

· 论 著 ·

白细胞介素-8 与冠状动脉病变程度的关系

何文一, 覃 数, 张冬颖

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400016)

摘要:目的 探讨血清白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)水平与冠心病患者冠状动脉病变程度的相关性。方法 回顾性分析 395 例冠状动脉造影患者的临床资料,按照改良 Gensini 评分分为 4 组:G0(0 分)为对照组,冠状动脉病变程度由轻到重分为 G1(0~5 分)组、G2(5~10 分)组、G3(>10 分)组,并用酶联免疫吸附法(ELISA)检测随机抽取 4 组中的 88 例冠状动脉造影患者血清 IL-8 水平。结果 G1~3 组血清 IL-8 水平分别为(320.06±243.19)pg/mL、(983.40±579.09)pg/mL、(1401.61±645.05)pg/mL,有逐渐增高的趋势;G0 组测得值为(473.14±202.97)pg/mL,与其他 3 个组相比差异均无统计学意义($P>0.05$);G2 组、G3 组与 G1 组相比血清 IL-8 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。但是,在校正了其他心血管危险因素包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、血压、血脂、血糖水平的影响之后,IL-8 与冠心病病变程度无显著相关($r=0.029, P>0.05$)。结论 血清 IL-8 水平的增高与冠状动脉病变程度有一定相关性,但不能作为冠状动脉病变程度的独立预测因素。

关键词:白细胞介素-8;冠状动脉病变;炎症

中图分类号:R543.3;R446.61

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)01-0031-03

Relationship between interleukin-8 and severity of coronary artery disease

HE Wen-yi, QIN Shu, ZHANG Dong-ying

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To discuss the relationship between interleukin-8(IL-8) levels and severity of coronary artery disease. **Methods** To analyse 395 cases of coronary angiography with clinical data and to divide them into four groups by Gensini scoring: G0(control group), G1(0-5 points), G2(5-10 points), G3(>10points). And the levels of IL-8 of 88 patients were detected by ELISA. **Results** The levels of IL-8 from G1 to G3 were (320.06±243.19)pg/mL, (983.40±579.09)pg/mL, (1401.61±645.05)pg/mL, which had gradually increased trend. There were no statistical differences between G0[(473.14±202.97)pg/mL] and the other three groups($P>0.05$). The levels of IL-8 in G2, G3 were higher than those in G1 significantly($P<0.05$). However, after adjustment for other cardiovascular risk factors, IL-8 and the extent of coronary artery disease had no significant correlation ($r=0.029, P>0.05$). **Conclusion** There is certain relationship between serum levels of IL-8 and the coronary artery severity, but IL-8 cannot be used as an independent predictor for coronary artery severity.

Key words: interleukin-8; coronary artery disease; inflammation

越来越多的证据表明冠状动脉粥样硬化是一个慢性反复炎症因子侵袭的过程,炎症在冠心病的发生、发展和预后过程中起到了重要的作用。同时炎症反应也可以引起动脉粥样硬化斑块从稳定向不稳定状态转化。炎症细胞因子是一类主要由免疫系统生成的生物活性肽,可介导多种免疫反应,其中白细胞介素作为反映免疫炎症的指标,其升高水平与心血管事件显著相关^[1-2]。Meier 和 Thalmann^[3]认为多种炎症因子参与动脉粥样硬化,白细胞介素-8(IL-8)也包括其中,并起到了促炎的作用。本研究根据冠状动脉(简称冠脉)病变不同程度分组,按照改良的 Gensini 评分,探讨 IL-8 的水平与冠脉病变程度的相关性。

1 临床资料

1.1 对象与分组 2006 年 5 月至 2008 年 10 月在重庆医科大学附属第一医院接受冠状动脉造影的 395 例患者,记录所有患者年龄、身高、体重、收缩压、舒张压、心率;询问患者既往高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史等;同时作生化及心脏彩超检查。排除标准包括心肌病、心内膜炎、心瓣膜病、结缔组织病、肿瘤、肝硬化、急慢性感染、创伤以及严重的肝肾功能不全等。应用改良 Gensini 冠脉病变积分^[4]:左主干、左前降支、左回旋支及右冠脉按其内径狭窄程度每支每处均计分,无狭窄为 0 分,1%~24%狭窄计 1 分,25%~49%计 2 分,50%~74%计 3 分,75%~99%计 4 分,完全闭塞计 5 分,左主干病变按 2 支计

算,然后计算出各冠脉狭窄积分之和,即为冠脉病变积分。根据冠脉病变积分分为 G0 组(冠脉积分为 0,即正常对照组)144 例、G1 组(冠脉积分 0~5 分)64 例、G2 组(冠脉积分 5~10 分)106 例、G3 组(冠脉积分大于 10 分)81 例。

1.2 检测方法

1.2.1 生化指标检查 取患者入院后第 1 天晨起空腹血,当天送入本院检验科测定。生化指标包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A(Apo-A)、载脂蛋白 B(Apo-B)、空腹血糖(FBG)、血肌酐(Cr)、尿素氮(Bun)、尿酸(UA)。

1.2.2 IL-8 的测定 365 例患者造影前(插入股动脉鞘和注射肝素前)采股动脉血 5mL,当日离心 5 000r/min×5min,抽取上层血清并保存于-20℃冰箱。利用 SPSS 17.0 统计软件从每组中随机抽取约 30%的血清,若标本缺失则以同样统计方法抽取。最后得到的 88 例标本统一使用 ELISA 方法检测。采用上海西唐生物科技有限公司进口分装 ELISA 试剂盒,酶标仪为 Thermo 公司 DENLEY DRAGON Wellscan MK 3 型仪器。

1.2.3 造影方法 冠状动脉造影按常规 Jukins 法进行,左冠状动脉至少采用 4 个以上投照角度、右冠状动脉至少采用 2 个以上相互垂直的投照角度进行造影,以充分暴露冠状动脉各节段。由两名心脏介入专业医师对图像进行判定,冠心病诊断标准:根据 CAG 结果,≥1 支冠状动脉主要血管(左主干、左前

表 1 各组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	G0 组	G1 组	G2 组	G3 组	P
年龄(岁)	58.83±9.64	63.33±9.73 ^a	66.40±7.88 ^{ab}	65.14±10.60 ^a	0
性别(男/女)	70/74	34/30	74/32	58/23	0
饮酒史[n(%)]					0.047
Never	130(90.2%)	50(78.1%)	87(82.1%)	63(77.8%)	
Ever	14(9.8%)	13(20.3%)	19(17.9%)	18(22.2%)	
Current	0(0%)	1(2.6%)	0(0%)	0(0%)	
吸烟史[n(%)]					0.002
Never	102(71.1%)	36(56.2%)	54(50.9%)	35(43.2%)	
Ever	15(10.6%)	12(18.8%)	18(17.0%)	15(18.5%)	
Current	27(18.3%)	16(25.0%)	34(30.1%)	31(38.3%)	
高血压史[n(%)]	54(37.5%)	35(54.7%)	60(56.6%)	48(59.3%)	0.003
糖尿病史[n(%)]	11(7.6%)	13(20.3%)	20(18.9%)	23(28.4%)	0.001
BMI	24.61±3.31	24.16±3.24	23.65±3.34	24.23±3.28	0.361
SBP(mm Hg)	122.25±13.76	125.38±13.50	127.90±15.98 ^a	127.10±15.58 ^a	0.016
DBP(mm Hg)	72.39±7.73	74.69±7.31	75.17±8.87 ^a	73.85±7.57	0.151

^a:与 G0 组比较, $P < 0.05$; ^b:与 G1 组比较, $P < 0.05$; ^c:与 G2 组比较 $P < 0.05$ 。never:从不吸烟或者饮酒;ever:既往吸烟或者饮酒,已戒 10 年以上;current:目前仍然吸烟饮酒或者已戒但未达 10 年以上。BMI=体重(kg)/身高(m)²。

表 2 各组生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	G0 组	G1 组	G2 组	G3 组	P
TC(mmol/L)	4.56±1.06	4.32±1.05	4.61±1.08	4.67±1.26	0.285
TG(mmol/L)	1.64±0.85	1.78±1.21	1.89±1.07	1.73±1.25	0.381
HDL-C(mmol/L)	1.21±0.34	1.18±0.38	1.11±0.49	1.09±0.33	0.103
LDL-C(mmol/L)	2.71±0.79	2.45±0.77 ^a	2.76±0.84 ^b	2.79±1.03 ^b	0.101
ApoA(mmol/L)	1.24±0.24	1.21±0.18	1.16±0.23	1.08±0.20 ^{ab}	0.007
ApoB(mmol/L)	0.79±0.18	0.78±0.19	0.88±0.33 ^a	0.85±0.26	0.16
ApoB/A	0.66±0.20	0.66±0.17	0.77±0.28 ^a	0.81±0.30 ^{ab}	0.004
TC/HDL	3.96±1.13	3.90±1.30	4.43±1.19 ^{ab}	4.55±1.59 ^{ab}	0.001
BUN(mmol/L)	5.69±1.55	6.39±2.29 ^a	5.93±1.79	6.62±2.58 ^{ac}	0.005
Cr(mmol/L)	74.51±16.95	80.53±21.95 ^a	84.97±21.81 ^a	91.58±23.45 ^{abc}	0
UA(mmol/L)	317.32±102.51	353.55±82.99 ^a	355.00±94.65 ^a	349.60±106.18 ^a	0.01
FBG(mmol/L)	5.44±0.97	5.82±1.13	6.25±2.29 ^a	6.53±2.46 ^{ab}	0.009

^a:与 G0 组比较, $P < 0.05$; ^b:与 G1 组比较, $P < 0.05$; ^c:与 G2 组比较, $P < 0.05$ 。

降支、左回旋支、右冠状动脉)的管腔狭窄程度大于或等于 50%。

1.3 统计学方法 所有资料采用 SPSS 17.0 软件包进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间比较采用单因素方差分析,多组间的两两比较采用 LSD 及 SNK 法。计数资料以频数和百分数表示,两组之间采用 χ^2 检验。相关性分析采用偏相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料情况 各组基本资料比较发现,随着年龄、收缩压升高冠状动脉病变程度越来越重,男性患者冠脉病变程度重于女性患者,具有吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史的患者冠脉病变程度更重,组间的差异具有统计学意义($P < 0.05$);BMI、舒张压在组间的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 各组生化指标比较 各组生化指标比较发现,伴随冠状动脉病变的加重,ApoA、ApoB/A、TC/HDL-C、BUN、Cr、UA、FBG 在 4 组间的分布有逐渐增高的趋势($P < 0.05$);而 TC、TG、HDL-C、LDL、ApoB 在 4 组中的分布差异无统计学意义,

与冠脉病变程度无明显相关($P > 0.05$),见表 2。

2.3 IL-8 水平与改良 Gensini 积分的比较 测得血清 IL-8 水平从 G1~3 组分别为(320.06±243.19)pg/mL、(983.40±579.09)pg/mL、(1401.61±645.05)pg/mL,G0 组测得值为(473.14±202.97)pg/mL。多组间采用 LSD 及 SNK 法分析,结果发现在冠心病患者中随着 Gensini 积分的增高,IL-8 的水平有逐渐增高的趋势。且在两组之间采用单因素方差分析比较,发现 $P = 0.03$ 。G2、G3 组与 G1 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。但在 G0 组和冠脉病变较轻的患者中 IL-8 水平差异无统计学意义。

2.4 IL-8 与 Gensini 评分的相关性 采用偏相关分析的方法,控制冠心病其他易患因素包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、血压、血脂、血糖水平的影响后,IL-8 与冠状动脉病变严重程度的偏相关系数为 $r = 0.029$ ($P > 0.05$)。

3 讨论

本研究结果显示,随着冠状动脉病变程度增加,IL-8 水平有逐渐增高的趋势,在冠状动脉中重度狭窄时,IL-8 增高的水平较显著,与国内外研究结果相似。如:文美等^[5]在研究 IL-8

与冠脉病变支数的关系时,将冠心病患者分为多支病变组、双支病变组和单支病变组,发现 IL-8 水平多支病变高于双支病变,双支病变高于单支病变。目前在国内外研究 IL-8 这一炎症细胞因子与冠心病的实验中,大多数按照冠心病的不同类型,分成急性心肌梗死组、不稳定型心绞痛组和稳定型心绞痛组或者正常对照组,比较组间 IL-8 水平的差异,并得到阳性结果^[6]。本研究按照改良 Gensini 评分将患者分成正常对照组(G0)、轻度病变组(G1)、中度病变组(G2)、重度病变组(G3),再检测各组 IL-8 的水平,发现 IL-8 在冠脉病变越重的患者中水平越高。既往已有大量研究证实动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,以动脉壁进行性脂质沉积、炎症细胞和平滑肌细胞浸润及细胞外基质重构为特征。同时在动脉粥样硬化斑块中可见大量的炎症介质如细胞因子、生长因子、炎症脂质等表达。IL-8 作为一项重要的炎症细胞因子,能够诱导 T 淋巴细胞、单核细胞黏附,促进内皮细胞、平滑肌细胞的迁移增殖,参与血管新生及泡沫细胞、斑块形成,最终导致动脉粥样硬化斑块的形成^[7-8]。

然而,在本研究中 G0 组 IL-8 水平与冠脉病变组比较均无明显差异,与文献报道不相符,Rothenbacher 等^[9]对比了慢性冠心病患者与正常对照患者血清 IL-8 的水平,发现 IL-8 水平在冠心病患者中明显高于正常对照组。造成这一差异可能因为 Rothenbacher 研究样本较大(共 784 例),其冠心病组排除了诊断冠心病超过 2 年以上的患者,而本研究所选对照组样本量较少,在冠脉病变的 3 组中并未排除长期慢性冠心病患者,并且未能进一步将患者根据冠心病危险因素分层比较所致。

本研究发现控制冠心病其他易患因素^[10],包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史及血压、血脂、血糖水平的影响后,IL-8 与冠状动脉病变程度之间无相关性,IL-8 不能作为判断冠状动脉病变程度的独立预测因素。这与新近公布的 MONICA/KORA 研究结果相似^[11]。该研究是一项大规模的前瞻性研究,检测了正常对照组(381 例)和冠心病组(1 977 例)血清 IL-8 水平,平均随访 11 年后,结果显示:在校正年龄、性别影响之后,IL-8 仍然是冠心病发病的危险因素,而在更进一步的控制中心血管及免疫危险因素之后,发现 IL-8 水平升高不能作为冠心病发病的独立预测因素。这项研究说明 IL-8 水平增高不能预测冠心病的发病,但是并未对 IL-8 增高与冠脉病变程度是否相关作进一步研究。目前大多数研究仅涉及了 IL-8 与冠心病的发病、预后及并发症的关系,如:Qi 等^[12]等在研究 121 例冠心病患者经介入治疗后 1 个月内的早期并发症(包括突发闭塞、早期复发的缺血、心肌梗死、心源性休克以及靶血管血运重建术等)发生情况与 IL-8 之间的关系时,发现合并早期并发症的患者血清 IL-8 水平明显高于未发生并发症的患者。本研究虽然得到阴性结果,但本研究检测样本较小,为回顾性分析,未能检测 IL-8 动态水平是否随着冠脉病变程度加重继续升高,因此并不能完全肯定 IL-8 水平与冠状动脉病变程度无相关。

有相当一部分的研究已经证实 IL-8 参与冠心病的发生发

展过程,同时也对冠心病患者的预后产生影响,本研究结果说明在 IL-8 水平增高,尤其是合并冠心病其他易患因素时,冠状动脉病变程度更加严重。IL-8 水平增高仅仅是冠状动脉粥样硬化的伴随现象还是其独立危险因素还需进一步研究。

参考文献:

- [1] Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(3):1.
- [2] Frangogiannis NG. Chemokines in ischemia and reperfusion[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(5):738.
- [3] Meier CA, Thalmann S. White adipose tissue, inflammation and atherosclerosis[J]. *Bull Acad Natl Med*, 2007, 191(4-5):897.
- [4] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *AM J Cardiol*, 1983, 47:37.
- [5] 文美,毛华,陈晶晶. 冠心病患者介入治疗后不同时期白细胞介素-8、C 反应蛋白及血浆 P 选择素的变化[J]. *临床心血管病学杂志*, 2006, 22(1):25.
- [6] Rajappa M, Sen SK, Sharma A. Role of pro-/anti-inflammatory cytokines and their correlation with established risk factors in south Indias with coronary artery disease[J]. *Angiology*, 2008, 9, 15[Epub ahead of print]
- [7] Simonini A, Moscucci M, Muller DE, et al. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue[J]. *Circulation*, 2000, 101(13):1519.
- [8] Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, et al. MCP-1 and IL-8 trigger from adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow condition[J]. *Nature*, 1999, 398:718.
- [9] Rothenbacher D, Müller-Scholze S, Herder C, et al. Differential expression of chemokines, risk of stable coronary heart disease, and correlation with established cardiovascular risk markers[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(1):194.
- [10] 何泉,马康华,雷寒. 冠心病危险因素与冠状动脉病变程度相关性研究[J]. *重庆医学*, 2002, 31(11):1051.
- [11] Herder C, Baumert J, Thorand B, et al. Chemokines and incident coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(9):2147.
- [12] Qi XY, Li JY, Gu J, et al. Plasma levels of IL-8 predict early complications in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention[J]. *Jpn Heart J*, 2003, 44(4):451.

(收稿日期:2009-05-04 修回日期:2009-08-10)