

高血压病患者血清白细胞介素 18 和 C 反应蛋白与内皮功能的关系

陈宝峰¹, 徐新¹, 范文茂¹, 肖雨雄², 何凤屏³, 马绍椿¹, 唐良秋¹, 章蓓蓓¹

(粤北人民医院 1. 心内科, 2. 超声室, 3. 检验科, 广东省韶关市 512026)

[关键词] 内科学; 白细胞介素 18; C 反应蛋白; 高血压病; 内皮功能; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 研究高血压病患者血清白细胞介素 18 和 C 反应蛋白水平与内皮功能的关系。方法 高分辨超声测定肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能以无创性评价内皮功能, 同时检测血清白细胞介素 18 和 C 反应蛋白水平; 分析白细胞介素 18、C 反应蛋白与内皮依赖性血管舒张功能之间的关系。结果 与正常对照组比较, 高血压病组血清白细胞介素 18、C 反应蛋白水平均显著增高, 内皮依赖性血管舒张功能显著降低(P 均 < 0.01)。高血压病组内比较, 随高血压分级水平增高, 内皮依赖性血管舒张功能渐行降低, 而血清白细胞介素 18 及 C 反应蛋白水平均逐渐升高; 内皮依赖性血管舒张功能正常亚组白细胞介素 18、C 反应蛋白水平均低于内皮依赖性血管舒张功能降低亚组(P 均 < 0.01)。④直线相关分析显示, 白细胞介素 18、C 反应蛋白水平均与内皮依赖性血管舒张功能呈直线负相关(P 均 < 0.01)。④以内皮依赖性血管舒张功能为因变量进行多重逐步线性回归分析, 调整其他相关危险因素干扰后, 白细胞介素 18、C 反应蛋白分别与内皮依赖性血管舒张功能的相关关系仍然存在(P 均 < 0.01)。以内皮依赖性血管舒张功能降低与否为因变量进行非条件 Logistic 逐步回归分析, 筛选出白细胞介素 18、C 反应蛋白均为内皮依赖性血管舒张功能降低的独立危险因素。结论 高血压病患者血清中白细胞介素 18、C 反应蛋白水平与内皮依赖性血管舒张功能之间存在显著的负相关。此相关性独立于其他相关危险因素: 提示炎症可能参与了高血压病患者内皮功能障碍的发生与发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Associations of Interleukin-18 and C-Reactive Protein with Endothelial Function in Patients with Essential Hypertension

CHEN Bao-Feng, XU Xin, FAN Wen-Mao, XIAO Yu-Xiong, HE Feng-Ping, MA Shao-Chun, TANG Liang-Qiu, and ZHANG Bei-Bei

(Department of Cardiology, Yuebei People's Hospital, Shaoguan 512026, China)

[KEY WORDS] Interleukin 18; C-Reactive Protein; Essential Hypertension; Endothelial Function; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the associations of serum interleukin 18 (IL-18) and C-reactive protein (CRP) with endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. **Methods** Flow-mediated dilation (FMD) in right brachial artery was detected to reflect endothelial function by ultrasound. Serum IL-18 and CRP levels were also assayed. Bivariate correlation analysis was applied to show the correlation of serum IL-18 and CRP levels with FMD. Multiple linear regression was performed followed by unconditional logistic regression. **Results** The serum IL-18 and CRP levels were significantly higher in essential hypertension group than those in control group ($P < 0.01$), but the FMD was significantly lower ($P < 0.01$). In patients with essential hypertension, with the degree of blood pressure ascending, the serum IL-18 and CRP levels climbed gradually, but the FMD was descending ($P < 0.05$). The serum IL-18 and CRP levels were significantly increased in FMD abnormal subgroup in comparison with those in FMD normal subgroup ($P < 0.01$). Serum IL-18 and CRP levels were negatively correlated with FMD, respectively ($P < 0.01$). In stepwise multiple linear regression model, after adjustment with other factors, the correlations of IL-18 and CRP levels with FMD persisted, respectively. The relationship between FMD and other study factors were analyzed by non conditional logistic stepwise regression. Serum IL-18 and CRP levels were the important independent risk factors for FMD abnormal. **Conclusions** Serum IL-18 and CRP were negatively correlated with endothelial dysfunction in patients with essential hypertension, and the correlations persisted after adjustment with other factors, respectively. Serum IL-18 and CRP were the important independent risk factors for carotid artery plaque. The study suggests the link between inflammation and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension.

[收稿日期] 2008-04-14 [修回日期] 2008-09-02

[基金项目] 广东省医学科研基金立项课题(A2007650)

[作者简介] 陈宝峰, 硕士, 医师, 研究方向为心血管疾病的介入诊治, E-mail 为 aofent@126.com。通讯作者徐新, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的介入诊治, E-mail 为 03xuxin@163.com。范文茂, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管疾病的介入诊治, E-mail 为 wenmaofan@yahoo.com.cn。

高血压是诱发心脑血管疾病的主要危险因素之一,容易并发动脉内皮功能障碍、损伤以及动脉壁损伤、修复和炎症反应,引起动脉粥样硬化(atherosclerosis, As),导致心脑血管疾病的发生和发展。大量的流行病学研究表明,As本质上是一种慢性炎症增生性疾病。血管内皮功能障碍被广泛认为是As进程中最重要的始动环节。因此,炎症反应可能在As的早期阶段——内皮功能障碍时即开始发挥作用。本研究在剔除了大血管动脉粥样硬化的高血压病患者中探讨炎症标志物白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)与内皮功能障碍之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选自2006年8月~2007年2月间在我院心血管内科住院的高血压病患者44例,其中男24例,女20例,年龄43~65岁,诊断均符合2005年中国高血压防治指南所定高血压定义,排除继发性高血压;并且为新发高血压或至少两周内未接受降压药物或其他汀类药物治疗的患者。另选取同期门诊健康体检者20例,年龄和性别与高血压病组配对,经非同日多次测血压排除高血压,其中男12例,女8例,年龄40~69岁。以上所有对象均排除近期感染、心瓣膜病、结缔组织病、冠心病、外周血管疾病、严重肝肾功能不全及高血压严重并发症(如心、肾功能不全或脑卒中);同时所有对象均接受颈动脉内膜中膜厚度(intima media thickness, IMT)超声测定,排除所有IMT ≥ 0.8 mm的对象。

1.2 生物化学检测

受试者均在入选次日清晨空腹抽取静脉血,送检验科检测一般生物化学指标,同时制备血清储存于-70℃冰箱以备检测IL-18及CRP。血清IL-18用双抗体夹心ELISA法,试剂盒购自美国Radbio公司,灵敏度为15 ng/L;CRP使用颗粒增强免疫透射比浊法测定,试剂盒购自DiaSys Diagnostic Systems GmbH公司,灵敏度为0.3 mg/L。

1.3 超声检测

采用美国GE公司Vivi7彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为10 MHz。由同一高年资医师操作,并对其采用盲法。测定肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能(flow-mediated dilation, FMD)以无创性评价内皮功能。方法参照中国血管病变早期检测技术应用指南^[1],FMD $> 10.0\%$ 为正常;根据该标准

将高血压病组进一步分为FMD正常亚组(18例)及FMD降低亚组(26例)。考虑到一天中不同时间所测的FMD值可能会存在差异,所有超声检测均在晨间进行。

1.4 统计学方法

计数资料采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;相关分析采用Pearson直线相关分析;各危险因素对FMD的贡献均采用多重逐步线性回归分析;筛选FMD降低危险因素采用非条件Logistic逐步回归分析。

2 结果

2.1 各组一般资料及生物化学指标的比较

收缩压和舒张压在正常对照组和高血压1级组、2级组、3级组间差异有统计学意义,并且在高血压1级组、2级组和3级组间呈逐渐递增(P 均 < 0.05);而男女比例、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟率(吸烟定义为每天 ≥ 10 支香烟,且持续时间 ≥ 1 年;戒烟超过10年判为不吸烟)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)的差异均无统计学意义($P > 0.05$);同时,高血压病程在高血压1级组、2级组和3级组间差异也无统计学意义($P > 0.05$)。与FMD正常亚组比较,FMD降低亚组收缩压显著升高($P < 0.01$),而男女比例、年龄、BMI、高血压病程、舒张压、吸烟率、TC、TG、HDLC和LDLC差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 各组白细胞介素18、C反应蛋白水平和内皮依赖性血管舒张功能的变化

与正常对照组比较,高血压病组血清中IL-18、CRP水平均显著增高,FMD显著降低(P 均 < 0.01)。高血压病组内比较,随高血压分级水平的升高,FMD渐行降低,而血清IL-18及CRP水平均逐渐升高,除高血压2、3级之间FMD差异无统计学意义外,其他不同分级间三种指标的差异均有统计学意义;与FMD降低亚组比较,FMD正常亚组血清IL-18及CRP水平均显著升高(P 均 < 0.01 ,表2)。

2.3 高血压病组白细胞介素18、C反应蛋白与内皮依赖性血管舒张功能的相关分析

直线相关分析显示:IL-18与FMD呈负相关($r = -0.301, P < 0.01$);CRP与FMD呈负相关($r = -0.438, P < 0.01$)。

表 1. 各组一般资料及生物化学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照组	高血压病组			FMD 正常亚组	FMD 降低亚组
		高血压 1 级组	高血压 2 级组	高血压 3 级组		
男/女(例)	11/9	6/6	8/7	10/7	9/9	15/11
年龄(岁)	61.8±10.5	58.7±12.0	60.2±11.3	62.1±13.1	59.2±12.7	61.3±13.9
BMI(kg/m ²)	24.3±2.8	25.6±3.1	25.1±3.1	24.8±2.9	25.3±3.1	25.0±3.0
病程(年)	—	4.8±3.1	5.1±5.0	5.5±5.8	4.9±5.2	5.1±5.4
收缩压(mmHg)	125.3±14.6	150.2±18.3 ^a	171.5±19.6 ^{ab}	193.3±22.9 ^{acd}	158.7±20.4	178.9±23.6 ^e
舒张压(mmHg)	76.2±15.3	95.3±17.2 ^a	103.5±18.1 ^{ab}	113.8±18.6 ^{acd}	103.3±16.3	106.4±17.6
吸烟率	5(25.0%)	4(33.3%)	4(26.7%)	5(29.4%)	5(27.8%)	8(30.8%)
TC(mmol/L)	4.5±0.8	4.8±0.9	4.9±1.0	4.8±0.9	4.8±1.0	4.9±1.1
TG(mmol/L)	1.8±1.3	1.7±0.6	1.8±0.9	1.8±0.77	1.8±0.9	1.8±1.1
HDLc(mmol/L)	1.2±0.4	1.4±0.3	1.3±0.4	1.4±0.3	1.4±0.5	1.4±0.6
LDLC(mmol/L)	2.5±0.3	2.5±0.4	2.4±0.3	2.6±0.6	2.4±0.5	2.5±0.7

a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与高血压 1 级组比较; d 为 $P < 0.05$, 与高血压 2 级组比较; e 为 $P < 0.01$, 与 FMD 正常亚组比较。

表 2. 各组白细胞介素 18、C 反应蛋白水平和内皮依赖性血管舒张功能的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照组	高血压病组			FMD 正常亚组	FMD 降低亚组
		高血压 1 级组	高血压 2 级组	高血压 3 级组		
例数	20	12	15	17	18	26
IL-18(ng/L)	115.3±80.5	231.0±80.5 ^a	435.5±163.5 ^{ac}	617.3±190.1 ^{acd}	325.1±153.1	589.6±219.4 ^e
CRP(mg/L)	1.2±1.0	7.5±6.1 ^a	19.8±10.3 ^{ac}	35.0±18.7 ^{acd}	14.7±8.9	32.1±23.7 ^e
FMD	14.2%±3.9%	9.6%±2.8% ^a	7.1%±2.9% ^{ab}	5.9%±3.0% ^{ac}	13.4%±3.1%	6.7%±3.3% ^e

a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与高血压 1 级组比较; d 为 $P < 0.01$, 与高血压 2 级组比较; e 为 $P < 0.01$, 与 FMD 正常亚组比较。

2.4 高血压病组内皮依赖性血管舒张功能与其他危险因素的多因素分析

在高血压病患者中,以 FMD 为因变量,以年龄、病程、性别、BMI、收缩压、舒张压、吸烟、TC、TG、HDLc、LDLC、CRP 及 IL-18 等相关危险因素为自变量,进行多重逐步线性回归分析,结果表明,IL-18 和 CRP 分别与 FMD 的相关关系仍然存在, β 分别为 -0.213 和 -0.298(P 均 < 0.01)。以 FMD 降低与否为因变量(是=1,否=0),以年龄等上述相关危险因素为自变量,进行非条件 Logistic 逐步回归分析,筛选出 IL-18 和 CRP 均为 FMD 降低的独立危险因素, β 、OR 值以及 95% CI 分别为 0.5262、1.693、1.156~2.479 和 0.4021、1.495、1.238~1.806(P 均 < 0.01)。

3 讨论

白细胞介素 18(IL-18) 是 1995 年新发现的促炎因子,主要由活化的单核/巨噬细胞和肝枯氏细胞

等产生。近年来相关研究表明 IL-18 与高血压及 As 密切相关。临床研究发现高血压病患者较正常人血清 IL-18 水平显著增高,并随血压级别的递增而逐渐上升,而且其水平还与 CRP 正相关,证实高血压病患者存在免疫功能异常^[2]。而在进行降压治疗 2 周后血清 IL-18 显著下降并接近正常^[3]。国外多个实验研究已证实 IL-18 参与 As 的发生,并介导斑块的不稳定性^[4]。也有大量临床研究证实冠心病患者血清 IL-18 显著较健康人高,并且在急性冠状动脉综合征患者中明显较稳定型心绞痛患者高^[5]。我们^[6]的前期研究也发现高血压病患者血清 IL-18 与颈动脉内膜中膜厚度密切相关。流行病学发现血清 IL-18 水平是未来心血管事件发生的独立预测因子^[7]。作为急性时相反应蛋白的 CRP 被认为是低水平炎症的敏感性标志物。病原微生物感染、组织损伤及自身免疫失调是引起其升高的常见原因。CRP 可调节单核细胞、内皮细胞和平滑肌细胞的功能,介导心血管损伤,促进 As 形成。大量文献报道,

血浆 CRP 水平与 As 发生、发展以及预后密切相关^[8], 并且与 As 的危险因素也有一定的相关性^[9]; 是未来心血管事件发生的独立预测因子^[10]。

高分辨率超声检测肱动脉内皮功能为无创评估血管内皮功能提供了一种新方法。FMD 是指在反应性充血的作用下, 刺激血管内皮细胞释放内皮衍生性舒张因子, 引起血管舒张, 它依赖于结构完整和功能正常的血管内皮。肱动脉不是阻力动脉而是肌性大动脉, 并且受 As 的影响小, 能很好反映动脉内皮功能的变化。FMD 不仅可以用来准确评价外周血管内皮功能, 还可以反映冠状动脉的内皮功能, 该方法可作为冠心病的筛选检查之一。Anderson 等^[11]于 1995 年应用心导管介入造影法和肱动脉 FMD 法, 证实冠状动脉内皮功能与肱动脉内皮功能存在明显的相关性, 肱动脉异常舒张对冠状动脉内皮功能障碍的阳性预测值为 95%。

本研究在排除高血压严重并发症、药物等干扰因素, 剔除大血管动脉粥样硬化, 并调整其他危险因素之后, 发现高血压病组 IL-18 和 CRP 水平显著高于正常对照组, 而 FMD 显著低于正常对照组, 说明在大血管动脉粥样硬化形成早期高血压病患者即存在内皮功能障碍和慢性低级别炎症。随血压水平的升高, 高血压病患者血清 IL-18 和 CRP 水平也升高, 提示 IL-18 和 CRP 水平可相应反映高血压病患者血压水平, 进一步支持高血压病患者处于一种亚临床炎症状态。FMD 降低亚组血清 IL-18 和 CRP 水平均较 FMD 正常亚组显著升高; IL-18 和 CRP 与 FMD 均呈负相关, 说明高血压病患者血清 IL-18 和 CRP 水

平增高与内皮功能障碍关系密切。多因素分析调整相关干扰因素的影响后, IL-18 和 CRP 分别与 FMD 的负相关关系仍然存在, 进一步支持 IL-18、CRP 可能在内皮功能障碍过程中起重要作用。

[参考文献]

- [1] 中国医学基金会血管病防治委员会, 中国社工协会康复医学工作委员会血管专业委员会, 中国血管病早期检测技术应用指南顾问委员会, 等. 中国血管病早期检测技术应用指南[J]. 中国民康医学, 2006, 18 (9): 323-331.
- [2] 许金成, 王淑斐, 刘华锋, 等. 高血压病患者血浆白细胞介素 18 水平的检测与分析[J]. 广东医学院学报, 2004, 22 (4): 331-332.
- [3] 黎镇垣, 马中富, 甄慰菽, 等. 动态观察高血压患者血清白细胞介素 18 改变的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2003, 10 (1): 1-3.
- [4] de Nooijer R, von der Thusen JH, Verkleij CJ, et al. Overexpression of IL-18 decreases intimal collagen content and promotes a vulnerable plaque phenotype in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24 (12): 2313-2319.
- [5] 钟丽华, 赵环宇, 崔艳. 冠心病患者血清白细胞介素 18 的检测及其临床意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15 (1): 50.
- [6] 陈宝峰, 徐新, 范文茂, 等. 原发性高血压患者血清白细胞介素 18 水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. 广东医学, 2007, 28 (9): 1450-453.
- [7] Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina [J]. *Circulation*, 2002, 106 (1): 24-30.
- [8] Yosef-Levi IM, Grad E, Danenberg HD. C-reactive protein and atherothrombosis: a prognostic factor or a risk factor [J]. *Harfuah*, 2007, 146 (12): 970-996.
- [9] Mahadik SR, Deo SS, Mehtalia SD. Association of adiposity, inflammation and atherosclerosis: the role of adipocytokines and CRP in Asian Indian subjects [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2008, 6 (2): 121-128.
- [10] Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (21): 2129-138.
- [11] Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26 (5): 1235-241.

(此文编辑 许雪梅)