

· 临床研究 ·

血浆白介素 18/白介素 10 比值与稳定型心绞痛患者发生急性冠脉综合征的关系

李巧汶¹, 李志樑^{1*}, 邱 健², 阮云军², 顾晓龙²(¹南方医科大学珠江医院心血管内科, 广州 510282; ²广州军区总医院心血管内科, 广州 510010)

【摘要】目的 探讨白介素 (IL) -18/IL-10 比值与稳定型心绞痛患者发生急性冠脉综合征的关系, 探索防治急性冠脉综合征发生的新途径。方法 采用酶联免疫吸附法检测 215 例稳定型心绞痛患者 IL-18 和 IL-10 的水平变化, 并对所有患者进行 24 个月随访, 根据随访的结果将患者分为发生急性冠脉综合征组 (A 组, 38 例) 及未发生急性冠脉综合征组 (B 组, 173 例)。结果 A 组患者血浆 IL-18 水平及 IL-18/IL-10 比值显著高于 B 组 [(229 ± 77) vs (166 ± 50) ng/L, (2.4 ± 0.7) vs (1.6 ± 0.6) , $P < 0.01$], A 组患者血浆 IL-10 水平低于 B 组 [(101 ± 37) vs (115 ± 38) ng/L, $P < 0.05$]; 高血浆 IL-18/IL-10 比值使稳定型心绞痛患者发生急性冠脉综合征的优势比值增加 3.935 倍 ($P < 0.01$)。结论 稳定型心绞痛患者血浆 IL-18 和 IL-10 水平与急性冠脉综合征的发生密切相关; IL-18/IL-10 比值增高对稳定型心绞痛患者发生急性冠脉综合征有一定预测价值, 提示机体炎症活动增强是促进急性冠脉综合征发生的重要因素, 抗炎治疗可能是防治急性冠脉综合征的途径之一。

【关键词】稳定型心绞痛; 急性冠脉综合征; 白介素 18; 白介素 10

【中图分类号】R541.4

【文献标识码】A

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2011.00055

Interleukin-18/interleukin-10 ratio and development of acute coronary syndrome in stable angina pectoris patients

LI Qiaowen¹, LI Zhiliang^{1*}, QIU Jian², RUAN Yunjun², GU Xiaolong²(¹Department of Cardiology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China; ²Department of Cardiology, Guangzhou General Hospital, Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

【Abstract】Objective To investigate the relationship between interleukin-18(IL-18)/interleukin-10(IL-10) ratio and the development of acute coronary syndrome(ACS) in stable angina pectoris(SAP) patients so as to provide new ideas for prevention of ACS. Methods The plasma IL-18 and IL-10 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in 215 SAP patients. The patients were divided into 2 groups: ACS group(group A, $n=38$) and non-ACS group(group B, $n=173$) according to the results of 24-month follow-up. Results Plasma IL-18 level and IL-18/IL-10 ratio were higher in group A than in group B[(229 ± 77) vs (166 ± 50)ng/L, (2.4 ± 0.7) vs (1.6 ± 0.6) respectively, $P < 0.01$]. Plasma IL-10 level was lower in group A than in group B[(101 ± 37) vs (115 ± 38)ng/L, $P < 0.05$]. Logistic regression analysis showed that high IL-18/IL-10 ratio increased the relative risk of ACS in SAP patients by 3.935 times($P < 0.01$). Conclusion The plasma IL-18 and IL-10 levels are closely related to the development of ACS in SAP patients. Higher IL-18/IL-10 ratio is predictive of ACS development in SAP patients, which suggests that inflammation is an important enhancing factor for developing ACS, and anti-inflammatory treatment might be a new method for preventing ACS.

【Key words】stable angina pectoris; acute coronary syndrome; interleukin-18; interleukin-10

This work was supported by Science & Technology Program of Guangzhou (2008Z-E451)

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是以冠状动脉粥样斑块侵蚀或破裂继发的完全或不完全闭塞性血栓形成病理基础的一组临床综合征。炎症在易损斑块的形成中发挥重要作用, 炎症细胞及其分泌的促炎症因子使斑块的纤维帽变薄、脂核变大, 致易损斑块的表型形成。白介素 18

(interleukin-18, IL-18) 是一种多效能促炎症因子, 可能加速易损斑块的形成^[1], 与 ACS 发生及预后密切相关^[2-3]; 白介素 10 (interleukin-10, IL-10) 是一种可降低动脉粥样硬化形成、维持动脉粥样硬化斑块稳定的抗炎细胞因子, 在抑制 ACS 的发生中可能发挥重要作用^[4-5]。文献报道^[6], IL-18/IL-10 比值对

收稿日期: 2011-01-27; 修回日期: 2011-05-20

基金项目: 广州市科技计划项目(2008Z-E451)

通讯作者: 李志樑, Tel: 020-61643161, E-mail: stevenxzf@sina.com.cn

ACS 患者的预后具有预测价值,然而,IL-18/IL-10 比值对于稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)患者发生 ACS 是否也有预测价值,目前尚不清楚。本研究通过检测 SAP 患者血浆 IL-18 和 IL-10 水平,并对其进行随访,同时纳入可能影响冠心病预后的相关因素,以探讨 IL-18/IL-10 比值与 SAP 患者发生 ACS 的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

2007 年 3 月~2008 年 6 月收住广州军区总医院心血管内科 SAP 患者 215 例(根据 ACC/AHA 的冠心病分型标准纳入,其定义为:劳累性心绞痛发作的性质在 1~3 个月无改变,即发作频率、诱发因素、疼痛性质及部位、疼痛缓解方式及时限均相同),所有患者均经冠脉造影证实至少有一支主要血管狭窄 $\geq 50\%$ 。男 153 例,女 62 例,年龄(63.29 ± 10.62)岁。所有患者无禁忌证的情况下均予冠心病的基础药物治疗[阿司匹林、 β 受体阻断剂和(或)血管紧张素受体拮抗剂、他汀类调脂药物、硝酸酯类药物等]。主要血管狭窄 $\geq 70\%$ 的患者予以经皮冠状动脉介入治疗,并在冠心病基础药物治疗的基础上,给予低分子肝素和/或血小板 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂、氯吡格雷等,合并糖尿病、高血压的患者均予以相应的药物治疗,在无禁忌证的情况下,CHD 患者均予以他汀类药物治疗。所有对象均经病史、体检、实验室检查及辅助检查,排除合并心肌炎、严重心功能不全、周围血管疾病、严重肝肾疾病、自身免疫性疾病、血液病、炎症感染、严重的全身其他系统疾病以及使用炎症抑制物的患者。

1.2 临床资料采集

入院时立即记录患者性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)吸烟史、是否合并糖尿病、高血压病、高脂血症,未明确者行相关检查。吸烟者的判断标准为目前正在吸烟(≥ 5 支/日)或既往吸烟史超过 10 年但戒烟不足 1 年。高脂血症的诊断标准^[7]:高胆固醇血症[总胆固醇 ≥ 6.2 mmol/L 和(或)低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 4.1 mmol/L]、高甘油

三酯血症(甘油三酯 ≥ 4.5 mmol/L)及混合型高脂血症。上述资料除年龄、BMI 按计量资料处理外,余均按计数资料处理。

1.3 标本的采集与检测

患者于入院第 2 天清晨空腹抽静脉血,留取外周静脉血 5 ml 放置在 ENTA-2Na 抗凝管,经 3000 r/min 离心 15 min 后,留取上层血浆 1 ml 送检血脂、血糖、肝肾功能等生化项目,余上层血浆置 EP 管冻存在 -70°C 低温冰箱备用。采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒购自美国 RB 公司,酶标仪为 Biocell HT₂ 型酶联免疫检测仪,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.4 随访

采用电话、书信、收集病历资料等方式对所有患者进行随访,随访期为 24 个月(2007 年 3 月~2010 年 6 月),随访的终点事件为 ACS(包括发生不稳定型心绞痛、ST 段抬高型心肌梗死、非 ST 段抬高型心肌梗死),根据随访的结果把患者分发生 ACS 组(A 组)及未发生 ACS 组(B 组)。

1.5 统计学处理

计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS16.0 统计软件包进行统计处理,独立样本 t 检验分析两组计量数据间均数的差异,四格表的 χ^2 检验比较两组计数资料间的差异,Logistic 逐步回归法分析多个自变量与一个变量之间的线形数量关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

215 例患者随访 24 个月后,4 例失访(电话及住址均改变)。随访期间,38 例(18.01%)发生 ACS,其中不稳定型心绞痛 31 例,ST 段抬高型心肌梗死 5 例、非 ST 段抬高型心肌梗死 2 例。

2.2 两组患者一般情况的比较

随访期内,A 组与 B 组的年龄、性别、吸烟、合并糖尿病、合并高血压、合并高脂血症、病变支数、BMI、主要病变狭窄程度、治疗方式等无显著性差异($P > 0.05$;表 1)。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	<i>n</i>	男性[n(%)]	年龄(岁)	吸烟[n(%)]	合并糖尿病[n(%)]	合并高血压[n(%)]	合并高脂血症[n(%)]
A 组	38	23(60.52)	60 $\pm$ 13	18(47.37)	19(50.00)	22(57.89)	20(52.63)
B 组	173	127(73.41)	63 $\pm$ 10	51(29.48)	58(33.53)	73(42.20)	64(37.00)

组别	<i>n</i>	病变支数(<i>n</i>)			BMI	主要病变狭窄程度(%)	植入支架 [n(%)]
		1 支	2 支	≥ 3 支			
A 组	38	15	15	8	25.7 $\pm$ 2.9	75 $\pm$ 11	28(73.68)
B 组	173	96	51	26	24.7 $\pm$ 3.1	72 $\pm$ 13	101(58.38)

注: A 组: 发生急性冠脉综合征组; B 组: 未发生急性冠脉综合征组; BMI: 体质指数

2.3 两组患者血浆 IL-18、IL-10 水平及 IL-18/IL-10 比值变化

A 组血浆 IL-18 水平、IL-18/IL-10 比值显著高于 B 组 ($P < 0.05$), B 组血浆 IL-10 水平高于 A 组 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2 发生 ACS 组与未发生 ACS 组血浆 IL-18、IL-10 水平及 IL-18/IL-10 变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-18/(ng/L)	IL-10/(ng/L)	IL-18/IL-10
A 组	38	229 ± 77	101 ± 37	2.4 ± 0.7
B 组	173	166 ± 50*	115 ± 38*	1.6 ± 0.6*

注: A 组: 发生急性冠脉综合征组; B 组: 未发生急性冠脉综合征组。与 A 组比较, * $P < 0.05$

2.4 SAP 患者发生 ACS 的相关因素分析

以是否发生 ACS 作为因变量, IL-18/IL-10、吸烟、年龄、性别、糖尿病、高血压、高脂血症、BMI、病变支数、重要病变狭窄程度、治疗方式作为自变量作 Logistic 逐步回归, 结果显示, 高血浆 IL-18/IL-10 比值使 SAP 患者发生 ACS 的优势比增加 3.935 倍 ($P < 0.05$), 其他因素与 SAP 患者发生 ACS 无显著相关性 (均 $P > 0.05$; 表 3)。

表 3 SAP 患者发生 ACS 的相关因素分析

相关因素	OR 值	标准误(SE)
IL-18/IL-10	3.935**	0.290
年龄	0.990	0.020
性别	0.632	0.458
吸烟	2.122	0.449
糖尿病	1.928	0.441
高血压	2.057	0.457
高脂血症	1.841	0.459
BMI	1.142	0.075
病变支数	1.510	0.289
重要病变狭窄程度	0.999	0.028
治疗方式	2.099	0.723

注: BMI: 体质量指数。 ** $P < 0.05$

3 讨 论

目前认为, ACS 主要的病理生理过程为易损斑块的破裂、溃疡、血栓的形成, 导致一系列临床症候群的发生。易损斑块是指那些处于不稳定状态的、有血栓形成倾向的斑块。炎症不但促进动脉粥样硬化的发生, 而且参与易损斑块的形成, 促进 ACS 的发生。作为在炎症反应中发挥中心作用的促炎症因子, IL-18 可加速动脉粥样硬化的进展, 促使动脉粥样硬化斑块形成易损斑块的表型而致其不稳定, 易引起 ACS 的发生^[9-10]。IL-10 是主要的抗炎细胞因子,

可抑制炎症细胞的活性, 下调炎症因子的表达及生物活性, 在抑制 ACS 的发生发展中可能发挥重要作用^[4, 10]。可见, IL-18/IL-10 比值不但能反映机体的炎症活动状态, 而且与 ACS 的发生发展密切相关。已有临床资料显示^[6, 10], IL-18/IL-10 比值对 ACS 患者的预后具有预测价值, 鉴于 IL-18 和 IL-10 在 ACS 发生中的作用, 我们推测 IL-18/IL-10 比值在预测 SAP 患者发生 ACS 中应有一定的临床意义, 但目前缺乏相关的临床资料。本研究通过检测 SAP 患者血浆 IL-18 及 IL-10 的水平, 对研究对象进行 24 月随访, 同时纳入可能影响冠心病预后的相关因素进行分析, 以探讨血浆 IL-18/IL-10 比值与 SAP 患者发生 ACS 的相关性。

本组资料结果显示, 在随访期内, 215 例患者中, 4 例失访, 38 例患者发生 ACS, 发生 ACS 的患者与未发生 ACS 的患者相比, 年龄、性别、吸烟、合并糖尿病、合并高血压、合并高脂血症、病变支数、BMI、主要病变狭窄程度、治疗方式等因素均无显著的差异性, 结果显示, 上述因素与 SAP 患者发生 ACS 无显著相关性。

另外, 与未发生 ACS 的患者相比, 发生 ACS 的患者血浆 IL-18 水平明显升高, 结果表明血浆 IL-18 水平高的 SAP 患者, 更易发生 ACS, 提示 IL-18 可能促进 SAP 患者发生 ACS。而 ACS 发生的主要病理生理基础为易损斑块, 故此, 提示 IL-18 可能促进 SAP 患者的稳定性斑块转变为易损斑块, 与 Nishihira 等^[10]研究结果相似。IL-18 促进易损斑块形成的机制可能是: (1) IL-18 刺激机体释放多种促炎症介质, 这些炎症因子可促进粥样硬化斑块内的巨噬细胞凋亡, 增大斑块内的脂质核心; (2) IL-18 能直接或者间接激活巨噬细胞, 使其分泌能降解细胞外基质的基质金属蛋白酶, 降解斑块的胶原蛋白, 使纤维帽变薄^[9]。本研究结果还显示, 发生 ACS 的患者血浆 IL-10 水平低于未发生 ACS 的患者, 与以往文献^[4, 10]报道相似, 提示 IL-10 可能有抑制 ACS 发生的作用, 其机制可能与其具有较强的抗炎作用有关——抑制动脉粥样硬化斑块内的炎症活动, 从而维持动脉粥样硬化斑块的稳定性。

IL-18 和 IL-10 分别作为重要的促炎症因子和抗炎因子, IL-18/IL-10 比值在一定程度上可反映机体的炎症活动状态。本组资料结果发现, 发生 ACS 的患者 IL-18/IL-10 比值较未发生 ACS 的患者高。此外, 以是否发生 ACS 作为因变量, 以 IL-18/IL-10 比值及可能影响冠心病预后的相关因素为自变量进行 Logistic 逐步回归分析, 结果显示, 血浆 IL-18/IL-10

比值使 SAP 患者发生 ACS 的优势比值增加 3.935 倍, 其他因素与 SAP 患者发生 ACS 无显著相关性, 一方面提示机体内炎症活动增强的 SAP 患者发生 ACS 的概率明显增高, 另一方面, 表明 IL-18/IL-10 比值对 SAP 患者发生 ACS 有独立的预测作用。近年也有文献报道^[6], IL-18/IL-10 比值是 ACS 患者发生再发心血管事件的独立预测因素。结合本研究的结果, 提示 IL-18 与 IL-10 在 ACS 发生发展中均可能发挥重要作用。

综上所述, SAP 患者血浆 IL-18 与 IL-10 水平与 ACS 的发生发展密切相关, IL-18/IL-10 比值在 SAP 患者发生 ACS 中有一定的预测价值。因此, 在临床上, 可以考虑常规检测 SAP 患者血浆 IL-18 和 IL-10 的水平, 一方面可作为 SAP 患者发生 ACS 的风险评估手段, 另一方面, 在 SAP 的治疗上有积极的指导意义: 对于 IL-18/IL-10 比值增高的 SAP 患者, 除了定期监测患者的病情进展外, 加强阿司匹林、调脂等具有抗炎作用的药物使用可能对预防 ACS 的发生有一定的临床意义。

【参考文献】

- [1] De Nooijer R, vonder Thussen JHC, Verkleij CJ, *et al.* Over expression of IL-18 decreases intimal collagen content and promotes a vulnerable plaque phenotype in apolipoprotein-E₂ deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(12): 2313-2319.
- [2] Liu Y, Jiang H, Liu W, *et al.* Effects of fluvastatin therapy on serum interleukin-18 and interleukin-10 levels in patients with acute coronary syndrome[J]. *Acta Cardiol*, 2010, 65(3): 285-289.
- [3] Pei F, Han Y, Zhang X, *et al.* Association of interleukin-18 gene promoter polymorphisms with risk of acute myocardial infarction in northern Chinese Han population. Association of interleukin-18 gene promoter polymorphisms with risk of acute myocardial infarction in northern Chinese Han population[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(5): 523-529.
- [4] Anguera I, Mirandar-Guardiola F, Bosch X, *et al.* Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina[J]. *Am Heart J*, 2002, 144(5): 811-817.
- [5] Chen HQ, Tan HY, Yang YW, *et al.* Effects of ramipril on serum monocyte chemoattractant protein 1, interleukin-18, and interleukin-10 in elderly patients with acute coronary syndrome[J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(2): 77-81.
- [6] Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, *et al.* Interleukin-18/interleukin-10 ratio is an independent predictor of recurrent coronary events during a 1-year follow-up in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 117(3): 333-339.
- [7] Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel)[J]. *JAMA*, 1993, 269(23): 3015-3023.
- [8] Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, *et al.* Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability[J]. *Circulation*, 2001, 104(14): 1598-1603.
- [9] Li QX, Fu QQ, Shi SW, *et al.* Relationship between plasma inflammatory markers and plaque fibrous cap thickness determined by intravascular optical coherence tomography[J]. *Heart*, 2010, 96(3): 196-201.
- [10] Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, *et al.* Interleukin-18: interleukin-10 ratio and in-hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 182(1): 135-143.
- [11] Nishihira K, Imamura T, Hatakeyama K, *et al.* Expression of interleukin-18 in coronary plaque obtained by atherectomy from patients with stable and unstable angina[J]. *Thromb Res*, 2007, 121(2): 275-279.

(编辑: 王雪萍)