



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.020
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.020
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(6):865-869.

· 文献综述 ·

炎症反应与主动脉夹层诊断及预后关系的研究进展

谭孟杰, 张磊, 周建 综述 景在平 审校

(第二军医大学长海医院 血管外科, 上海 200433)

摘要

主动脉夹层(AD)是严重危及患者生命的心血管系统疾病之一,其病情凶险,发病机制复杂。近年来炎症反应在AD发生发展中的作用逐渐受到重视,并发现炎症反应与AD的发病及预后关系密切,笔者就炎症反应参与AD发生发展的可能机制,炎症标记物与AD诊断的关系,炎症反应对不同分型AD预后的影响作一综述,并对面临的问题及未来的展望加以阐述。

关键词

动脉瘤, 夹层; 炎症; 综述文献
中图分类号: R654.3

Relations of inflammatory reactions with diagnosis and prognosis of aortic dissection: recent progress

TAN Mengjie, ZHANG Lei, ZHOU Jian, JING Zaiping

(Department of Vascular Surgery, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract

As one of the life-threatening diseases in cardiovascular system, aortic dissection (AD) is an extremely dangerous condition with a complex pathogenesis. In recent years, the role of inflammatory reactions in the development of aortic dissection has increasingly attracted great attention, and many findings have shown that inflammatory reactions contribute greatly to the pathophysiology and outcomes of AD. In this article, the authors address the possible mechanisms for inflammatory reactions participating in the occurrence and development of AD, the relationship between markers of inflammation and diagnosis of AD, and the influence of inflammatory reactions on prognosis of different types of AD, as well as the current problems and future prospects.

Key words

Aneurysm, Dissecting; Inflammation; Review
CLC number: R654.3

主动脉夹层(aortic dissection, AD)通常是指血液由内膜撕裂口进入主动脉壁中层,造成主动脉中层沿长轴分离,从而使主动脉管腔呈现真假两腔的一种病理状态^[1]。其起病急骤,病情

凶险,可在短期内造成主动脉破裂而致患者死亡,或远端重要脏器缺血引起严重并发症^[2-3]。流行病学调查显示AD的年发病率为3~4/10万^[4],夹层发生后24 h内病死率高达50.0%,48 h后升至68.2%^[5],更有文献回顾性分析了4 425例AD患者病死率,发现约20%的患者发生院前死亡,约30%的患者发生院内死亡^[6]。因此,进一步研究AD发病机制,分析影响预后的因素对疾病的防、诊、治具有重要意义。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81273522; 81330034)。

收稿日期:2015-03-21; 修订日期:2015-05-16。

作者简介:谭孟杰,第二军医大学长海医院硕士研究生,主要从事血管外科相关疾病方面的研究。

通信作者:周建, Email: zhoujian1-2@163.com

近年来炎性反应在AD发生发展过程中的作用逐渐受到人们的重视^[7-8]。炎性反应通过多种途径参与主动脉管壁重构过程^[9]，而主动脉管壁中膜退变被认为是AD形成的重要原因^[10]，一些炎性细胞及因子，如巨噬细胞、肥大细胞、CRP等被发现在夹层形成及预后过程中随时间变化的现象，提示炎性反应在AD诊断及预后判断方面可能存在的价值，虽然本中心于2008年发表过“炎症与主动脉夹层关系的研究进展”^[11]，然而炎性反应对AD诊断和预后的研究尚无系统阐述。本文对此进行综述，以期对AD的诊断及预后起到提示作用。

1 炎性反应与主动脉夹层的关系

炎性反应与AD的发生密切相关。炎性反应使主动脉中膜平滑肌细胞缺血、变性、坏死^[12]，大量炎症细胞聚集分泌炎症介质降解细胞外基质，导致主动脉管壁薄弱，对抗压力的能力减弱^[13]，在血流动力学（通常是高血压）作用下^[14]，最终导致主动脉内膜破裂或扩张，诱发夹层发生。

1.1 炎性细胞因子与主动脉夹层

越来越多的研究表明炎性因子在AD的发生中发挥了重要作用^[2]，许多细胞因子及趋化因子能促进主动脉壁炎性细胞的聚集^[15-16]。del Porto等^[2]检测了AD患者的血色素和淋巴细胞亚群，发现AD组织中的C反应蛋白（CRP），肿瘤坏死因子（TNF） α ，白介素（IL）2，IL-4，IL-6，IL-8，IL-10，干扰素 γ 及单核细胞趋化蛋白1水平显著增高。该学者^[17]对21名AD患者和21名年龄、性别相匹配的高血压患者的血清检测发现，AD组的血管内皮生长因子，基质金属蛋白酶（MMP）12水平明显高于对照组；并且AD组的动脉中膜内血管内皮生长因子表达阳性。

1.2 炎性细胞与主动脉夹层

近年来的研究证明主动脉血管重构过程中有炎性细胞的参与。活化的T、B淋巴细胞及巨噬细胞存在于主动脉管壁滋养血管的周围及破裂的主动脉中膜边缘^[16,18]。这表明炎性反应通过调控炎性细胞的数量、位置、功能平衡参与AD发生。巨噬细胞是最重要的炎性细胞之一，其能够分泌多种炎性因子参与主动脉血管重构^[19]，并且在炎性细胞聚集、MMP产生、淋巴细胞分化及新生血管形

成方面发挥着重要作用。通常平滑肌细胞被认为是管壁结构细胞，而新近研究发现血管平滑肌细胞能表达细胞黏合素C（TNC）。Kimura等^[20]通过对经CaCl₂及血管紧张素II处理的细胞黏合素C敲除小鼠的主动脉观察发现，在缺少外源性细胞黏合素C的情况下，促炎性反应较对照组明显增强。此外，肥大细胞通过分泌多种炎性介质和炎性因子也参与AD的发生发展^[21]。

2 炎性反应与主动脉夹层诊断的研究进展

目前AD的确诊主要依赖影像学检查，如主动脉CTA、MRA等。有文献^[22]报道AD误诊率高达38%，误诊或延迟诊断必将导致不良临床事件产生^[23]，因此及时有效的确诊AD显得尤为重要。炎性反应在AD的早期诊断中发挥了重要作用^[16,18]，有研究发现主动脉中膜破裂后一周内炎性反应有序进展，提示AD的炎性反应与夹层早期症状的发生及持续时间相关，对AD诊断有重要意义。Xu等^[24]对43名夹层破裂前手术患者的症状（主要为疼痛）持续时间与炎性反应的关系进行了研究，发现在主动脉内膜损伤发生数小时内，中性粒细胞，淋巴细胞和单核细胞浸润于2~7 d内达峰值，非典型巨噬细胞被发现存在于血管外膜。

2.1 D二聚体与AD诊断的关系

D二聚体被认为是目前最有前景的生物标记物之一，其是内皮细胞修复过程启动后形成的纤维蛋白碎片^[25]。在AD发生早期即能检出D二聚体，具有诊断和预测价值。Yuan等^[26]研究了AD组，冠脉疾病组及正常对照组的血清D二聚体水平，发现AD组的D二聚体水平显著高于各对照组。更有研究发现D二聚体浓度达0.5 mg/L临界水平时，可以在症状出现的第一个24 h内筛查出可疑的主动脉夹层患者（敏感性96.6%，特异性46.6%）^[27]。值得注意的是，尽管D二聚体具有极好的早期诊断夹层的敏感性，但当D二聚体水平较低时却只能用于排除诊断。

2.2 CRP与AD诊断的关系

CRP和白细胞是心血管系统疾病常见的炎性标志物。已有文献报道CRP与AD发生、发展紧密相关^[18,28]。Wen等^[29]检测了106名夹层患者的CRP、IL-6等炎性标志物的血浆浓度，发现在症

状出现到入院前的0~40 h内, CRP ($r=-0.424$, $P=0.000$) 浓度随AD发病时间增加而显著降低, 随住院治疗时间延长而增高 ($r=0.342$, $P=0.006$)。许文平等^[30]报道了血清超敏CRP水平在急性AD患者中显著增高, 与高血压和血浆纤维蛋白原水平显著相关。然而CRP诊断AD的特异度并不高, 相反CRP在AD患者随访及预后分层方面更有说服力^[23]。

2.3 MMP与AD诊断的关系

MMP是锌依赖性内肽酶家族的成员之一, 由主动脉壁内细胞和入侵的炎性细胞产生, 在细胞外基质的重建中发挥了重要作用。MMP被证明与心血管疾病的发病机制密切相关^[31], 有研究发现MMP-8 (又称中性粒细胞胶原酶I) 在中性粒细胞内显著表达, 在AD的早期诊断中有独特的优势。Li等^[32]检测了AD患者及对照组的血清MMP-8水平, 发现在夹层症状出现的72 h内显著增高。Giachino等^[33]一项前瞻性研究中评估了血清MMP-8水平的诊断准确率, 所有急诊疑似夹层的患者都被纳入研究, 结果表明MMP-8的血浆水平具有高敏感的阴性预测价值。MMP-9是MMP家族的重要成员, 有研究表明MMP-9对AD快速诊断有重要作用, AD患者症状出现1 h内MMP-9浓度开始升高, 而对B型夹层2个月随访观察发现MMP-9浓度持续增高^[12]。

3 炎症反应与主动脉夹层预后的研究进展

炎症反应在夹层发生后的不同时间呈动态变化过程。即使在夹层手术修复后, 炎症反应标记物依然维持较高水平^[34]。有报道称一些系统性炎症反应标志物, 如白细胞增多和CRP等与AD的住院率及远期病死率独立相关^[6], 而Zhang等^[35]研究发现中性粒细胞百分率 $\geq 80\%$ 预示急性AD预后较差。

3.1 炎症反应与Stanford A型夹层(TAAD)预后的关系

TAAD因累及升主动脉, 目前主要以外科手术治疗为主, 但微创腔内的治疗效果鼓舞人心^[36]。近年来国内外较多文献报道了TAAD患者血浆炎症介质从夹层发生到预后随访的不同时间段规律变化, 提示炎症反应与TAAD预后相关。Gu等^[37]检测了92名TAAD患者的血浆IL-6, CRP和TNF- α 水平, 发现TAAD患者上述物质的血浆水平显著高

于未控制高血压组及正常对照组。炎症因子的表达水平在TADD患者的急性期达到峰值, 而后在TADD的不同进展阶段逐渐下降, 55.4% TAAD患者发生不同程度的并发症。

有研究认为增高的CRP水平与急性AD不良预后独立相关。Schillinger等^[34]检测了255名急性AD患者的CRP水平, 发现CRP水平与急性AD症状持续时间相关; 急性AD胸痛患者的CRP和白细胞计数较对照组显著增高。而当血CRP值超过63 mg/L时, 患者短期死亡风险显著增高。

最近有文献报道中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)是预测TAAD预后不良事件发生的炎症标志物。Lafci等^[38]对104名急性AD患者进行了研究, 结果表明NLR较高的患者病死率显著增高, 平均住院病死率为31.7%, NLR预测病死率的敏感度为70%, 特异性为53%。Karakoyun等^[39]回顾了37例最终诊断为TAAD的患者的NLR值, 发现死亡患者的NLR较存活者显著增高。当NLR值 > 8.51 时, 预测院内病死率的敏感性为77%, 特异性为74%。

3.2 炎症反应与Stanford B型夹层(TBAD)预后的关系

血管腔内隔绝术的广泛开展使TBAD患者的预后得到明显改善^[40], 而围手术期的炎症反应与TBAD并发症及预后密切相关。早在2001年本中心就提出腔内隔绝术后伴发系统性炎症反应综合征的概念。Eggebrecht等^[41]研究发现胸主动脉腔内修复术后的患者炎症反应标志物显著增高, 但多因素分析显示炎症反应标记物不能预测患者院内死亡。而近年来有研究报道CRP峰值可以预警TBAD远期预后不良事件, Sakakura等^[42]根据CRP峰值浓度梯度将232例TBAD患者随机分为四组, 随访观察时间中位数为50个月, 发现CRP峰值可以预测B型主动脉夹层远期不良事件, CRP峰值有益于主动脉夹层患者的风险分层。Wen等^[43]发现死亡患者的CRP水平较生存者显著增高, 多因素统计分析证明CRP水平是预测住院病死率的独立风险因素, 当CRP ≥ 112.1 mg/L时, 死亡风险达2.32倍。

18F-脱氧葡萄糖是目前PET-CT显像的主要显像剂, Kato等^[44]研究认为18F-脱氧葡萄糖与巨噬细胞在主动脉壁内的聚集相关, 能反应血管炎症反应的严重程度, 增高的18F-脱氧葡萄糖提示

TBAD预后不良, 并与TBAD短期及长期预后密切相关。

4 总结与展望

随着科学技术的发展和诊疗水平的提高, AD的确诊率取得了明显进步, 但对AD早期诊断及预后评估的能力还不足^[45]。炎性标记物之一的CRP、D二聚体等是AD住院期间及远期不良事件的重要预测因素, 在AD的诊断或预测夹层发生方面有特殊意义^[2, 18, 34, 43], 而炎性反应在AD诊断中的作用, 炎性标记物的被检测时机, 以及它们在预测夹层结局时所扮演的角色都还未完全明确^[46]。将来研究发现一种特异、敏感的炎性标记物, 将有助于提高AD的早诊率; 进一步探索炎性反应及炎性因子导致AD的发生机制, 将有利于更加高效的预防和治疗AD, 对炎性反应的有效干预可能成为治疗AD的另一潜在靶点。

参考文献

- [1] 景在平, 冯翔. 主动脉夹层腔内隔绝术[M]. 北京:人民军医出版社, 2008:13-14.
- [2] del Porto F, Proietta M, Tritapepe L, et al. Inflammation and immune response in acute aortic dissection[J]. *Ann Med*, 2010,42(8):622-629.
- [3] Thrumurthy SG, Karthikesalingam A, Patterson BO, et al. The diagnosis and management of aortic dissection[J]. *BMJ*, 2011, 344:d8290. doi: 10.1136/bmj.d8290.
- [4] LeMaire SA, Russell L. Epidemiology of thoracic aortic dissection[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(2):103-113.
- [5] Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease[J]. *JAMA*, 2000, 283(7):897-903.
- [6] Olsson C, Thelin S, Ståhle E, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002[J]. *Circulation*, 2006, 114(24):2611-2618.
- [7] Wen D, Wu HY, Jiang XJ, et al. Role of plasma C-reactive protein and white blood cell count in predicting in-hospital clinical events of acute type A aortic dissection[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(17):2678-2682.
- [8] Kuehl H, Eggebrecht H, Boes T, et al. Detection of inflammation in patients with acute aortic syndrome: comparison of FDG-PET/CT imaging and serological markers of inflammation[J]. *Heart*, 2008, 94(11):1472-1477.
- [9] Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(6):539-552.
- [10] Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection[J]. *Lancet*, 2015, 385(9970):800-811.
- [11] 张雷, 陆清声, 景在平. 炎症与主动脉夹层关系的研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2008, 25(2):268-269.
- [12] Wen D, Zhou XL, Li JJ, et al. Biomarkers in aortic dissection[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(9/10):688-695.
- [13] Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(6):665-673.
- [14] Chae CU, Lee RT, Rifai N, et al. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men[J]. *Hypertension*, 2001, 38(3):399-403.
- [15] 钟明华, 古君, 张尔永. 血浆IL-6、CRP和TNF- α 水平在主动脉夹层患者病程中的变化及意义[J]. *四川大学学报:医学版*, 2015, 46(2):234-237.
- [16] He R, Guo DC, Estrera AL, et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006,131(3):671-678.
- [17] Del Porto F, di Gioia C, Tritapepe L, et al. The multitasking role of macrophages in Stanford type A acute aortic dissection[J]. *Cardiology*, 2014, 127(2):123-129.
- [18] Luo F, Zhou XL, Li JJ, et al. Inflammatory response is associated with aortic dissection[J]. *Ageing Res Rev*, 2009, 8(1):31-35.
- [19] 张磊, 周建, 王剑楠, 等. 巨噬细胞参与主动脉血管重构的机制研究进展[J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(2):179-181.
- [20] Kimura T, Shiraishi K, Furusho A, et al. Tenascin C protects aorta from acute dissection in mice[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:4051. doi: 10.1038/srep04051.
- [21] 欧阳尧明, 周建, 张磊, 等. 肥大细胞参与主动脉血管重构的机制研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(12):1631-1635.
- [22] Dixon M. Misdiagnosing aortic dissection: a fatal mistake[J]. *J Vasc Nurs*, 2011, 29(4):139-146.
- [23] 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.
- [24] Xu L, Burke A. Acute medial dissection of the ascending aorta: evolution of reactive histologic changes[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(8):1275-1282.
- [25] Parthenakis F, Koutalas E, Patrianakos A, et al. Diagnosing acute aortic syndromes: the role of specific biochemical markers[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 145(1):3-8.
- [26] Yuan SM, Shi YH, Wang JJ, et al. Elevated plasma D-dimer and hypersensitive C-reactive protein levels may indicate aortic

- disorders[J]. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2011, 26(4):573-581.
- [27] Suzuki T, Distant A, Zizza A, et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience[J]. Circulation, 2009, 119(20):2702-2707.
- [28] Allaire E, Schneider F, Saucy F, et al. New insight in aetiopathogenesis of aortic diseases[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2009, 37(5):531-537.
- [29] Wen D, Zhou XL, Li JJ, et al. Plasma concentrations of interleukin-6, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-9 in aortic dissection[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(1/2):198-202.
- [30] 许文平, 邱健, 丁力. 夹层动脉瘤患者血清超敏C反应蛋白测定及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(4):400-401.
- [31] Siefert SA, Sarkar R. Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease[J]. Vascular, 2012, 20(4):210-6.
- [32] Li Y, Shao AZ, Jiang HT, et al. The prominent expression of plasma matrix metalloproteinase-8 in acute thoracic aortic dissection[J]. J Surg Res, 2010, 163(2):e99-104.
- [33] Giachino F, Loiacono M, Lucchiarri M, et al. Rule out of acute aortic dissection with plasma matrix metalloproteinase 8 in the emergency department[J]. Crit Care, 2013, 17(1):R33. doi: 10.1186/cc12536.
- [34] Schillinger M, Domanovits H, Bayegan K, et al. C-reactive protein and mortality in patients with acute aortic disease[J]. Intensive Care Med, 2002, 28(6):740-745.
- [35] Zhang J, Jiang Y, Gao C, et al. Risk factors for hospital death in patients with acute aortic dissection[J]. Heart Lung Circ, 2015, 24(4):348-353.
- [36] Lu Q, Feng J, Zhou J, et al. Endovascular repair of ascending aortic dissection: a novel treatment option for patients judged unfit for direct surgical repair[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(18):1917-1924.
- [37] Gu J, Hu J, Zhang HW, et al. Time-dependent changes of plasma inflammatory biomarkers in type A aortic dissection patients without optimal medical management[J]. J Cardiothorac Surg, 2015, 10:3. doi: 10.1186/s13019-014-0199-0.
- [38] Lafçi G, Çiçek ÖF, Uzun HA, et al. Relationship of admission neutrophil-to-lymphocyte ratio with in-hospital mortality in patients with acute type I aortic dissection[J]. Turk J Med Sci, 2014, 44(2):186-192.
- [39] Karakoyun S, Gürsoy MO, Akgün T, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio may predict in-hospital mortality in patients with acute type A aortic dissection[J]. Herz, 2014. [Epub ahead of print].
- [40] 舒畅, 李全明, 姜晓华等. 复杂型主动脉夹层的腔内治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2006, 15(12):897-900.
- [41] Eggebrecht H, Mehta RH, Metzounve H, et al. Clinical implications of systemic inflammatory response syndrome following thoracic aortic stent-graft placement[J]. J Endovasc Ther, 2008, 15(2):135-143.
- [42] Sakakura K, Kubo N, Ako J, et al. Peak C-reactive protein level predicts long-term outcomes in type B acute aortic dissection[J]. Hypertension, 2010, 55(2):422-429.
- [43] Wen D, Du X, Dong JZ, et al. Value of D-dimer and C reactive protein in predicting inhospital death in acute aortic dissection[J]. Heart, 2013, 99(16):1192-1197.
- [44] Kato K, Nishio A, Kato N, et al. Uptake of 18F-FDG in acute aortic dissection: a determinant of unfavorable outcome[J]. J Nucl Med, 2010, 51(5):674-681.
- [45] 袁丽琴, 舒畅. 主动脉夹层急诊诊断的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(12):1562-1565.
- [46] Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection[J]. Lancet, 2008, 372(9632):55-66.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 谭孟杰, 张磊, 周建, 等. 炎性反应与主动脉夹层诊断及预后关系的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(6):865-869. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.020

Cite this article as: TAN MJ, ZHANG L, ZHOU J, et al. Relations of inflammatory reactions with diagnosis and prognosis of aortic dissection: recent progress[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(6):865-869. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.06.020