

[文章编号] 1007-3949(2008)16-09-0717-04

•临床研究•

## 老年冠心病抑郁患者白细胞介素 17 和 C 反应蛋白的变化

王秀华<sup>1</sup>, 王小清<sup>2</sup>, 何国平<sup>1</sup>, 赵水平<sup>2</sup>

(中南大学 1. 护理学院, 2. 湘雅二医院, 湖南省长沙市 410013)

[关键词] 内科学; 老年; 冠心病; 抑郁症; 白细胞介素 17; C 反应蛋白

[摘要] 目的 探讨老年冠心病抑郁患者血浆白细胞介素 17 及 C 反应蛋白浓度的变化。方法 选择 38 例老年冠心病抑郁患者为研究对象, 同时以 30 例老年冠心病非抑郁患者为对照组, 采用夹心酶联免疫吸附法检测血浆白细胞介素 17 及 C 反应蛋白浓度。结果 老年冠心病抑郁患者血浆白细胞介素 17 和 C 反应蛋白浓度明显高于对照组(341.72±134.28 ng/L 比 214.33±82.51 ng/L 和 4.93±2.15 μg/L 比 1.93±1.25 μg/L,  $P < 0.01$ ), 老年冠心病抑郁组中急性冠状动脉综合征患者血浆白细胞介素 17 和 C 反应蛋白浓度明显高于稳定型心绞痛患者(382.17±165.35 ng/L 比 305.47±119.75 ng/L 和 5.96±2.31 μg/L 比 4.12±2.44 μg/L,  $P < 0.01$ )。老年冠心病轻-中度抑郁患者及重度抑郁患者血浆白细胞介素 17 浓度明显高于对照组(310.27±138.25 ng/L 和 395.42±158.75 ng/L 比 214.33±82.51 ng/L,  $P < 0.05$ ), 且重度抑郁组高于轻-中度抑郁组( $P < 0.05$ )。老年冠心病轻-中度抑郁患者及重度抑郁患者血浆 C 反应蛋白浓度明显高于对照组(4.35±2.01 μg/L 和 5.84±1.87 μg/L 比 1.93±1.25 μg/L,  $P < 0.05$ ), 重度抑郁患者血浆 C 反应蛋白水平明显高于轻-中度抑郁患者( $P < 0.05$ )。老年冠心病抑郁患者血浆 C 反应蛋白浓度与血浆白细胞介素 17 浓度呈显著正相关( $r = 0.802, P < 0.05$ ), 血浆白细胞介素 17 和 C 反应蛋白浓度与抑郁评分呈正相关( $r$  分别为 0.674 和 0.421,  $P < 0.05$ )。结论 白细胞介素 17 和 C 反应蛋白在老年冠心病抑郁患者的发病机理中可能起重要的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Changes of Interleukin-17 and C-Reactive Protein in Aging Patients of Coronary Artery Disease with Depression

WANG Xiuhua, WANG Xiaqing, HE Guoping, and ZHAO Shuiping

(Nursing College of Central South University, Changsha 410013, China)

[KEY WORDS] Aging; Coronary Heart Disease; Depression; Interleukin 17; C-Reactive Protein

[ABSTRACT] **Aim** To study the levels of interleukin 17 (IL-17) and C-reactive protein (CRP) in plasma of aging coronary heart disease patients with depression. **Methods** The concentrations of IL-17 and CRP in plasma were examined by using enzyme linked immunosorbent assay in 68 aging coronary heart disease patients which were divided into two groups: depression group ( $n = 38$ ) and non-depression group ( $n = 30$ ). **Results** Concentrations of IL-17 and CRP were significantly higher in aging depression patients with coronary heart disease than those of the control group (341.72±134.28 ng/L vs 214.33±82.51 ng/L and 4.93±2.15 μg/L vs 1.93±1.25 μg/L,  $P < 0.01$ ). Levels of IL-17 and CRP in acute coronary syndrome were higher than that in stable angina patients (382.17±165.35 ng/L vs 305.47±119.75 ng/L and 5.96±2.31 μg/L vs 4.12±2.44 μg/L,  $P < 0.01$ ). Concentration of IL-17 in aging coronary heart disease patients with minor to moderate depression and major depression were significantly higher than those of non-depression patients (310.27±138.25 ng/L and 395.42±158.75 ng/L vs 214.33±82.51 ng/L,  $P < 0.05$ ), the concentrations of IL-17 major depression in aging coronary heart disease depression were higher than that of minor to moderate depression in aging patients with depression. The plasma levels of CRP in aging coronary heart disease patients with minor to moderate depression and major depression were increased as compared with the non-depression patients (4.35±2.01 ng/L and 5.84±1.87 ng/L vs 1.93±1.25 ng/L,  $P < 0.05$ ). The levels of major depression were increased as compared with minor to moderate depression patients. The levels of CRP were positively related with IL-17 in aging coronary heart disease patients with depression ( $r = 0.802, P < 0.05$ ). The concentration of IL-17 and CRP were positively associated with the scores of depression ( $r = 0.674, P < 0.05; r = 0.421, P < 0.05$ ). **Conclusion** Interleukin 17 and C-reactive protein play a role in the mechanism of aging coronary heart disease with depression.

[收稿日期] 2008-05-04 [修回日期] 2008-09-02

[项目基金] 湖南省科技厅科研项目(2008JT3007)

[作者简介] 王秀华, 博士, 副教授, 研究方向为老年病学, E-mail 为 xiuhua203@163.com。何国平, 博士研究生导师, 主要从事流行病学研究。通讯作者王小清, 博士, 副教授, 研究方向为老年心血管病学。

动脉粥样硬化是一类慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>, 在该炎症反应过程中, 某些细胞因子起着重要的作用。而细胞因子的作用引起 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 水平增加, 导致冠心病的发生发展<sup>[2]</sup>。白细胞介素 17(interleukin 17, IL-17) 是新近发现的一

种细胞因子。研究表明,冠心病不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者血浆 IL-17 水平明显增高,并与白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)和 CRP 的升高密切相关<sup>[3,4]</sup>。但这种炎性细胞因子在老年冠心病抑郁患者中水平变化尚未见报道。研究血浆 IL-17 及 CRP 在老年冠心病抑郁患者中的变化,将进一步丰富冠心病动脉粥样硬化炎症学说,并且,可能为今后冠心病的防治提供新的理论依据。为此,本研究以老年冠心病抑郁患者为研究对象,初步探讨 IL-17 和 CRP 在其中的变化及可能作用。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

老年冠心病抑郁患者 38 例,男 20 例,女 18 例,年龄  $68.5 \pm 7.9$  岁。其中稳定型心绞痛 21 例,急性冠状动脉综合征 17 例;轻-中度抑郁 22 例,重度抑郁 16 例。选择同期冠心病非抑郁患者 30 例做为对照组,男 17 例,女 13 例,年龄  $67.9 \pm 8.5$  岁,其中稳定型心绞痛 13 例,急性冠状动脉综合征 17 例。老年冠心病诊断标准按 1979 年 WHO 推荐冠心病临床诊断标准及 1990 年中华医学会老年分会制定的老年人标准选择老年冠心病患者年龄  $\geq 60$  岁。抑郁评定标准按 24 项汉密顿量表<sup>[5]</sup>进行评分。排除肝脏疾病、肾功能障碍、恶性肿瘤、感染性疾病、风湿性疾病、自身免疫疾病、营养不良性疾病、心肌病、心肌炎、心内膜炎及近期有手术史者。

### 1.2 汉密顿量表评分

汉密顿量表由 Hamilton 于 1960 年编制,是临床上评定抑郁状态时应用最为普遍的量表。本量表含 24 项。第 8、9 及 11 项依据对患者的观察进行评定,其余各项根据患者自己的口头叙述评分,第 1 项二者兼顾,第 7 项和第 22 项需向家属收集资料,第 4、5、6、12、14、16、17、18、21 项为 0~2 分 3 级记分法,其余为 0~4 分 5 级记分法。按照 Davis 的划界分:总分超过 35 分为重度抑郁,超过 20 分为轻或中等度的抑郁,小于 8 分则没有抑郁症状。

### 1.3 血样采集

冠心病患者入院后,当日给予汉密顿量表评分,两组对象均于次日清晨空腹抽取肘静脉血 10 mL,即刻离心,吸取血浆置于  $-70^{\circ}\text{C}$  冰箱保存待测。

### 1.4 血浆白细胞介素 17 浓度检测

采用夹心酶联免疫吸附法检测。试剂盒由 ADL 公司提供,灵敏度  $1.0 \text{ ng/L}$ ,批内及批间误差  $< 10\%$ 。

### 1.5 C 反应蛋白浓度检测

采用酶联免疫吸附法检测。试剂盒由深圳晶美公司提供。灵敏度为  $0.3 \mu\text{g/L}$ ,批内和批间差异均  $< 10\%$ 。

### 1.6 统计学分析

采用方差分析和  $t$  检验,相关性采用直线相关分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

老年冠心病抑郁组与对照组在年龄、性别、吸烟比例、血压、肾功能、白细胞计数及甘油三酯和胆固醇水平方面差异无显著性,具有可比性(表 1)。

表 1. 老年冠心病抑郁组与对照组基本资料比较

指 标	抑郁组( $n=38$ )	对照组( $n=30$ )
年龄(岁)	$68.5 \pm 7.9$	$67.9 \pm 8.5$
男/女(例)	20/18	17/13
吸烟(例)	12/38	10/30
收缩压(mmHg)	$126.9 \pm 10.5$	$118.3 \pm 9.7$
舒张压(mmHg)	$74.2 \pm 2.9$	$72.1 \pm 3.5$
甘油三酯(mmol/L)	$1.52 \pm 0.35$	$1.44 \pm 0.33$
总胆固醇(mmol/L)	$5.17 \pm 0.85$	$4.85 \pm 0.69$
HDLC(mmol/L)	$0.97 \pm 0.18$	$1.08 \pm 0.12$
LDLC(mmol/L)	$2.80 \pm 0.35$	$2.79 \pm 0.43$
肌酐	$67.62 \pm 10.5$	$74.8 \pm 12.7$
白细胞总数( $\times 10^9$ )	$8.07 \pm 1.52$	$7.59 \pm 1.48$

### 2.2 老年冠心病抑郁患者血浆白细胞介素 17 和 C 反应蛋白浓度的变化

老年冠心病抑郁患者血浆 IL-17 和 CRP 浓度明显高于对照组( $P < 0.05$ ;表 2)。

表 2. 老年冠心病抑郁患者血浆白细胞介素 17 和 C 反应蛋白浓度的变化

分 组	$n$	IL-17( $\text{ng/L}$ )	CRP( $\mu\text{g/L}$ )
对照组	30	$214.33 \pm 82.51$	$1.93 \pm 1.25$
抑郁组	38	$341.72 \pm 134.28^a$	$4.93 \pm 2.15^a$

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 2.3 抑郁组不同程度冠心病患者血浆白细胞介素 17 和 C 反应蛋白浓度的变化

老年冠心病抑郁患者中急性冠状动脉综合征组

血浆 IL-17 和 CRP 浓度明显高于稳定型心绞痛组 ( $P < 0.05$ ; 表 3)。

表 3. 抑郁组不同程度冠心病患者血浆白细胞介素 17 和 C 反应蛋白浓度的变化

分 组	n	CRP( $\mu\text{g/L}$ )	IL-17( $\text{ng/L}$ )
急性冠状动脉综合征组	17	5.96 $\pm$ 2.31 <sup>a</sup>	382.17 $\pm$ 165.35 <sup>a</sup>
稳定型心绞痛组	21	4.12 $\pm$ 2.44	305.47 $\pm$ 119.75

a 为  $P < 0.05$ , 与稳定型心绞痛比较。

## 2.4 老年冠心病不同程度抑郁患者血浆白细胞介素 17 和 C 反应蛋白浓度变化

老年冠心病轻-中度抑郁患者和重度抑郁患者血浆 IL-17 和 CRP 浓度明显高于对照组, 重度抑郁患者血浆 IL-17 和 CRP 浓度明显高于轻-重度抑郁患者 ( $P < 0.05$ ; 表 4)。

表 4. 老年冠心病不同程度抑郁患者血浆白细胞介素 17 和 C 反应蛋白浓度的变化

分 组	n	CRP ( $\mu\text{g/L}$ )	IL-17 ( $\text{ng/L}$ )
对照组	30	1.93 $\pm$ 1.25	214.33 $\pm$ 82.51
轻-中度抑郁组	26	4.35 $\pm$ 2.01 <sup>a</sup>	310.27 $\pm$ 138.25 <sup>a</sup>
重度抑郁组	12	5.84 $\pm$ 1.87 <sup>ab</sup>	395.42 $\pm$ 158.75 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与轻-中度抑郁组比较。

## 2.5 老年冠心病抑郁组血浆白细胞介素 17 和 C 反应蛋白浓度与抑郁评分的相关性分析

老年冠心病抑郁组血浆 CRP 浓度与血浆 IL-17 浓度呈显著正相关 ( $r = 0.802$ ,  $P < 0.05$ ), 血浆 IL-17 和 CRP 浓度与抑郁评分呈正相关 ( $r = 0.674$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = 0.421$ ,  $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

冠心病的病理基础与动脉粥样硬化有关。在整个动脉粥样硬化损伤的发生发展过程中炎症反应起着重要作用, 而且, 炎症反应还参与粥样斑块的破裂和血栓形成, 并对心脏缺血性事件的发生以及与此相关的致死、致残率有很大的影响。在炎症反应中, 一些细胞因子起着至关重要的作用。一些前瞻性研究表明 IL-6 和 CRP 等炎症标志物可做为冠心病预后的预测因子<sup>[6,7]</sup>, 且与冠心病严重程度密切相关<sup>[8,9]</sup>。研究也表明炎症反应在抑郁的发生过程中也发挥作用。近来研究发现单纯抑郁患者 CRP 及 IL-6 水平明显增高<sup>[10]</sup>。流行病学调查显示老年冠心病患者抑郁患病率高, 且抑郁增加了冠心病预后的风险。

炎症因子是否在此过程中发挥作用呢? 本研究发现老年冠心病抑郁患者血浆 IL-17 浓度较非抑郁患者明显增高。IL-17 是 1995 年发现的一种炎性细胞因子, 为一种含有约 20 kDa 糖蛋白, 它由激活的 CD4+ 淋巴细胞分泌, 其主要生物学活性是可以刺激多种其他细胞因子的产生, 如 IL-6、IL-8, 并使细胞表面的细胞间粘附分子 1 的表达增加<sup>[11]</sup>。说明老年冠心病抑郁患者炎症反应水平也增加, 证实了我们的推测。关于此类患者血浆 IL-17 水平增加目前未见相关报道。

急性冠状动脉综合症的病理生理基础是易损斑块破裂的血栓形成, 以细胞外基质丢失的薄纤维帽和血栓核心为特征的易损斑块富含炎症细胞, 是炎症活性的中心。与稳定型心绞痛比较, 不稳定型心绞痛罪犯斑块炎症细胞增加<sup>[12,13]</sup> 必然导致炎症的加剧。本研究发现, 在老年冠心病抑郁患者中急性冠状动脉综合征组血浆 IL-17 浓度高于稳定型心绞痛组, 提示 IL-17 的高低可以反映炎症反应的强度及冠状动脉病变的不稳定性, 是冠心病发展的一个危险因素。近年来的研究也说明了这种新发现的 IL-17 与动脉粥样硬化的关系: 有研究认为 IL-17 导致动脉粥样硬化损害并引起系统炎症是由于血管壁 IL-17 受体上调<sup>[4]</sup> 所致, IL-17 水平增加可能通过激活巨噬细胞引起损害加重; IL-17 尚可与肿瘤坏死因子  $\alpha$  等细胞因子协同地作用于微环境促使冠心病的进展; 细胞培养研究结果表明 IL-17 可能通过激活核因子  $\kappa\text{B}$  途径导致全身炎症反应<sup>[14]</sup>。

本研究还发现, 老年冠心病抑郁患者 CRP 水平也明显高于对照组。CRP 是已被公认为冠心病炎症标志物, 这进一步说明了老年冠心病抑郁患者炎症反应水平增加。目前认为 CRP 不仅可做为炎症标志物, 而且尚有致炎的作用, 虽然近年研究认为抑郁患者 CRP 水平增高<sup>[15,16]</sup>, 但关于冠心病抑郁患者 CRP 水平变化的研究不多, 而且结论也不一致。Lesperance 等<sup>[17]</sup> 研究发现冠心病抑郁患者 CRP、可溶性细胞间粘附分子 1 及 IL-6 增高等都支持我们的研究结论。而 Apples 等<sup>[18]</sup> 却发现该类患者 CRP 水平并不增高。

相关分析表明血浆 IL-17 浓度与 CRP 浓度呈显著正相关。细胞培养研究结果表明 IL-17 具有多种活性, 它可引起其他细胞因子如 IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、趋化因子等粘附分子的分泌及表达<sup>[14,19]</sup>, 主要途径是通过作用于多种细胞包括内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞等而产生, 而 IL-6 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  等可通过肝细胞的作用引起炎症标志物

CRP 水平的增加<sup>[19]</sup>。推测老年冠心病抑郁患者升高的 IL-17 参与整个细胞因子网络的相互作用, 导致体内炎症反应呈恶性循环。但其间的相互作用尚有待于进一步研究。

本研究还发现老年冠心病抑郁患者血浆 IL-17 和 CRP 水平升高与抑郁程度有关, 即随抑郁程度加重 IL-17 和 CRP 水平升高。近来已有研究表明随抑郁程度的加剧, CRP 水平增加<sup>[18]</sup>, 但关于 IL-17 的变化未见相关报道。其原因目前尚不清楚, 有待于作更深一步研究, 但这可能为我们在今后对冠心病的防治中提供新的观测指标。

本研究发现老年冠心病抑郁患者血浆 IL-17 和 CRP 水平较非抑郁组明显增加。究竟是冠心病抑郁导致上述二者的变化, 还是由于二者引起抑郁? 尚不能完全明确, 有待于进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 115-126.
- [2] 胡文志, 孙列, 杨季明, 等. 联合检测肌钙蛋白T、高敏C反应蛋白和B型钠尿肽对非ST段抬高的急性冠状动脉综合征预后诊断的价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **151**: 61-63.
- [3] Empana JP, Sykes DH, Luc G, et al. Contribution of depressive mood and circulation inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men. The prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME) [J]. *Circulation*, 2005, **111** (18): 2 299-305.
- [4] Satwat H, Zong QT. Role of interleukin 17 and interleukin 17-induced cytokines interleukin and interleukin 8 in unstable coronary artery disease [J]. *Parh Nat His*, 2006, **17** (8): PP699-706.
- [5] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1993; 16-222.
- [6] Kidker PM, Rifai N, Stamper MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men [J]. *Circulation*, 2000, **101**: 1 767-772.
- [7] Rider PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women [J]. *N Engl J Med*, 2000, **342**: 836-843.
- [8] Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, et al. Inflammation, coagulation and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people. The ATTICA study [J]. *Eur Heart J*, 2004, **25**: 492-499.
- [9] Suarez EC, Lewis JG, Krishnan RR, et al. Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive systems in healthy women [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, **29**: 119-128.
- [10] Miller GE, Cinnamon A, Steller RM, et al. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 2002, **90**: 1 279-283.
- [11] Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, et al. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor [J]. *Immunity*, 1995, **3** (6): 811-821.
- [12] Daner M, Kasl SV, Abramson JL, et al. Association between depression and elevated C-reactive protein [J]. *Psychosom Med*, 2003, **65**: 347-356.
- [13] Schins A, Tulner D, Lousberg R, et al. Inflammatory markers in depressed post-myocardial infarction patients [J]. *J Psychiatr Res*, 2005, **39**: 137-144.
- [14] Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family [J]. *J Leukin Biol*, 2002, **71**: 1-8.
- [15] Hata K, Andoh A, Shimada M, et al. IL-17 stimulates inflammatory response via NF- $\kappa$ B and MAP kinase pathways in human colonic myofibroblasts [J]. *Am J physiol Gastrointest Liver physiol*, 2002, **282**: G1 035-044.
- [16] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis [J]. *J Clin Invest*, 1999, **103**: 1 345-352.
- [17] Lesperance F, Frasere-smith N, Therous P, et al. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin 6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, **161**: 271-277.
- [18] Appels A, Bar FW, Bar J, et al. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease [J]. *Psychosom Med*, 2000, **62**: 601-605.
- [19] Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 1995, **91**: 2 844-850.

(此文编辑 文玉珊)