

[文章编号] 1007-3949(2010)18-09-0741-03

• 临床研究 •

急性冠状动脉综合征患者血浆干扰素 γ 、白细胞介素 10 和 C 反应蛋白水平的变化

崔元勇

(德州学院医学系 德州市人民医院心血管内科, 山东省德州市 253023)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 干扰素 γ ; 白细胞介素 10; C 反应蛋白

[摘要] 目的 检测急性冠状动脉综合征患者血浆干扰素 γ 、白细胞介素 10、C 反应蛋白及其它炎性因子水平变化, 探讨急性冠状动脉综合征促炎和抗炎平衡失调是导致斑块不稳定的主要因素。方法 96 例冠心病患者分为急性心肌梗死组 68 例和不稳定型心绞痛组 28 例, 另以 22 例健康体检者作为对照组。用双抗体夹心 ELISA 法对 96 例冠心病患者和 22 例正常对照者血浆中的 C 反应蛋白、白细胞介素 2、白细胞介素 6、白细胞介素 8、白细胞介素 10、干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 、白细胞介素 12p70 及重组巨噬细胞粒细胞集落刺激因子水平变化进行检测。结果 急性心肌梗死组干扰素 γ 、白细胞介素 10 和 C 反应蛋白水平明显高于不稳定型心绞痛组和对照组 ($P < 0.05$)。结论 干扰素 γ 、白细胞介素 10 和 C 反应蛋白水平升高反映了急性心肌梗死患者体内斑块的不稳定程度或破裂可能性。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Changes of Plasma Interferon- γ , Interleukin-10 and C-Reactive Protein in Patients with Acute Coronary Syndrome

CUI Yuan-Yong

(Medical Department of Dezhou University & The People's Hospital of Dezhou, Dezhou 253023, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome, Interferon- γ , Interleukin-10, C-Reactive Protein

[ABSTRACT] **Aim** To study the clinical value of interferon- γ , interleukin-10 and CRP in acute coronary syndrome. **Methods** Using a high sensitivity multiplex assay, previously untested in the context of atherosclerotic disease, we determined plasma concentrations of interferon- γ , interleukin-10, CRP, interleukin-2, interleukin-6, interleukin-8, TNF- α , interleukin-1 β , interleukin-12p70 and GM-CSF in 68 acute myocardial infarction (AMI) patients, 28 unstable angina (UA) patients and 22 healthy controls. **Results** Interferon- γ and CRP levels were significantly higher in AMI compared to UA group ($P < 0.05$) and control group ($P < 0.05$). Interleukin-10 also showed higher expression levels in AMI group compared to UA group and control group ($P < 0.05$). **Conclusion** This up-regulation may reflect the extent of plaque instability and/or rupture in AMI patients. Our observations provide evidence that interferon- γ , interleukin-10 and CRP merit further investigation in atherosclerotic disease states as potential markers of disease and therapeutic targets.

炎症反应在动脉粥样硬化病变中所起到的作用已经得到证明。不稳定性动脉粥样斑块中 T 淋巴细胞浓度增高近 10 倍^[1]。斑块形成的慢性病程以及其破裂均与细胞因子的活化, 内皮细胞和平滑肌细胞的活化以及脂肪氧化密切相关^[2]。因为局部和全身炎症反应, 过度活化反应使得急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者体内的动脉粥样硬化斑块发生破裂^[3]。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 可以作为提示已确诊的 ACS 患者预后的重要炎症反应标志物。同时, 包括白细

胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 在内的诸多炎症因子可以提示不良预后^[4]。IL-17 可以促进干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 的生成。大量试验研究将重点集中在 ACS 患者血清 TNF- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 和 IL-8 的水平变化^[5,6]。本研究选择 2006 年 10 月 ~ 2009 年 10 月期间我院心内科住院的 ACS 患者 96 例和 22 例健康体检者, 检测其血浆 IFN- γ 、IL-10、CRP 及其它炎性因子水平, 以探讨 ACS 患者体内斑块的不稳定程度或破裂可能性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2006 年 10 月 ~ 2009 年 10 月期间我院心

[收稿日期] 2010-07-25

[修回日期] 2010-08-08

[作者简介] 崔元勇, 学士, 副教授, 主要从事心血管疾病的诊断与治疗, E-mail 为 chinacuiyy@163.com.

内科住院的 ACS 患者 96 例, 分为急性心肌梗死组 68 例和不稳定型心绞痛组 28 例, 另以 22 例健康体检者作为对照者组。急性心肌梗死组中男 46 例, 女 22 例, 61.2 ± 5.8 岁。不稳定型心绞痛组中男 17 例, 女 11 例, 平均年龄 59.8 ± 5.6 岁。对照组中男 13 例, 女 9 例, 平均年龄 58.8 ± 5.0 岁。3 组性别和年龄差异无显著性, 具有可比性。ACS 患者入院后给予低分子肝素、血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类等常规治疗。

1.2 诊断标准

ACS 诊断标准参照 1994 年 AHCPR 标准, 不稳定型心绞痛诊断依据为: 静息时或轻微劳力心绞痛发作持续时间 ≥ 20 min, 24 h 内发作 ≥ 1 次; 发作时伴有心电图至少相邻两个导联缺血型可逆性 ST 段抬高或压低 ≥ 1 mm, 疼痛缓解后心电图恢复至发作前状态, 且无新的 Q 波出现; 梗塞后 1 个月内心绞痛; 肌酸激酶或肌酸激酶同工酶 ≤ 2 倍正常上限值。急性心肌梗死诊断是根据典型心绞痛症状、特征性心电图改变和特异性心肌酶学变化, 肌酸激酶同工酶升高达正常高限 2 倍以上, 3 项中符合任何 2 项即可诊断。排除标准: 风湿性心脏瓣膜病、各种急、慢性感染、严重肝、肾功能不全、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、急性白血病、器官移植术后及溶栓患者。

1.3 检测方法

所有入选患者于入院后次日采集外周静脉血 10 mL, ACS 组患者 2 周后再次采血 10 mL, 其中 5 mL 加入抗凝剂半小时内 3 kr/min 离心, 取上清液, 其余 5 mL 2 kr/min 离心后取上清液, 并置入 -80°C

冰箱保存。采用双抗体夹心 ELISA 法检测外周血浆 NF- γ 、TNF- α 、IL-10、IL-2、IL-6、IL-8、IL-1 β 、IL-12p70、重组巨噬细胞粒细胞集落刺激因子 (GM-CSF) (试剂盒分别采购于美国 Genzyme 和 R & D Systems 公司); CRP 试剂盒由德国德灵公司提供, 采用速率散射比浊法, 操作步骤严格按说明书进行。

1.4 统计学处理

所有数据应用 SAS 9.1.3 统计软件包进行统计处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各炎性因子水平采用非参数 Wilcoxon/Kruskal-Wallis 秩和检验, 检验水准以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本资料

3 组患者中性别、年龄、BMI 等指标差异无显著性, 具有可比性 (表 1)。

表 1 3 组患者基本数据

指 标	对照组	不稳定型心绞痛组	急性心肌梗死组
年龄 (岁)	58.8 ± 5.0	59.8 ± 5.6	61.2 ± 5.8
男/女 (例)	13/9	17/11	46/22
住院时间 (天)	未住院	6.00 ± 0.97	5.9 ± 0.4
BMI (kg/m^2)	26.51 ± 1.99	27.45 ± 1.46	26.96 ± 0.76

2.2 血浆细胞因子水平

急性心肌梗死组 IL-10、IFN- γ 和 CRP 水平的表达明显高于对照组和不稳定型心绞痛组 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 各组各种炎性因子水平比较

炎性因子	急性心肌梗死组 ($n = 68$)	不稳定型心绞痛组 ($n = 28$)	对照组 ($n = 22$)	P 值
GM-CSF ($\mu\text{g/L}$)	$0.47 (0.00-2.21)$	$0.36 (0.00-2.19)$	$0.39 (0.00-298.82)$	0.6933
IL-1 β ($\mu\text{g/L}$)	$0.51 (0.00-2.54)$	$0.38 (0.15-1.19)$	$0.38 (0.00-1.01)$	0.2532
IL-2 ($\mu\text{g/L}$)	$0.72 (0.00-19.90)$	$0.89 (0.00-8.70)$	$0.00 (0.00-1.58)$	0.3218
IL-10 ($\mu\text{g/L}$)	$9.59 (5.12-34.00)^a$	$7.49 (4.44-12.39)$	$7.09 (4.84-12.05)$	0.0123
TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	$1.22 (0.00-45.10)$	$0.79 (0.00-3.99)$	$1.35 (0.71-4.40)$	0.3659
IL-6 ($\mu\text{g/L}$)	$1.69 (0.56-118.78)$	$1.23 (0.70-14.26)$	$1.21 (0.61-353.30)$	0.0519
IL-8 ($\mu\text{g/L}$)	$11.56 (4.31-51.39)$	$11.81 (6.59-31.56)$	$10.42 (6.13-17.73)$	0.5376
NF- γ ($\mu\text{g/L}$)	$3.36 (0.61-24.82)^a$	$1.67 (0.65-11.67)$	$1.84 (0.79-7.43)$	0.0089
IL-12p70 ($\mu\text{g/L}$)	$2.59 (0.00-101.72)$	$5.90 (0.0-39.48)$	$4.39 (0.00-904.43)$	0.1997
CRP (g/L)	$34.34 (1.20-68.7)^a$	$10.10 (2.23-22.7)$	$1.01 (0.23-1.88)$	0.0034

a 为 $P < 0.05$ 与对照组或不稳定型心肌梗死组比较。

3 讨论

动脉粥样硬化斑块内的 NF- γ 通过旁分泌和自分泌途径引起局部炎症反应。McLaren 等^[7]报道 NF- γ 在泡沫细胞和斑块形成过程中起到重要作用。NF- γ 刺激平滑肌细胞产生胶原削弱动脉粥样硬化斑块的纤维帽稳定性,容易造成斑块破裂^[8]。Monraats等^[9]通过测定颈动脉内膜剥脱术后切除的斑块内 NF- γ 的 mRNA 水平,证实了上述观点。

IL-10被认为是一种免疫抑制因子,可抑制单核/巨噬细胞及 T 淋巴细胞合成的炎性因子,减慢动脉粥样硬化的进程^[10]。已有研究表明 IL-10在外周血中有抑制 TNF- α 和 NF- γ 的表达的作用,在体内起到稳定斑块,保护心肌的作用^[11]。巨噬细胞的积聚是不稳定型斑块的特性之一,当其增长时,IL-10的浓度发生显著性变化^[12]。

CRP是一种非特异性炎症标志物,可促进补体激活导致免疫损伤。当发生炎症反应时(如急性感染、ACS等)肝细胞在 IL-6等细胞因子诱导下,大量合成 CRP并释放入血,炎症发生后 48~72 h可达到峰值^[13]。炎症细胞含有 CRP 受体,CRP 和受体结合活化细胞,通过直接浸润、聚集或间接产生细胞因子导致血管损伤。同时,CRP 诱导巨噬细胞,产生细胞因子,纤维蛋白原促血小板凝聚,纤维蛋白合成并激活 因子及组织纤溶酶抑制物,使机体凝血、纤溶失衡,促进冠状动脉内血栓形成,在 ACS 病变的形成与发展中起重要作用^[14]。血浆 CRP 水平检测的临床应用有助于识别高危 ACS 患者^[15]。本实验发现,在 ACS 的患者中,CRP 水平均显著升高。虽然本实验未发现 IL-8在 ACS 患者和对照组存在显著性差异,但是其仍被认为是提示不稳定型心绞痛的重要标志物之一^[16]。IL-6和 IL-8均会造成心肌损伤,在心肌梗死患者体内,IL-6主要来自动脉粥样硬化斑块的释放^[17]。

ACS 患者血浆 NF- γ 、IL-10和 CRP 水平明显升高,可能是因为动脉粥样硬化斑块或不稳定型斑块破裂后引起的机体炎症反应。该试验结论需要进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] Palma DE, Gaklo FD, Abbate G, et al. Patients with acute coronary syndrome show oligoclonal T-cell recruitment within unstable plaque: evidence for a local intracoronary immunologic mechanism [J]. *Circulation*, 2006 **113** (5): 640-646
- [2] Samiiko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I [J]. *Circulation*, 2003 **108** 1 917-923
- [3] A Buffon, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina [J]. *N Engl J Med*, 2002 **347** 5-12
- [4] Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events [J]. *Circulation*, 1999 **99** 2 079-084
- [5] Abe Y, Kawakami M, Kuroki M, et al. Transient rise in serum interleukin-8 concentration during acute myocardial infarction [J]. *Br Heart J*, 1993 **70** 132-134
- [6] Pannitteri G, Marino B, Campa PP, et al. Interleukins 6 and 8 as mediators of acute phase response in acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 1997 **80** 622-625
- [7] McLaren JE, Ranji DP. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009 **20** 125-135
- [8] Buono C, Come CE, Stavrakis G, et al. Influence of interferon-gamma on the extent and phenotype of diet-induced atherosclerosis in the LDLR deficient mouse [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003 **23** 454-460
- [9] Monraats PS, Kurreman FA, Pons Dobind VD, et al. Interleukin 10: a new risk marker for the development of restenosis after percutaneous coronary intervention [J]. *Genes Immun*, 2007 **8** 44-50
- [10] Rueda B, Robas R, Martin J, et al. Influence of interleukin 10 promoter polymorphisms in susceptibility to giant cell arteritis in Northwestern Spain [J]. *J Rheumatol*, 2007 **4** 1 535-539
- [11] Burchfield JS, Iwasaki M, Koyanagi M, et al. Interleukin-10 from transplanted bone marrow mononuclear cells contributes to cardiac protection after myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2008 **103** 203-211
- [12] Nishihira K, Inamura T, Yamashita A, et al. Increased expression of interleukin-10 in unstable plaque obtained by directional coronary atherectomy [J]. *J Eur Heart*, 2006 **27** 1 685-689
- [13] 李波, 王学敏, 李献良. 超敏 C 反应蛋白与冠心病相关性研究 [J]. *山东医药*, 2007 **47** (19): 102-103
- [14] Rajappa M, Sen SK, Shama A. Role of pro-/anti-inflammatory cytokines and their correlation with established risk factors in South Indians with coronary artery disease [J]. *Angiology*, 2008 **15** 67-71
- [15] 郑刚, 张承宗. 高敏 C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征相关的临床证据 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003 **11** (7): 691-694
- [16] Boekholt SM, Peters RJ, Hack CE, et al. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004 **24** 1 503-508
- [17] Deliangyris EN, Raymond RJ, Theoharides TC, et al. Sites of interleukin-6 release in patients with acute coronary syndromes and in patients with congestive heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2000 **86** 913-918

(此文编辑 李玲玲)