

# TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 在冠心病的表达和意义

柳旭丽<sup>1</sup>,徐红<sup>2</sup>,刘金香<sup>1</sup>,王志强<sup>3</sup>

(1.昌邑市人民医院特检科,山东 昌邑 261300;

2.昌邑市人民医院检验科,山东 昌邑 261300;

3.潍坊市人民医院创伤骨科,山东 潍坊 261041)

**摘要:**目的 探究冠心病患者血清中 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 的表达水平及与病情严重程度相关性。方法 将 2018 年 1 月-2021 年 12 月昌邑市人民医院收治的冠心病患者 60 例纳入试验组,另选取同期健康查体者 60 人纳入对照组。比较两组血清 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 表达水平,并分析其与常用临床指标的关系,另采用 Pearson 相关性分析 TIPE2 与 TNF- $\alpha$ 、MMP-22 的关系。结果 试验组血清 TIPE2 表达水平低于对照组,而 TNF- $\alpha$ 、MMP-22 表达水平高于对照组( $P<0.05$ );TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 的表达与冠状动脉狭窄程度及心电图 QRS 波时限有关;Pearson 相关性分析显示, TIPE2 表达与 TNF- $\alpha$  ( $r=-0.287$ ,  $P=0.013$ )、MMP-22 ( $r=-0.283$ ,  $P=0.014$ ) 表达呈负相关。结论 冠心病患者中 TIPE2 表达降低,而 TNF- $\alpha$ 、MMP-22 表达升高,并且 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 的表达异常参与了冠心病的形成和发生发展。

**关键词:** TIPE2; TNF- $\alpha$ ; MMP-22; 冠心病

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.24.007

文章编号: 1006-1959(2023)24-0042-04

## Expression and Significance of TIPE2, TNF- $\alpha$ , MMP-22 in Coronary Heart Disease

LIU Xu-li<sup>1</sup>, XU Hong<sup>2</sup>, LIU Jin-xiang<sup>1</sup>, WANG Zhi-qiang<sup>3</sup>

(1.Department of Special Inspection, Changyi People's Hospital, Changyi 261300, Shandong, China;

2.Department of Clinical Laboratory, Changyi People's Hospital, Changyi 261300, Shandong, China;

3.Department of Orthopedics and Trauma, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To explore the expression level and clinical diagnostic value of serum TIPE2, TNF- $\alpha$  and MMP-22 in patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 60 patients with coronary heart disease admitted to Changyi People's Hospital from January 2018 to December 2021 were included in the experimental group, and 60 healthy people in the same period were selected as the control group. The expression levels of serum TIPE2, TNF- $\alpha$  and MMP-22 were compared between the two groups, and their relationship with common clinical indicators was analyzed. Pearson correlation was used to analyze the relationship between TIPE2 and TNF- $\alpha$  and MMP-22. **Results** The expression level of serum TIPE2 in the experimental group was lower than that in the control group, while the expression levels of TNF- $\alpha$  and MMP-22 were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The expression of TIPE2, TNF- $\alpha$  and MMP-22 was related to the degree of coronary artery stenosis and the duration of QRS wave. Pearson correlation analysis showed that TIPE2 expression was negatively correlated with TNF- $\alpha$  ( $r=-0.287$ ,  $P=0.013$ ) and MMP-22 ( $r=-0.283$ ,  $P=0.014$ ). **Conclusion** The expression of TIPE2 in patients with coronary heart disease is decreased, while the expression of TNF- $\alpha$  and MMP-22 is increased, and the abnormal expression of TIPE2, TNF- $\alpha$  and MMP-22 is involved in the formation and development of coronary heart disease.

**Key words:** TIPE2; TNF- $\alpha$ ; MMP-22; Coronary heart disease

近年来随着社会环境的变化和生活水平的提高,心血管疾病(cardiovascular diseases)的发病率越来越高,每年约有 2000 万人死于心血管疾病<sup>[1]</sup>。冠心病(coronary heart disease)是最常见的心血管疾病之一,主要以动脉斑块的形成为特征,其引起的急性心肌梗死也是心血管疾病患者致残或死亡的主要原

因之一,对人类健康构成严重威胁<sup>[2]</sup>。目前,冠心病患者主要通过心血管介入技术进行诊断和治疗<sup>[3]</sup>。尽管随着医疗技术的发展,冠心病的诊断和治疗取得了长足的进步,但仍有大量冠心病患者无法及时诊断和评估,导致患者无法及时治疗。因此,如何及时有效地诊断和治疗冠心病患者,也是临床实践中亟待解决的问题之一。肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导蛋白-8-2 (TIPE2) 是 TNFAIP8 家族成员之一,位于 1q21.2-1q21.3 染色体上,由 184 个氨基酸组成<sup>[4]</sup>。TIPE2 有多种功能,包括参与免疫、炎症稳态的调节,与肿瘤的发生发展密切相关<sup>[4-6]</sup>。有研究表明<sup>[7,8]</sup>, TIPE2 通过对巨噬细胞中 ox-LDL 诱导的炎症反应进行负调节来发挥动脉粥样硬化保护作用。此外, TIPE2

基金项目:潍坊市卫生健康委科研项目(编号:WFWSJK-2022-155)

作者简介:柳旭丽(1975.3-),女,山东昌邑人,专科,主治医师,主要从事高血压、冠心病的发病机制研究

通讯作者:王志强(1987.6-),男,山东潍坊人,硕士,主治医师,主要从事基础医学的研究

可以通过调节动脉粥样硬化生成过程中血管平滑肌细胞的表型切换来抑制新内膜的形成<sup>[7,8]</sup>。TNF- $\alpha$  主要由单核细胞和巨噬细胞产生,是参与全身炎症的细胞因子之一。它不仅可以通过改变培养的内皮细胞(如人脐带血)上白细胞粘附分子的表达,还可通过上调黏附分子的表达促进炎症<sup>[9]</sup>。同时,TNF- $\alpha$  可通过刺激炎症细胞因子的产生来促进炎症,介导炎症和调节免疫功能<sup>[10]</sup>。相关研究显示<sup>[11]</sup>,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)参与心血管疾病的发展。本研究通过检测冠心病患者血清中 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 表达水平的变化及分析与常见临床指标的关系,进一步探讨 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 在冠心病发生、发展过程中的作用,现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 1 月-2021 年 12 月昌邑市人民医院收治的冠心病患者 60 例纳入试验组,其中男 36 例,女 24 例;年龄 41~65 岁,平均年龄(50.40 $\pm$ 6.38)岁。同时选择 60 例同期在查体中心体检的正常人群当纳入对照组,其中男 38 例,女 22 例;年龄 42~68 岁,平均年龄(51.27 $\pm$ 7.13)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:①试验组患者经冠状动脉造影显示,任意一支冠状动脉官腔面积狭窄超过 50%;②无瓣膜性心脏病。排除标准:①进入研究前 3 个月内使用过糖皮质激素治疗者;②合并其他免疫系统疾病;③合并急性炎症;④合并其他良恶性肿瘤者。本研究经昌邑市人民医院伦理委员会批准通过,所有受试者知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 采集患者空腹血 5 ml,3000 r/min 离心 10 min 后留取血清做好标记,放入-80 $^{\circ}$ C 冰箱。检测血清 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 的表达水平时,自冰箱内取出血清,冰上解冻,然后 2000 r/min 离心 15 min,取上清。采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法。ELISA 试剂盒购买自上海酶联生物公司。按照说明书进行操作,

使用美国全自动酶联检测仪测定吸光度,根据标准曲线、标准公式计算样本的浓度。

1.3 观察指标 ①比较试验组与对照组血清 TIPE2 及 TNF- $\alpha$ 、MMP-22 表达水平;②分析 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 与临床指标[冠状动脉狭窄程度:根据冠脉狭窄率分为 I 级狭窄(50.00% $\leq$ 狭窄率<70%)、II 级狭窄(70.00% $\leq$ 狭窄率<90.00%)、III 级狭窄(90.00% $\leq$ 狭窄率 $\leq$ 99.00%)、IV 级狭窄(狭窄率>99.00%);QRS 波分为 $\geq$ 110 ms 和<110 ms] 的关系;③分析 TIPE2 与 TNF- $\alpha$ 、MMP-22 表达的关系。

1.4 统计学方法 研究数据采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料以[n(%)]表示,采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 相关性分析各指标间的关系,以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 表达水平比较 试验组血清 TIPE2 表达水平低于对照组,TNF- $\alpha$ 、MMP-22 表达水平高于对照组( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组 TIPE2、TGF- $\beta$ 1、MMP-22 表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	TIPE2(pg/ml)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	MMP-22(ng/ml)
对照组	60	130.50 $\pm$ 19.56	4.89 $\pm$ 1.48	97.30 $\pm$ 25.34
试验组	60	81.73 $\pm$ 29.40	9.04 $\pm$ 2.62	137.30 $\pm$ 17.73
$t$		11.440	9.360	9.705
$P$		0.000	0.000	0.000

2.2 血清 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 与临床指标的关系 冠心病患者血清 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 表达水平与冠状动脉狭窄程度、心电图 QRS 波时限有关( $P<0.05$ ),见表 2。

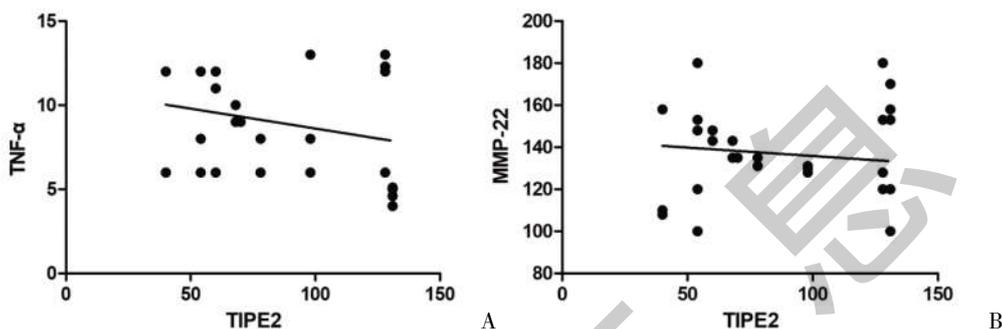
2.3 血清 TIPE2 与 TNF- $\alpha$ 、MMP-22 表达的关系 TIPE2 低表达水平与 TNF- $\alpha$  ( $r=-0.287, P=0.013$ )、MMP-22 ( $r=-0.283, P=0.014$ )高表达水平呈负相关,见图 1。

表 2 冠心病患者血清 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 与临床指标的关系(n)

临床指标	n	TIPE2 低表达组(n=34)	$\chi^2$	P	TNF- $\alpha$ 高表达组(n=31)	$\chi^2$	P
冠脉狭窄			6.315	0.012		6.515	0.011
I、II 级	28	7			6		
III、IV 级	32	27			25		
QRS 波			7.274	0.007		8.676	0.003
$\geq$ 110 ms	25	24			23		
<110 ms	35	10			8		

表2(续)

临床指标	MMP-22 低表达组 (n=33)	$\chi^2$	P
冠脉狭窄		7.448	0.006
I、II级	6		
III、IV级	27		
QRS波		6.698	0.010
$\geq 110$ ms	23		
$< 110$ ms	10		



注:A:TIPE2与TNF- $\alpha$ 的相关性;B:TIPE2与MMP-22的相关性

图1 TIPE2与TNF- $\alpha$ 、MMP-22的相关性

### 3 讨论

随着人民生活水平的提高和人口老龄化进程的加剧,冠心病的发病率和死亡率逐年上升,且呈年轻化趋势,已成为危害健康的主要心血管疾病<sup>[12]</sup>。疲劳、暴饮暴食、剧烈运动、急性循环衰竭和过度情绪波动是冠心病的主要原因,主要临床表现为头晕、胸闷、呼吸困难、暖气等症状,病理表现主要是血管阻塞引起的患者心脏缺氧和缺血。由于冠心病对患者的身心损害较大,因此积极预防具有重要的临床意义。

本研究结果显示,试验组血清 TIPE2 水平低于对照组, TNF- $\alpha$  水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。TIPE2 是 TNFAIP8 家族的成员,在实验性自身免疫性脑脊髓炎中首次被发现,位于染色体 1q21.2-1q21.3 上,主要存在于细胞质中<sup>[4]</sup>。TIPE2 的异常表达与多种疾病有关,例如肿瘤、中风、HBV 感染和动脉粥样硬化等<sup>[13-15]</sup>。有研究表明<sup>[16]</sup>,缺乏 TIPE2 的巨噬细胞在氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)刺激下,会导致 JNK、NF- $\kappa$ B 和 p38MAPK 等信号通路的激活,促进炎症细胞因子表达增加,而 ox-LDL 能够下调 TIPE2 mRNA 的转录。在小鼠模型中, TIPE2 能够抑制血管平滑肌细胞的增殖和分化,从而抑制血管新生内膜

和动脉粥样硬化的形成<sup>[14]</sup>。以上研究结果均证明, TIPE2 能够抑制动脉粥样硬化的形成,可作为治疗某些疾病的靶点。TNF- $\alpha$  在正常心肌组织中表达不明显或不表达。心肌梗死可导致心肌内产生 TNF- $\alpha$ , 而 TNF- $\alpha$  可在细胞内诱导细胞毒作用,可以直接损伤血管内皮细胞、增加通透性,使更多的胆固醇沉积在血管壁,形成动脉粥样硬化斑块,引起血管阻塞。此外,它还能促进血小板衍生生长因子的形成,打破凝血-抗凝平衡,促进血栓形成<sup>[17,18]</sup>。有研究表明<sup>[19,20]</sup>, TNF- $\alpha$  在老年冠心病患者中的表达水平较高,对于临床诊断、预后和预防具有重要的临床意义。

MMP 是动脉壁中最常见的蛋白酶之一,主要参与血管基质的降解和重构<sup>[11]</sup>。本研究结果表明,试验组血清 MMP-22 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ),说明 MMP-22 参与了冠心病的发展过程。此外,本研究进一步探讨了 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 与常用临床病理参数的关系,结果发现 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22 的异常表达与冠状动脉狭窄程度及心电图 QRS 波时限有关 ( $P < 0.05$ ),说明 TIPE2 的表达可能作为冠状动脉狭窄程度及心电图改变的评估指标。并且 TIPE2 的低表达与 TNF- $\alpha$ 、MMP-22 的表达呈负相关,说明 TIPE2 的异常表达与细胞因子免疫及基质

金属蛋白酶平衡紊乱有关,与TNF- $\alpha$ 、MMP-22起一定的协同作用,但它们之间的具体作用机制还需要在今后的课题中继续研究。

综上所述,冠心病患者中TIPE2表达降低,而TNF- $\alpha$ 、MMP-22表达升高,并且TIPE2、TNF- $\alpha$ 、MMP-22的表达异常参与了冠心病的形成和发生发展,这为冠心病的基础研究和预防提供了有效的实验数据。

#### 参考文献:

[1]Heron M.Deaths: Leading Causes for 2019 [J].Natl Vital Stat Rep,2021,70(9):1-114.  
[2]Roger VL,Go AS,Lloyd-Jones DM,et al.Heart disease and stroke statistics—2012 update:a report from the American Heart Association[J].Circulation,2012,125(1):e2-e220.  
[3]Schnohr P,O'keefe JH,Lange P,et al.Impact of persistence and non-persistence in leisure time physical activity on coronary heart disease and all-cause mortality:The Copenhagen City Heart Study[J].Eur J Prev Cardiol,2017,24(15):1615-1623.  
[4]Sun H,Gong S,Carmody RJ,et al.TIPE2,a negative regulator of innate and adaptive immunity that maintains immune homeostasis[J].Cell,2008,133(3):415-426.  
[5]Liu R,Liu C,Liu C,et al.TIPE2 in dendritic cells inhibits the induction of pTregs in the gut mucosa[J].Biochem Biophys Res Commun,2019,509(4):911-917.  
[6]Wu DD,Liu SY,Gao YR,et al.Tumour necrosis factor- $\alpha$ -induced protein 8-like 2 is a novel regulator of proliferation,migration,and invasion in human rectal adenocarcinoma cells [J].Cell Mol Med,2019,23(3):1698-1713.  
[7]Lou Y,Liu S,Zhang C,et al.Enhanced atherosclerosis in TIPE2-deficient mice is associated with increased macrophage responses to oxidized low-density lipoprotein [J].J Immunol,2013,191(9):4849-4857.  
[8]Zhang G,Zhang W,Lou Y,et al.TIPE2 deficiency accelerates neointima formation by downregulating smooth muscle cell differentiation[J].Cell Cycle,2013,12(3):501-510.  
[9]Jia Z,Nallasamy P,Liu D,et al.Luteolin protects against vascular inflammation in mice and TNF- $\alpha$ -induced monocyte adhesion to endothelial cells via suppressing IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B signal-

ing pathway[J].J Nutr Biochem,2015,26(3):293-302.

[10]Rolski F,Blyszczuk P.Complexity of TNF- $\alpha$  Signaling in Heart Disease[J].J Clin Med,2020,9(10):3267.  
[11]甄宇治,宋适恒,邢军.芪蒯强心胶囊联合托伐普坦片对冠心病慢性心力衰竭 MMPs/TIMPs 调节作用的研究[J].中华中医药学刊,2021,39(9):165-168.  
[12]Liang F,Wang Y.Coronary heart disease and atrial fibrillation:a vicious cycle[J].Am J Physiol Heart Circ Physiol,2021,320(1):H1-H12.  
[13]Jia L,Gui B,Tian P,et al.TIPE2,a novel biomarker for clinical chronic kidney allograft rejection [J].Artif Organs,2013,37(2):221-225.  
[14]Zhang G,Zhao L,Wang Y,et al.TIPE2 protein prevents injury-induced restenosis in mice [J].Biochim Biophys Acta,2015,1852(8):1574-1584.  
[15]Zhang YY,Huang NN,Zhao YX,et al.Elevated Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -induced Protein 8-like 2 mRNA from Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Acute Ischemic Stroke[J].Int J Med Sci,2018,15(14):1713-1722.  
[16]Li XM,Su JR,Yan SP,et al.A novel inflammatory regulator TIPE2 inhibits TLR4-mediated development of colon cancer via caspase-8[J].Cancer Biomark,2014,14(4):233-240.  
[17]Ahmad J,Ahmed F,Siddiqui MA,et al.Inflammatory markers,insulin resistance and carotid intima-media thickness in North-Indian type 2 diabetic subjects[J].J Assoc Physicians India,2007,55:693-699.  
[18]Yuepeng J,Zhao X,Zhao Y,et al.Gene polymorphism associated with TNF- $\alpha$  (G308A) IL-6 (C174G) and susceptibility to coronary atherosclerotic heart disease:A meta-analysis [J].Medicine (Baltimore),2019,98(2):e13813.  
[19]张琼,万昌武,于燕妮,等.组织蛋白酶C和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 在人冠脉组织中的表达及其与冠心病的相关性研究[J].中国病理生理杂志,2020,36(12):2133-2138.  
[20]裴月皓,唐学弘,程国杰.冠心病患者介入治疗前后血清中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和caspase-1水平变化及意义[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(7):815-818.

收稿日期:2022-11-18;修回日期:2023-01-11

编辑/杜帆