

论 著

大动脉炎患者血清ESR、IL-6、MMP-9水平及其与超声造影相关参数的相关性分析*

古力斯坦·卡迪尔¹ 娜菲莎·艾力¹
周 敏¹ 穆巴来克·拜合提亚尔²
吕 娟^{1*}

1.新疆维吾尔自治区人民医院超声科

(新疆 乌鲁木齐 830001)

2.新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心

(新疆 乌鲁木齐 830001)

【摘要】目的 研究大动脉炎患者血清红细胞沉降率(ESR)、白细胞介素6(IL-6)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平与超声造影相关参数的关系。方法 纳入2019年1月至2022年4月本院收治的多发性大动脉炎(TA)患者36例(TA组),根据美国国立研究院制定的标准,分为活动组26例,非活动组10例。选取2019年1月-2022年4月本院体检健康者40例为对照组。TA患者均接受超声造影检查。检测并比较各组血清ESR、IL-6及MMP-9水平。采用Pearson法分析血清ESR、IL-6、MMP-9与超声造影参数的相关性。结果 TA组血清ESR、IL-6、MMP-9水平及达峰时间(TTP)高于对照组($P<0.05$),峰值强度(PI)、上升支斜率(A)、曲线下面积(AUC)低于对照组($P<0.05$)。与非活动组相比,活动组血清ESR、IL-6、MMP-9水平及TTP较高($P<0.05$),AUC、A、PI较低($P<0.05$)。Pearson法分析显示,ESR、IL-6、MMP-9与AUC、A、PI呈负相关($P<0.05$),与TTP呈正相关($P<0.05$)。结论 TA患者血清ESR、IL-6、MMP-9水平明显上调,超声造影相关参数与ESR、IL-6、MMP-9有较好的相关性。

【关键词】超声检查;红细胞沉降率;白细胞介素6;基质金属蛋白酶-9;大动脉炎

【中图分类号】R445.1

【文献标识码】A

【基金项目】新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2021D01C179)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.02.028

Serum ESR,IL-6,MMP-9 Levels in Patients with Takayasu Arteritis and Their Correlation with CEUS-Related Parameters*

Gulistan Kadir¹,Nafisa Eli¹,ZHOU Min¹,Mubarak Baihetyar²,LV Juan^{1*}.

1.Ultrasound Department of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital,Urumqi 830001, Xinjiang, China

2.The People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Undergoing Clinical Examination, Urumqi 830001, Xinjiang, China

ABSTRACT

Objective To study the relationship between serum erythrocyte sedimentation rate (ESR),interleukin-6 (IL-6),matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels and contrast-enhanced ultrasound-related parameters in patients with Takayasu arteritis. **Methods** 36 patients with Takayasu arteritis (TA) accepted by our hospital from January 2019 to April 2022 (TA group) were included. According to the criteria established by the National Institutes of Technology,they were grouped into an active group of 26 cases and an inactive group of 10 cases. A total of 40 healthy subjects from January 2019 to April 2022 were selected as control group. All patients with TA underwent contrast-enhanced ultrasonography. The levels of serum ESR and IL-6 and MMP-9 in each group were detected and compared. The correlation between serum ESR,IL-6,MMP-9 and CEUS parameters was analyzed by Pearson method. **Results** The levels of serum ESR,IL-6,MMP-9,and time to peak (TTP) in TA group were higher than those in control group ($P<0.05$),the area under the curve (AUC),ascending branch slope (A),peak value Intensity (PI) was lower than those in control group ($P<0.05$). Compared with the inactive group,the levels of serum ESR,IL-6,MMP-9,and TTP of the active group were higher ($P<0.05$),and the AUC,A,and PI were lower ($P<0.05$). Pearson's method analysis showed that ESR,IL-6,MMP-9 were negatively correlated with AUC,A,and PI ($P<0.05$),and positively correlated with TTP ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum ESR,IL-6 and MMP-9 in TA patients are significantly up-regulated,and CEUS-related parameters have a good correlation with ESR,IL-6 and MMP-9.

Keywords: Ultrasonography; Erythrocyte Sedimentation Rate; Interleukin-6; Matrix Metalloproteinase-9; Takayasu Arteritis

多发性大动脉炎(Takayasu arteritis, TA)为慢性大血管炎,易引起血管狭窄或闭塞及动脉瘤形成,常见于女性,易反复发作^[1]。因此,寻找与TA发病相关因子有助于该病治疗、诊断。近年来,影像学检查在TA诊断中的价值逐渐受到学者们的重视。超声造影能客观评估病灶处血流灌注情况,检测结果有较高敏感度、特异度,且重复性好^[2]。TA病理特征是新生血管、中、外膜有炎性细胞浸润^[3]。TA发生发展与免疫功能、炎症反应密切相关^[4]。红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)是与TA患者病情活动性、病情程度相关的指标^[5]。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是CA²⁺、Zn²⁺等重金属离子的辅助因子,已证实参与TA病理发展过程^[6]。因此,本研究将探究TA患者血清ESR、IL-6、MMP-9水平及其与超声造影相关参数的相关性,以期对TA患者病情评估提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2019年1月-2022年4月纳入新疆维吾尔自治区人民医院收治的TA患者36例(TA组),男6例,女30例。年龄20岁~60岁,平均年龄(45.50±9.27)岁。

纳入标准:符合TA诊断标准^[7];行超声造影检查;无严重躯体运动障碍。排除标准:先天性心脏病、自身免疫性疾病;外伤所致的大血管、心脏病变;合并肝肾功能异常;结节性动脉周围炎、颅动脉炎;肿瘤疾病者。选择同期本院体检的健康者40例为对照组,男6例,女34例。年龄20岁~60岁,平均年龄(43.90±9.49)岁。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 TA活动期判断标准 根据1994年美国国立研究院制定的标准^[8]评估TA疾病活动性,Kerr评分≥2分为活动组($n=26$),≤1分为非活动组($n=10$)。

1.3 超声造影检查及定量分析 采用Philips iU22彩色多普勒超声诊断仪,频率为3.0~9.0 MHz,线阵探头,SonoVue造影剂(意大利Bracco公司),使用前每瓶注入5.0 ml生理盐水,振荡均匀。先患者于25℃室内休息5~10 min后。嘱患者仰卧,先行常规二维超声,再对受累血管行超声造影检查,造影剂经肘静脉团注(速率为0.8ml/s),而后注射生理盐水5mL,1~2s内完成,启动图像存储系统,观察对比剂注入情况,病灶区域增强情况及动态变化,储存图像。使用随机自带分析软件分隔感兴趣区(大小为5mm×5 mm),软件获得血流灌注参数,包括达峰时间(TTP)、上升支斜率(A)、峰值强度(PI)、

【第一作者】古力斯坦·卡迪尔,女,主治医师,主要研究方向:心血管超声及经食道超声心动图的诊断。E-mail: yevte16@163.com

【通讯作者】吕 娟,女,副主任医师,主要研究方向:超声造影。E-mail: lj1984l@163.com

曲线下面积(AUC)。

1.4 检测血清ESR、IL-6、MMP-9水平 采集TA患者(健康体检者当日)清晨空腹静脉血5 mL, 4000 r/min离心10 min, 取上清, 采用全自动生化仪(型号: AU5400, 美国Beckman Coulter公司)检测ESR水平。以酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清IL-6、MMP-9水平, 采用对应的IL-6 ELISA试剂盒(货号为ab178013, 美国Abcam公司)、MMP-9 ELISA试剂盒(货号为ab246539, 美国Abcam公司), 按照说明书进行操作, 用美国赛默飞世尔科技有限公司MultiskanFC酶标仪在波长450 nm处读取吸光度值, 检测IL-6、MMP-9水平。

1.5 统计学分析 采用SPSS 21.0对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 且方差齐性, 对照组和TA组及活动组和非活动组间行独立样本t检验。采用Pearson法分析血清ESR、IL-6、MMP-9与超声造影参数相关性。 $P<0.05$, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、TA组血清MMP-9、ESR、IL-6水平比较 与对照组相比, TA组血清ESR、IL-6、MMP-9水平较高($P<0.05$), 见表1。

2.2 活动组、非活动组血清ESR、IL-6、MMP-9水平比较 与非

活动组相比, 活动组血清ESR、IL-6、MMP-9水平较高($P<0.05$), 见表2。

2.3 TA组、对照组超声造影参数比较 与对照组相比, TA组TTP较高($P<0.05$), AUC、A、PI较低($P<0.05$), 见表3。

2.4 活动组、非活动组超声造影参数比较 与非活动组相比, 活动组TTP较高($P<0.05$), AUC、A、PI较低($P<0.05$), 见表4。超声造影图见图1。图1A: 活动组患者造影显示, 增厚的内中膜可见点状及短线样增强。图1B: 活动组患者造影显示, 增厚的内中膜仍可见点状及短线样增强。

2.5 活动患者血清ESR、IL-6、MMP-9与超声造影参数的相关性分析 Pearson法分析显示, ESR、IL-6、MMP-9与AUC、A、PI呈负相关($P<0.05$), 与TTP呈正相关($P<0.05$), 见表5。

表1 对照组、TA组血清MMP-9、ESR、IL-6水平比较

组别	例数	ESR(mm/h)	IL-6(pg/mL)	MMP-9(ng/mL)
TA组	36	36.97±9.01	11.10±2.44	249.33±33.39
对照组	40	14.43±4.62	2.68±0.75	69.73±11.82
t值		13.925	20.775	31.891
P值		<0.001	<0.001	<0.001

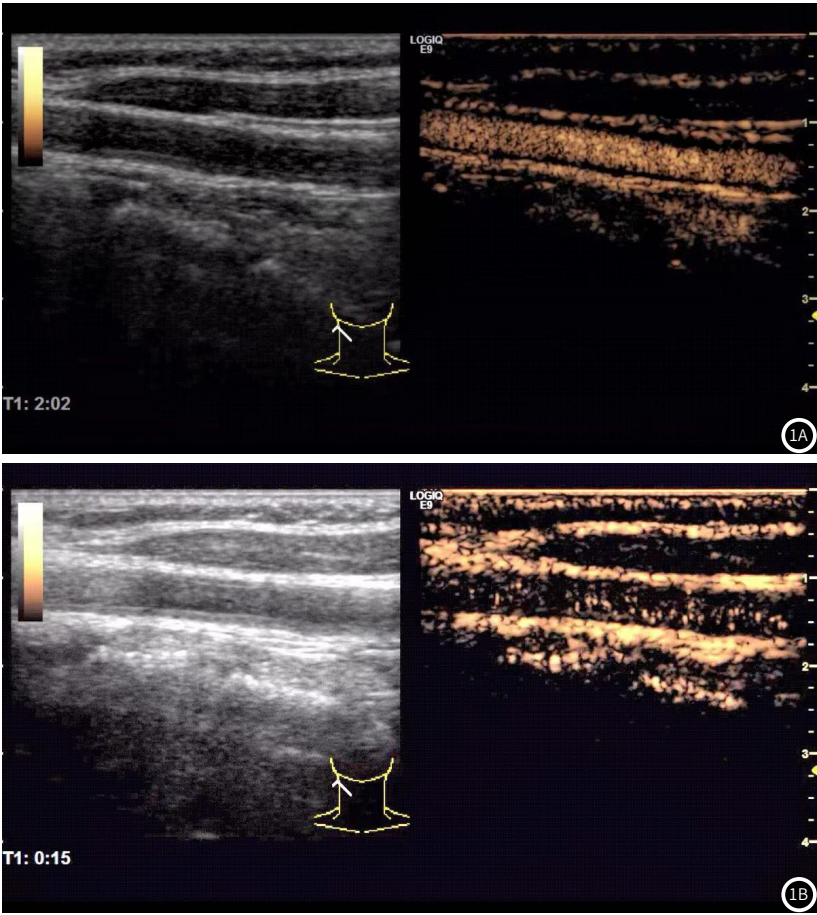


图1 超声造影图

表2 活动组、非活动组血清ESR、IL-6、MMP-9水平比较

组别	例数	ESR(mm/h)	IL-6(pg/mL)	MMP-9(ng/mL)
活动组	26	43.82±10.37	13.67±3.05	288.75±38.26
非活动组	10	19.16±5.46	4.42±0.87	146.84±20.73
t值		7.107	9.369	11.055
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表3 TA组、对照组超声造影参数比较

组别	例数	AUC(dB·s)	A	PI(dB)	TTP(S)
TA组	36	1170.44±120.97	2.02±0.23	14.95±4.35	21.64±3.34
对照组	40	1622.62±161.08	3.67±0.43	27.08±5.09	10.46±2.38
t值		13.715	20.523	11.106	16.931
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 活动组、非活动组超声造影参数比较

组别	例数	AUC(dB·s)	A	PI(dB)	TTP(S)
活动组	26	1032.68±106.85	1.63±0.19	11.82±4.21	24.65±3.62
非活动组	10	1528.64±157.74	3.02±0.35	23.07±4.74	13.82±2.61
t值		10.890	15.383	6.940	8.605
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表5 活动患者血清ESR、IL-6、MMP-9与超声造影参数的相关性分析

因素	ESR		IL-6		MMP-9	
	r	P	r	P	r	P
AUC	-0.658	<0.001	-0.667	<0.001	-0.682	<0.001
A	-0.614	<0.001	-0.635	<0.001	-0.639	<0.001
PI	-0.567	<0.001	-0.531	<0.001	-0.516	<0.001
TTP	0.509	<0.001	0.524	<0.001	0.537	<0.001

3 讨 论

TA是一种慢性非特异性肉芽肿性血管炎，慢性病程，可持续进展为各动脉，致血管动脉有不同程度的狭窄^[9]。我国的流行病学研究报道，80%~90% TA患者为中年女性^[10]。TA使各动脉发生大量淋巴细胞浸润等，导致血管闭塞，易引起脑出血、功能障碍，甚至可引起猝死^[11]。组织学研究表明，血管炎性细胞浸润及细胞介导的免疫在TA病变进程中起重要作用^[12]。

超声造影是一种诊断TA的无创手段，其使用的造影剂含有六氟化硫，稳定性好，能提升血流信号，清楚显示TA增厚IMT内滋养血管灌注情况，提高超声诊断的敏感度和特异度及分辨率^[13]。超声造影剂对心脏、肾脏无毒性，患者不良反应少^[14]。既往研究证实超声造影可诊断活动期TA，活动期时，新生血管丰富，非活动期新生血管密度较低，基于TA病理变化诊断活动性^[15]。高沙沙等^[16]研究显示，超声造影可诊断TA外周血管病变，对TA临床治疗有指导价值。本研究发现，TA组TTP明显高于对照组，AUC、A、PI明显低于对照组，活动组TTP明显高于非活动组，AUC、A、PI明显低于非活动组，提示超声造影可准确评估TA病情。超声造影是实时动态成像，需要有经验的医生判断受累动脉新生血管的造影剂增强情况，但人工观察耗时耗力，且具有较强的主观性。

ESR表示红细胞的沉降速度，是判断TA的传统血清学指标，可以反映炎症的程度^[17]。已往研究显示，ESR可评估TA病情^[18]。IL-6是促炎细胞因子，可诱导血管平滑肌细胞凋亡，是TA动脉壁浸润的T/B淋巴细胞分化的关键^[19]。王青等^[5]研究显示，活动期TA患者血清ESR、IL-6水平明显高于非活动期。有研究报道，MMP-9是IV型胶原蛋白，可降解脑血管壁的细胞外弹性蛋白、基质成分，在颅内动脉瘤患者血清MMP-9中异常高表达，与血管屏障破坏、血管壁损伤有关^[20]。本研究发现，TA组血清ESR、IL-6、MMP-9水平明显高于对照组，活动组血清ESR、IL-6、MMP-9水平明显高于非活动组，提示ESR、IL-6、MMP-9可能与TA病情有关。进一步分析发现，ESR、IL-6、MMP-9与AUC、A、

PI呈负相关，与TTP呈正相关，提示ESR、IL-6、MMP-9可能与TA病理变化相关。临床上可检测ESR、IL-6、MMP-9水平辅助医师判别TA病情。

综上所述，TA患者血清ESR、IL-6、MMP-9明显上调，超声造影相关参数与ESR、IL-6、MMP-9有较好的相关性。

参考文献

[1]李枝江,邓瑶瑶,刘旭,等.超声造影在大动脉炎颈动脉受累患者疾病活动性判断[J].血管与腔内血管外科杂志,2020,6(1):26-28.

[2]张岚,邢威,朱海云.心电图发非对比增强血管造影技术在3.0TMRA诊断下肢动脉病变中的应用与DSA对照[J].介入放射学杂志,2018,27(6):504-509.

[3]Cicco S,Desantis V,Vacca A,et al.Cardiovascular risk in patients with takayasu arteritis directly correlates with diastolic dysfunction and inflammatory cell infiltration in the vessel wall:A Clinical,x vivo and in vitroAnalysis[J].Front Med (Lausanne),2022,9:863150.

[4]Cheng X,Dang A,Lv N,et al.Microparticles from endothelial cells and immune cells in patients with takayasu arteritis[J] J Atheroscler Thromb,2019,26(6):547-558.

[5]王青,谢荣华,王静,等.血清SAA水平变化与大动脉炎患者免疫炎症、疾病活动性的关系研究[J].解放军医药杂志,2021,33(11):60-63.

[6]Sun Y,Kong X,Wu S,et al.YKL-40 as a new biomarker of disease activity in Takayasu arteritis[J].Int J Cardiol,2019,293(1):231-237.

[7]Wolfe F,Clauw DJ,Fitzcharles M A,et al.The american college of rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity[J].Arthritis Care Res (Hoboken),2010,62(5):600-10.

[8]Kerr G S,Hallahan C W,Giordano J,et al.Takayasu arteritis[J].Ann Intern Med,1994,120(11):919-929.

[9]Watanabe R,Berry G J,Liang D H,et al.Pathogenesis of giant cell arteritis and takayasu arteritis-similarities and differences[J].Curr Rheumatol Rep,2020,22(10):68.

[10]尹蒙蒙,陈荣毅,马莉莉,等.基于队列研究的大动脉炎临床特点分析[J].中华风湿病学杂志,2021,25(10):659-668.

[11]Agueda A F,Monti S,Luqmani R A,et al.Management of Takayasu arteritis:a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis[J]. RMD Open,2019,5(2):e001020.

[12]陈思,沈笑然,栾海霞,等.未治疗大动脉炎患者临床特征与免疫状态及淋巴细胞亚群特点分析[J].中华检验医学杂志,2020,43(6):653-658.

[13]胡妍璐,张麒,李超伦.计算机辅助定量分析多发性大动脉炎颈动脉病变的超声造影图像[J].生物医学工程学杂志,2017,34(5):790-796.

[14]李娟,王泽,李芳,等.彩色多普勒血液显像与超微血流成像技术诊断多发性大动脉炎血管病变价值[J].中国药物与临床,2019,19(17):2927-2928.

[15]陈洋,张艳,闫志华,等.超声造影与¹⁸F-FDG PET/CT判断多发性大动脉炎活动性的相关性[J].中国医学影像技术,2020,36(10):1470-1474.

[16]高沙沙,喻红霞.超声血流显像联合超声造影在大动脉炎外周血管病变中的诊断分析[J].河南医学研究,2022,31(12):2248-2251.

[17]Amonkar P S,Gavhane J B,Kharche S N,et al.Aortic thrombosis in a neonate with COVID-19-related fetal inflammatory response syndrome requiring amputation of the leg:a case report[J].Paediatr Int Child Health,2021,41(3):211-216.

[18]Shimizu T,Sato A,Sakamoto K,et al.Intravascular ultrasound imaging of isolated and non aorto-ostial coronary Takayasu arteritis:a case report[J]. BMC Cardiovasc Disord,2020,20(1):260.

[19]梁紫柯,潘丽丽.IL-6受体拮抗剂治疗大动脉炎进展[J].心肺血管病杂志,2019,38(8):889-892.

[20]刘杰,任晓艳,张昊.颅内动脉瘤患者手术前后血清MMP-9,NSE,IL-6水平动态变化及其与预后的关系[J].卒中与神经疾病,2021,28(2):202-205+209.

(收稿日期:2022-08-10)
(校对编辑:何镇喜)