

• 临床研究 •

急性冠状动脉综合征患者外周血 Th1/Th2
细胞因子水平的变化

李晓燕, 阴其云, 黄志刚, 刘科卫, 韩淑芳

【摘要】 目的 通过检测急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清中1型辅助性T细胞/2型辅助性T细胞(Th1/Th2)细胞因子的变化,探讨细胞因子变化在斑块活化和进展评估中的作用。**方法** ACS患者64例,其中急性心肌梗死22例,不稳定型心绞痛42例,同时选取稳定型心绞痛患者34例及正常对照22例。测定血清中的 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-2(IL-2)、IL-4和IL-10水平,所有患者均行冠脉造影检查。**结果** ACS患者外周血Th1细胞因子水平明显高于、而Th2细胞因子水平则明显低于正常对照组和稳定型心绞痛组。依据冠脉斑块形态分为两型,Ⅱ型斑块患者血清中的Th1细胞因子水平显著高于Ⅰ型斑块患者;Ⅱ型斑块患者Th2细胞因子显著低于Ⅰ型斑块患者。**结论** 外周血中Th1/Th2细胞因子水平的失衡与ACS的发生密切相关,对斑块的活化和进展有一定的量化评估作用。

【关键词】 细胞因子;辅助性T细胞;急性冠状动脉综合征

【中图分类号】 R543.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)05-0425-03

Changes in Th1/Th2 related cytokines in peripheral blood of
patients with acute coronary syndrome

LI Xiaoyan, YIN Qiyun, HUANG Zhigang, et al

Department of Cardiology, Jinan General Hospital, Jinan Military Command,
Jinan 250031, China

【Abstract】 Objective To evaluate the change in Th1/Th2 related cytokines in the peripheral blood of patients with acute coronary syndrome (ACS), and to determine its roles in assessing the development of the lesion. **Methods** Sixty-four ACS patients were selected, including 22 patients with acute myocardial infarction (AMI), and 42 patients with unstable angina pectoris (UAP). Another 34 patients with stable angina pectoris (SAP) and 22 healthy persons served as controls. Serum concentrations of Th1/Th2 cytokines, such as IFN- γ , IL-2, IL-4, and IL-10 were measured. All patients underwent coronary angiography (CAG). **Results** The level of Th1 cytokines, including IFN- γ and IL-2, was elevated in patients with UAP and AMI compared to that with SAP and healthy controls. The level of Th2 cytokines, including IL-4 and IL-10, was decreased in patients with UAP and AMI compared to that with SAP and healthy controls. Compared with the type I lesion, patients with type II lesions showed higher in-gate percentage of Th1 cytokines and lower in-gate percentage of Th2 cytokines. **Conclusion** The imbalance of Th1/Th2 cytokines is correlated with the development of ACS, which could be useful for monitoring the stabilization of the lesion.

【Key words】 cytokines; T helper cells; acute coronary syndrome

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的病理基础。越来越多的证据表明,局部和全身炎症免疫反应在AS的发生、发展及并发症的发生中起着重要作用^[1]。活化的T淋巴细胞存在于AS发展的各阶段^[2]。有研究证明,在AS发展的加速阶段,斑块趋于不稳定和破裂,活化的T淋巴细胞和单核细胞大量聚集于斑块破裂和薄弱的位点,被激活的T淋巴细胞,主要是辅助性T细胞(Th),能产生细

胞因子,影响AS的发生和发展^[3]。本研究通过检测外周血中Th1/Th2细胞因子水平变化,结合冠脉造影中粥样硬化斑块的分型推测Th1/Th2细胞在斑块不稳定至斑块破裂过程中的作用。

1 对象与方法

1.1 对象 选自2008年5月至2009年4月在济南军区总医院住院的冠心病患者,均符合WHO制定的缺血性心脏病的诊断标准,每例患者均进行冠

状动脉造影。对照组 22(男 12,女 10)例无任何胸痛、胸闷等冠心病症状。急性冠状动脉综合征(ACS)组中急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)亚组 22(男 11,女 11)例;不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)亚组 42(男 22,女 20)例。稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)组 34(男 18,女 16)例。排除标准:合并周围血管疾病或周围血管阻塞性疾病者;严重肝肾功能不全及各种急慢性感染性疾病、各种恶性肿瘤患者;自身免疫性疾病、结缔组织病和风湿性疾病患者;有甲状腺及肾上腺等内分泌疾病者;其他心脏病,如心肌炎、心肌病、心内膜炎、风湿性心脏病者;近 3 周内服用抗炎药、免疫抑制剂患者;3 个月内有创伤、手术史者;对造影剂过敏者以及不同意行冠状动脉造影者。

1.2 冠脉造影 所有患者均常规采用 Seldinger 法行选择性冠脉造影,病变血管腔狭窄程度判定采用直径法,以任何一支血管管腔直径狭窄 $>50\%$ 为有临床意义。对冠脉狭窄程度 $\geq 50\%$ 且 $<100\%$ 的斑块进行形态学分型,病变偏向血管中线一侧者称为偏心性狭窄,综合 Ambrose 及 Lo 等的分型方法将偏心性病变为两型。I 型:表面光滑的偏心且基底部较宽的病变;II 型:基底部较窄或呈尖角状(两者表面光滑或不光滑)的病变、彗影、表面锯齿状或火山口样的病变。

1.3 血液标本采集 研究对象自前臂静脉抽血 5 ml,3000 r/min 离心 15 min,取上层血清冻存于 -70°C 待测。ACS 组的 AMI 亚组和 UAP 亚组入院后即刻采血,SAP 组和对照组与入院后次日清晨空腹采血。

1.4 细胞因子测定 所用操作步骤均严格按照说明书进行。干扰素(IFN)- γ 和白细胞介素(IL)-10 检测采用 ELISA 方法,试剂盒购自上海朗顿生物科技有限公司;IL-2 和 IL-4 采用放免法,试剂盒购自解放军总医院科技开发中心。

1.5 统计学处理 测定值以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组资料

比较采用 t 检验,多组资料比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为有显著性意义。用 SPSS 12.0 软件进行统计学处理。

2 结果

2.1 各组患者一般情况和基础资料比较 各组临床基本资料(包括年龄、性别、糖尿病、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯等)差异均无显著性意义(表 1)。

2.2 各组患者 Th1/Th2 细胞因子水平变化 ACS 患者(UAP 亚组和 AMI 亚组)较 SAP 组和对照组 IFN- γ 、IL-2 水平明显升高($P<0.05$)。ACS 两个亚组之间无显著性差异,SAP 组与对照组亦无显著性差异($P>0.05$)。ACS 患者(UAP 亚组和 AMI 亚组)较 SAP 组和对照组 IL-4、IL-10 水平明显降低($P<0.05$)。ACS 两个亚组之间无显著性差异,SAP 组与对照组亦无显著性差异($P>0.05$;表 2)。

2.3 不同冠脉斑块患者 Th1/Th2 细胞因子水平变化 ACS 患者依据冠脉斑块形态分为两型,II 型斑块患者血清中 IFN- γ 、IL-2 显著高于 I 型斑块患者($P<0.05$);II 型斑块患者的 IL-4、IL-10 显著低于 I 型斑块患者($P<0.05$;表 3)。

3 讨论

ACS 是冠状动脉粥样硬化斑块破裂伴随血小板聚集、血栓形成,冠脉血管发生不同程度的狭窄乃至完全闭塞,从而导致不同程度的心肌缺血的一组临床综合征。与 SAP 相比,ACS 显著的特征是纤维帽很薄,尤其在偏心性纤维帽的边缘可见大量炎性细胞浸润,激活的 T 淋巴细胞及肥大细胞增多^[4]。活化的 CD4⁺T 细胞产生的大量的 IFN- γ 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等促炎症细胞因子,影响细胞外基质的代谢和内皮细胞的功能,在粥样硬化斑块破裂中起重要作用^[5]。Th 可根据产生细胞因子类型的不同分为 2 个主要亚型,即 Th1 和 Th2 细胞。其中 Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 和

表 1 对照组与冠心病组基础资料比较

组别	n	年龄(岁)	男/女	糖尿病(n)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
对照组	22	60.1 $\pm$ 8.6	12/10	7	5.1 $\pm$ 1.0	1.9 $\pm$ 1.1	1.2 $\pm$ 0.3	3.2 $\pm$ 0.8
SAP 组	34	61.1 $\pm$ 8.1	18/16	9	5.1 $\pm$ 1.2	2.0 $\pm$ 0.9	1.2 $\pm$ 0.3	3.1 $\pm$ 1.0
ACS 组								
UAP 亚组	42	59.1 $\pm$ 8.8	22/20	12	5.2 $\pm$ 1.2	1.9 $\pm$ 1.0	1.2 $\pm$ 0.2	3.4 $\pm$ 1.2
AMI 亚组	22	59.6 $\pm$ 8.5	11/11	6	5.2 $\pm$ 1.1	1.8 $\pm$ 1.1	1.2 $\pm$ 0.2	3.3 $\pm$ 0.9

注:ACS:急性冠状动脉综合征;SAP:稳定型心绞痛;UAP:不稳定型心绞痛;AMI:急性心肌梗死;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇

表 2 Th1/Th2 细胞因子表达与临床症状关系($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IFN- γ (ng/L)	IL-2 (μ g/L)	IL-4 (μ g/L)	IL-10 (ng/L)
对照组	22	6.5 $\pm$ 2.4	10 $\pm$ 4	11.1 $\pm$ 1.1	37 $\pm$ 4
SAP 组	34	7.2 $\pm$ 2.0	11 $\pm$ 4	10.7 $\pm$ 1.2	34 $\pm$ 3
ACW 组					
UAP 亚组	42	14.8 $\pm$ 2.6*	21 $\pm$ 5*	5.3 $\pm$ 1.6*	19 $\pm$ 4*
AMI 亚组	22	16.1 $\pm$ 2.1*	22 $\pm$ 5*	4.2 $\pm$ 1.4*	16 $\pm$ 4*

注: ACS:急性冠状动脉综合征; SAP: 稳定型心绞痛; UAP: 不稳定型心绞痛; AMI: 急性心肌梗死。与对照组和 SAP 组比较, * $P<0.05$

表 3 不同斑块形态的 Th1/Th2 细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

型别	n	IFN- γ (ng/L)	IL-2 (μ g/L)	IL-4 (μ g/L)	IL-10 (ng/L)
I 型	26	8.2 $\pm$ 2.3	10 $\pm$ 5	9.5 $\pm$ 1.5	32 $\pm$ 3
II 型	38	15.5 $\pm$ 2.1*	20 $\pm$ 5*	4.9 $\pm$ 1.4*	17 $\pm$ 4*

注: 与 I 型斑块比较, * $P<0.05$

IL-17 等细胞因子, 而 Th2 细胞则分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 等细胞因子。研究发现, 两种 Th 细胞对 AS 的进展起相反作用, Th1 细胞可以加速 AS 的进程, 而 Th2 细胞则有抗 AS 作用^[6]。

ACS 患者多伴炎症因子和 T 细胞的双重激活, 以及 Th1/Th2 细胞因子失衡^[3]。本研究发现, ACS 组血浆 IFN- γ 、IL-2 水平明显高于 SAP 组和正常对照组, IL-4、IL-10 水平明显低于 SAP 组和正常对照组。而且 ACS 组的两个亚组, 即 AMI 和 UAP 亚组较正常对照组均有显著差异, 提示 Th1/Th2 细胞因子的失衡可能参与了斑块的不稳定甚至斑块破裂的过程, 对 ACS 的发生有一定的预测作用。但是 ACS 的两个亚组间并没有表现统计学差异, 因此, 认为 UAP 和 AMI 是同一种病理生理改变的两种临床表现形式, 即在各种内外因作用下, 发生了冠状动脉内粥样斑块破裂, 后继有血小板聚集及血栓形成。

临床上冠脉粥样斑块从形态学上分为两型, 将 I 型斑块定义为稳定性斑块, II 型定义为不稳定性斑块。II 型病变常代表斑块破裂及其表面血栓形

成。依据冠脉造影结果对 ACS 患者的斑块形态分组, 发现 II 型斑块患者血清中的 IFN- γ 、IL-2 水平显著高于 I 型斑块患者 ($P<0.05$); 而 IL-4、IL-10 水平却显著低于 I 型斑块患者 ($P<0.05$)。本研究结果提示 Th1/Th2 细胞因子是反映斑块不稳定的敏感指标。因此, 对因胸痛就诊的患者, 在最初危险分层筛查的基础上增添 Th1/Th2 细胞因子的测定, 可能会检出高危患者。但是由于本研究入选患者数量有限, Th1/Th2 细胞因子预测高危患者的稳定性尚需进一步在大规模冠心病人群中探讨。

综上所述, 动脉粥样硬化斑块的活化破裂与 Th1/Th2 细胞因子的失衡密切相关, Th1/Th2 细胞因子在评估患者危险分层过程中可能发挥一定的作用。

【参考文献】

[1] George J, Greenberg S, Barshack I, *et al.* Immunity to heat shock protein-6: an additional determinant in intimal thickening[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 168(1): 33-38.

[2] Libby P, Ridker PM, Maseri A, *et al.* Inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.

[3] Szodoray P, Imar Q, Vets K, *et al.* TH1/TH2 imbalance measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease[J]. *Scand J Immunol*, 2006, 64(3): 336-344.

[4] Benagiano M, Azzurri A, Ciervo A, *et al.* T helper type 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesions[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(11): 6658-6663.

[5] De Palma R, Del Galdo F, Abbate G, *et al.* Patients with acute coronary syndrome show oligoclonal T-cell recruitment within unstable plaque: evidence for a local, intracoronary immunologic mechanism[J]. *Circulation*, 2006, 113(5): 640-646.

[6] Mallat Z, Tedgui A. Immunomodulation to combat atherosclerosis: the potential role of immune regulatory cells[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2004, 4(9): 1387-1393.

(收稿日期: 2009-08-12; 修回日期: 2010-07-19)