

白细胞介素 8 与心肌梗死

缪思斯¹, 郭彩艳¹, 李路¹综述, 钟巧青^{1,2,3}审校

(1. 郴州市第一人民医院心内科, 湖南省郴州市 423000; 2. 中南大学湘雅医院心内科, 湖南省长沙市 410008;

3. 南华大学基础医学博士后流动站, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 白细胞介素 8; 炎症因子; 血管新生; 心肌梗死

[摘要] 心肌梗死是严重威胁人类健康的心血管系统常见疾病。心肌梗死的发病机制还未完全明确, 目前认为白细胞介素 8(IL-8)与心肌梗死的发生发展有重要联系。IL-8 的炎症作用及血管生成作用对心肌梗死有重要影响。本文就 IL-8 在心肌梗死中作用的研究进展作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Interleukin-8 and Myocardial Infarction

MIAO Si-Si¹, GUO Cai-Yan¹, LI Lu¹, and ZHONG Qiao-Qing^{1,2,3}

(1. Department of Cardiology of Chenzhou No. 1 People's Hospital, Chenzhou, Hunan 423000, China; 2. Department of Cardiology of Xiangya Hospital Central China University, Changsha, Hunan 410008, China; 3. Post-doctoral Mobile Stations of Preclinical Medicine in South China University, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Interleukin-8; Inflammatory Factors; Angiogenesis; Myocardial Infarction

[ABSTRACT] Myocardial infarction is a common disease of the cardiovascular system which affects human health seriously. Pathogenesis of myocardial infarction is not fully clarified yet. Currently, interleukin-8 is believed to plays an important role in the development of myocardial infarction. Interleukin-8 not only modulates inflammation, but also stimulates angiogenesis. This review elaborates the progress of research of interleukin-8 in myocardial infarction.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是冠状动脉急性闭塞导致部分心肌缺血性坏死的过程, 常发生在冠状动脉粥样硬化病变的基础上, 可并发心律失常、休克或心力衰竭, 严重危害人类生命健康。动脉粥样硬化是一种炎症性疾病这一观点已得到共识, 白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8) 是一种典型的炎症介质, 是属于趋化因子家族的细胞因子, 主要由单核-巨嗜细胞产生, 主要活性形式为 72 个氨基酸, 主要通过 IL-8 受体结合趋化中性粒细胞而实现其对炎症反应的调节, 另外, IL-8 还具有强有力的促血管生成作用, 在心肌梗死的发生发展中起重要作用。

1 心肌梗死时 IL-8 血清水平的变化

急性心肌梗死后会出现 IL-8 血清水平的升高, 在发病第一天, 这种升高表现的尤为明显, 且与是否发生并发症无关, 抗炎症细胞因子白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 水平降低^[1-2]。IL-8 mRNA 以及 IL-8 受体 mRNA 水平也显著升高^[3]。ST 段抬高型心肌梗死患者在行经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后 12 小时还可出现 IL-8 水平的进一步升高^[4]。但如果把观察时间延长 (心肌梗死后至少 3 个月), 心肌梗死患者的 IL-8 水平则比健康对照组低, 且在心肌梗死后 6 个月内, 女性患者 IL-8 水平呈现逐渐降低趋势, 男性患者则无此下降趋势^[5]。

[收稿日期] 2015-12-28

[修回日期] 2016-01-15

[基金项目] 湖南省卫生厅资助课题 (B2010-013); 湖南省科技厅资助项目 (2015SK2055-2); 湘南学院青年基金资助项目 (09Q010); 南华大学附属郴州市第一人民医院院内课题重点项目 (N2012-001)

[作者简介] 缪思斯, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 475934337@qq.com。郭彩艳, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 1049963506@qq.com。通讯作者钟巧青, 硕士研究生导师, 博士, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 qiaoqingwendy@126.com。

有研究显示,急性心肌梗死患者在梗死相关血管血栓清除后,梗死相关血管内血栓形成处及梗死相关血管开口处的 IL-8 浓度均显著高于外周静脉^[6]。而 Kirbis 等^[7]在分别比较急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)稳定型心绞痛和非冠状动脉源性胸痛患者的冠状动脉内及外周血清炎症标记物时发现,急性冠状动脉综合征患者冠状动脉内及外周血清的炎症标记物水平均显著高于另外两组,但冠状动脉内炎症标记物与外周无显著差别。由此我们推测不稳定性冠状动脉疾病升高的炎症标记物并不来自局部斑块,而是全身炎症引起局部炎症,白细胞汇聚,细胞因子分泌,导致斑块活动,稳定型冠状动脉疾病转化为不稳定型。IL-8 不能在血清中灭活,因而能在冠状动脉局部累积发挥持续作用。

2 IL-8 与心肌梗死的预后

机体是抗炎性因子与促炎性因子的动态平衡,这一平衡的破坏可导致多种病理过程,IL-10 等抗炎因子与 IL-8、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等促炎因子之间的动态变化与平衡状态可提示心肌梗死患者是否发生心功能不全^[8]。AMI 急性期 IL-8 水平与主要心血管不良事件的发生(包括再发心绞痛、再发心肌梗死、死亡、需再次血运重建、心力衰竭)有关,虽然不能单独预测长期不良事件的发生,但 IL-8、IL-10 等 27 种细胞因子中如有超过 13 种细胞因子出现升高,可提示上述不良事件发生的风险增加^[9]。在 ACS 的亚急性期,IL-8 升高常提示合并肺水肿、收缩功能受损或急性心力衰竭,且其升高程度与 killip 分级、二尖瓣反流程度相关^[10]。AMI 患者合并心源性休克时,炎症细胞因子(包括 IL-8)升高,其基线水平可以预测心源性休克的发展及其后的死亡率^[11-12]。ST 段抬高型心肌梗死合并心衰的患者在 PCI 术后 6 周内 IL-8 水平过高会影响左心室功能的恢复,这可能与 IL-8 在缺血心肌的再灌注损伤有关,有待进一步的研究证实^[13]。但是 IL-8 不能预测心脏术后早期是否发生不良事件^[14]。

上述研究均提示心肌梗死时 IL-8 水平升高与预后不良有关,但从长期来看(心肌梗死 6 个月),IL-8 水平升高(翻倍)可提示心肌梗死相关风险减低,这种相关性在男性身上表现较弱^[5]。

3 IL-8 及其受体基因多态性与心肌梗死的关系

IL-8 及 IL-8 受体的基因多态性不能决定 IL-8 的血清水平^[5],这就像 IL-6 的血清水平受其上游基因凝血酶激活因子 2 受体基因的多态性而不是 IL-6 的基因多态性的影响^[15]。针对我国汉族急性冠状动脉综合征易感性的研究表明,IL-8 基因型 IL-8-251-A/T 影响 IL-8 的表达,并能增加 ACS 的易感性^[16]。Velásquez 等的研究表明 IL-8 基因型 rs4073A/T 导致心肌梗死风险轻度升高,但只有男性表现出了这种相关性,女性则没有。IL-8 受体基因型与心肌梗死的风险无关。

4 IL-8 的作用机制

高胆固醇血症和炎症反应是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病理生理改变中的两大基本特征^[17-18]。长期血脂异常等主要危险因素最终都损伤动脉内膜,而粥样硬化病变的形成是动脉对内膜、内膜损伤做出的炎症-纤维增生性反应的结果。炎症反应贯穿于 As 发展至 AMI 的始终,中性粒细胞在 As 的形成和斑块的破裂过程中均起了重要作用^[19]。IL-8 是一种重要的趋化因子,可由中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞等多种细胞产生,属于趋化因子 CXC 家族,在炎症反应中趋化白细胞至病灶部位^[20],是目前已知的对中性粒细胞趋化活性最强的细胞因子。高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)具有抗炎及胆固醇逆转运等抗动脉粥样硬化的作用,可减少脂肪细胞分泌 IL-8^[21]。高胆固醇状态下高密度脂蛋白处于炎症状态,趋炎 HDL 失去对血管的保护作用,可能是促进动脉粥样硬化形成的一个重要原因^[22-23]。心肌梗死后的坏死组织愈合反应包括一系列分子和细胞活动,引导坏死组织被富含胶原蛋白的疤痕组织替代。趋化因子 CC 和 CXC 的上调是心肌梗死的炎性和修复反应的标志。坏死细胞和细胞外基质危险信号的释放可刺激趋化因子合成。趋化因子驱动的内皮细胞和白细胞之间的黏附可调节免疫细胞外渗至梗死区域,IL-8 通过连接 IL-8 受体,调节中性粒细胞在缺血组织的定位^[24]。由中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞对坏死组织的清除是梗死灶愈合的关键部分,但对这种炎症反应及时有效的控制对于阻止梗死延展及发生心功能不全十分关键。尽管以往有研究表明在心肌梗死后采取抗炎措施如皮质类固醇可导

致毒副作用^[25],但后来的研究发现,加强内源性抗炎通路或者阻断内源性促炎症途径能促进梗死灶愈合,降低心功能不全发生风险^[26]。因此,发生心肌梗死后对抗炎干预的时间选择,以及对炎症有害性和必要性之间平衡的谨慎调节对心肌梗死的预后十分重要^[5,26]。

IL-8 不仅是重要的炎症因子,也是强有力的促血管生成因子,多项研究已经证实 IL-8 可促进心肌缺血区的血管新生,即侧支血管生成^[27-28],内皮细胞过表达 IL-8 受体可刺激缺血区域毛细血管生成,降低梗死程度、心肌重构及心功能不全^[29]。内皮细胞是覆衬于全身血管和淋巴管内面的单层扁平细胞,在血管新生中扮演主要的角色,在条件和环境变化时,内皮细胞由静止期转化为分裂期,使其分裂增殖导致血管新生。在碳酰氯(CoCl_2)诱导的缺氧条件下,IL-8 能促进人类缺氧脐静脉内皮细胞增殖、抑制其凋亡,其机制与其促进丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)的磷酸化、糖原合成激酶 $\beta\text{ser}9$ (GSK- $\beta\text{ser}9$) 的磷酸化以及减少半胱天冬酶 3 (Caspase3) 的表达有关^[27]。IL-8 还参与内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)从循环到心肌的聚集,增加它们在缺血心肌的归巢能力,从而促进组织再生和心肌重构^[30]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)由人类骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)释放,可调节血管生成,促进坏死组织的血管再生。IL-8 可刺激 VEGF 产生,且 IL-8 诱导产生的 VEGF 比起基础分泌的 VEGF 更能显著增加基底膜上的血管形成^[31]。MSC 还可增强内皮功能和斑块稳定性,其发挥保护作用的机制涉及白细胞介素-8/巨噬细胞炎症蛋白-2 (macrophage inflammatory protein-2, MIP-2) 对蛋白激酶/内皮一氧化氮合酶(Akt/endothelial nitric oxide synthase, eNOS)通路的激活^[32]。心肌梗死后侧支血管生成可减少梗死面积,保护存活心肌,改善心功能。心肌梗死本身也能刺激血管新生,但作用十分有限。上述研究表明 IL-8 可通过多种途径促进血管新生,如能将 IL-8 的这一特性用于心肌梗死的治疗,将具有十分重要的意义,但仍有一些问题有待进一步解决,例如:IL-8 可促进缺血心肌周围的血管新生,是否也会促进肿瘤组织等的血管生成而对机体造成损害? 心肌梗死后何时以何种途径予以多少剂量的 IL-8 干预才能得到最大程度的获益? IL-8 长期促血管新生效果如何,其新生血管能否获得长期稳定性? 等等。尽管存在种种问题,但是可以相信,随着研究的越来越深入,IL-8 的促血管新生作用必将给心肌梗死的治疗带来新的希望。

IL-8 在循环中主要以两种异构体形式存在,一种单核细胞来源,由 72 种氨基酸构成([Ser-IL8] 72),一种由 77 种氨基酸构成,主要来源于内皮细胞([Ala-IL8] 77),在疾病的不同发展阶段由不同的刺激因素引起释放,而发挥不同的作用^[33]。IL-8 在心肌梗死发展的不同阶段发挥不同作用,IL-8 两种异构体的转换可能是 IL-8 从促炎症因子到心肌保护因子的转换^[34-35]。

心肌梗死是严重的冠状动脉疾病,我国近年来发病率呈明显上升趋势,预防和治疗心肌梗死对提升国民生命健康安全有重要意义。IL-8 作用于心肌梗死发展的始终,但其作用机制尚不清楚,仍需进一步的研究。减少 IL-8 的炎性损害,增强其促血管生成等保护作用,可能成为干预心肌梗死的有效靶点。

[参考文献]

- [1] Ragino IuI, Kuimov AD, Polonskaia IaV, et al. Dynamics of changes of blood inflammatory-oxidative biomarkers in acute coronary syndrome[J]. Kardiologiia, 2012, 52(2): 18-22.
- [2] Zorina VN, Belokoneva KP, Bichan NA, et al. The reactants of acute phase of inflammation and anti-inflammatory cytokines under various complications of cardiac infarction[J]. Klin Lab Diaqn, 2012, (1): 28-30.
- [3] Liang Y, Wang XY, Niu J, et al. Temporal changes and interaction of serum cytokines in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2011, 91(12): 819-823.
- [4] Li CR, Wang LM, Gong Z, et al. Expression characteristics of neutrophil and mononuclear-phagocyte related genes mrna in the stable angina pectoris and acute myocardial infarction stages of coronary artery disease[J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12(3): 279-286.
- [5] Velásquez IM, Frumento P, Johansson K, et al. Association of interleukin 8 with myocardial infarction: Results from the Stockholm Heart Epidemiology Program[J]. Int J Cardiol, 2014, 172(1): 173-178.
- [6] Funayama H, Ishikawa SE, Suqawara Y, et al. Myeloperoxidase may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2010, 139(2): 187-192.
- [7] Kirbis S, Breskvar UD, Sabovic M, et al. Inflammation markers in patients with coronary artery disease-comparison of intracoronary and systemic levels[J]. Wien Klin Wochenschr, 2010, 122(2): 31-34.
- [8] Havrylenko TI, Parkhomenko OM, Ryzhkova NO, et al. Cytokines profile of mononuclear leukocytes in patients with

- myocardial infarction complicated by cardiac insufficiency [J]. *Fiziol Zh*, 2012, 58(6): 23-28.
- [9] Novo G, Bellia C, Fiore M, et al. A risk score derived from the analysis of a cluster of 27 serum inflammatory cytokines to predicted long term outcome in patients with acute myocardial infarction: a pilot study [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2015, 45(4): 382-390.
 - [10] De Gennaro L, Brunetti ND, Montrone D, et al. Subacute inflammatory activation in subjects with acute coronary syndrome left ventricular dysfunction [J]. *Inflammation*, 2012, 35(1): 363-370.
 - [11] Prondzinsky R, Unverzagt S. Interleukin-6, -7, -8 and 10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol* [J]. 2012, 101(5): 375-384.
 - [12] Shpektor A. Cardiogenic shock: the role of inflammation. *Acute Card Care* [J]. 2010, 12(4): 115-118.
 - [13] Husebye T, Eritsland J, Amesén H, et al. Association of interleukin 8 and myocardial recovery in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by acute heart failure [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11).
 - [14] Ganem F, Serrano CV Jr, Fernandes JL, et al. Preoperative B-type natriuretic peptide, and not the inflammation status, predicts an adverse outcome for patients undergoing heart surgery [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011, 12(5): 778-783.
 - [15] Gigante B, Vikstrom M, Meuzelaar LS, et al. Variants in the coagulation factor 2 receptor (F2R) gene influence the risk of myocardial infarction in men through an interaction with interleukin 6 serum levels [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(5): 943-953.
 - [16] Zhang X, Zhang B, Zhang M, et al. Interleukin-8 gene polymorphism is associated with acute coronary syndrome in the Chinese Han population [J]. *Cytokine*, 2011, 56(2): 188-191.
 - [17] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473: 317-325.
 - [18] Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis [J]. *Nature*, 2008, 451: 904-913.
 - [19] Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2012, 110(6): 875-888.
 - [20] Huber AR, Kunkel SL, Todd RF 3rd, et al. Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8 [J]. *Science*, 1991, 254(5028): 99-102.
 - [21] 钟巧青, 赵水平, 董静, 等. 高密度脂蛋白对炎症状态下脂肪细胞功能的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2007, 7: 896-898.
 - [22] 欧志君, 常凤军, 胡晓侠, 等. 高胆固醇血症患者高密度脂蛋白损伤血管功能 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(12): 192-196.
 - [23] 李华明, 欧志君, 李艳, 等. 高密度脂蛋白功能改变可能是动脉粥样硬化形成的危险因素 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(12): 189-191.
 - [24] Xu J, Chen Q, Shi C, et al. Overexpression of CXCR1/CXCR2 on mesenchymal stromal cells may be an effective treatment for acute myocardial infarction [J]. *Cytotherapy*, 2009, 11(8): 990-991.
 - [25] Roberts R, DeMello V, Sobel BE. Deleterious effects of methylprednisolone in patients with myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1976, 53(3 Suppl): 1204-206.
 - [26] Kempf T, Zarbock A, Vestweber D, et al. Anti-inflammatory mechanisms and therapeutic opportunities in myocardial infarct healing [J]. *J Mol Med (Berl)*. 2012, 90: 361-369.
 - [27] 易军. 白细胞介素-8对缺血性心血管新生的影响及其机制研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2014; 4-92.
 - [28] Xie, Sun Z, Chen M, et al. IL-8 up-regulates proliferative angiogenesis in ischemic myocardium in rabbits through phosphorylation of Akt/GSK-3 β (ser9) dependent pathways [J]. *Int Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 1249-1258.
 - [29] Zhao X, Zhang W, Xing D, et al. Endothelial cells overexpressing IL-8 receptor reduce cardiac remodeling and dysfunction following myocardial infarction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(4): H590-598.
 - [30] Kocher AA, Schuster MD, Bonaros N, et al. Myocardial homing and neovascularization by human bone marrow angioblasts is regulated by IL-8/Gro CXC chemokines [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(4): 455-64.
 - [31] Hou Y, Ryu CH, Jun JA, et al. IL-8 enhances the angiogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells by increasing vascular endothelial growth factor [J]. *Cell Biol Int*. 2014, 38(9): 1050-1059.
 - [32] Lin YL, Yet SF, Hsu YT, et al. Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Atherosclerotic Lesions via Restoring Endothelial Function [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(1): 44-55.
 - [33] Maheshwari A, Voitenok NN, Akalovich S, et al. Developmental changes in circulating IL-8/CXCL8 isoforms in neonates [J]. *Cytokine*, 2009, 46(1): 12-16.
 - [34] Gimbrone MA Jr, Obin MS, Brock AF, et al. Endothelial interleukin-8: a novel inhibitor of leukocyte-endothelial interactions [J]. *Science*, 1989, 246(4937): 1601-1603.
 - [35] Lefer AM, Johnson G 3rd, Ma XL, et al. Cardioprotective and endothelial protective effects of [Ala-IL8]77 in a rabbit model of myocardial ischaemia and reperfusion [J]. *Br J Pharmacol*, 1991, 103(1): 1153-1159.