

血清白细胞介素 17A 与非心脏瓣膜病性心房颤动合并血栓事件的关联研究

徐良洁¹, 王中群¹, 王宁¹, 梁仪¹, 周翠翠¹, 张芬¹, 周红², 严金川¹

(1. 江苏大学附属医院心内科, 2. 江苏大学, 江苏省镇江市 212001)

[关键词] 白细胞介素 17A; 心房颤动; 血栓事件

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素 17A(IL-17A)水平与非心脏瓣膜病性心房颤动的关系及对血栓事件发生的临床价值。**方法** 比较 67 例对照者(男性 38 例,女性 29 例,年龄 60.37±9.51 岁)、65 例阵发性房颤患者(男性 35 例,女性 30 例,年龄 58.92±8.59 岁)、88 例持续性房颤患者(男性 57 例,女性 31 例,年龄 61.45±8.32 岁)血清 IL-17A 水平变化,通过受试者工作曲线(ROC)分析其对房颤患者的诊断意义,并检测房颤患者血清基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、Ⅲ型前胶原蛋白(procollagen type Ⅲ)表达。对合并血栓事件的房颤患者进行随访,分析 IL-17A 对心房颤动合并血栓事件的预测价值。**结果** IL-17A 水平在对照组中明显低于房颤患者,IL-17A 受试者工作曲线下面积为 0.784($P<0.01$),敏感度为 78.6%,特异度为 69.1%。发生血栓事件的房颤患者血清 IL-17A 水平显著升高,正规抗凝治疗后 IL-17A 水平明显降低;血清 IL-17A 水平与心肌纤维化指标(MMP-9、Ⅲ型前胶原蛋白)表达呈正相关,IL-17A 与左心房射血分数(LAEF)水平呈负相关。**结论** IL-17A 是提示心房纤维化以及血栓事件的血清学指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association of serum interleukin 17A with thrombotic events in patients with non-valvular atrial fibrillation

XU Liangjie¹, WANG Zhongqun¹, WANG Ning¹, LIANG Yi¹, ZHOU Cuicui¹, ZHANG Fen¹, ZHOU Hong², YAN Jinchuan¹

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, 2. Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[KEY WORDS] interleukin-17A; atrial fibrillation; thrombotic events

[ABSTRACT] **Aim** To observe the level of interleukin-17A (IL-17A) in patients with atrial fibrillation (AF), to assess its clinical value of thrombotic events in AF patients. **Methods** 67 controls (38 males and 29 females, average age 60.37±9.51 years), 65 patients with paroxysmal AF (35 males and 30 females, average age 58.92±8.59 years), and 88 patients with persistent AF (57 males and 31 females, average age 61.45±8.32 years) were enrolled in the present study, the expression of IL-17A was measured, then judged by creating the receiver operating characteristic curves (ROC). Serum levels of MMP-9, procollagen type Ⅲ and the left atrial ejection fraction (LAEF) were examined and compared. The patients with AF who were complicated by thrombotic events were followed-up, levels of IL-17A were further analyzed to assess the predictive value for thrombotic events in patients with AF. **Results** The level of serum IL-17A was increased in patients with AF. Area under the ROC of IL17A was 0.784 ($P<0.01$), the sensitivity was 78.6%, the specificity was 69.1%. In the patients with AF who were complicated by thrombotic events, the level of serum IL-17A was significantly increased, while it was markedly decreased after regular anticoagulant therapy. The increased IL-17A level was significantly correlated with the levels of MMP-9, procollagen type Ⅲ and LAEF. **Conclusion** IL-17A might promote AF and thrombus event in AF patients.

[收稿日期] 2018-08-02

[修回日期] 2018-10-12

[基金项目] 江苏省社会发展面上项目(BE2016719);镇江市社会发展基金项目(SH2018083);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX18_2282)

[作者简介] 徐良洁,硕士研究生,主治医师,研究方向为心血管内科,E-mail 为 drxuliangjie@163.com。通信作者严金川,E-mail 为 yanjinchuan@hotmail.com。通信作者周红,E-mail 为 hongzhou@ujs.edu.cn。

白细胞介素 17A (interleukin-17A, IL-17A) 是 IL-17 家族成员之一,除产生于 Th17 细胞外,还被上皮细胞、巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞在内的多种细胞分泌,从而参与固有免疫和特异性免疫反应,募集中性粒细胞,促进宿主细胞分泌炎症因子,被认为是“组织免疫”的重要效应分子^[1]。研究表明,IL-17A 在组织重构性疾病,如肺纤维化、冠心病、高血压性心脏病等疾病中发挥着关键作用^[2],心房颤动(简称房颤)是临床上最为常见的心律失常,心房结构重构则是房颤发生以及维持的基础,心房纤维化是心房结构重构的重要标志^[3]。因此我们设想,IL-17A 在房颤的发生发展中发挥重要作用,并对房颤的相关并发症,如血栓栓塞有提示作用,从而有望成为提示房颤纤维化及血栓事件的新型血清标识。

1 资料和方法

1.1 一般资料

共入选 153 名 2014 年 6 月到 2016 年 6 月在江苏大学附属医院心内科住院的房颤患者,其中阵发性房颤 65 例,持续性房颤 88 例,房颤患者因个人原因均未使用抗凝治疗,入选患者随访时间均超过 18 个月。对照组选择同期来院的体检人员 67 例。入选患者的排除标准为既往心肌梗死病史,继发性房颤、心脏瓣膜病、慢性心力衰竭、病态窦房结综合征、甲状腺功能亢、肺心病、心肌病、风湿性心脏病、慢性肾脏疾病和接受心脏外科手术患者。所有入选患者均签署了知情同意书。本研究开始前得到江苏大学附属医院伦理委员会审查通过,所有过程都遵照世界医学协会赫尔辛基宣言。

1.2 ELISA 检测

抽取所有受试者静脉血 4 mL,静置 30 min 后 3000 r/min 离心 10 min,取上清液至于 1.5 mL 离心管内,-70 °C 储存。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测上清液中 IL-17A、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、Ⅲ型前胶原蛋白(proc collagen type Ⅲ)水平。

1.3 超声心动图检测

采用 Philips EPIQ 7C 彩色多普勒成像仪,X5-1 三维探头,受检者均左侧卧位,并同步记录心电图。经胸超声心动图(TTE)检查时,于心尖部获得心尖四腔及心尖两腔心切面,注意二维图像清晰显示左心房内膜面,储存 3 个心动周期。应用左心房追踪技术软件进行脱机分析,与动态二维图像的舒张末

期描记左心房壁心内膜面,运行程序后即可得左心房容积-时间曲线、左心房容积变化速率曲线及相关数据。根据所得左心房最大容积(LA V_{max})及左心房最小容积(LA V_{min}),计算左心房射血分数(left atrial ejection fraction, LAEF),LAEF(%)=(LA V_{max}-LA V_{min})/LA V_{max}。

1.4 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析。多组间比较采用 ANOVA 分析,两组间比较采用非配对 *t* 检验,*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

三组受试者之间性别、年龄及吸烟、高血压、高血脂、糖尿病等基线资料比较无统计学意义,具有可比性(表 1)。

2.2 IL-17A 水平

对照组 IL-17A 平均值为 14.71±3.70 ng/L,阵发性房颤组 IL-17A 平均值为 29.87±4.67 ng/L,持续性房颤组 IL-17A 平均值为 28.43±3.84 ng/L。结果显示,IL-17A 水平在阵发性房颤组(*P*=0.009)和持续性房颤组(*P*=0.0015)均明显高于对照组,但 IL-17A 水平在阵发性房颤组与持续性房颤组之间差异无统计学意义(*P*=0.643)。在所有房颤患者中有 16 例患者发现血栓栓塞事件,其 IL-17A 水平为 33.78±5.27 ng/L,较未发生血栓事件的房颤患者表达明显增高(*P*=0.016;图 1)。

表 1. 三组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data between the three groups

项目	阵发性房颤组 (<i>n</i> =65)	持续性房颤组 (<i>n</i> =88)	对照组 (<i>n</i> =67)	<i>P</i> 值
男/女(例)	35/30	57/31	38/29	0.77
年龄(岁)	58.92±8.59	61.45±8.32	60.37±9.51	0.49
体质指数(kg/m ²)	25.41±1.91	25.13±2.63	24.63±3.09	0.56
高血压(例)	33	42	31	0.27
高血脂症(例)	27	38	20	0.41
大量吸烟(例)	37	42	29	0.55
钙离子通道拮抗剂(例)	25	31	24	0.52
β受体拮抗剂(例)	44	49	41	0.64
ACEI/ARB(例)	21	27	20	0.43
糖尿病(例)	16	17	12	0.31

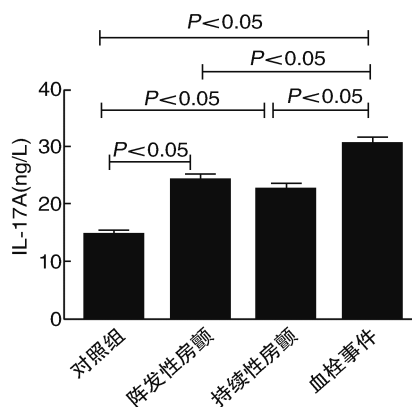


图 1. 各组 IL-17A 水平

Figure 1. IL-17A level in each group

2.3 房颤并发血栓事件患者 IL-17A 水平

在 153 例房颤患者中,其中 5 例房颤患者血栓脱落,首发症状均为胸痛,心电图均为 ST 段抬高型心肌梗死表现,心肌酶谱符合急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 特征性改变,予急诊冠状动脉造影明确急性心肌梗死,除闭塞冠状动脉外,其余冠状动脉血管均正常,行血栓抽吸术后,梗死相关冠状动脉无残余狭窄 (图 2);另 11 例患者出现脑梗死,予溶栓治疗,无明显后遗症。血栓抽吸术术前及溶栓治疗术前患者血清 IL-17A 水平显著升高,血栓抽吸术后及溶栓治疗术后给予华法林正规抗凝,INR 达标,术后 1 天、半年、1 年、18 个月随访,IL-17A 水平较前明显降低,并且未再发血栓脱落引起的心脑血管事件 (图 3)。

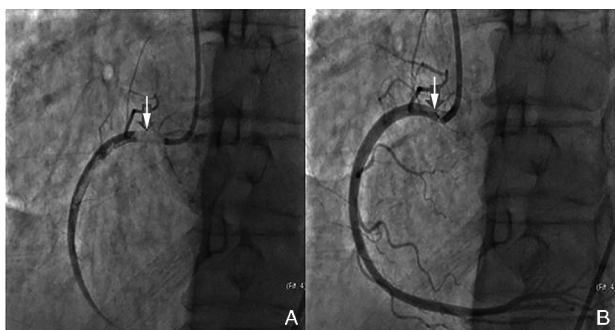


图 2. 血栓抽吸术前后冠状动脉造影图像 A 为术前, B 为术后。

Figure 2. Coronary angiography before and after the thrombus aspiration

2.4 IL-17A 与纤维化相关指标及左心房功能的相关性分析

对房颤患者血清 IL-17A 水平与心肌纤维化指标 (MMP-9、III 型前胶原蛋白)、左心房功能 (LAEF)

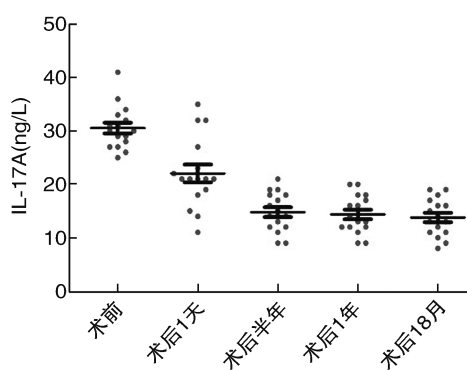


图 3. 房颤合并血栓事件患者 IL-17A 水平

Figure 3. IL-17A level in patients with AF complicated with thrombotic events

进行相关性分析,IL-17A 与 MMP-9、III 型前胶原蛋白表达呈正相关,IL-17A 与 LAEF 水平呈负相关 (图 4)。

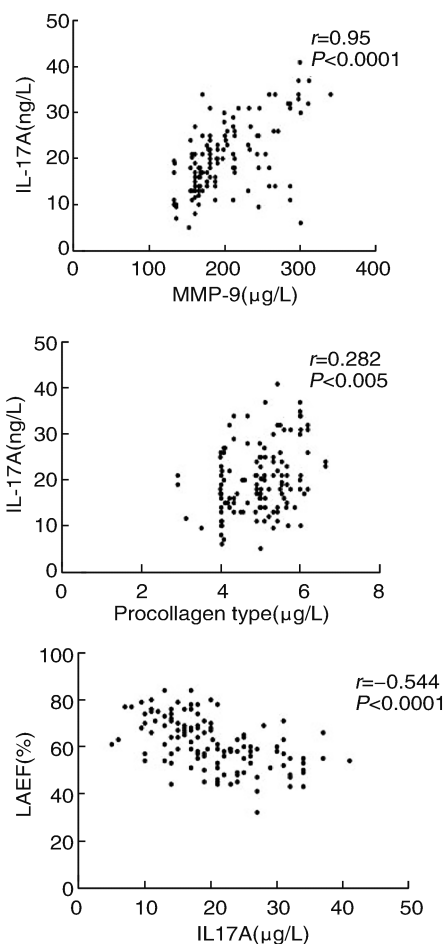


图 4. 房颤患者血清 IL-17A 水平与 MMP-9、III 型前胶原蛋白及 LAEF 的相关性分析

Figure 4. Correlation between serum IL-17A level and MMP-9, procollagen type III and LAEF levels in patients with atrial fibrillation

2.5 IL-17A 对房颤患者的受试者工作曲线图

对 IL-17A 绘制受试者工作曲线,黑线下面积即为曲线下面积 (AUC),灰线为基准线。AUC 为 0.784 ($P < 0.01$), cut-off 值为 21.5 ng/L, 敏感度为 78.6%, 特异度为 69.1% (图 5)。

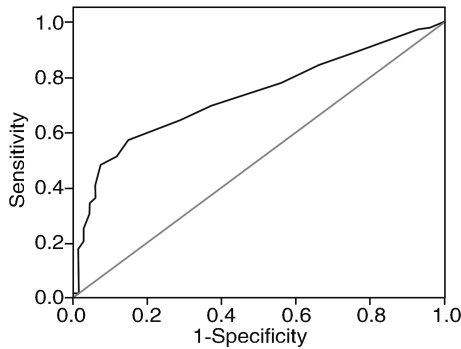


图 5. IL-17A 的受试者工作曲线

Figure 5. ROC curves of the IL-17A

3 讨论

随着人口老龄化,房颤在老年患者中出现的比率也越来越高,经皮导管射频消融术被认为是房颤一线治疗方法^[4],但对于持续性房颤来说,射频消融术复发率高,价格昂贵,尤其难以被老年患者所接纳。房颤患者发生血栓事件的概率是普通人群的 5~7 倍,全因死亡率是普通人群的 2 倍^[5]。老年患者房颤药物治疗以抗凝最为重要。因此,发现房颤患者提示血栓事件的血清学指标,对指导临床诊疗意义重大。

近年来,国内外多项研究发现,IL-17A 在心力衰竭、冠心病、高血压性心脏病等伴有心脏重构的疾病中表达升高,并与与这些疾病的发生发展密切相关,心房结构重构是房颤发生以及维持的基础,心房纤维化是心房结构重构的重要标志^[3],但关于 IL-17A 与房颤的相关研究甚少,本研究中,我们设想,IL-17A 在房颤发生和维持的机制中发挥作用。

本研究发现,IL-17A 表达水平在房颤患者中明显升高,但阵发性房颤患者与持续性房颤患者 IL-17A 表达水平无明显差异,考虑在房颤发生的初始,IL-17A 就参与其中,具体机制需进一步研究。发生血栓事件的房颤患者血清 IL-17A 水平显著升高,进一步研究分析,血清 IL-17A 水平与心肌纤维化指标 (MMP-9、Ⅲ型前胶原蛋白) 表达呈正相关,IL-17A 与 LAEF 水平呈负相关。

本研究中,发生血栓事件的患者入院前均未进行华法林抗凝治疗,发生血栓事件后给予华法林正

规抗凝,INR 达标,经 1 年随访未再发血栓事件。随访还发现 IL-17A 表达水平较血栓事件发生前明显降低。因此,我们推测 IL-17A 可作为房颤患者提示血栓事件的血清学指标。

本研究还发现血清 IL-17A 水平与心肌纤维化指标 (MMP-9、Ⅲ型前胶原蛋白) 表达呈正相关,IL-17A 与 LAEF 水平呈负相关。探究其机制,心房结构重构是房颤发生发展以及维持的基础,而心房纤维化是心房重构的重要标志。MMP-9、Ⅲ型前胶原蛋白的增生、沉积是心肌纤维化的重要进程^[6-7]。也有研究认为,MMP-9、Ⅲ型前胶原蛋白选择性地破坏降解明胶,增加血栓的不稳定性。本研究中,我们发现 IL-17A 水平与 MMP-9、Ⅲ型前胶原蛋白表达呈正相关,推测 IL-17A 在房颤患者体内高水平表达,及发生血栓事件的房颤患者体内显著升高,与 IL-17A 参与心房纤维化有关。同时,心房纤维化导致心房收缩能力减退,LAEF 降低,这与本文中 IL-17A 与 LAEF 水平呈负相关相符合。进一步扩大样本量,延长随访时间,以及相关机制研究正在进行中。

在临床工作中,我们可以将 IL-17A 表达水平升高的房颤患者考虑为发生心房重构,并将其列为发生血栓事件的高危人群,对其进行正规抗凝治疗,以减少房颤患者血栓事件发生率,减少脑卒中及其他血管栓塞性疾病的发生,从而进一步减少房颤的致死率及致残率。

[参考文献]

- [1] Wu N, Xu B, Liu Y, et al. Elevated plasma levels of Th17-related cytokines are associated with increased risk of atrial fibrillation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26543.
- [2] Song X, Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases [J]. *Cell Signal*, 2013, 25 (12): 2335-2347.
- [3] Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure [J]. *New Engl J Med*, 2018, 378(5): 417-427.
- [4] Brachmann J, Lewalter T, Kuck KH, et al. Long-term symptom improvement and patient satisfaction following catheter ablation of supraventricular tachycardia: insights from the German ablation registry [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(17): 1317-1326.
- [5] Rienks M, Papageorgiou AP, Frangogiannis NG, et al. Myocardial extracellular matrix: an ever-changing and diverse entity [J]. *Circ Res*, 2014, 114(5): 872-888.
- [6] Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members [J]. *Immunity*, 2011, 34(2): 149-162.
- [7] Enriquez A, Santangeli P, Zado ES, et al. Postoperative atrial tachycardias after mitral valve surgery: Mechanisms and outcomes of catheter ablation [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(4): 520-526.

(此文编辑 文玉珊)