

本文引用:梁政,李波,王怀龙,等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病与炎症细胞因子水平变化的相关性[J]. 新乡医学院学报,2015,32(4):344-346,349.

【临床研究】

冠状动脉粥样硬化性心脏病与炎症细胞因子水平变化的相关性

梁 政, 李 波, 王怀龙, 魏燕旋, 姚 峰

(广东医学院附属医院心血管内科, 广东 湛江 524000)

摘要: **目的** 探讨白细胞介素-1受体拮抗剂(IL-1ra)、白细胞介素-6(IL-6)与高敏C-反应蛋白(hs-CRP)在冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者血清中的水平及三者之间的相关性。**方法** 选择62例冠心病患者为冠心病组,其中急性心肌梗死26例,不稳定心绞痛26例,稳定性心绞痛10例;对照组为26例同期健康体检者。酶联免疫吸附试验测定法检测2组患者血清IL-1ra、IL-6和hs-CRP水平。**结果** 冠心病各亚组患者IL-1ra、IL-6水平均高于对照组($P < 0.05$),冠心病各亚组组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);IL-1ra与IL-6、hs-CRP水平均无明显相关($P > 0.05$);而2组患者IL-6水平均与hs-CRP水平有相关性($P < 0.01$)。**结论** IL-1ra、IL-6水平与冠心病的发病明显相关,是评估冠心病患者严重程度和预后的重要指标。

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病;高敏C-反应蛋白;白细胞介素-6;白细胞介素-1受体拮抗剂

中图分类号: R541.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)04-0344-04

Correlation of changes in serum levels of inflammatory factor with coronary atherosclerotic heart disease

LIANG Zheng, LI Bo, WANG Huai-long, WEI Yan-xuan, YAO Feng

(Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524000, Guangdong Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum level of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), interleukin-1 (IL-6) and high sensitivity C reactive protein (hs-CRP) in patients with coronary atherosclerotic heart disease and to explore the relationship of them. **Methods** Sixty-two patients with coronary atherosclerotic heart disease including 26 cases of acute myocardial infarction, 26 cases of unstable angina pectoris and 10 cases of stable angina pectoris were selected as coronary heart disease group (CHD group). Twenty-six healthy people were selected as control group. The levels of IL-1ra, IL-6 and hs-CRP were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The levels of IL-1ra and IL-6 in the subgroups of CHD group were higher than those in control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the subgroups ($P > 0.05$). There was no significant correlation between the level of IL-1ra and IL-6, hs-CRP ($P > 0.05$); while the level of IL-6 and hs-CRP had significant correlation in the two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** The levels of IL-1ra and IL-6 are associated with severity of coronary artery lesion, and they can help to evaluate severity and outcome of the patients with coronary atherosclerotic heart disease.

Key words: coronary atherosclerotic heart disease; high-sensitivity C-reactive protein; interleukin-6; interleukin-1 receptor antagonist

动脉粥样硬化是多因素共同作用的结果,既往研究认为动脉粥样硬化的发生与炎症免疫反应具有一定的相关性^[1],白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)作为一种炎症因子,其血清水平与组织炎症、缺氧损伤和冠状动脉粥样硬化关系十分密切。IL-1受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1ra)可阻断IL-1与受体结合,起到调节炎症反应,避免过度损伤的作

用。研究发现,即使血清IL-1水平较低,IL-1ra水平依然与炎症反应具有一定的相关性,且一般情况下IL-1ra在血清中的水平较IL-1高,更易被检测^[2]。超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)是肝脏合成的一种炎症因子,是冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的有效预测因子之一,其与冠心病的发生和预后具有明显相关性^[3],且已在临床广泛应用。IL-6作为体内炎症因子之一,最近亦有临床研究指出,其在冠心病患者血清中的水平明显升高^[4]。本研究通过对冠心病患

DOI:10.7683/xyxyxb.2015.04.015

收稿日期:2014-04-26

作者简介:梁政(1979-),男,广东吴川人,硕士,主治医师,主要从事心血管介入诊断和治疗。

者血清中 IL-1ra、IL-6 和 hs-CRP 表达水平及三者与疾病相关性的研究,探讨在特异性的心肌损伤标志物方面更为早期且有效的诊断方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 冠心病组为 2012 年 5 月至 2013 年 3 月在广东医学院附属医院心血管内科就诊患者,分为 3 个亚组:(1)急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)患者 26 例(AMI 组),男 20 例,女 6 例,平均年龄(62.4 ± 12.2)岁,入选标准:根据临床症状、心电图改变及动态演变和心肌酶学确诊为 ST 段抬高型心肌梗死,排除单纯右心室梗死且发病在 24 h 以内患者。(2)不稳定型心绞痛(unstable angina,UA)患者 26 例(UA 组),男 18 例,女 8 例,平均年龄(67.3 ± 8.5)岁,入选标准:具有典型心绞痛症状,且心绞痛发作时,心电图出现暂时性 ST 段压低 > 1 mm 或 ST 段抬高 > 3 mm,发作缓解后,迅速恢复正常或接近正常;检测血清心肌酶正常;入组时距末次心绞痛发作在 24 h 以内;梗死后心绞痛除外。(3)稳定型心绞痛(stable angina,SA)患者 10 例(SA 组),男 5 例,女 5 例,平均年龄(69.0 ± 9.5)岁,入选标准:临床表现为劳累性心绞痛,发作性质在 1 个月内无明显改变,运动试验阳性。所有病例均排除感染、肿瘤、全身免疫性疾病、严重肝、肾疾病等。对照组为同期在广东医学院附属医院体检中心体检志愿者,共 26 例,男 21 例,女 5 例,平均年龄(52.1 ± 9.4)岁,血常规、血脂及其他生物化学指标

表 1 2 组一般临床资料比较

Tab.1 Comparison of common clinical data among the three groups

项目	对照组(<i>n</i> = 26)	冠心病组(<i>n</i> = 62)			<i>P</i>
		SA(<i>n</i> = 10)	UA(<i>n</i> = 26)	AMI(<i>n</i> = 26)	
中位年龄/岁	52.3(30 ~ 67)	69.5(50 ~ 83)	67.2(46 ~ 87)	62.7(37 ~ 86)	>0.05
性别/例					
男	21	5	18	20	>0.05
女	5	5	8	6	>0.05
高血压/例					
有	1	9	10	19	<0.05
无	25	17	16	7	<0.05
TC/(g · L ⁻¹)	1.949 ± 0.465	2.105 ± 0.573	1.736 ± 0.227	1.597 ± 0.322	>0.05
LDL-C/(g · L ⁻¹)	1.436 ± 0.389	1.207 ± 0.303	1.113 ± 0.208	1.068 ± 0.311	>0.05
hs-CRP/(g · L ⁻¹)	0.019 ± 0.023	0.104 ± 0.203	0.128 ± 0.144	0.359 ± 0.518	<0.05

2.2 IL-1ra、IL-6 水平与冠心病的相关性 结果见表 2。冠心病各亚组患者 IL-1ra、IL-6 水平均高于对照组(*P* < 0.05)。在冠心病组内,SA 组、UA 组和 AMI 组各组之间 IL-1ra、IL-6 水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

均在正常参考范围内,心电图检查正常。

1.2 检测指标及方法 AMI 和 UA 患者于入院后即刻通过外周肘静脉采集静脉血 2 mL 于促凝管中,静置 30 min 后,3 000 r · min⁻¹离心 15 min,收集上清液冻存于 -70 ℃冰箱中待测。SA 组和对照组于清晨空腹采血,方法同上。IL-1ra、IL-6 检测试剂盒由美国 R&D Systems 公司提供,hs-CRP 试剂盒由上海贝西有限公司提供,使用意大利 ALISEI 全自动酶免仪检测,检测方法严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 因为实验结果的统计数据并非呈正态分布,所以作者使用非正态分布统计方式。通过 multiple logistic regression models 校正年龄、性别、高血压、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol,LDL-C)等相关危险因素,IL-1ra、IL-6 和 hs-CRP 以中位数和四分位数表示,采用 logistic 回归分析对 IL-1ra、IL-6 和 hs-CRP 的相关性进行分析。应用 SPSS 11.5 软件包进行统计学分析,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 Spearman's rank test 评估相关性,Chi-Squire test 评估不连续资料的相关性。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般临床资料比较 结果见表 1。2 组间年龄、性别与血脂水平比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05),而冠心病组高血压人数、hs-CRP 水平高于对照组(*P* < 0.05)。

2.3 对照组与冠心病组 IL-1ra、IL-6、hs-CRP 水平相关性 结果见表 3。对照组和冠心病组各亚组患者 IL-1ra 与 IL-6 水平无明显相关性(*P* > 0.05)。UA 组患者 IL-1ra 与 hs-CRP 水平呈现明显相关性(*P* < 0.05)。对照组、SA 组、UA 组和 AMI 组 IL-6

与 hs-CRP 水平均呈现有高度相关性($P < 0.01$)。

表 2 对照组和冠心病组受试者 IL-1ra、IL-6 水平比较

Tab.2 Comparison of IL-1ra, IL-6 level between control group and CHD group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1ra/(ng · L ⁻¹)	IL-6/(ng · L ⁻¹)
对照组	26	384.3 ± 210.8	1.8 ± 1.7
冠心病组			
SA 组	10	534.0 ± 220.2 ^a	3.5 ± 3.7 ^a
UA 组	26	735.8 ± 748.1 ^a	32.0 ± 56.1 ^a
AMI 组	26	1 145.7 ± 1 104.0 ^a	45.9 ± 80.5 ^a

注:与对照组比较^a $P < 0.05$ 。

表 3 对照组与冠心病组 IL-1ra、IL-6 及 CRP 水平间的相关性

Tab.3 Correlation among IL-1ra, IL-6 and CRP in control group and CHD group

组别	IL-1ra 与 IL-6	IL-1ra 与 hs-CRP	IL-6 与 hs-CRP
对照组			
r	0.381 6	0.052 4	0.897 6
P	>0.05	>0.05	<0.001
SA 组			
r	0.372 7	0.131 9	0.801 7
P	>0.05	>0.05	<0.01
UA 组			
r	0.064 8	0.499 6	0.715 0
P	>0.05	>0.05	<0.001
AMI 组			
r	0.610 0	0.532 5	0.391 1
P	>0.05	>0.05	<0.01

2.4 IL-1ra 水平与冠心病的相关性 结果见表 4。依照对照组的 IL-1ra 水平范围由低至高分四等分(水平 1~4),并分析相对危险度。结果显示,冠心病患者 IL-1ra 水平 2~4 与水平 1 相比,其相对危险性分别为 1.64($P < 0.05$)、1.83($P < 0.01$)和 1.93($P < 0.001$),说明 IL-1ra 水平与冠心病的发病有显著相关性。

表 4 IL-1ra 水平与冠心病的相关性

Tab.4 Correlation of the IL-1ra level with CHD

IL-1ra 水平	对照组 ^a / 例(%)	冠心病组 ^b / 例(%)	相对危险度 (95% CI)	P
水平 1(190.0~424.5 ng · L ⁻¹)	19(73.1)	18(29.0)		
水平 2(424.6~659.0 ng · L ⁻¹)	5(19.2)	20(32.3)	1.64(1.128,2.476)	<0.05
水平 3(659.1~893.5 ng · L ⁻¹)	1(3.8)	8(12.9)	1.83(1.042,1.807)	<0.05
水平 4(>893.5 ng · L ⁻¹)	1(3.8)	16(25.8)	1.93(1.287,2.502)	<0.05

注:a:对照组 IL-1ra 平均值为 384.3 ng · L⁻¹,范围为 190.0~1 128.0 ng · L⁻¹;b:冠心病组 IL-1ra 平均值为 805.2 ng · L⁻¹,范围为 221.0~4 010.5 ng · L⁻¹。

3 讨论

冠状动脉在血管受损、胆固醇堆积情况下,刺激

单核细胞分泌细胞因子、活化黏附因子并增加血管通透性,使白细胞聚集而产生炎症反应^[5],过多的低密度脂蛋白被氧化形成氧化低密度脂蛋白,易与巨噬细胞的清道夫受体结合,最终形成泡沫细胞,造成动脉粥样硬化^[6]。在炎症反应中,由于 IL-1 水平升高,会促使单核细胞分泌 IL-1ra 来抑制过度的炎症反应^[7]。作者研究证实,IL-1ra、IL-6 在对照组和冠心病组之间的差异有统计学意义,且 IL-1ra、IL-6 水平随疾病的严重程度而明显增加。以 IL-1ra 水平高低分组统计分析发现,在冠心病组人群 IL-1ra 水平大部分呈现高水平,然而,在对照组人群中 IL-1ra 水平大部分则呈现低水平。并且发现 IL-1ra 水平愈高,患冠心病的概率也愈高。

目前研究认为,冠心病是多因素共同作用的结果,冠心病患者可能同时存在多个危险因素,例如高血压、血脂异常、LDL 等^[8]。本实验经统计分析发现,高血压病患者其冠心病的发病概率较高。然而在血脂异常方面,本研究中冠心病组患者几乎均经过药物治疗,造成血液中的胆固醇、LDL-C 的水平减少,并且差异无统计学意义,甚至还有比对照组低的趋势。

IL-1、IL-6、hs-CRP 均是炎症反应时期的细胞炎性因子,在炎症反应过程中其水平增加。IL-6 是早期的细胞炎性因子,且半衰期短,体内含量较少。hs-CRP 是急性期蛋白并且在炎症反应过程中持续存在,所以 IL-6 和 hs-CRP 呈明显相关性。由于炎症反应造成 IL-1 水平增加,促使单核细胞分泌 IL-1ra,因此 IL-1ra 是炎症反应的下游物质,所以 IL-1ra 和 IL-6、hs-CRP 水平无明显的相关性。然而,冠心病患者若不在发病初期检测相关指标,则不易发现 IL-6 水平增加。而 IL-1ra 是后期炎症反应的细胞因子,加上 IL-1ra 的半衰期较长,体内含量较高,使其水平变化更易于监测,因此,实验证实 IL-1ra 是独立的冠心病临床监测指标之一。

近年来许多关于 IL-1ra 基因多态性的研究发现,含 IL-1rn 等位基因的患者可明显减少放置支架后再狭窄的概率^[9],因此,对 IL-1ra 的进一步研究,可能在冠心病的诊断和预测方面提供新的依据,同时在冠心病患者的治疗过程中可利用基因治疗减少再度发病的概率。

参考文献:

[1] Salisbury D,Bronas U. Inflammation and immune system contribution to the etiology of atherosclerosis: mechanisms and methods of assessment[J]. Nurs Res,2014,63(5):375-385.

其关节面的完整性多被严重破坏,而单纯采取手法闭合复位不能获得理想效果,且骨折端的固定难以维持,是骨科临床较为难治的骨折类型之一^[6]。肱骨髁间骨折的临床治疗方法不同,患者关节功能的恢复具有较大差异。随着近年来内固定材料的不断发展、更新及手术方法的不断改进,患者术后进行早期积极的功能锻炼可极大地促进术后肘关节功能的恢复。临床治疗肱骨髁间骨折的关键是获得解剖复位及牢固的内固定,为患者的早期关节功能锻炼创造有利条件,而术后的早期功能锻炼有利于控制患者关节周围的炎症反应,加快关节内滑液及血肿消除,可有效预防切口感染及关节粘连,有利于患者术后关节功能恢复^[7]。

双锁定钢板内固定是结合 AO 内固定支架原理而研制的新型接骨板,对骨膜的血液循环破坏小,具有较好的把持力和角稳定功能,可很好地满足患者术后进行早期功能锻炼的需要,且使用方便,尤其对伴有骨质疏松的患者固定强度好,可弥补普通钢板螺钉易松动的缺陷,且可恢复肱骨远端的三角形结构,达到更为牢固的固定效果;双锁定钢板具有较好的刚度和抗疲劳度,可降低手术固定的失败率。Y 型钢板的分叉角度固定不完全符合肱骨下端解剖关系,且对复杂髁间骨折不能形成有效的加压,术后多需石膏托外固定而影响肘关节的早期活动^[8]。本组资料显示,2 组患者的手术时间、术中出血量、住院时间及骨折愈合时间比较差异均无统计学意义,

但双锁定钢板组患者肘关节功能恢复优良率显著高于 Y 型钢板组,内固定失败率显著低于 Y 型钢板组;表明双锁定钢板内固定可为肱骨髁间骨折提供较好的稳定性和支撑力,有利于术后骨折愈合和早期功能锻炼。

参考文献:

[1] 李庭,蒋协远,公茂琪,等.解剖型平行双钢板和垂直双钢板治疗肱骨髁间骨折[J].中华创伤杂志,2013,29(5):401-405.

[2] 林滢宇.不同手术入路治疗肱骨髁间骨折临床效果比较[J].宁夏医科大学学报,2013,35(3):329-330.

[3] 郑柏生,王少恒,蔡新新.Y 型钢板和双钢板治疗成人肱骨髁间骨折疗效对比研究[J].局解手术学杂志,2012,21(3):288-289.

[4] 谢志新,吴迪,魏新莲.Y 形钢板和双钢板经不同置入途径治疗肱骨髁间骨折的比较[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(17):3103-3108.

[5] 孙雪冬,吴松.垂直钢板与平行钢板固定治疗肱骨髁间粉碎性骨折的生物力学比较研究[J].中华创伤骨科杂志,2012,14(1):58-60.

[6] 赵奋伟.肱骨髁间骨折 135 例对比治疗临床观察[J].陕西医学杂志,2012,41(3):318-319.

[7] 杜恒胜.Y 型钢板固定配合早期功能锻炼治疗肱骨髁间骨折[J].现代中西医结合杂志,2009,18(16):1916-1917.

[8] 解笑宸,康斌,辛凤.钢板结合螺钉和克氏针材料内固定治疗肱骨髁间骨折疗效观察[J].河北医药,2011,33(14):2114-2115.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

(上接第 346 页)

[2] Klink C D,Binnebosel M,Lucas A H,*et al.* Serum analyses for protein,albumin and IL-1ra serve as reliable predictors for seroma formation after incisional hernia repair[J].*Hernia*,2011,15(1):69-73.

[3] 刘新秋,杨荷霞,吴妮丽.复方丹参滴丸对冠心病患者血清超敏-C 反应蛋白、脂联素和尿酸水平的影响[J].新乡医学院学报,2012,29(4):286-288.

[4] Sarrafzadegan N,Sadeghi M,Ghaffarpasand F,*et al.* Interleukin-6 and E-selectin in acute coronary syndromes and stable angina pectoris,a comparative study[J].*Herz*,2012,37(8):926-930.

[5] Tehrani D M,Gardin J M,Yanez D,*et al.* Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease:cardiovascular health study[J].*Atherosclerosis*,2013,231(2):246-251.

[6] Lee S J,Thien Quach C H,Jung K H,*et al.* Oxidized low-density

lipoprotein stimulates macrophage 18F-FDG uptake via hypoxia-inducible factor-1alpha activation through Nox2-dependent reactive oxygen species generation[J].*J Nucl Med*,2014,55(10):1699-1705.

[7] Hung A M,Ellis C D,Shintani A,*et al.* IL-1beta receptor antagonist reduces inflammation in hemodialysis patients[J].*J Am Soc Nephrol*,2011,22(3):437-442.

[8] Tang X,Laskowitz D T,He L,*et al.* Neighborhood socioeconomic status and the prevalence of stroke and coronary heart disease in rural China;a population-based study[J].*Int J Stroke*,2015,10(3):388-395.

[9] Zhou L,Cai J,Liu G,*et al.* Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and coronary heart disease risk:a meta-analysis[J].*PLoS One*,2012,7(9):e45641.

(本文编辑:徐刚珍 英文编辑:杨 博)