

• 临床检验研究论著 •

系统性红斑狼疮患者血浆 IL-18 浓度与心血管危险因素的相关性分析

牛国平, 王杜平

(江苏省徐州市中心医院检验科, 江苏徐州 221009)

摘要:目的 研究系统性红斑狼疮(SLE)患者心血管高危因素与 IL-18 水平的关系,探讨 SLE 与早期动脉粥样硬化的关系。方法 将 59 例 SLE 女性患者按血浆 IL-18 浓度分成 3 组: ≤ 200 pg/mL(A 组), $>200 \sim 350$ pg/mL(B 组), >350 pg/mL(C 组)。检测受试者传统和非传统心血管高危因素: 体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压、空腹胰岛素、血糖、血脂、踝臂脉搏波速度(baPWV)、血浆同型半胱氨酸(Hcy)等。结果 IL-18 血浆浓度最高的 SLE 患者(C 组)与 IL-18 血浆浓度最低的 SLE 患者(A 组)相比, 血浆胰岛素、三酰甘油、Hcy 和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 SLE 患者的高胰岛素血症、胰岛素抵抗、高 Hcy 血症和血管硬度等协同作用最有可能促进 IL-18 浓度的升高。

关键词: 系统性红斑狼疮; 心血管疾病; 同型半胱氨酸; 胰岛素; 白细胞介素-18

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.11.022

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)11-1428-03

Relationship between plasma interleukin-18 concentration and cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus

Niu Guoping, Wang Duping

(Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Xuzhou, Xuzhou, Jiangsu 221009, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between interleukin-18(IL-18) and cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus(SLE). **Methods** A total of 59 female SLE patients were divided into three groups, according to the IL-18 concentration: ≤ 200 pg/mL(group A), $>200 \sim 350$ pg/mL(group B), >350 pg/mL(group C). The cardiovascular risk factors including body mass index(BMI), systolic blood pressure, diastolic blood pressure(DBP), fasting insulin and glucose, blood lipid, brachial-ankle pulse wave velocity(baPWV), and plasma homocysteine(Hcy) were determined in all patients. **Results** Compared with group A patients whose plasma IL-18 level was the lowest, the levels of insulin, triglyceride, Hcy and values of homeostasis model assessment insulin resistance(HOMA-IR) were significantly higher in SLE patients of group C, whose plasma IL-18 level was the highest($P < 0.05$). **Conclusion** In patients with SLE, the synergistic effects of hyperinsulinaemia, insulin resistance, hyperhomocysteinaemia, and vascular stiffness most likely contribute to the elevation of plasma IL-18 concentrations.

Key words: systemic lupus erythematosus; cardiovascular disease; homocysteine; insulin; interleukin-18

系统性红斑狼疮(SLE)是一种能产生大量自身抗体的自身免疫疾病。SLE 患者有较高的心血管疾病发病率和病死率^[1]。然而,传统的危险因素并不能完全预测心血管疾病,一些非传统危险因素,包括脂蛋白氧化修饰、同型半胱氨酸(Hcy)、血管硬度也很有可能参与心血管疾病发生机制^[2-5]。此外,SLE 患者的抗磷脂抗体也是血栓形成相关危险因素之一^[6]。白细胞介素(IL)-18 是一种新型的促炎 Th1 因子,多种细胞均可分泌^[7],它是 IL-1 家族的一员,可以与 IL-12 协同作用激活自然杀伤细胞和细胞毒 T 淋巴细胞^[8]。最近的报道指出 SLE 患者体内促炎 Th1 因子 IL-18 的血浆浓度升高,并且这种升高与疾病的活跃程度或是临床表现有关^[9-10]。另外,有证据表明 IL-18 水平可能与 2 型糖尿病、代谢综合征有关^[11]。然而,SLE 患者心血管疾病危险因素与免疫炎症因子的关系尚未完全明确。因此,本研究的目的是为了确定血浆 IL-18 是否与 SLE 患者传统的和非传统的心血管疾病危险因素有关。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 4 月 1 日至 2013 年 4 月 1 日本院 SLE 患者,SLE 患者均符合 1982 年美国大学修订的诊断标准,排除心、脑、肾功能障碍及糖尿病等疾病。59 例女性患者,平均年龄 42 岁,病程 6 年以上,要求 SLE 处在不活跃期或是中度活跃期,SLE 活动指数(DAI)为 3~4。

1.2 方法 为了研究 SLE 患者心血管疾病危险因素与 IL-18 的关系,所有的患者根据 IL-18 的血浆浓度分为 3 个亚组: ≤ 200 pg/mL(A 组), $>200 \sim 350$ pg/mL(B 组), >350 pg/mL(C 组)。检测所有受试者血压水平,计算受试者体重指数(BMI)。采用日立 7600-20 全自动生化分析仪测定空腹总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等;采用双抗体夹心 ELISA 法测定受试者血清 IL-18 水平(试剂盒均购自上海森雄科技实业有限公司)。采用日本 Colin 公司动脉硬化仪 BP203RPE(VP1000)检测踝臂脉搏波速度(baPWV)。采用 ELISA 测定抗双链 DNA 抗体(抗-dsDNA)水平。采用贝林比浊法测定血清 C3 和 C4 的水平。采用化学发光免疫法测定得到血浆皮质醇浓度。

1.3 统计学处理 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同 IL-18 浓度的 3 个亚组之间采用单因素方差分析,用 Bonferroni 检验进行校正;心血管危险因素亚水平的 IL-18 比较采用 Mann-Whitney 检验。用 SPSS13.0 软件进行统计分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 患者一般情况 通过 Mann-Whitney 检验,SLE 患者不同血浆 IL-18 浓度的 3 个亚组之间,皮质醇、抗-dsDNA、C3、C4、泼尼松剂量、DAI 差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 不同 IL-18 浓度 SLE 患者一般情况比较(̄±s)

组别	泼尼松剂量(mg/d)	DAI	抗-dsDNA(IU/mL)	C3(g/L)	C4(g/L)	皮质醇(μg/dL)
A 组	8.60±1.67	3.72±0.94	404.22±98.43	82.72±4.06	14.81±1.53	5.12±1.28
B 组	8.91±1.35	3.68±1.06	362.83±73.45	84.28±5.43	16.21±1.13	4.97±0.94
C 组	8.14±1.13	3.81±0.87	430.23±112.49	87.44±5.60	18.81±1.78	5.25±0.55

2.2 SLE 患者传统的和非传统的危险指标的表达 根据血浆 IL-18 浓度所分的 3 组 SLE 患者中,主要的心血管高危因素存在差异。血浆 IL-18 浓度最高的 A 组与 IL-18 浓度最低的 C 组比较,血清胰岛素、TG、Hcy、HOMA-IR 浓度均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同 IL-18 浓度的 SLE 患者心血管危险因素比较(̄±s)

指标	A 组	B 组	C 组
收缩压(mm Hg)	121.65±5.41	126.24±6.07	128.04±4.81
舒张压(mm Hg)	72.81±2.66	77.73±3.24	76.65±2.15
BMI(kg/m ²)	22.35±1.35	21.61±0.93	25.06±1.64
血糖(mmol/L)	6.78±0.97	5.14±0.63	5.22±0.23
胰岛素(mmol/L)	32.94±5.46	38.52±7.14	68.46±12.54*#
HOMA-IR	1.78±0.21	1.65±0.17	2.86±0.36*#
TG(mmol/L)	0.93±0.12	1.15±0.16	1.35±0.11*#
TC(mmol/L)	4.35±0.32	4.49±0.48	4.67±0.64
HDL(mmol/L)	1.72±0.15	1.63±0.09	1.69±0.14
LDL-C(mmol/L)	2.68±0.23	2.62±0.16	2.79±0.12
Hcy(μmol/L)	10.35±0.74	11.64±0.82	16.25±1.34*#
脂质过氧化物(μmol/L)	15.18±1.49	15.84±1.81	17.15±1.10
baPWV(cm/s)	1 419.95±75.17	1 498.35±110.48	1 613.87±89.16

*: $P<0.05$,与 A 组比较; #: $P<0.05$,与 B 组比较。

2.3 SLE 患者心血管危险因素对 IL-18 浓度的影响 表 3 说明的是不同心血管危险因素亚组 SLE 患者的血浆 IL-18 浓度比较。被研究的患者中,有 32.2% 的患者超体质量或是肥胖,37.29% 的患者被认为血脂异常($TC>5.18$ mmol/L, $TG>1.695$ mmol/L, $LDL-C>3.367$ mmol/L 或 $HDL-C<1.3$ mmol/L),并且 22.03% 的患者患有高血压(收缩压高于 140 mm Hg 或是舒张压高于 90 mm Hg)。本研究中,约 72.88% 的 SLE 患者被认为有轻度或中度高 Hcy 血症。患者空腹胰岛素和 HOMA-IR 在最高组别比最低组血浆 IL-18 浓度明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 3 不同心血管危险因素亚组血浆 IL-18 浓度

指标	百分比(%)	IL-18(̄±s, pg/mL)	P
BMI(kg/m ²)			
<25	67.80	282.26±28.41	
≥25	32.20	361.70±37.79	>0.05
血脂异常			
是	37.29	319.51±26.00	
否	62.71	268.30±31.18	>0.05
高血压			

续表 3 不同心血管危险因素亚组血浆 IL-18 浓度

指标	百分比(%)	IL-18(̄±s, pg/mL)	P
是	22.03	351.62±36.71	
否	77.97	274.50±28.15	>0.05
高 Hcy 血症			
是	72.88	328.63±19.93	
否	27.12	259.25±27.18	<0.05
baPWV(cm/s)			
<1 500	42.65	241.57±23.38	
≥1 500	57.35	347.05±27.18	<0.05
胰岛素(mmol/L)			
<6.4	23.24	242.29±22.15	
6.5~9.5	36.52	282.94±19.13	
≥9.5	40.24	381.12±25.94	<0.01
HOMA-IR			
<1.27	31.26	238.75±23.21	
1.27~1.95	36.35	301.20±17.82	
≥1.95	27.39	369.05±32.54	<0.01

3 讨论

IL-18 是调节固有免疫的多效性促炎细胞因子,在炎症级联反应中发挥重要的作用^[11]。研究表明,IL-18 与代谢综合征、糖尿病的转归、心脑血管突发事情及多囊卵巢综合征等密切相关^[3,7]。流行病学研究表明,健康人群 IL-18 血浆浓度与 BMI、腰围、TG、血压、空腹血糖和胰岛素浓度有一定相关性。研究表明,血浆 IL-18 浓度可作为冠心病和健康人群的冠心病突发事件的独立预测因子^[3]。本研究通过观察传统的和非传统的心血管危险因素与血浆 IL-18 的浓度的关系,探讨了 SLE 与早期动脉粥样硬化的关系。

研究表明,与健康人比较,SLE 患者的脂类和脂蛋白代谢明显异常^[12]。本研究发现,SLE 患者 C 组与 A 组比较,血浆 TG 浓度显著升高。这表明 SLE 患者血浆 IL-18 浓度与 TG 浓度有一定的相关性。在 SLE 患者 3 个亚组中,其他脂类和脂质过氧化物浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。这提示 SLE 患者血浆 IL-18 浓度的升高可能不会增加血脂浓度或脂蛋白氧化。在本研究中,SLE 患者 C 组的胰岛素、HOMA-IR 明显升高,这些发现提示血浆 IL-18 浓度升高与 SLE 患者的高胰岛素血症或胰岛素抵抗可能有一定的相关性。

SLE 患者血管性疾病的发病机制与慢性血管性炎症有关,类固醇类药物会增加传统危险因素高血压、肾功能障碍的风险^[3]。血管性因素包括:动脉粥样硬化、血管硬化,这些均能增加心血管突发性事件的概率。有研究表明,代谢综合征患者的心血管疾病危险因素与 baPWV 密切相关^[13]。baPWV 是

一种评估 SLE 患者动脉粥样硬化的非侵入性方法。本研究中, baPWV \geq 1 500 cm/s 的 SLE 患者比 baPWV $<$ 1 500 cm/s 的 SLE 患者的血浆 IL-18 浓度明显升高。表明 SLE 患者 IL-18 浓度可能与血管硬化的发展有关。

有研究表明, SLE 患者血浆 Hcy 浓度上升, 并且抗心肌磷脂抗体阳性的 SLE 患者与阴性者比较, 血浆 Hcy 浓度明显升高^[14]。高 Hcy 血症被证实是动脉粥样硬化和血栓形成的独立高危因素^[4]。研究表明, 对 SLE 患者而言, 血浆 Hcy 也被认为是动脉粥样硬化血栓性事件的高危风险因素。经调整其他危险因素后, SLE 患者发生血栓事件时, Hcy 浓度上升了 3 倍^[15-17]。本研究中, 72.88% 的 SLE 患者被认为有轻度或中度高 Hcy 血症。大量的研究表明, Hcy、IL-18 浓度与炎症和冠心病有关^[18]。本研究结果表明, C 组 SLE 患者与 A 组 SLE 患者相比, 血浆 Hcy 浓度明显升高, 轻度或中度高 Hcy 血症的 SLE 患者与正常 Hcy 浓度的患者相比, IL-18 浓度明显升高。这提示 IL-18 的升高可能促进 Hcy 的分泌, 即 SLE 促进炎性介质 IL-18 的释放, 导致了 Hcy 相关的动脉粥样硬化的进展, 但仍需进一步研究阐明。

总之, SLE 患者 IL-18 浓度与传统的和非传统的心血管危险因素有一定的相关性。SLE 患者高胰岛素血症、胰岛素抵抗、高 Hcy 血症、血管硬化的协同作用可能与血浆 IL-18 浓度的升高有关。由此可见, 动态监测这些指标, 有助于判断 SLE 患者病情, 对临床评估有一定的意义。

参考文献

[1] Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(2): 338-346.

[2] Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus [J]. *Circulation*, 2001, 104(16): 1887-1893.

[3] Frostegard J, Svenungsson E, Wu R, et al. Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(1): 192-200.

[4] Favilli F, Anzilotti C, Martinelli L, et al. IL-18 activity in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1173(3): 301-309.

[5] Meaume S, Benetos A, Henry OF, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects $>$ 70 years of age[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(12): 2046-2050.

[6] Koskenmies S, Vaarala O, Widen E, et al. The association of antibodies to cardiolipin, 2-glycoprotein I, prothrombin, and oxidized low-density lipoprotein with thrombosis in 292 patients with familial and sporadic systemic lupus erythematosus [J]. *Scand J*

Rheumatol 2004, 33(4): 246-252.

[7] Dinarello CA. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases[J]. *Semin Nephrol*, 2007, 27(1): 98-114.

[8] Trosheid M, Seljeflot I, Hjerkind EM, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with the metabolic syndrome: synergistic effect of inflammation and hyperglycemia[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(3): 486-492.

[9] Kahlenberg JM, Thacker SG, Berthier CC, et al. Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol*, 2011, 187(11): 6143-6156.

[10] Park MC, Park YB, Lee SK. Elevated interleukin-18 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2004, 23(3): 225-229.

[11] Hung J, McQuillan BM, Chapman CML, et al. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(6): 1268-1273.

[12] Wierzbicki AS. Lipids, cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2000, 9(3): 194-201.

[13] Tso TK, Huang WN, Huang HY, et al. Association of brachial-ankle pulse wave velocity with cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2005, 14(11): 878-883.

[14] Tso TK, Huang HY, Chang CK, et al. A positive correlation between homocysteine and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Rheumatol*, 2006, 25(3): 285-290.

[15] Shevchuk S, Segeda I. SLE and antiphospholipid syndrome 168 Dyslipidaemia, Hyperhomocysteinaemia and antiphospholipid antibodies as risk factors of thrombotic complications in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology*, 2011, 50(3): 106-110.

[16] McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011, 7(2): 227-241.

[17] Fijnheer R, Roest M, Haas FJ, et al. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies, and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study [J]. *J Rheumatol*, 1998, 25(15): 1737-1742.

[18] Aso Y, Okumura K, Takebayashi K, et al. Relationships of plasma interleukin-18 concentrations to hyperhomocysteinemia and carotid intimal-media wall thickness in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care* 2003, 26(20): 2622-2627.

(收稿日期: 2014-01-05)

(上接第 1427 页)

111(3): 160-165.

[6] Kjaer SK, Svare EI, Worm AM, et al. Human papillomavirus infection in Danish female sex workers; decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity[J]. *Sex Transm Dis*, 2000, 27(8): 438-445.

[7] Monnier-Benoit S, Dalstein V, Riethmuller D, et al. Dynamics of HPV16 DNA load reflect the natural history of cervical HPV-associated lesions[J]. *J Clin Virol*, 2006, 35(3): 270-277.

[8] 纪丽伟, 童婷婷, 虞晴. TCT 及阴道镜下活检在宫颈疾病中的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(5): 735-737.

[9] 杨亚磷, 欧阳耀灵. 宫颈癌分子遗传学研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2006, 14(7): 118-119.

[10] 孙道河. 宁波地区 1 035 例女性感染 HPV 基因类型分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2010, 18(3): 35-37.

(收稿日期: 2014-01-22)