

# 原发性高血压患者动脉僵硬度与 Th17 细胞相关效应因子的关系

刘振东, 路方红, 赵颖馨, 孙尚文, 王舒健, 胡小亮, 李俊

(山东省医学科学院基础医学研究所心脑血管病防治研究中心, 山东省济南市 250062)

[关键词] 高血压; 脉搏波传导速度; Th17 细胞; 细胞因子

[摘要] 目的 探讨原发性高血压患者动脉僵硬度与 Th17 细胞相关效应因子白细胞介素 17、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  的相关性。方法 测定入选的 280 例原发性高血压患者桡踝脉搏波传导速度 (baPWV), 根据测定的 baPWV 值的四分位数, 将高血压患者分为 4 组, 即  $baPWV < 1444$  cm/s 组、 $1444$  cm/s  $\leq$   $baPWV < 1767$  cm/s 组、 $1767$  cm/s  $\leq$   $baPWV < 2169$  cm/s 组和  $baPWV \geq 2169$  cm/s 组。检测所有入选患者的血清白细胞介素 17、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平。结果 高 baPWV 值组患者的血清白细胞介素 17、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平较低, baPWV 值组患者升高, 四组分别进行两两比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析及多元线性逐步回归分析显示, baPWV 与白细胞介素 17、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  均呈正相关 ( $r$  分别为 0.565、0.556 及 0.447,  $P$  均  $< 0.001$ ), 白细胞介素 17、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  是影响 baPWV 的主要因素。结论 原发性高血压患者动脉僵硬度与 Th17 细胞相关效应因子的血清水平相关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Correlation Between Arterial Stiffness and Th17-Associated Cytokines in Essential Hypertensive Patients

LIU Zhen-Dong, LU Fang-Hong, ZHAO Ying-Xin, SUN Shang-Wen, WANG Shu-Jian, HU Xiao-Liang, and LI Jun  
(Institute of Basic Medicine, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250062, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Pulse Wave Velocity; Th17 Cell; Cytokines

[ABSTRACT] **Aim** To explore the association between arterial stiffness and related cytokines of Th17 cell in essential hypertension. **Methods** Brachial ankle pulse wave velocity (baPWV) was observed in 280 essential hypertensive patients. According to the quartile of tested baPWV value all patients were divided into four groups, namely,  $baPWV < 1444$  cm/s group,  $1444$  cm/s  $\leq$   $baPWV < 1767$  cm/s group,  $1767$  cm/s  $\leq$   $baPWV < 2169$  cm/s group and  $baPWV \geq 2169$  cm/s group. Serum levels of interleukin (IL)-17, IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  were tested in all hypertensive patients. **Results** The levels of serum IL-17, IL-6 and TNF- $\alpha$  were elevated in higher level of baPWV groups than that in lower level of baPWV group. The results of independent-samples T test in the level of serum IL-17, IL-6 and TNF- $\alpha$  showed that there were significant differences in every two groups, respectively ( $P < 0.05$ ). BaPWV was positively correlated with IL-17, IL-6 and TNF- $\alpha$  ( $r = 0.565, 0.556$  and  $0.447, P < 0.001$ ), respectively. Multiple linear regression analysis showed that IL-17, IL-6 and TNF- $\alpha$  were risk factors of baPWV. **Conclusion** The related cytokines of Th17 cell were associated with arterial stiffness in essential hypertensive patients.

原发性高血压是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的重要因素之一。动脉粥样硬化是一种炎症性

疾病, 具有慢性炎症的病理过程, 其发生发展过程中始终伴随着炎症反应<sup>[1]</sup>。高血压可以通过炎症反

[收稿日期] 2011-04-01

[基金项目] 山东省自然科学基金项目 (ZR2009CL029)、山东省医药卫生计划项目 (2009HW080) 和山东省医学科学院项目 (2009-16; 2009-17; 2010-13)

[作者简介] 刘振东, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事高血压及动脉硬化研究, E-mail 为 zhendongliu876@126.com。通讯作者路方红, 研究员, 硕士研究生导师, 主要从事高血压及相关疾病研究, E-mail 为 fanghonglu1953@163.com。赵颖馨, 硕士, 助理研究员, 主要从事高血压及相关疾病的研究, E-mail 为 xiaoying781013@126.com。

应促进动脉粥样硬化的发展<sup>[1]</sup>。动脉粥样斑块内含有大量的细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等<sup>[2]</sup>。Th17细胞是最近发现的一类新的、具有与Th1及Th2不同的独立分化途径、能特异性产生IL-17的CD4+效应T细胞,IL-17、IL-6及TNF- $\alpha$ 是其独特的相关效应细胞因子。Th17细胞在自身免疫性疾病和炎症性疾病中发挥重要调节作用<sup>[3]</sup>。研究表明<sup>[4]</sup>,脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)是一种评价大动脉僵硬度直接的、强有力的指标,PWV增加反映血管僵硬度增高、大动脉弹性降低,是预测心血管死亡率的独立影响因子。本研究以肱踝脉搏波传导速度(brachial ankle pulse wave velocity, baPWV)作为动脉僵硬度指标,通过检测血浆中IL-17、IL-6及TNF- $\alpha$ 水平,探讨Th17细胞相关效应因子与动脉僵硬度间是否具有相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

所有280例受试者,均选自2009年11月~2010年9月来我中心拟接受治疗的原发性高血压患者,年龄56~84(67.77 $\pm$ 7.45)岁,其中男149例,女131例,高血压病史1~32(9.62 $\pm$ 4.34)年。高血压诊断标准依据《2005年中国高血压》,即收缩压 $\geq$ 140 mmHg和(或)舒张压 $\geq$ 90 mmHg。所有入选的高血压患者为未服用降压药物,或虽服用但近1个月停用降压药物。所服用降压药物为钙离子拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、复合制剂或中药制剂。有以下情况之一者被排除:继发性高血压、高血压急症、冠心病、糖尿病、心脏瓣膜病、结缔组织疾病、急慢性炎症和其他严重的疾病患者。所有受试者均已签署知情同意书。

### 1.2 肱踝脉搏波传导速度的测定及分组

应用日本科林公司的全自动动脉硬化测试仪(VP-1000型)自动测量baPWV。受试者仰卧于检查床上,将四肢血压袖带缚于上臂及下肢踝部,上臂袖带气囊标志处对准肱动脉,袖带下缘距肘窝横纹2~3 cm,袖带松紧度以恰好能放进一指为宜;下肢袖带气囊标志处位于下肢内侧,袖带下缘距内踝1~2 cm,袖带松紧度同上。心音采集装置放置位于受试者胸骨左缘第四肋间,紧贴皮肤。连接心电采集装置按照该装置所示于左右腕部夹好心电采集装置,开始测定。根据测定的baPWV值,按四分位法,将280例受试者分为4组,即baPWV < 1444 cm/s

组、1444 cm/s $\leq$ baPWV < 1767 cm/s组、1767 cm/s $\leq$ baPWV < 2169 cm/s组、baPWV $\geq$ 2169 cm/s组。

### 1.3 Th17细胞相关效应因子及血液生物化学指标测定

受试者禁食12 h,于次日晨采肘静脉血5 mL,经血清分离后3 h内送到生物化学实验室或超低温冷藏备用。用ELISA试剂盒分别检测Th17细胞相关细胞因子IL-17、IL-6及TNF- $\alpha$ 的表达水平。人IL-17、IL-6及TNF- $\alpha$  ELISA试剂盒均购自Bender MedSystems公司。操作过程按产品说明进行,实验中设置空白对照和阴性对照,以保证检测结果的可靠性。IL-17、IL-6及TNF- $\alpha$ 的灵敏度分别为0.5 ng/L、1.0 ng/L及<4.0 ng/L。应用日立7060全自动生物化学分析仪进行空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯和高密度脂蛋白等生物化学指标检测。

### 1.4 统计学处理

应用SPSS16.0软件进行资料统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用百分数表示。多组间均数比较采用one-way ANOVA分析,组间两两比较采用LSD-t检验,计数资料用 $\chi^2$ 检验,两因素相关性采用Pearson相关分析,多因素分析采用多元线性逐步回归。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

随着baPWV值的增加,高血压患者的年龄、收缩压、舒张压、胆固醇、甘油三酯及空腹血糖依次递增,高密度脂蛋白依次递减(表1)。

### 2.2 Th17细胞相关效应因子血清水平及肱踝脉搏波传导速度

高血压患者随着baPWV值的增加,IL-17、IL-6、TNF- $\alpha$ 血清水平显著增加,四组间两两比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表2)。

### 2.3 原发性高血压患者肱踝脉搏波传导速度与Th17细胞相关效应因子血清水平的关系

Pearson相关分析显示,baPWV与IL-17( $r = 0.565, P < 0.001$ )、IL-6( $r = 0.556, P < 0.001$ )及TNF- $\alpha$ ( $r = 0.447, P < 0.001$ )呈正相关。以baPWV为因变量,体质指数、收缩压、舒张压、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白、空腹血糖及IL-17、IL-6、TNF- $\alpha$ 血清水平为自变量进行多元线性逐步回归分析,结果表明,IL-17、IL-6和TNF- $\alpha$ 是影响baPWV的主要因素(表3)。

表 1. 原发性高血压患者临床资料

Table 1. Demographic and Clinical Data of essential hypertensive patients of four group

一般资料	baPWV < 1444 cm/s 组 (n = 76)	1444 cm/s ≤ baPWV < 1767 cm/s 组 (n = 70)	1767 cm/s ≤ baPWV < 2169 cm/s 组 (n = 68)	baPWV ≥ 2169 cm/s 组 (n = 66)
男/女(例)	41/35	37/33	37/31	34/32
年龄(岁)	65.57 ± 6.90	67.51 ± 7.25	68.47 ± 7.30 <sup>a</sup>	69.53 ± 7.88 <sup>b</sup>
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.02 ± 3.77	25.08 ± 3.59	24.76 ± 3.26	24.42 ± 3.49
收缩压(mm Hg)	161.24 ± 11.78	165.29 ± 14.20	167.26 ± 14.73 <sup>b</sup>	171.47 ± 14.31 <sup>bd</sup>
舒张压(mm Hg)	76.87 ± 7.69	79.86 ± 9.97 <sup>a</sup>	82.77 ± 9.65 <sup>b</sup>	83.99 ± 10.22 <sup>bc</sup>
高血压病程(年)	8.20 ± 5.43	9.04 ± 5.54	8.20 ± 4.45	9.01 ± 5.42
胆固醇(mmol/L)	3.86 ± 0.66	4.03 ± 0.80	4.12 ± 0.76 <sup>a</sup>	4.32 ± 0.70 <sup>bc</sup>
甘油三酯(mmol/L)	1.26 ± 0.51	1.42 ± 0.70	1.51 ± 0.77 <sup>a</sup>	1.87 ± 0.82 <sup>bdf</sup>
空腹血糖(mmol/L)	4.37 ± 0.41	4.49 ± 0.49	4.57 ± 0.50 <sup>a</sup>	4.81 ± 0.50 <sup>bdf</sup>
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.41 ± 0.27	1.32 ± 0.31	1.25 ± 0.30 <sup>b</sup>	1.15 ± 0.26 <sup>bde</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与 baPWV < 1444 cm/s 组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与 1444 cm/s ≤ baPWV < 1767 cm/s 组比较; e 为  $P < 0.05$ , f 为  $P < 0.01$ , 与 1767 cm/s ≤ baPWV < 2169 cm/s 组比较。

表 2. Th17 细胞相关效应因子血清水平及肱踝脉搏波传导速度

Table 2. Serum levels of Th17-associated cytokines and brachial ankle pulse wave velocity in essential hypertensive patients

项 目	baPWV < 1444 cm/s 组 (n = 76)	1444 cm/s ≤ baPWV < 1767 cm/s 组 (n = 70)	1767 cm/s ≤ baPWV < 2169 cm/s 组 (n = 68)	baPWV ≥ 2169 cm/s 组 (n = 66)
IL-17(ng/L)	13.93 ± 4.92	16.31 ± 6.30 <sup>a</sup>	18.97 ± 6.03 <sup>bc</sup>	23.51 ± 5.51 <sup>bdf</sup>
IL-6(ng/L)	65.08 ± 16.16	69.03 ± 16.68	76.76 ± 14.75 <sup>bd</sup>	82.29 ± 15.56 <sup>bde</sup>
TNF-α(ng/L)	54.22 ± 20.96	65.58 ± 19.87 <sup>b</sup>	72.02 ± 18.03 <sup>bc</sup>	78.11 ± 15.60 <sup>bde</sup>
baPWV(cm/s)	1255.38 ± 136.52	1607.93 ± 88.43 <sup>b</sup>	1967.66 ± 112.70 <sup>bd</sup>	2522.53 ± 282.70 <sup>bdf</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与 baPWV < 1444 cm/s 组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与 1444 cm/s ≤ baPWV < 1767 cm/s 组比较; e 为  $P < 0.05$ , f 为  $P < 0.01$ , 与 1767 cm/s ≤ baPWV < 2169 cm/s 组比较。

表 3. 原发性高血压患者肱踝脉搏波传导速度与 Th17 细胞相关效应因子血清水平的多元线性回归分析

Table 3. Multiple linear regression analysis between baPWV and serum levels of Th17-associated cytokines in essential hypertensive patients

	B	标准误	β	t	P
常数	-1812.636	374.427		-6.841	0.000
IL-17	25.718	5.016	0.445	7.127	0.000
IL-6	9.285	2.004	0.412	6.633	0.000
舒张压	10.631	2.399	0.348	4.432	0.000
TNF-α	3.542	1.266	0.276	3.798	0.000

### 3 讨论

炎症反应贯穿于动脉粥样硬化发生发展的始

终,而 T 淋巴细胞及其分泌的细胞因子发挥着重要作用。Th17 细胞是新近发现的一群重要的介导炎症反应的细胞,是机体存在的一种新型的 CD4<sup>+</sup> 效应细胞,具有独立的分化和调节机制,在介导炎症反应、自身免疫病、肿瘤和移植排斥等的发生和发展中具有重要的意义。IL-17 是 Th17 细胞分泌的特征性效应细胞因子。研究表明, Th17 细胞可以促进血管紧张素 II 诱导的动脉粥样硬化<sup>[5]</sup>。对 ApoE 基因敲除小鼠 As 模型的研究中发现, Th17 细胞可加重小鼠 As 病变<sup>[6,7]</sup>。Eid 等<sup>[8]</sup>发现,多克隆刺激粥样硬化的冠状动脉中浸润的 T 细胞呈时间依赖性,产生高水平的 IL-17,而无明显粥样硬化病变的冠状动脉产生很少 IL-17,此研究证实,动脉壁内浸润的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞是 IL-17 的来源。有学者对 Th17 细胞功能与急性冠状动脉综合征(ACS)相关性进行

了研究<sup>[9-11]</sup>,结果显示,不稳定型心绞痛(UA)、急性心肌梗死(AMI)患者循环中Th17细胞数显著增加, Th17细胞相关细胞因子和转录因子(ROR $\gamma$ t)水平也显著升高,冠心病患者外周血中IL-17也升高,表明Th17细胞可能参与了动脉粥样硬化斑块的不稳定和ACS的发病。本研究发现,动脉僵硬度高的高血压患者,血清中IL-17水平也明显增高,相关分析及回归分析也显示,IL-17水平与动脉僵硬度指标baPWV显著正相关,表明IL-17在高血压患者动脉硬化形成和发展中起到了重要的作用。

Th17细胞分泌的特征性效应细胞因子除IL-17外,还有IL-6和TNF- $\alpha$ 等。研究表明,IL-6可通过诱导血小板源生长因子促进血管平滑肌细胞增殖,从而促进动脉粥样硬化进程。TNF- $\alpha$ 是一种促炎细胞因子,参与促进黏附分子的表达、炎症细胞的募集和激活,并通过影响脂质代谢促进动脉粥样硬化<sup>[2]</sup>。本研究结果显示,随着动脉僵硬度的增加,血清中IL-6及TNF- $\alpha$ 水平明显升高,IL-6及TNF- $\alpha$ 与动脉僵硬度相关。

综上所述,本研究提示Th17细胞可能参与了动脉粥样硬化的形成。Th17细胞的发现弥补了Th1/Th2介导免疫效应机制的不足,丰富了T细胞亚群的种类,增进了人们对T淋巴细胞的进一步了解。尽管目前只有少数关于Th17细胞与心血管疾病的研究,但Th17细胞功能在动脉粥样硬化整个复杂免疫反应过程中的变化,反映了Th17细胞可能是动脉粥样硬化发生发展过程中不可或缺的一个重要因素。

#### [参考文献]

[1] 张全贵,张莉. 动脉粥样硬化的炎症机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(7): 521.

- [2] 彭毅,邵紫韞,丁世芳. 动脉粥样硬化中的细胞因子及细胞因子相关信号通路[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(3): 161-164.
- [3] Dong C. Genetic controls of Th17 cell differentiation and plasticity[J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43(1): 1-6.
- [4] 曾靖,和李涛,唐利军,等. 增强指数评估动脉僵硬度不如脉搏波传导速度敏感[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(1): 43-46.
- [5] Liu XH, Ji QW, Huang Y, et al. Th17 response promotes angiotensin II-induced atherosclerosis[J]. *Med Hypotheses*, 2011, [Epub ahead of print].
- [6] Pejnovic N, Vratinos A, Lee SH, et al. Increased atherosclerotic lesions and Th17 in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice fed high-fat diet[J]. *Mol Immunol*, 2009, 47(1): 37-45.
- [7] Erbel C, Chen L, Bea F, et al. Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in ApoE-deficient mice[J]. *J Immunol*, 2009, 183(12): 8 167-175.
- [8] Eid RE, Rao DA, Zhou J, et al. Interleukin-17 and interferon- $\gamma$  are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T Cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 2009, 119(10): 1 424-432.
- [9] Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17 induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease [J]. *Coron Artery Dis*, 2006, 17(8): 699-706.
- [10] 王怡,李庆,陈珂,等. 急性冠状动脉综合征患者外周Th17细胞水平检测及临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2010, 45(4): 522-525.
- [11] 余娴,程翔,廖玉华,等. 急性冠状动脉综合征患者Th17细胞检测及意义[J]. 临床心血管病杂志, 2008, 24(2): 45-48.

(此文编辑 许雪梅)