

## IL-6、IL-27 与 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉介入治疗预后的关系

王旭敏<sup>1</sup>, 章恒<sup>2</sup>, 熊英<sup>3</sup>, 赖红梅<sup>3</sup>

(1.新疆医科大学第六附属医院心血管内科,新疆乌鲁木齐市 830002;2.新疆医科大学公共卫生学院,新疆乌鲁木齐市 830000;3.新疆维吾尔自治区人民医院心血管内科,新疆乌鲁木齐市 830001)

[关键词] 白细胞介素 6; 白细胞介素 27; ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 主要不良心血管事件

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 27(IL-27)与急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者冠状动脉介入治疗预后的关系。**方法** 纳入 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院接受冠状动脉介入治疗的初发 STEMI 患者,收集其临床资料及介入治疗前血液标本,采用酶联免疫吸附法检测血浆 IL-6 和 IL-27 水平。根据患者术后一年是否发生主要不良心血管事件(MACE)将其分为对照组和 MACE 组,利用多因素 Logistic 回归模型和受试者工作特征(ROC)曲线分析 IL-6、IL-27 与 MACE 发生的关系及其预测价值。**结果** 287 例初发 STEMI 患者,男性 179 例(62.4%),年龄为 61.37±9.83 岁,其中 57 例发生 MACE(19.9%)。MACE 组患者年龄、Gensini 评分、血浆 IL-6 和 IL-27 水平以及吸烟、糖尿病、双支/多支血管病变比例均显著高于对照组患者。Logistic 回归分析显示,IL-6(OR=1.72,95%CI 为 1.50~2.15, $P<0.001$ )和 IL-27(OR=1.24,95%CI 为 1.11~1.42, $P=0.001$ )是 STEMI 患者介入治疗一年期 MACE 发生的独立危险因素。IL-6 和 IL-27 预测 MACE 的曲线下面积分别为 0.701 和 0.690。**结论** IL-6 和 IL-27 是 STEMI 患者冠状动脉介入治疗后一年期 MACE 发生的独立危险因素,对患者临床结局具有一定的预测价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Impacts of interleukin-6 and interleukin-27 on the prognosis of patients with ST-segment elevation myocardial infarction underwent percutaneous coronary intervention

WANG Xumin<sup>1</sup>, ZHANG Heng<sup>2</sup>, XIONG Ying<sup>3</sup>, LAI Hongmei<sup>3</sup>

(1.Department of Cardiology, Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830002, China; 2.Institute of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 3.Department of Cardiology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

[KEY WORDS] interleukin-6; interleukin-27; ST-segment elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; major adverse cardiovascular events

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the prognostic value of plasma interleukin-6 (IL-6) and interleukin-27 (IL-27) level in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Patients with STEMI diagnosed first time and underwent PCI in People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region were consecutively enrolled from January 2015 to December 2016. Clinical data and blood samples before PCI were obtained from all patients. Plasma levels of IL-6 and IL-27 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The patients were divided into two groups based on the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) during 1-year follow-up after STEMI diagnosis. Logistic regression analysis was performed to evaluate the relationship between plasma IL-6 and IL-27 levels and the occurrence of MACE. The receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the predictive values of IL-6 and IL-27 on the occurrence of MACE. **Results** A-

[收稿日期] 2018-08-02

[修回日期] 2018-09-25

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2017D01C115)

[作者简介] 王旭敏,硕士,主治医师,研究方向为冠心病介入治疗,E-mail 为 boom00318@163.com。通信作者赖红梅,博士,主任医师,研究方向为心肌损伤与保护机制,E-mail 为 laihongmei430@163.com。

mong 287 patients with STEMI, 179 (62.4%) were males and the age was  $61.37 \pm 9.83$ , 57 (19.9%) had MACE. Compared with controls, patients in MACE group were older with higher Gensini score, higher plasma IL-6 and IL-27 levels. The prevalence of smoking, diabetes, and two- or multi-vessel coronary artery disease were higher in MACE group in comparison to controls. Logistic regression analysis demonstrated that IL-6 (OR=1.72, 95%CI was 1.50~2.15,  $P < 0.001$ ) and IL-27 (OR=1.24, 95%CI was 1.11~1.42,  $P < 0.001$ ) were significantly independent predictors of MACE in STEMI patients undergoing PCI. The area under the ROC curve of IL-6 and IL-27 for predicting MACE were 0.701 and 0.690, respectively. **Conclusion** Plasma IL-6 and IL-27 levels were independent risk predictors for identifying the MACE of 1-year follow-up in patients with STEMI underwent PCI, indicating that they may help to assess the clinical outcomes for us.

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)联合冠心病二级预防药物显著降低急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者死亡率,成为STEMI的首选治疗措施<sup>[1]</sup>。研究表明,即使接受PCI治疗,STEMI患者一年期死亡率仍高达7%左右,梗死后心力衰竭发生率和再住院率均有所上升<sup>[2]</sup>。综合分析STEMI患者PCI治疗预后的危险因素,从中寻找有效预测其主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的生物学指标,对于改善患者临床结局具有重要价值。炎症损伤是STEMI发生的重要机制,对冠状动脉病变程度、心肌梗死面积以及临床预后具有决定性影响。心肌梗死发生后,炎性细胞浸润、激活产生大量细胞因子,包括白细胞介素(interleukin, IL)家族、肿瘤坏死因子、干扰素等,参与心脏重塑调节过程<sup>[3]</sup>。IL-6和IL-27是IL-6/IL-12家族的主要成员,在急性心肌梗死患者循环中含量显著增加<sup>[4]</sup>。目前,有关IL-6在冠心病中的作用的研究已广泛开展,其水平升高与心肌梗死发生率、死亡率增加关系密切<sup>[5]</sup>,但它预测STEMI患者PCI后临床结局的切点值尚不清楚。同时,有关IL-27与STEMI患者临床预后关联性的报道甚少。因此,本研究拟探讨IL-26、IL-27与STEMI患者PCI后一年临床预后的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

连续入选2015年1月至2016年12月就诊于新疆维吾尔自治区人民医院并接受PCI的初发STEMI患者。STEMI诊断标准包括:典型的缺血性胸痛持续超过30 min,心电图ST段至少在两个相邻胸导联抬高0.2 mV以上或肢体导联抬高0.1 mV以上或新发左束支传导阻滞,肌酸激酶(creatinase, CK)或其同工酶高于正常值上限2倍以上<sup>[6]</sup>。排除已接受溶栓治疗、心肺复苏后、原发性

心肌病或结构性心脏病、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤以及临床资料不全、不同意纳入本研究、不能配合随访的患者。所有研究对象均签署书面知情同意书。本研究方案经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会审查批准。

### 1.2 临床资料收集

记录患者一般资料,包括性别、年龄、身高、体质量、个人史和疾病史(吸烟、饮酒、高血压、糖尿病及用药情况)、冠心病家族史和电话号码等,相关疾病诊断均符合我国或国际相关标准<sup>[7-8]</sup>。以标准法测量患者身高、体质量、血压、心率等生命体征,计算体质指数(body mass index, BMI)。详细记录冠状动脉造影检查结果及支架置入情况。

### 1.3 血液指标检测

利用惰性分离胶促凝管留取患者PCI术前静脉血5 mL,以3000 r/min、半径15 cm离心10 min分离血浆,采用酶联免疫吸附法测定血浆IL-6和IL-27水平,试剂盒购自杭州联科生物技术公司和上海西唐生物科技公司,操作过程和质量控制严格按照试剂盒说明书要求执行。详细记录患者入院期间血生物化学指标,均由新疆维吾尔自治区人民医院检验中心完成检测。其中,血脂异常诊断至少符合以下一项:总胆固醇(total cholesterol, TC) > 6.22 mmol/L,甘油三酯(triglyceride, TG) > 2.26 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC) > 4.14 mmol/L或高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC) < 1.04 mmol/L<sup>[9]</sup>。

### 1.4 冠状动脉造影及介入治疗

患者术前常规应用负荷剂量抗血小板药物及肝素,由具备冠状动脉介入术资质、经验丰富的心血管内科医师采用标准Judkins法进行冠状动脉造影检查,根据血管狭窄部位及程度判定Gensini评分<sup>[10]</sup>。术中根据实际情况决定是否行血栓抽吸术及冠状动脉内注射糖蛋白II b/III a受体抑制剂治疗。术后常规口服阿司匹林100 mg/d和氯吡格雷

75 mg/d 或替格瑞洛 180 mg/d, 在无禁忌证情况下应用他汀类、 $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor antagonist, ARB) 等药物治疗。

### 1.5 随访

通过电话、门诊和查阅病历等方式对每位入选患者进行随访, 内容包括术后用药及主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生情况, 随访时间一年。MACE 定义为全因死亡、再发心肌梗死、恶性心律失常、心力衰竭、靶血管再血管化治疗及卒中等, 所有诊断均由专科医师做出<sup>[6]</sup>。根据患者是否发生 MACE, 将其分为对照组和 MACE 组进行分析比较。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件包进行数据分析。正态分布的连续性变量以  $\bar{x} \pm s$  描述, 偏态分布资料采用中位数和四分位数间距 (IQR) 描述, 分别采用独立样本  $t$  检验和 Mann-Whitney 检验进行组间比较; 分类变量以率或构成比描述并进行  $\chi^2$  检验。利用多变量 Logistic 回归模型分析发生 MACE 的危险因素。通过受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 IL-6、IL-27 对 MACE 的预测价值, 以最大约登指数确定其切点值。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况比较

本研究共纳入 287 例接受 PCI 的初发 STEMI 患者, 男性 179 例 (62.4%), 年龄  $61.37 \pm 9.83$  岁。随访一年, 57 例患者发生 MACE (19.9%), 男性 37 例 (64.9%), 年龄  $65.95 \pm 9.28$  岁, 其中死亡 5 例、再发心肌梗死 9 例、恶性心律失常 6 例、心力衰竭 20 例、靶血管再血管化治疗 12 例、卒中 5 例。对照组 230 例, 男性 142 例 (61.7%), 年龄  $60.23 \pm 9.65$  岁。

两组患者在性别比例、体质指数、血压以及高血压、血脂代谢异常、一级亲属冠心病家族史、PCI 术后用药比例差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与对照组相比, MACE 组年龄、吸烟以及糖尿病患病率显著增加 ( $P < 0.05$ ; 表 1)。

### 2.2 血液检测指标比较

两组患者白细胞、血小板、谷丙转氨酶、肾功能、TG 及 HDLC 差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。与对照组相比, MACE 组患者血糖、TC、LDLC、CK 峰值、IL-6 和 IL-27 均明显升高 ( $P$  均  $< 0.05$ ; 表 2)。

表 1. 两组一般临床资料比较

Table 1. Comparison of general clinical data between the two groups

项目	MACE 组 ( $n=57$ )	对照组 ( $n=230$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄 (岁)	65.95 $\pm$ 9.28	60.23 $\pm$ 9.65	4.036	<0.001
男性 [例 (%)]	37 (64.9)	142 (61.7)	0.196	0.658
体质指数 (kg/m <sup>2</sup> )	24.50 $\pm$ 2.00	24.26 $\pm$ 1.81	0.868	0.386
收缩压 (mmHg)	125 (110, 136)	121 (112, 127)	-1.479	0.139
舒张压 (mmHg)	78 (73, 85)	77 (71, 82)	-1.370	0.171
吸烟 [例 (%)]	31 (54.4)	84 (36.5)	6.071	0.014
高血压 [例 (%)]	27 (47.4)	114 (49.6)	0.088	0.766
糖尿病 [例 (%)]	28 (49.1)	77 (33.5)	4.819	0.028
血脂代谢异常 [例 (%)]	30 (52.6)	135 (58.7)	0.687	0.407
一级亲属冠心病史 [例 (%)]	6 (10.5)	20 (8.7)	0.186	0.666
术后用药情况 [例 (%)]				
降糖药	18 (31.6)	64 (27.8)	0.315	0.574
钙离子拮抗剂	24 (42.1)	109 (47.4)	0.513	0.474
ACEI 或 ARB	47 (82.5)	193 (83.9)	0.071	0.790
$\beta$ 受体阻滞剂	45 (78.9)	172 (74.8)	0.430	0.512
他汀类	55 (96.5)	225 (97.8)	0.342	0.559

表 2. 两组血液检测指标比较

Table 2. Comparison of blood indexes between the two groups

项目	MACE 组 ( $n=57$ )	对照组 ( $n=230$ )	$t/Z$ 值	$P$ 值
白细胞 ( $\times 10^9/L$ )	7.29 $\pm$ 1.66	7.01 $\pm$ 1.80	1.031	0.303
血小板 ( $\times 10^9/L$ )	202.09 $\pm$ 51.08	208.62 $\pm$ 50.23	-0.876	0.382
血糖 (mmol/L)	5.90 (5.31, 7.20)	5.30 (4.68, 6.15)	-3.796	<0.001
谷丙转氨酶 (U/L)	32.90 (26.20, 46.40)	32.00 (25.70, 42.30)	-0.791	0.429
尿素氮 (mmol/L)	4.95 (3.90, 5.93)	4.79 (3.98, 5.80)	-0.026	0.979
肌酐 ( $\mu$ mol/L)	71.02 $\pm$ 14.94	69.71 $\pm$ 15.85	0.566	0.572
尿酸 ( $\mu$ mol/L)	295.72 $\pm$ 77.95	300.48 $\pm$ 90.20	0.284	0.776
TG (mmol/L)	1.43 $\pm$ 0.80	1.54 $\pm$ 0.82	-0.981	0.328
TC (mmol/L)	5.19 (4.53, 6.17)	4.79 (4.14, 5.37)	-2.946	0.003
LDLC (mmol/L)	3.42 $\pm$ 0.70	2.93 $\pm$ 0.62	5.192	<0.001
HDLC (mmol/L)	1.23 (1.07, 1.44)	1.19 (1.03, 1.34)	-0.937	0.349
CK 峰值 ( $\mu$ g/L)	267.43 $\pm$ 54.45	245.54 $\pm$ 62.01	2.441	0.015
IL-6 (ng/L)	6.02 (4.54, 7.37)	4.56 (3.68, 5.77)	-4.694	<0.001
IL-27 (ng/L)	289.82 $\pm$ 43.63	262.25 $\pm$ 47.50	4.022	<0.001

### 2.3 冠状动脉介入情况

两组患者在左主干病变比例、置入支架数量、血栓抽吸术及糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂应用方面

差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。与对照组相比, MACE 组患者双支或多支血管病变比例以及 Gensini 评分均明显升高( $P$ 均 $<0.05$ ;表 3)。

表 3. 两组患者冠状动脉介入资料比较

Table 3. Comparison of coronary intervention data between two groups

项目	MACE 组 ( $n=57$ )	对照组 ( $n=230$ )	Z/ $\chi^2$ 值	P 值
左主干病变 [例(%)]	4(7.0)	10(4.3)	0.702	0.402
单支血管病变 [例(%)]	20(35.1)	121(52.6)	5.611	0.018
双支或多支血管病变 [例(%)]	37(64.9)	109(47.9)	5.611	0.018
血栓抽吸术 [例(%)]	19(33.3)	62(27.0)	0.917	0.338
糖蛋白 II b/III a 受体 抑制剂[例(%)]	15(26.3)	49(21.3)	0.662	0.416
置入支架数量	1(1,2)	1(1,2)	-0.805	0.421
Gensini 评分	56.00 (44.50,64.00)	42.50 (38.00,50.50)	-6.661	$<0.001$

#### 2.4 Logistic 回归分析 IL-6、IL-27 与 MACE 的关系

单因素 Logistic 回归分析显示,年龄、吸烟、糖尿病、Gensini 评分、IL-6 和 IL-27 水平与 STEMI 患者 PCI 术后发生 MACE 密切相关( $P$ 均 $<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,校正年龄、吸烟、糖尿病、Gensini 评分等因素后,IL-6 和 IL-27 仍是 STEMI 患者接受 PCI 术后发生 MACE 的独立危险因素(表 4)。

表 4. Logistic 回归分析 MACE 发生的危险因素

Table 4. Logistic regression analysis of risk factors for MACE

项目	单因素			多因素		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
年龄	1.07	1.03~1.11	$<0.001$	1.05	1.01~1.10	0.020
吸烟	1.97	1.10~3.53	0.015	0.63	0.41~1.26	0.351
糖尿病	1.81	1.07~3.32	0.030	1.39	1.09~1.77	0.009
高血压	0.92	0.52~1.64	0.767	-	-	-
血脂异常	0.73	0.41~1.30	0.287	-	-	-
Gensini 评分	1.90	1.58~2.63	$<0.001$	1.52	1.23~1.89	$<0.001$
IL-6	1.69	1.38~2.06	$<0.001$	1.72	1.50~2.15	$<0.001$
IL-27	1.52	1.20~1.97	$<0.001$	1.24	1.11~1.42	0.001

#### 2.5 ROC 曲线分析 IL-6、IL-27 预测 MACE 的价值

ROC 曲线显示 IL-6 和 IL-27 预测 STEMI 患者 PCI 术后 MACE 发生的曲线下面积分别为 0.701

(95%CI 为 0.618~0.784,  $P<0.001$ ) 和 0.690(95%CI 为 0.615~0.761,  $P<0.001$ )。IL-6 为 5.80 ng/L 时预测 MACE 的敏感性为 58.0%,特异性为 77.4%,约登指数最大为 0.354;IL-27 为 260.20 ng/L 时预测 MACE 的敏感性为 78.9%,特异性为 53.9%,约登指数最大为 0.328(图 1)。

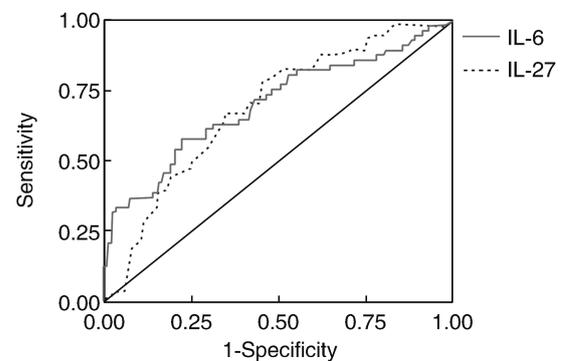


图 1. ROC 曲线分析 IL-6 和 IL-27 预测 STEMI 患者 PCI 术后 MACE 发生情况

Figure 1. ROC curve analysis of IL-6 and IL-27 predicts the occurrence of MACE in STEMI patients after PCI

### 3 讨论

随着 PCI 技术的进步及其广泛开展,STEMI 患者预后较过去已大为改善,但 PCI 术后死亡、心力衰竭发生率仍较高<sup>[11]</sup>,更全面地评估和预测患者临床结局将有助于改善其生存、生活质量。炎症细胞因子在冠状动脉粥样硬化斑块形成、破裂以及心肌细胞坏死过程中具有重要的调控作用,在急性心肌梗死患者外周循环中表达水平显著增加,具有检测方便、稳定、可靠等特点<sup>[12-13]</sup>。因此,IL、肿瘤坏死因子等指标检测已在部分大型医院开展,并被逐渐应用于冠心病诊断、冠状动脉病变程度评估以及临床结局预测等领域。IL-6/IL-12 家族分子是 IL 的重要成员,主要包括 IL-6、IL-12、IL-23、IL-27 等,与急性心肌梗死发病和进展密切相关<sup>[14]</sup>。然而,IL-6/IL-12 家族成员对接受 PCI 术的 STEMI 患者临床结局的预测价值及其预测切点值尚不清楚。因此,本研究对 IL-6、IL-27 与接受 PCI 的 STEMI 患者预后之间的关系展开分析。本研究发现,PCI 术后发生 MACE 的 STEMI 患者外周循环 IL-6 和 IL-27 水平显著高于未发生 MACE 患者,校正年龄、吸烟、糖尿病等常规心血管病危险因素后,二者仍是 MACE 发生的独立危险因素。同时,IL-6 和 IL-27 可以预测 MACE,其血浆水平分别 $>5.80$  ng/L 和 $>260.20$  ng/L

可作为预测切点。

IL-6 与冠心病、急性心肌梗死发生、进展及预后不良相关<sup>[5,15]</sup>。新近一项 Meta 分析表明,IL-6 基因多态性与冠心病关系密切<sup>[16]</sup>;同时,IL-6 受体基因多态性会降低循环中高敏 C 反应蛋白及冠心病风险<sup>[17]</sup>。本研究进一步证实了 IL-6 与 STEMI 预后的关系,特别是 IL-6>5.80 ng/L 时对 MACE 具有较好的预测价值。IL-6 预测 STEMI 预后的机制可能与它调节炎症反应、冠状动脉斑块进展、血管功能及心肌细胞死亡等过程有关。第一,IL-6 能够调节 C 反应蛋白、纤维蛋白原、 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶、 $\alpha$ 2-巨球蛋白等“下游”炎症因子水平,进而影响血浆黏度和白细胞数量,参与冠心病的进展<sup>[18]</sup>。第二,IL-6 水平增高与冠状动脉斑块负荷及稳定性加重相关。Zhao 等<sup>[19]</sup>报道,IL-6 水平高的冠心病患者冠状动脉斑块负荷更重,全因死亡和 MACE 风险亦更高。第三,细胞实验发现 IL-6 与血管反应性受损、一氧化氮合成受抑制有关<sup>[19]</sup>。第四,小鼠缺血/再灌注模型中,IL-6 基因敲除能够显著减少心肌梗死面积,提示 IL-6 与心肌细胞死亡存在直接联系<sup>[20]</sup>。需要注意的是,部分研究表明 IL-6 并不能预测冠心病的死亡及预后,甚至认为 IL-6 是重要的抗炎因子<sup>[19]</sup>,这些矛盾的结果有待于进一步验证。

IL-27 主要由骨髓细胞分泌产生,也表达于浆细胞、内皮细胞和上皮细胞中,在不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者体内表达显著增多。易感动脉粥样硬化的小鼠移植 IL-27 受体缺乏的骨髓后,IL-27A 和肿瘤坏死因子表达水平显著增多,进一步促进趋化因子表达以及炎性细胞沉积于动脉壁<sup>[21]</sup>。IL-27 水平在明确有动脉粥样硬化的患者中显著增加,与血管病变严重程度及循环中氧化型低密度脂蛋白水平相关<sup>[22]</sup>。上述研究结果有助于解释 IL-27 增加冠状动脉斑块不稳定性并预测 MACE 的发生机制。此外,IL-27 水平可能通过反映心脏重塑预测 MACE。Lin 等<sup>[23]</sup>发现,冠心病患者 IL-27 水平与其左心室射血分数及收缩功能呈负相关。Grufman 等<sup>[24]</sup>研究显示,急性冠状动脉综合征患者循环中 IL-27 水平显著升高,不仅与左心室射血分数呈负相关,还与左心室扩张、心肌肥大以及心脏舒张功能受损相关,而心脏舒张功能障碍早已被证实是冠心病患者死亡的重要原因。体外研究证实,IL-27 能够促进人成纤维细胞合成胶原蛋白等细胞外基质,参与心力衰竭进展过程,这可能是 IL-27 预测 MACE 的另一重要机制<sup>[25]</sup>。

本研究尚存在一定局限性。首先,本研究属于

观察性研究,不能确定升高的 IL-6 和 IL-27 水平与 STEMI 患者预后的因果关系,在敲除上述分子的模型动物中开展心肌梗死机制研究有助于阐明它们的联系。其次,诸多因素影响 STEMI 患者的预后,如门-球时间、发病-球囊扩张时间、是否应用主动脉内球囊反搏术等,但本研究由于条件限制并未纳入上述因素进行综合分析,不能提供全面的信息。最后,本研究入选的样本量偏少,来自单中心,且观察期仅一年,结果有待大样本、多中心、长期观察数据进行验证。总之,血浆 IL-6 和 IL-27 水平增高与 STEMI 患者 PCI 后一年期 MACE 的发生密切相关,对预测 STEMI 临床结局具有一定的预测价值,在临床工作中检测上述指标有助于为 STEMI 治疗提供更加全面的信息。

#### [参考文献]

- [1] Hausenloy DJ, Yellon DM. Combination therapy to target reperfusion injury after ST-segment-elevation myocardial infarction: a more effective approach to cardioprotection[J]. *Circulation*, 2017, 136(10): 904-906.
- [2] Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(13): 935-941.
- [3] Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 73-87.
- [4] Wainstein MV, Mossmann M, Araujo GN, et al. Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 67.
- [5] Su D, Li Z, Li X, et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 726178.
- [6] 马丽,王燕,赵强,等.急性 STEMI 患者尿酸与冠状动脉病变程度及直接 PCI 术后院内预后的关系[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(9): 1035-1037.
- [7] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 507-520.
- [8] Pearson TA, Palaniappan LP, Artinian NT, et al. American Heart Association Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level, 2013 update: a scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers [J]. *Circulation*, 2013, 127(16):

- 1730-1753.
- [9] Liu F, Adi D, Xie X, et al. Prevalence of isolated diastolic hypertension and associated risk factors among different ethnicity groups in Xinjiang, China[J]. *PLoS one*, 2015, 10(12): e0145325.
- [10] Tavakolian Ferdousie V, Mohammadi M, Hassanshahi G, et al. Serum CXCL10 and CXCL12 chemokine levels are associated with the severity of coronary artery disease and coronary artery occlusion[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 233: 23-28.
- [11] Khan FY, Elouzi EB, Asif M. Acute acalculous cholecystitis complicating typhoid fever in an adult patient; a case report and review of the literature[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2009, 7(4): 203-206.
- [12] Fanola CL, Morrow DA, Cannon CP, et al. Interleukin-6 and the risk of adverse outcomes in patients after an acute coronary syndrome; observations from the SOLID-TIMI 52 (Stabilization of Plaque Using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52) trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): E005637.
- [13] Sukhija R, Fahdi I, Garza L, et al. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(7): 879-884.
- [14] Opstad TB, Arnesen H, Pettersen AA, et al. Combined elevated levels of the proinflammatory cytokines IL-18 and IL-12 are associated with clinical events in patients with coronary artery disease; an observational study[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2016, 14(5): 242-248.
- [15] Caselli C, De Graaf MA, Lorenzoni V, et al. HDL cholesterol, leptin and interleukin-6 predict high risk coronary anatomy assessed by CT angiography in patients with stable chest pain[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1): 55-61.
- [16] Hou H, Wang C, Sun F, et al. Association of interleukin-6 gene polymorphism with coronary artery disease; an updated systematic review and cumulative meta-analysis[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(9): 707-720.
- [17] Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease; a mendelian randomisation analysis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1214-1224.
- [18] Patterson CC, Smith AE, Yarnell JW, et al. The associations of interleukin-6 (IL-6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease; the Caerphilly Study[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(2): 551-557.
- [19] Zhao L, Wang X, Yang Y. Association between interleukin-6 and the risk of cardiac events measured by coronary computed tomography angiography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(8): 1237-1244.
- [20] Jong WM, Ten Cate H, Linnenbank AC, et al. Reduced acute myocardial ischemia-reperfusion injury in IL-6-deficient mice employing a closed-chest model[J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(6): 489-499.
- [21] Koltsova EK, Kim G, Lloyd KM, et al. Interleukin-27 receptor limits atherosclerosis in LDLR<sup>-/-</sup> mice[J]. *Circ Res*, 2012, 111(10): 1274-1285.
- [22] Jin W, Zhao Y, Yan W, et al. Elevated circulating interleukin-27 in patients with coronary artery disease is associated with dendritic cells, oxidized low-density lipoprotein, and severity of coronary artery stenosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 506283.
- [23] Lin Y, Huang Y, Lu Z, et al. Decreased plasma IL-35 levels are related to the left ventricular ejection fraction in coronary artery diseases[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52490.
- [24] Grufman H, Yndigegn T, Goncalves I, et al. Elevated IL-27 in patients with acute coronary syndrome is associated with adverse ventricular remodeling and increased risk of recurrent myocardial infarction and cardiovascular death[J]. *Cytokine*, 2018, DOI: 10.1016/J.CYTO.2017.11.002.
- [25] Kempe S, Heinz P, Kokai E, et al. Epstein-barr virus-induced gene-3 is expressed in human atheroma plaques[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(1): 440-447.

(此文编辑 文玉珊)