

冠心病患者动脉粥样硬化斑块特征与 Th 细胞漂移的关系

朱哲蓓¹, 姜红菊², 李润智², 王 蕾³

(1. 宁波明州医院心血管内科, 浙江省宁波市 315010; 2. 山东中医药大学第二附属医院心血管内科, 山东省济南市 250001; 3. 山东中医药大学, 山东省济南市 250355)

[关键词] Th 细胞; 动脉粥样硬化斑块; γ 干扰素; 白细胞介素 4; 白细胞介素 2; 白细胞介素 10

[摘要] **目的** 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者和稳定型心绞痛(SA)患者外周血 γ 干扰素(INF- γ)、白细胞介素 4(IL-4)、白细胞介素 2(IL-2)及白细胞介素 10(IL-10)水平与斑块形态特征的关系。**方法** 70 例患者分为两组,其中 ACS 组 37 例,SA 组 33 例,采用 ELISA 检测冠状动脉造影前外周血 INF- γ 、IL-4、IL-2 及 IL-10 水平。根据冠状动脉造影斑块形态特征将冠状动脉斑块分为 I、II 及 III 型,根据超声特点将颈动脉斑块分为易损性斑块和稳定性斑块,比较不同斑块类型者 INF- γ 、IL-4、IL-2 及 IL-10 水平变化。**结果** ACS 患者 INF- γ 和 IL-2 水平高于 SA 患者($P < 0.05$),IL-4 和 IL-10 水平无显著性差异。ACS 患者冠状动脉斑块主要为 II 型,颈动脉斑块主要为易损性斑块;SA 患者冠状动脉斑块主要为 I 和 III 型,颈动脉斑块主要为稳定性斑块;不同斑块类型者 INF- γ 、IL-4、IL-2 及 IL-10 水平不同,冠状动脉斑块 II 型者 INF- γ 、IL-2 水平较 I 和 III 型者显著性升高($P < 0.05$),而 IL-4 和 IL-10 水平无明显差异。颈动脉易损性斑块者 INF- γ 和 IL-2 水平较稳定性斑块者显著性升高($P < 0.05$),而 IL-4 和 IL-10 水平无明显差异。**结论** Th 细胞漂移和斑块特征与斑块的稳定性有关,对于冠状动脉事件有一定的预示作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship Between Atherosclerotic Plaque Characteristics and Th-cell Drift in the Patients with Coronary Artery Disease

ZHU Zhe-Bei¹, JIANG Hong-Ju², LI Run-Zhi², and WANG Lei³

(1. Cardiovascular Medicine Department, Ningbo Mingzhou Hospital, Ningbo, Zhejiang 315010, China; 2. Cardiovascular Medicine Department, The 2nd Hospital Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250001, China; 3. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250355, China)

[KEY WORDS] Th-cell; Atherosclerotic Plaque; Interferon- γ ; Interleukin-4; Interleukin-2; Interleukin-10

[ABSTRACT] **Aim** To determine serum levels of interferon- γ (INF- γ), interleukin-4 (IL-4), interleukin-2 (IL-2) and interleukin-10 (IL-10) in the patients with acute coronary syndrome (ACS) and stable angina (SA), so as to investigate the relationship between plaque morphology characteristics and serum levels of INF- γ , IL-4, IL-2, and IL-10.

Methods This study enrolled 37 patients with ACS and 33 patients with SA. The serum INF- γ , IL-4, IL-2 and IL-10 levels were determined by ELISA. Coronary artery plaques were divided into type I, II and III through plaque morphology characteristics according to coronary angiography. Carotid artery plaques were divided into vulnerable plaque and unstable plaque according to ultrasound characteristics. The changes of INF- γ , IL-4, IL-2 and IL-10 levels in the patients with different plaque types were compared.

Results The serum INF- γ , IL-2 levels were significantly higher in the ACS group than those in the SA group ($P < 0.05$), but IL-4 and IL-10 levels had no significant difference. Coronary artery plaque was the main type II and carotid artery plaque was vulnerable plaque in the ACS patients. Coronary artery plaque was the main type I and III and carotid artery plaque was unstable plaque in the SA patients. The plasma levels of INF- γ , IL-4, IL-2, IL-10 in different types of plaque were significantly different. The serum INF- γ , IL-2 levels in the patients of type II coronary plaque were significantly higher than those in the patients of type I and III coronary plaque.

[收稿日期] 2011-08-14

[作者简介] 朱哲蓓,副主任医师,主要从事心血管疾病的诊断与治疗,E-mail 为 zhuzhebei@126.com。姜红菊,博士,主任医师,主要从事心血管病的介入性诊断和治疗,E-mail 为 jianghongju@medmail.com.cn。李润智,副主任医师,主要从事胸部肿瘤的诊断和治疗,E-mail 为 Lirz@163.com.cn。

The serum INF- γ , IL-2 levels in the patients of carotid artery vulnerable plaque were significantly higher than those in the patients of carotid artery unstable plaque, but IL-4 and IL-10 levels had no significant difference. **Conclusion** Th cell drift and plaque characteristics were associated with plaque stability, and they can be used for predicting cardiovascular events.

伴随继发血栓形成的斑块破裂被认为是急性冠状动脉综合征(ACS)的主要发病机制。有多种因素参与了斑块的破裂,如炎症、血液流变学改变、血管壁应力、血管收缩、斑块稳定性等。本研究通过对ACS、稳定型心绞痛(SA)患者冠状动脉斑块及颈动脉斑块的特征进行观察,并且检测冠心病Th细胞漂移,初步探讨斑块特征与外周血 γ 干扰素(INF- γ)、白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素2(IL-2)及白细胞介素10(IL-10)水平的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

将70名冠心病受试者,不合并高血压、糖尿病、高血脂以外的病变,其中根据美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)诊断标准^[1]诊断为ACS患者37例,男29例,女8例,年龄36~81岁,平均 59.3 ± 10.2 岁;根据ACC/AHA诊断标准^[2]诊断为SA患者33例,男26例,女7例,年龄52~76岁,平均 60.5 ± 7.7 岁。

1.2 生化指标测定

采空腹静脉血5 mL,使用不含热原和内毒素的试管,收集血液后,室温凝血30 min,1000 r/min离心10 min,小心分离血清,于 -20°C 保存,备用,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测INF- γ 、IL-4、IL-2及IL-10水平。以上均严格按试剂盒操作步骤进行。试剂盒由晶美生物工程有限公司提供。

1.3 颈动脉超声检查

使用美国惠普公司SONOS-1500型彩色多普勒超声诊断仪,依次检查患者右侧和左侧颈动脉。自颈动脉起始处作纵向探查,依次观察颈总动脉、颈总动脉分叉处、颈内动脉和颈外动脉,尽可能检查到颈动脉最高位置。然后将探头转动 90° ,沿血管走行做横向扫描。观察动脉内膜有无增厚及斑块部位、大小和回声特点。保留资料于磁带中。

1.4 经皮冠状动脉造影

按常规进行。

1.5 斑块分型

应用HP SONOS-1500诊断仪对录像资料进行脱机分析。根据动脉粥样硬化的不同二维超声表现将斑块分型。脂质型斑块超声显示均匀的低回声内膜

增厚;纤维脂质型斑块超声显示表面有连续轮廓的回声较强的纤维帽,斑块内部脂质沉积有明显的低回声区,如伴有斑块内出血则表现为无回声区;纤维斑块超声显示局部较均匀的强回声,斑块表面有连续的回声轮廓;钙化型斑块超声显示斑块内纤维化、钙化,局部回声增强,后方伴声影或有明显的声衰减;溃疡型斑块超声显示斑块表面不规则,有时呈“穴状”或“壁龛”样影像,溃疡边缘回声低。脂质型斑块、纤维脂质型斑块、溃疡型斑块为易损性斑块;纤维型斑块和钙化型斑块为稳定性斑块。

目测对冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$ 且 $< 100\%$ 的斑块进行形态学分型,根据文献[3,4]方法分型:I型为表面光滑的向心或偏心,且基底部较宽的病变;II型为基底部较窄或尖角状(两者表面光滑或不光滑)、龛影、表面凹凸不平或火山口样的病变(向心或偏心);III型为长段不规则狭窄病变。左右冠状动脉均有病变时则以左冠状动脉病变(按左主干、前降支、回旋支顺序)归组,3型同时存在则归组优先顺序为II型、III型、I型。

1.6 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用非配对 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般资料比较

ACS组和SA组患者的性别、年龄及其他冠心病易患因素无明显差别,具有可比性(表1)。

表1. ACS组和SA组危险因素比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of the risk factors in the ACS group and SA group

项目	ACS组($n=37$)	SA组($n=33$)
收缩压(mmHg)	131.7 ± 14.1	132.3 ± 11.2
舒张压(mmHg)	82.1 ± 10.3	81.9 ± 6.3
血糖(mmol/L)	5.54 ± 1.68	5.67 ± 1.68
TC(mmol/L)	5.08 ± 0.86	5.12 ± 0.77
TG(mmol/L)	1.74 ± 0.71	1.85 ± 0.67
HDL(mmol/L)	1.03 ± 0.33	1.02 ± 0.27
LDL(mmol/L)	3.10 ± 0.59	2.90 ± 0.80

2.2 斑块特征

ACS组冠状动脉斑块主要为II型,颈动脉斑块

主要为易损性斑块;而 SA 组冠状动脉斑块主要为 I、III 型,颈动脉斑块主要为稳定性斑块(表 2)。

2.3 不同类型斑块者 IL-2、IFN- γ 、IL-4 及 IL-10 水平比较

ACS 组 IL-2、IFN- γ 水平与 SA 组有明显差异。II 型冠状动脉斑块患者较 I、III 型冠状动脉斑块患者 IL-2、IFN- γ 水平有明显升高。颈动脉易损性斑块患者 IL-2、IFN- γ 水平较稳定性斑块患者有明显升高(表 3)。

表 3. 不同类型斑块者 IL-2、IFN- γ 、IL-4 及 IL-10 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of IL-2, IFN- γ , IL-4 and IL-10 levels in patients with different types of plaque

指 标	ACS 组	SA 组	冠状动脉斑块			颈动脉斑块	
			I 型	II 型	III 型	易损性斑块	稳定性斑块
IL-2 (ng/L)	252 \pm 38 ^a	126 \pm 29	118 \pm 41	264 \pm 32 ^b	143 \pm 35	278 \pm 37 ^c	121 \pm 24
IFN- γ (ng/L)	871 \pm 180 ^a	740 \pm 152	671 \pm 93	816 \pm 179 ^b	662 \pm 117	883 \pm 151 ^c	589 \pm 65
IL-4 (ng/L)	91 \pm 11	93 \pm 13	88 \pm 44	89 \pm 35	90 \pm 52	103 \pm 37	96 \pm 46
IL-10 (ng/L)	254 \pm 68	253 \pm 57	248 \pm 44	252 \pm 93	247 \pm 63	263 \pm 55	254 \pm 48

a 为 $P < 0.05$, 与 SA 组相比; b 为 $P < 0.05$, 与 I 型或 III 型斑块相比; c 为 $P < 0.05$, 与稳定性斑块相比。

3 讨 论

T 细胞分为三个亚群:辅助性 T 细胞(Th)、抑制性 T 细胞和细胞毒性 T 细胞。Th 细胞没有细胞毒或吞噬活性,它们在形成和放大免疫系统作用中发挥重要作用。在决定 B 细胞抗体类型转换、细胞毒 T 细胞活化及增殖、激活像巨噬细胞一类的杀菌活性等方面均有重要作用。以表达 IL-2 和 INF- γ 为主的 Th1 型细胞,可以增强杀伤细胞的细胞毒性作用,激发迟发型超敏反应,介导细胞免疫应答;以表达 IL-4、IL-5、IL-10 为主的 Th2 型细胞,可以促进抗体的产生,介导体液免疫应答。正常情况下, Th1、Th2 细胞处于平衡状态,如 Th1/Th2 平衡失调并向 Th1 或 Th2 状态转化的趋势称为 Th1/Th2 的漂移。

动脉粥样硬化斑块中存在 Th 细胞,它在免疫反应中起重要的调节作用。当 Th 细胞被激活后,便释放出多种细胞因子来调节免疫反应,并控制像巨噬细胞等免疫效应细胞免疫学效应及相关细胞因子的释放。Th1 细胞有致动脉粥样硬化作用,而 Th2 细胞则有抗动脉粥样硬化形成的作用^[5,6]。在 IL-2、IFN- γ 斑块中存在的 Th 细胞表现出释放 INF- γ 的 Th1 细胞的特性,斑块中还同时存在 IL-12、IL-18 等 Th1 细胞刺激因子。在动脉粥样硬化斑块中几乎不含 Th2 分泌的细胞因子(IL-4、IL-5、IL-

表 2. ACS 组和 SA 组冠状动脉/颈动脉斑块特征比较(个)
Table 2. Comparison of the plaque characteristics of the coronary and carotid artery in the ACS group and SA group

分 组	冠状动脉			颈动脉	
	I 型斑块	II 型斑块	III 型斑块	易损性斑块	稳定性斑块
ACS 组	2	29	5	26	11
SA 组	12	8	8	10	17

10)^[7]。Th1/Th2 细胞本身无吞噬或细胞毒活性,其免疫功能的发挥与其分泌的细胞因子密切相关。

斑块可分为稳定性斑块和易损性斑块,易损性斑块的破裂、血小板聚集、血栓形成造成冠状动脉闭塞是 ACS 的发病机制已成为共识。超声检查的脂质型斑块、溃疡型斑块为易损性斑块。纤维型斑块和钙化型斑块为稳定性斑块。冠状动脉造影的 II 型斑块常代表易损性斑块。本组研究证实 ACS 患者冠状动脉造影多存在冠状动脉 II 型斑块,并且 B 超检查多数颈动脉斑块为易损性斑块,提示动脉硬化的不稳定性为多部位的改变,颈动脉斑块的易损性可预示冠状动脉斑块的易损性,颈动脉斑块的性质对 ACS 有预测价值。易损性斑块是否破裂,与斑块内因、外因均有密切关系。斑块内炎症是引起斑块不稳定的关键因素。血管内皮细胞血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)的表达则是动脉粥样硬化形成的早期反映免疫反应的标志^[8,9]。Th 细胞通过与表达 VCAM-1 内皮细胞的连接,而侵入到动脉壁中,对局部细胞因子作出反应^[10,11]。Th 细胞活化并且对局部抗原起反应,通过产生促炎介质(如 INF- γ)加剧局部炎症反应^[12]。INF- γ 还可通过减少平滑肌细胞的浸入和再生、减少胶原的合成、增加细胞外基质降解蛋白的表达导致动脉粥样硬化斑块纤维帽变薄并且抑制纤维帽的形成,从而促进易损性斑块形成。可见 Th 细胞漂移不仅促进动脉粥样硬

化形成,还促使了斑块的不稳定。另有研究表明,IFN- γ 、IL-10 和 C 反应蛋白水平升高反映了急性心肌梗死患者体内斑块的不稳定程度和破裂可能性^[13]。本研究中,ACS 患者 IFN- γ 、IL-2 明显高于 SA 组,提示 ACS 组 Th1/Th2 细胞平衡失调并向 Th1 状态转化,具有细胞毒性作用的 Th1 型细胞过度表达,揭示了 Th 细胞漂移与 ACS 相关。本研究中,ACS 患者冠状动脉斑块主要为 II 型,冠状动脉斑块 II 型较 I、III 型 INF- γ 、IL-2 水平有显著性升高,颈动脉易损性斑块 IFN- γ 、IL-2 水平也明显高于稳定性斑块,提示了动脉粥样硬化斑块中 Th 细胞免疫调节功能失调,有致动脉粥样硬化作用的 Th1 细胞过度释放,加剧动脉本身内在炎症和组织损伤,使动脉粥样硬化斑块处于不稳定状态,从而也证实了 Th 细胞漂移与易损性斑块相关。

Upadhy 等^[14]通过分别向致动脉粥样硬化饮食的载脂蛋白 E⁻ 小鼠腹腔内注射 IL-2、IL-2 抗体、安慰剂 6 周,取主动脉斑块进行分析,发现注射 IL-2 的小鼠主动脉粥样硬化斑块面积较对照组大,而注射 IL-2 抗体的小鼠动脉粥样硬化斑块面积较对照组小,从而证明 IL-2 为一种致动脉粥样硬化物质,而 IL-2 抗体可抗动脉粥样硬化形成。IL-4 有抑制动脉粥样硬化形成的作用。如抑制 INF- γ 产生及 INF- γ 对巨噬细胞活化作用;增进 Th2 细胞分化, Th2 细胞分泌抑制巨噬细胞的细胞因子。本研究中,ACS 组 IL-2 明显高于 SA 组,颈动脉易损性斑块 IL-2 明显高于稳定性斑块,而 IL-4 却无显著差异,提示 IL-2 与动脉粥样硬化相关。

近来有越来越多的研究证实,系统炎症标志物可以作为缺血性心血管病、脑血管疾病危险性增加的潜在预测指标,如 INF- γ 、IL-2、高敏 C 反应蛋白等,这些因子可以作为传统危险因素的补充,帮助我们尽早识别正处于动脉粥样硬化发展阶段的新个体,及时选用具有阻止血管炎症发生和发展的药物治疗,以延缓、抑制动脉粥样硬化病变的发生、发展,降低冠状动脉事件。

[参考文献]

[1] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. The American College of Cardiology/The American Heart Association 4 ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction[J]. Am Coll Cardiol, 2007, 50 (7): e1-e157.

[2] Gibbons R J, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the

american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines(Committee on the management of patients with chronic stable angina)[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41 (1): 159-168.

- [3] Ambrose JA, Winters SL, Stern A, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of the unstable angina pectoris[J]. J Am Coll Cardiol, 1985, 5 (3): 609-616.
- [4] Lo YS, Cutler J, Blake K, et al. Angiographic coronary morphology in survivors of cardiac arrest[J]. Am Heart J, 1988, 115 (4): 781-785.
- [5] Huber SA, Sakkinen P, David C, et al. T-helper-cell phenotype regulates atherosclerosis in mice under conditions of mild hypercholesterolemia[J]. Circulation, 2001, 103: 2 610-616.
- [6] Laurat E, Poirier B, Tupin E, et al. In vivo down-regulation of T helper cell immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knock out mice [J]. Circulation, 2001, 104: 197-202.
- [7] Frostegård J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines [J]. Atherosclerosis, 1999, 145 (1): 33-43.
- [8] Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis[J]. Science, 1991, 251 (4995): 788-791.
- [9] Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, et al. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998, 18 (5): 842-851.
- [10] Boring L, Gosling J, Cleary M, et al. Decreased lesion formation in CCR2 mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis[J]. Nature, 1998, 394 (6696): 894-897.
- [11] Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor deficient mice[J]. Mol Cell, 1998, 2 (2): 275-281.
- [12] Hansson GK, Holm J, Jonasson L. Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque[J]. Am J Pathol, 1989, 135: 169-175.
- [13] 崔元勇. 急性冠状动脉综合征患者血浆干扰素 γ 、白细胞介素 10 和 C 反应蛋白水平的变化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18 (9): 741-743.
- [14] Upadhy S, Mooteri S, Peckham N, et al. Atherogenic effect of interleukin-2 and antiatherogenic effect of interleukin-2 antibody in apo-E-deficient mice[J]. Angiology, 2004, 55: 289-294.

(此文编辑 文玉珊)