

冠心病心绞痛患者白细胞介素 18 水平的变化

张燕¹, 黎莉², 张运², 谭红伟², 马志勇², 王颖², 李静², 朱圆圆²

(1. 解放军第 88 医院心内科, 山东省泰安市 271000; 2. 山东大学齐鲁医院心内科, 山东省济南市 250012)

[关键词] 内科学; 冠心病的炎症机制; 白细胞介素 18; 不稳定型心绞痛; 稳定型心绞痛; 左心室射血分数; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 测定冠心病不稳定型心绞痛和稳定型心绞痛外周静脉血中白细胞介素 18 的浓度, 观察其与心绞痛的临床相关性。方法 选择不稳定型心绞痛患者 40 例、稳定型心绞痛患者 20 例和对照组 20 例, 均进行冠状动脉造影和超声心动图检查, 采用酶联免疫吸附法测定外周血清白细胞介素 18 浓度。结果 与对照组比较, 心绞痛组患者白细胞介素 18 浓度明显增高, 冠心病左心室射血分数 $\leq 50\%$ 组患者的白细胞介素 18 浓度显著高于左心室射血分数 $> 50\%$ 组的心绞痛患者, 但不稳定型心绞痛组与稳定型心绞痛组之间白细胞介素 18 浓度差异无统计学意义。结论 白细胞介素 18 浓度随冠状动脉病变的发生和心功能降低而升高, 但与动脉粥样硬化斑块的稳定性无关。白细胞介素 18 的浓度可能对冠心病心绞痛患者的诊断及预后具有重要参考价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Clinical Research of Interleukin-18 with Angina Pectoris Patients in Coronary Heart Disease

ZHANG Yan¹, LI Li², ZHANG Yun², TAN Hong-Wei², MA Zhi-Yong², WANG Ying², LI Jing², and ZHU Yuan-Yuan²

(1. 88 Hospital of Chinese People Liberation Army, Taian 271000; 2. Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

[KEY WORDS] Interleukin-18; Coronary Heart Disease; Unstable Angina Pectoris; Stable Angina Pectoris; Atherosclerosis; Left Ventricular Ejection Fraction; Clinical Research

[ABSTRACT] **Aim** To detect the peripheral venous blood concentration of interleukin-18 in patients with coronary heart disease and angina pectoris and evaluate its clinical correlation with angina pectoris. **Methods** Eighty hospitalized patients were enrolled in this research. Forty cases were unstable angina pectoris, twenty cases were stable angina pectoris, twenty cases were normal controls. All patients were performed with coronary artery angiography and Doppler echocardiography. Interleukin-18 was measured with ELISA methods. **Results** The concentrations of interleukin-18 in patients with coronary heart disease and angina pectoris were much higher than controls', patients with coronary heart disease and left ventricular ejection fraction $\leq 50\%$ had higher IL-18 concentrations than those $> 50\%$, but there were no difference between unstable angina pectoris and stable angina pectoris. **Conclusions** The concentration of Interleukin-18 was increased with coronary arteriosclerosis and the decrease of left ventricular ejection fraction, but not related to the stability of atherosclerosis plaques. Interleukin-18 perhaps had important values in diagnosing coronary artery diseases.

大量证据表明炎症贯穿于动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发生和发展的全过程, 白细胞介素 18(interleukin-18, IL-18)作为一种新的炎症因子与冠心病的相关性受到高度重视。本研究观察了这种炎症因子与冠心病心绞痛患者的临床资料, 以期临床提供无创敏感的参考指标。

1 对象和方法

1.1 对象及分组

选自 2002 年 12 月至 2004 年 1 月间在我院住院的患者 80 例。其中不稳定型心绞痛^[1]患者(unstable angina pectoris, UAP)40 例, 其中男 24 例, 女 16 例, 平均 62 ± 6 岁; 稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)20 例, 其中男 12 例, 女 8 例, 平均 59 ± 8 岁; 对照组(有胸痛、胸闷症状但冠状动脉造影排除冠心病者)20 例, 其中男 10 例, 女 10 例, 平均 57 ± 8 岁。3 组患者性别、年龄指标及其他临床资料比较差异均无统计学意义。入选患者均除外严重肝肾功能不全、感染性疾病、肿瘤、免疫性疾病和使用炎症抑制性药物患者。

[收稿日期] 2004-08-27 [修回日期] 2005-03-10

[作者简介] 张燕, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事心血管疾病的诊断和治疗, 联系电话为 13905384016。黎莉, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病的发病机制和电生理的研究, 联系电话为 13791123068。张运, 医学博士, 主任医师, 教授, 工程院院士, 博士研究生导师, 主要从事冠心病的发病机制和电生理的研究。

1.2 标本采集

所有入选患者均于空腹 8 h 采集静脉血 3 mL, 经抗凝、离心分离血浆, -70°C 保存待测。

1.3 冠状动脉造影检查及判断

均采用 Judkins 法造影, 以心外膜下血管直径减少 50% 为有意义狭窄^[2]。

1.4 超声心动图检查

应用 SONOS-5500 型美国 HP 公司生产的彩色多普勒超声心动图仪, 患者左侧卧位, 取标准心尖四腔心切面, 清晰显示左心室腔大小, 采用双平面 Simpson 法测定左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF), 据此将心绞痛患者分为 2 组:

LVEF> 50% 组: 共 46 例, 男 28 例, 女 18 例, 平均 58 ± 7 岁; ④LVEF $\leq 50\%$ 组: 共 14 例, 男 8 例, 女 6 例, 平均 63 ± 9 岁。

1.5 酶联免疫吸附法测定白细胞介素 18 水平

应用奥地利 Bender Medsystems 公司生产试剂。标本稀释, -80°C 低温保存标本复融, 用 RD5P 定标准稀释液将血清标本作 20 倍稀释, 15 μL 血清+ 285 μL 稀释液。制备标准曲线, 将 100 μL 检测缓冲液加入标准曲线各孔中, 然后将 100 μL 标准品 (100 $\mu\text{g/L}$) 加入第一孔, 依次逐孔倍比稀释, 得到浓度分别为 5 000 ng/L、2 500 ng/L、1 250 ng/L、625 ng/L、312.5 ng/L、156.3 ng/L 和 78.1 ng/L 的 7 个标准点。加 50 μL 检测缓冲液于待测样本孔, 然后加 50 μL 待测血清于各孔中, 混匀; 加 100 μL 检测缓冲液于空白对照孔, 室温孵育 2 h; 洗板 3 次; 各孔加 100 μL 生物素标记的抗人 IL-18 抗体, 室温孵育 1 h; 弃去反应孔液体, 洗板 3 次; 各孔加 100 μL 亲和素-辣根过氧化物酶复合物, 盖盖, 室温孵育 1 h; 弃去反应孔液体, 洗板 3 次; 加 TMB 发色底物, 室温孵育 10 min; 加终止液 100 μL 于各孔; 450 nm 波长处比色, 以空白对照管调零, 测定各管 A 值。数据处理: 以 450 nm 波长处 A 值即 OD 值为纵坐标, IL-18 浓度 (ng/L) 为横坐标绘制 IL-18 标准曲线。待测标本含量 (ng/L) 可从标准曲线上查出, 再乘以稀释倍数 2。

1.6 统计学处理

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数间的比较采用 t 检验法, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

与正常对照组比较, 心绞痛患者(UAP 组和 SAP 组) IL-18 浓度明显增高 ($P < 0.05$), 心绞痛患者之间即 UAP 组与 SAP 组之间 IL-18 浓度差异无统计学意

义。在冠心病心绞痛患者中, LVEF $\leq 50\%$ 组患者 IL-18 浓度显著高于 LVEF> 50% 组 ($P < 0.05$) (表 1, Table 1), 提示 IL-18 浓度随冠状动脉病变的发生和左心室收缩功能的下降而升高, 但与动脉粥样硬化斑块的临床稳定性无关。

表 1. 各组冠心病心绞痛患者白细胞介素 18 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. The concentrations of interleukin 18 in angina pectoris patients

分 组	n	白细胞介素 18 (ng/L)
对照组	20	472 $\pm$ 40
稳定型心绞痛组	20	549 $\pm$ 88 ^a
不稳定型心绞痛组	40	545 $\pm$ 93 ^a
左心室射血分数 $\leq 50\%$ 组	14	577 $\pm$ 94 ^b
左心室射血分数> 50% 组	46	504 $\pm$ 67

a: $P < 0.05$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, 与左心室射血分数> 50% 组比较。

3 讨论

目前冠心病的发生机制尚不完全明确, 但近年来对炎症机制的探讨取得可喜成绩。大量研究资料发现, 炎症贯穿动脉粥样硬化的发生发展过程^[3]。检测循环中的炎性标记物可能对冠心病和心绞痛诊断预后提供参考依据。本研究观察了 IL-18 的浓度和冠心病心绞痛患者临床资料的关系。

白细胞介素 18 是一种新的细胞因子, 许多研究认为其参与动脉粥样硬化的发生发展, 同时也可能参与斑块的破裂, 造成临床急性缺血性事件的发生, 其可能的机制认为 IL-18 在斑块局部诱导 T 淋巴细胞和 NK 细胞产生 γ 干扰素, 而 γ 干扰素在动脉粥样硬化斑块的破裂中起着关键性的作用^[4,5]。Mallat 等^[6]研究发现, 人类动脉粥样不稳定斑块中 IL-18 mRNA 表达水平显著增高, 调节局部 γ 干扰素的释放。Blankenberg 等^[7]在一项大规模的前瞻性研究中首次发现 IL-18 是未来发生致死性心血管事件的独立预测因子, 但也有学者认为冠心病急性冠状动脉综合征患者 IL-18 的表达无统计学意义^[8]。

本研究结果发现, 尽管冠心病组 IL-18 浓度明显高于对照组, 但动脉粥样硬化斑块不稳定的 UAP 组患者和斑块稳定的 SAP 组患者之间 IL-18 浓度差异无统计学意义, 提示 IL-18 浓度可能与动脉粥样硬化的发生有关, 而与斑块的稳定性关系不大, 与有些学者的研究不一致^[7,9]。同时本研究结果也发现,

冠心病患者中 LVEF $\leq 50\%$ 的心绞痛患者外周静脉血 IL-18 浓度显著高于 LVEF $> 50\%$ 的心绞痛患者,提示 IL-18 可能参与心力衰竭的发生和发展过程,与国外报道类似^[10]。Woldback 等^[11]在动物实验中证实了 IL-18 与心力衰竭之间有密切关系,其机制可能是:促使 Th1 细胞增殖,使 NK 细胞 Fas 配体的表达上调^[12],介导靶细胞的凋亡,心脏既是部分细胞因子的合成场所,又是其作用的靶器官,因此,IL-18 可能通过介导心肌细胞的凋亡而导致心力衰竭;④白细胞介素 18 能强烈诱导 T 细胞和 NK 细胞产生 γ 干扰素,后者可直接影响心肌收缩力,使左心室射血分数下降,产生心动过速及低血压,进而引起心功能不全^[13];④白细胞介素 18 可促进白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子 α 等促炎因子的产生。肿瘤坏死因子 α 等细胞因子能诱导心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞表达诱生型一氧化氮合酶,导致一氧化氮局部浓度的增高,通过一氧化氮依赖性或非依赖性鸟苷酸环化酶途径抑制基础状态心肌收缩力和 β -肾上腺素能激动剂产生的心肌变力作用,促进心肌变性或细胞死亡,心腔扩大和心肌重塑,最终出现心力衰竭;白细胞介素 18 在促进 Th1 细胞免疫应答上起重要作用,而免疫系统的平衡破坏是心力衰竭发生及加重的重要因素^[14]。

本研究表明白细胞介素 18 在冠心病心绞痛患者中明显升高,并且在冠心病心绞痛左心室射血分数降低组也有明显升高,认为白细胞介素 18 可能参与了冠状动脉粥样硬化斑块的形成及心功能降低的发生,可以作为冠心病心绞痛诊断预后判断的参考指标。

[参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议. 中华心血管病杂志, 2000, **28** (6): 409-412
- [2] Kalbfleisch SJ, McGillen MJ, Pinto IM F. Comparision of automated quantitative coronary angiography with caliper measurements of percent diameter stenosis. *Am J Cardiol*, 1990, **65**: 1 181
- [3] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 115-126
- [4] Gupta S, Pablo AM, Jiang X. IFN- γ potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J Clin Invest*, 1997, **99**: 2 752-761
- [5] Whitman SC, Ravisunkar P, Daugherty A. Interleukin 18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon gamma. *Circ Res*, 2002, **90**: E34-E38
- [6] Mallat Z, Henry P, Fressonnet R. Increased plasma concentrations of interleukin 18 in acute coronary syndromes. *Heart*, 2002, **88**: 467-469
- [7] Blankenberg S, Tiret L, Bickel C. Interleukin 18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*, 2002, **106**: 24-30
- [8] Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A. Expression of interleukin 18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation*, 2001, **104**: 1 598-603
- [9] Yamashita H, Shimada K, Seki E. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2003, **91**: 133-136
- [10] Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Inomata T. Circulating levels of interleukin 18 reflect etiologies of heart failure: Th1/Th2 cytokine imbalance exaggerates the pathophysiology of advanced heart failure. *J Card Fail*, 2002, **8**: 21-27
- [11] Woldback PR, Tonnessen T, Henriksen UL. Increased cardiac IL-18 mRNA, pro-IL-18 and plasma IL-18 after myocardial infarction in the mouse; a potential role in cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res*, 2003, **59**: 122-131
- [12] Micallef MJ, Ohtsuki K, Rohno K. Interferon gamma inducing factor enhances T he1 per 1 cytokin production by stimulated human T cell: synergism with interleukin 12for interferon gamma production. *Eur J Immunol*, 1996, **26**: 1 647-651
- [13] Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation*, 1997, **95**: 778-781
- [14] Aukrust P, Ueland T, Lien E. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1999, **83**: 376-382

(此文编辑 朱雯霞)

•你知道吗•

[文章编号] 1007-3949(2005)13-04-0502-01

高血压病的临床表现

这里讲的高血压病是指原发性高血压病,目前这种病的病因尚不明确。早期高血压病人可表现头晕、耳鸣、心悸、眼花、注意力不集中、记忆力减退、手脚麻木、疲乏无力、易烦躁等症状。后期高血压病人其血压常持续在较高水平,并伴有脑、心、肾等器官受损的表现,早期可无症状,但后期易导致功能障碍,甚至发生衰竭。如高血压引起脑损害后,可引起短暂性脑血管痉挛,使头痛、头晕加重,也可引起一过性失明,半侧肢体活动失灵等症状,严重者可发生脑出血。对心脏的损害则先呈现心脏扩大,后发生左心室衰竭,可出现胸闷、气急、咳嗽等症状。当肾脏受损害后,可见夜间尿量多或小便次数增加,严重时发生肾功能衰竭,可有尿少、无尿、食欲不振、恶心症状。

(胡必利编写)