 的诊断^[3]。由于 AAD 的组织学特征为细胞外基质 (ECM) 重塑、平滑肌细胞减少、炎症发生及血栓形成, 血清中的生物标志物主要分为以下两类: (1) 主动脉壁损伤的相关成分, 如基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)^[4]、可溶性弹性蛋白片段 (sELAF)^[5]、腱糖蛋白 C (TN-C)^[6] 等; (2) 炎性反应及假性管腔内血栓形成的相关成分, 如白细胞介素-6 (IL-6)^[7]、D-二聚体 (DD)^[2] 等。

血液生物标志物有望成为 AAD 常规筛查和监测的一种有效途径, 但目前的临床指南并未对其使用作出具体的建议。研究证实, 循环中的 IL-6 水平是诊断 AAD 以及评估患者预后的可靠生物标志物^[7], 而组织标志物 TN-C 作为在正常组织中少见的细胞外基质糖蛋白, 与 AAD 的发生、发展密切相关^[8], 目前国内关于其作为 AAD 的诊断生物标志物的临床证据不足, 且鲜有将组织及炎症标志物联合早期诊断 AAD 的研究报道。本研究检测了组织特异性标志物 (MMP-9、sELAF、TN-C) 及炎症因子 IL-6, 分析各个指标之间的相关性, 评估各指标对 AAD 的诊断作用, 旨在从临床实验室的角度寻求并验证是否存在诊断 AAD 的特异性血液学指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在泰达国际心血管病医院及厦门大学附属心血管病医院因胸痛主诉入院治疗的 AAD 患者 61 例为 AAD 组, 急性冠脉综合征 (ACS) 患者 59 例为 ACS 组 [包括 36 例急性心肌梗死患者 (AMI 组)、23 例不稳

定性心绞痛患者 (UA 组)]。纳入标准: (1) 患者因胸痛主诉入院并于入院 24 h 内采血, 行 DD 检测; (2) 有完整的基本资料 (包括性别、年龄、身高、体质量) 和临床相关资料; (3) AAD 参照 2014 年欧洲心脏病学会发布的《主动脉疾病诊断与治疗指南》^[9] 明确诊断; ACS (包括 AMI、UA) 参照《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019)》明确诊断^[10]。排除标准: 孕妇及哺乳期; 年龄 < 20 岁; 合并肿瘤、血液系统疾病; 有活动性感染及自身免疫性疾病。选择同期在泰达国际心血管病医院体检的 56 例体检健康者作为 HC 组。各组间性别、年龄相匹配。

各组基本资料见表 1。AAD 组与 AMI、UA 组患者有高血压病史、糖尿病史的比例差异有统计学意义 ($P < 0.05$); AAD 组与 HC 组的体质量指数 (BMI)、收缩压及有高血压病史、糖尿病史、吸烟和饮酒史的比例差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

1.2 方法 AAD 及 ACS 组患者手术前 24 h 内或入院当天通过肘正中静脉采集静脉血 5 mL, HC 组采集空腹静脉血 5 mL, 抽取后离心 ($3\ 500\ \text{r/min}$, 15 min), 吸取上层血清至 1.5 mL 冻存管内, 用于检测 IL-6、TN-C、MMP-9、sELAF 水平。冻存至 $-80\ ^\circ\text{C}$ 冰箱内, 避免反复冻融。实验当天将所有样品同时解冻。采用化学发光免疫夹心法 (试剂盒购自深圳新产业生物医学工程有限公司) 检测血清中 IL-6 水平, 采用酶联免疫吸附试验检测血清中 TN-C (试剂盒购自上海艾博抗贸易有限公司)、MMP-9 (试剂盒购自上海爱必信生物科技有限公司)、sELAF (试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司) 的水平。收集 DD、血常规、凝血常规、心肌损伤相关指标的数值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 及 GraphPad Prism 8.2.1 软件进行统计学处理。符合正态分布的

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;偏态分布的计量资料以中位数(四分位距)[$M(IQR)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。绘制各指标的受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC);多指标联合诊

断时,使用二元 Logistics 回归计算每个指标的预测概率,并根据预测概率结果计算 AUC。采用 Spearman 相关分析各指标间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 各组基本资料比较

组别	n	男 (%)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	有高血压病史 (%)	有糖尿病史 (%)	有吸烟、饮酒史 (%)
AAD 组	61	75.4	53.5±13.8	27.3±4.0	137±26	74±16	82.0	4.9	52.5
AMI 组	36	72.2	54.2±13.4	26.2±3.2	131±18	77±9	52.8	38.9	58.3
UA 组	23	74.0	52.6±12.5	26.6±3.9	131±18	80±12	60.7	26.1	47.8
HC 组	56	75.0	53.2±10.9	24.5±2.4	124±10	76±7	0.0	0.0	23.2
P_1		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.001	>0.05
P_2		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05
P_3		>0.05	>0.05	<0.001	<0.001	>0.05	<0.001	<0.001	<0.01

注: P_1 为 AAD 组与 AMI 组比较的 P 值; P_2 为 AAD 组与 UA 组比较的 P 值; P_3 为 AAD 组与 HC 组比较的 P 值。

2 结 果

2.1 各组实验室资料比较 AAD 组与 AMI 组间白细胞计数(WBC)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、国际化标准比值(INR)、C 反应蛋白(CRP)、DD、血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(FIB)、肌钙蛋白 I(cTnI)、IL-6、MMP-9、sELAF 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$);AAD 组与 UA 组间 WBC、APTT、PT、TT、

INR、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、脑钠肽(BNP)、CRP、DD、PLT、FIB、cTnI、IL-6、MMP-9、TN-C、sELAF 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$);AAD 组与 HC 组间 WBC、红细胞分布宽度(RDW)、总胆固醇(TC)、PLT、IL-6、MMP-9、TN-C、sELAF 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$);各组间平均红细胞体积(MCV)、血小板分布宽度(PDW)、三酰甘油(TG)水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组实验室资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(IQR)$]

检验指标	AAD 组($n=61$)	AMI 组($n=36$)	UA 组($n=23$)	HC 组($n=56$)	P_1	P_2	P_3
WBC($\times 10^9/L$)	11.8±4.5	9.4±2.8	6.8±1.4	5.7±1.3	<0.001	<0.01	<0.001
MCV(fL)	89.5(6.6)	90.1(4.5)	90.1(4.1)	92.1(3.5)	>0.05	>0.05	>0.05
RDW(fL)	13.2(1.1)	13.1(0.7)	12.9(0.9)	12.9(0.8)	>0.05	>0.05	<0.05
PDW(fL)	12.7±2.5	12.0±1.5	12.8±1.8	12.3±1.4	>0.05	>0.05	>0.05
PLT($\times 10^9/L$)	184.7±63.0	240.8±66.2	231.7±52.5	239.7±47.1	<0.001	<0.001	<0.001
TC(mmol/L)	4.2±1.1	4.3±1.0	3.7±1.3	4.7±0.9	>0.05	>0.05	<0.01
TG(mmol/L)	1.2(1.1)	1.4(1.0)	1.4(0.9)	1.0(0.7)	>0.05	>0.05	>0.05
FIB(g/L)	2.6±0.8	3.1±0.6	2.8±0.6	—	<0.001	<0.05	—
APTT(s)	29.4(9.6)	25.9(4.5)	25.8(4.1)	—	<0.001	<0.001	—
PT(s)	11.8(2.3)	10.6(0.9)	10.7(0.7)	—	<0.001	<0.001	—
TT(s)	18.5(2.6)	17.6(1.2)	17.6(0.5)	—	<0.05	<0.01	—
INR	1.0(0.2)	0.9(0.1)	0.9(0.1)	—	<0.001	<0.001	—
cTnI(pg/mL)	21.0(43.8)	1 714.5(8 381.5)	4.0(49.0)	—	<0.001	<0.05	—
CK-MB(ng/mL)	2.1(8.8)	7.6(26.3)	0.9(0.9)	—	<0.01	<0.001	—
BNP(pg/mL)	64.6(181.0)	75.5(191.0)	8.0(24.0)	—	>0.05	<0.001	—
CRP(mg/L)	12.8(53.2)	7.5(10.1)	5.0(0.0)	—	<0.05	<0.001	—
DD(mg/L)	3.6(10.4)	0.2(0.3)	0.2(0.2)	—	<0.001	<0.001	—
IL-6(pg/mL)	36.2(38.6)	12.3(18.7)	1.3(4.0)	6.8(5.2)	<0.001	<0.001	<0.001
TN-C(ng/mL)	0.5(0.3)	0.5(0.3)	0.4(0.2)	0.3(0.2)	>0.05	<0.001	<0.001
MMP-9(ng/mL)	2.3(4.8)	0.5(1.3)	0.4(1.3)	0.3(0.4)	<0.01	<0.01	<0.001
sELAF(ng/mL)	24.1(36.4)	10.3(18.8)	11.2(15.8)	7.0(12.0)	<0.01	<0.05	<0.001

注: P_1 为 AAD 组与 AMI 组比较的 P 值; P_2 为 AAD 组与 UA 组比较的 P 值; P_3 为 AAD 组与 HC 组比较的 P 值;—表示无数据。

2.2 血清 TN-C、IL-6、MMP-9、sELAF、DD 各指标间的相关性 Spearman 相关分析显示:血清 MMP-9 与 sELAF、IL-6 水平呈正相关($r=0.326, 0.277, P<0.01$);血清 IL-6 与 sELAF、TN-C 水平呈正相关($r=0.167, 0.382, P<0.05$);血清 TN-C 与 sELAF 水平呈正相关($r=0.406, P<0.001$);血清 TN-C 与 MMP-9 水平无相关性($P>0.05$)。

2.3 ROC 曲线分析

2.3.1 分析血清 IL-6、MMP-9、sELAF、TN-C 水平对 AAD 的诊断效能 绘制 ROC 曲线,将 AAD 与 AMI、UA、HC 组分别比较,结果显示:IL-6 鉴别诊断 AAD 与 AMI、UA、HC 的 AUC 分别为 0.752(95%CI:0.653~0.852)、0.964(95%CI:0.929~0.998)、0.892(95%CI:0.826~0.957),均 $P<0.001$,见图

1;MMP-9 鉴别诊断 AAD 与 AMI、UA、HC 的 AUC 分别为 0.686(95%CI:0.560~0.792, $P<0.01$)、0.683(95%CI:0.566~0.800, $P<0.05$)、0.794(95%CI:0.709~0.879, $P<0.001$),见图 2;sELAF 鉴别诊断 AAD 与 AMI、UA、HC 的 AUC 分别为 0.691(95%CI:0.585~0.796, $P<0.01$)、0.661(95%CI:0.543~0.780, $P<0.05$)、0.793(95%CI:0.712~0.873, $P<0.001$),见图 3;TN-C 鉴别诊断 AAD 与 AMI、UA、HC 的 AUC 分别为 0.529(95%CI:0.409~0.649, $P>0.05$)、0.760(95%CI:0.653~0.866, $P<0.001$)、0.787(95%CI:0.706~0.867, $P<0.001$),见图 4。血清 IL-6、MMP-9、sELAF、TN-C 水平鉴别诊断 AAD 与 AMI、UA、HC 的效能见表 3。

表 3 血清 IL-6、MMP-9、sELAF、TN-C 鉴别诊断 AAD 与 AMI、UA、HC 的效能

指标	AAD vs. AMI				AAD vs. UA				AAD vs. HC			
	AUC(95%CI)	P	灵敏度	特异度	AUC(95%CI)	P	灵敏度	特异度	AUC(95%CI)	P	灵敏度	特异度
IL-6	0.752(0.653~0.852)	<0.001	0.705	0.750	0.964(0.929~0.998)	<0.001	0.869	0.957	0.892(0.826~0.957)	<0.001	0.836	0.929
MMP-9	0.686(0.560~0.792)	<0.01	0.550	0.833	0.683(0.566~0.800)	<0.05	0.567	0.783	0.794(0.709~0.879)	<0.001	0.667	0.875
sELAF	0.691(0.585~0.796)	<0.01	0.754	0.583	0.661(0.543~0.780)	<0.05	0.295	1.000	0.793(0.712~0.873)	<0.001	0.738	0.732
TN-C	0.529(0.409~0.649)	>0.05	1.000	0.111	0.760(0.653~0.866)	<0.001	0.590	0.913	0.787(0.706~0.867)	<0.001	0.672	0.821

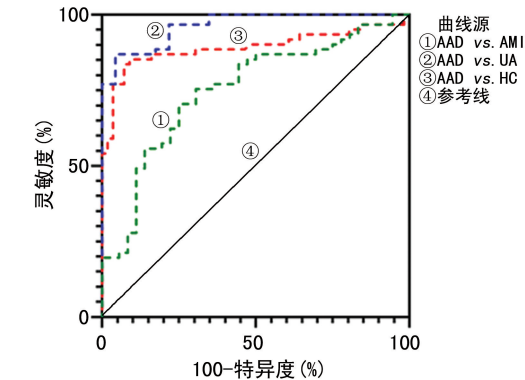


图 1 血清 IL-6 鉴别诊断 AAD 与 AMI、UA、HC 的 ROC 曲线

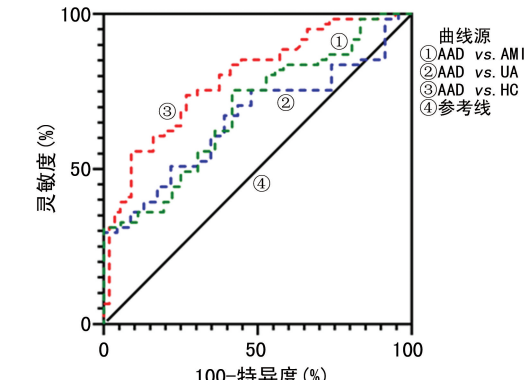


图 3 血清 sELAF 鉴别诊断 AAD 与 AMI、UA、HC 的 ROC 曲线

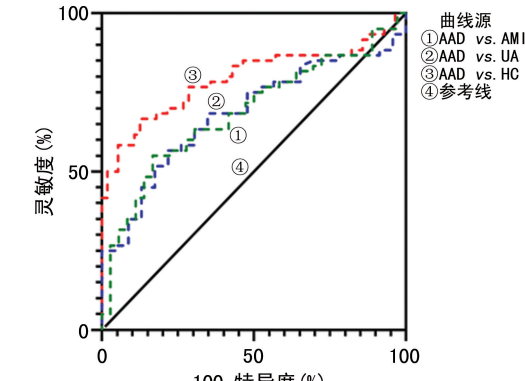


图 2 血清 MMP-9 鉴别诊断 AAD 与 AMI、UA、HC 的 ROC 曲线

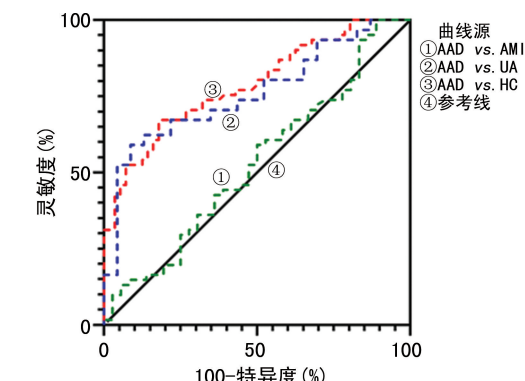


图 4 血清 TN-C 鉴别诊断 AAD 与 AMI、UA、HC 的 ROC 曲线

2.3.2 比较血清 DD、IL-6、MMP-9、sELAF 对 AAD 和 ACS 的鉴别诊断效能 DD 及 IL-6 鉴别诊断 AAD 和 ACS 的效能较高, AUC 分别为 0.895 (95%CI: 0.830~0.960)、0.835 (95%CI: 0.763~0.907), 均 $P<0.001$; 血清 MMP-9、sELAF 水平对鉴别诊断 AAD 和 ACS 有一定的价值, AUC 分别为 0.685 (95%CI: 0.588~0.782)、0.679 (95%CI: 0.584~0.775), 均 $P<0.01$ 。见表 4 和图 5。

表 4 血清 DD、IL-6、MMP-9、sELAF 对 AAD 和 ACS 的鉴别诊断效能					
指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度	特异度	P
DD	0.895	0.830~0.960	0.754	0.814	<0.001
IL-6	0.835	0.763~0.907	0.820	0.915	<0.001
MMP-9	0.685	0.588~0.782	0.667	0.875	<0.01
TN-C	0.679	0.584~0.775	0.754	0.559	<0.01

2.4 各指标联合鉴别诊断 AAD 与 UA 的效能比较

表 5 各指标联合鉴别诊断 AAD 与 UA 的效能比较									
组合方式	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比	P
TN-C+MMP-9	0.837	0.740~0.909	88.33	73.91	89.80	70.80	3.39	0.16	<0.001
TN-C+sELAF	0.801	0.700~0.880	78.69	78.26	90.60	58.10	3.62	0.27	<0.001
TN-C+IL-6	0.967	0.903~0.994	85.25	100.00	100.00	71.90	—	0.15	<0.001
MMP-9+sELAF	0.740	0.632~0.830	51.67	95.65	96.90	43.10	11.88	0.51	<0.01
MMP-9+IL-6	0.962	0.896~0.992	86.67	95.65	98.10	73.30	19.93	0.14	<0.001
sELAF +IL-6	0.976	0.916~0.997	85.25	100.00	100.00	71.90	—	0.15	<0.001
TN-C+MMP-9+sELAF	0.852	0.757~0.921	93.33	65.22	87.50	78.9	2.68	0.10	<0.001
TN-C+MMP-9+sELAF+IL-6	0.971	0.908~0.995	91.67	100.00	100.00	82.10	—	0.08	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

AAD 是由主动脉内膜纵向或横向撕裂引发, 血液迅速进入到动脉壁内继发血栓形成和主动脉破裂^[11]。主动脉壁炎性反应参与动脉中膜的降解, 致使主动脉管壁扩张、撕裂形成夹层, 一旦主动脉夹层发生, 主动脉中膜损伤或破坏的平滑肌细胞蛋白成分如 MMP-9、sELAF、TN-C 就会释放入血, 同时主动脉假腔内血栓形成或降解会引起血液中溶栓和纤溶标志物(如 DD)的水平变化^[11-12]。本研究结果显示, DD 鉴别 AAD 与 ACS 的诊断效能最佳, 常被用于 AAD 的排除诊断^[2]。同时, 本次结果显示 AAD 患者入院 PLT 显著降低, 可能与血管壁撕裂后引发血栓形成, 继而消耗过多血小板有关, 既往研究认为 PLT 降低预示潜在的出血趋势和不良的临床结果^[13]。

本研究发现 IL-6 诊断 AAD 的效能仅次于 DD, 且优于 MMP-9 和 sELAF。IL-6 通过介导血管外膜

最佳早期鉴别诊断 AAD 与 UA 的两两组合标志物为 sELAF+IL-6 (AUC 为 0.976, $P<0.001$), 其诊断效能高于 TN-C+MMP-9+sELAF (AUC 为 0.852, $P<0.001$)、TN-C+MMP-9+sELAF+IL-6 (AUC 为 0.971, $P<0.001$), 见表 5。

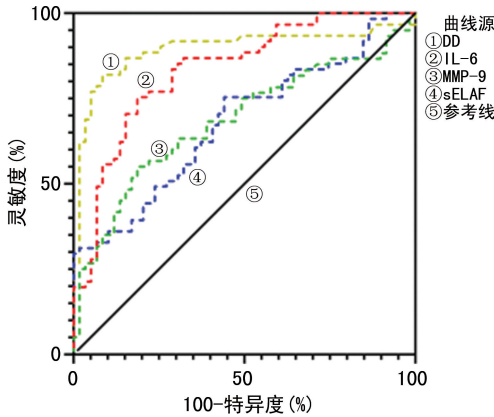


图 5 血清 DD、IL-6、MMP-9、sELAF 鉴别诊断 AAD 与 ACS 的 ROC 曲线

炎症, 促进主动脉扩张和破裂, 是诊断 AAD 及评估 AAD 患者的治疗结果和预后的可靠生物标志物^[7,14]。MMP-9 所介导的蛋白水解作用, 可以促进中层弹性蛋白网络的碎裂, 继而释放 sELAF 到循环血液中。已有研究证实 AAD 患者循环中 sELAF 水平明显高于健康人和 AMI 患者^[5]。本研究结果显示血清 IL-6 与 MMP-9、sELAF 水平均相关, 可能是由于在疾病发生过程中, 受损的主动脉细胞释放大量炎症因子激活炎症细胞, 而炎症细胞(如巨噬细胞)又分泌各种蛋白酶(如 MMPs)降解 ECM, 包括纤维连接蛋白、胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白多糖等, 引发进一步的主动脉损伤^[14-15]。基质细胞蛋白 TN-C 的表达受机体微环境中各种生长因子、细胞因子及机械应力的严格调节。与郭涛等^[16]发现 TN-C 可用于早期鉴别诊断 AAD 与 AMI 患者的结论并不一致, 本研究发现 AAD 与 AMI 患者血清 TN-C 水平均显著增高, 但两者间无明

显差异,可能是由于 TN-C 通过调节细胞行为参与机体损伤后的组织修复过程,尤其是炎症反应、纤维化和血管生成等过程,在多种急性心血管疾病中均发挥了重要作用。

PENG 等^[17]发现平滑肌肌球蛋白重链(smMHC)、sELAF、PC1 或 DD 可作为 AAD 早期诊断的生物标志物,联合应用可得到更高的诊断价值。本研究将 TN-C、MMP-9、sELAF、IL-6 分别组合分析发现,将 sELAF 联合 IL-6 进行鉴别诊断 AAD 与 UA 的 AUC 明显高于 TN-C、MMP-9、sELAF、IL-6 单项鉴别诊断的 AUC,说明夹层破裂后的炎症指标联合组织损伤相关物质可以很好地辅助诊断 AAD。

总而言之,血液生物标志物可用于辅助临床诊断 AAD,尤其是炎症及血栓标志物。而组织特异性生物标志物(MMP-9、sELAF、TN-C)的潜在诊断价值不如炎症因子,可能是检测方法存在问题,随着未来检测手段的提高(如质谱、化学发光法等),标志物的灵敏度和特异度也可能会随之发生变化。理想的生物标志物应该同时具有较高的灵敏度和较高的特异度,但目前尚未发现符合临床要求的理想标志物,因此将现有标志物应用到临床实践中时,应考虑到它们各自的优缺点,必要时进行联合检测。本研究 AAD 的患者数量较少,且属于横断面研究,未检测 AAD 患者血清指标水平的动态变化,也未对患者进行随访以评估长期死亡率或预后。因此,未来需要进行大样本和长期的随访研究,以验证本研究结果。

参考文献

- [1] NIENABER C A, CLOUGH R E, SAKALIHASAN N, et al. Aortic dissection[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16053.
- [2] NAZERIAN P, MUELLER C, SOEIRO A M, et al. Diagnostic accuracy of the aortic dissection detection risk score plus D-dimer for acute aortic syndromes: the ADvISED prospective multicenter study[J]. Circulation, 2018, 137(3): 250-258.
- [3] MORELLO F, PILER P, NOVAK M, et al. Biomarkers for diagnosis and prognostic stratification of aortic dissection: challenges and perspectives[J]. Biomark Med, 2014, 8(7): 931-941.
- [4] TAKAGI H, HARI Y, NAKASHIMA K, et al. Matrix metalloproteinases and acute aortic dissection: Et Tu, Brute? [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2020, 30(3): 465-476.
- [5] SHINOHARA T, SUZUKI K, OKADA M, et al. Soluble elastin fragments in serum are elevated in acute aortic dissection[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(10):

- 1839-1844.
- [6] NOZATO T, SATO A, HIROSE S, et al. Preliminary study of serum tenascin-C levels as a diagnostic or prognostic biomarker of type B acute aortic dissection[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 4267-4269.
- [7] YUAN S M. Profiles and predictive values of interleukin-6 in aortic dissection: a review[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2019, 34(5): 596-604.
- [8] IMANAKA-YOSHIDA K, MATSUMOTO K I. Multiple roles of tenascins in homeostasis and pathophysiology of aorta[J]. Ann Vasc Dis, 2018, 11(2): 169-180.
- [9] ERBEL R, ABOYANS V, BOILEAU C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2014, 35(41): 2873-2926.
- [10] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南: 2019[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 421-428.
- [11] BOSSONE E, EAGLE K A. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(5): 331-348.
- [12] CIFANI N, PROIETTA M, TRITAPEPE L, et al. Stanford-A acute aortic dissection, inflammation, and metalloproteinases: a review[J]. Ann Med, 2015, 47(6): 441-446.
- [13] HUANG B, TIAN L, FAN X, et al. Low admission platelet counts predicts increased risk of in-hospital mortality in patients with type A acute aortic dissection[J]. Int J Cardiol, 2014, 172(3): e484-e486.
- [14] ANZAI A, SHIMODA M, ENDO J, et al. Adventitial CXCL1/G-CSF expression in response to acute aortic dissection triggers local neutrophil recruitment and activation leading to aortic rupture[J]. Circ Res, 2015, 116(4): 612-623.
- [15] LUO W, WANG Y, ZHANG L, et al. Critical role of cytosolic DNA and its sensing adaptor STING in aortic degeneration, dissection, and rupture[J]. Circulation, 2020, 141(1): 42-66.
- [16] 郭涛, 周阳, 柴湘平, 等. 肌腱蛋白 C 在急性主动脉夹层早期诊断的价值[J]. 中国急救医学, 2019, 39(9): 76-80.
- [17] PENG W, PENG Z, CHAI X, et al. Potential biomarkers for early diagnosis of acute aortic dissection[J]. Heart Lung, 2015, 44(3): 205-208.