

• 临床检验研究论著 •

冠心病 PCI 术后再狭窄患者 IL-18、IL-10 和基质金属蛋白酶-9 水平的研究

刘永胜¹, 江 华², 刘文卫^{1△}, 李 婷¹, 周登明¹

(湖北文理学院附属医院/襄阳市中心医院:1. 心内科;2. 检验科, 湖北襄阳 441021)

摘要:目的 观察冠心病经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后再狭窄患者血清白细胞介素(IL)-18、IL-10 和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,探讨炎症因子在冠心病 PCI 术后再狭窄中的作用。方法 冠心病 PCI 术后患者,根据再次冠脉造影是否存在支架内再狭窄分为支架内再狭窄(ISR)组($n=68$)和非再狭窄(非 ISR)组($n=173$),109 例疑似但经冠脉造影排除冠心病的人群作为对照组。测定各组血清 IL-18、IL-10 和 MMP-9 浓度。结果 ISR 组和非 ISR 组血清 IL-18 和 MMP-9 浓度明显高于对照组,而血清 IL-10 浓度则明显低于对照组;与非 ISR 组相比,ISR 组血清 IL-18 和 MMP-9 水平明显增高,而 IL-10 浓度则明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 IL-18、IL-10 和 MMP-9 与再狭窄有关,炎症反应可能是冠心病 PCI 术后再狭窄的重要影响因素之一。

关键词:白细胞介素-18; 白细胞介素-10; 基质金属蛋白酶-9; 冠状动脉疾病; 支架内再狭窄

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.11.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)11-1431-02

Study of interleukin-18, interleukin-10 and matrix metalloproteinase-9 levels in restenosis after percutaneous coronary intervention

Liu Yongsheng¹, Jiang Hua², Liu Wenwei^{1△}, Li Ting¹, Zhou Dengming¹

(1. Department of Cardiology; 2. Clinical Laboratory, Hospital Affiliated to Hubei University of Arts and Science/Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei 441021, China)

Abstract: Objective To investigate the levels of IL-18, IL-10 and MMP-9 in coronary heart disease(CAD) patients with in-stent restenosis(ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI) treatment, so as to discuss the influence of inflammatory factors to ISR after PCI. Methods CAD patients with ISR after PCI were angiographically re-evaluated and formed the ISR group($n=68$) and the non-ISR group($n=173$) based on the presence or absence of ISR. 109 subjects without angiographic evidence of CAD formed a reference control group(control group). The plasma IL-18, IL-10 and MMP-9 concentrations of subjects were measured. Results The concentrations of serum IL-18 and MMP-9 in ISR group and non-ISR group were significantly higher than control group, while IL-10 level was the opposite. Contrasted with non-ISR group, the concentrations of serum IL-18 and MMP-9 in ISR group were significantly higher, but IL-10 level was the opposite too. There were significantly statistical differences($P<0.05$). Conclusion There is significant correlation between ISR and serum levels of IL-18, IL-10 and MMP-9. The inflammation may have important impact on the process of ISR.

Key words: interleukin-18; interleukin-10; matrix metalloproteinase-9; coronary artery disease; in-stent restenosis

动脉粥样硬化是由于高饱和脂肪摄入过多引起的一种代谢性疾病,但炎症在动脉硬化的发生、发展及并发症中可能也发挥了重要的作用^[1]。炎症可影响动脉粥样硬化斑块的稳定性并可促进其破裂,急性冠脉综合征就是由于斑块破裂后的继发血栓而引起的^[2]。潜在的免疫和炎症过程是由一个复杂的细胞因子网络负责协调^[3-5]。本研究对冠心病经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后再狭窄患者血清白细胞介素(IL)-18、IL-10 及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的水平与支架内再狭窄风险的关系进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 PCI 术后 1 个月至 2 年有再发缺血临床症状的患者(241 例)作为研究对象,以下情况考虑为再发缺血的临床症状:再发劳累性心绞痛;出现急性冠脉综合征;负荷心电图、负荷超声心动图或者单光子发射型计算机断层(SPECT)心肌灌注影像发现新的心肌缺血征象。所有患者均通过冠状动脉造影重估并根据结果分为支架内再狭窄(ISR)组($n=68$)和非支架内再狭窄(非 ISR)组($n=173$),支架节段内或毗邻支架 5 mm 内狭窄率为 50%以上者为支架内再狭窄。另选 109 例年龄匹配的、经冠脉造影排除冠心病的人群作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 PCI 手术和血管造影分析 常规术前用药包括阿司匹林片(口服,100 mg/d)及氯吡格雷片(口服,75 mg/d),至少 3 d,如果没有常规术前给药的,阿司匹林片(口服,300 mg)及氯吡格雷片(口服,450~600 mg)。PCI 过程和国产西罗莫司药物洗脱支架(Shanghai MicroPort Medical, Firebird)植入采用传统技术。以 1:1 的比例选定支架的直径,而支架的长度则比病灶两端的距离大 3~5 mm。植入成功的标志是残余狭窄率低于 20%,血流分级为 TIMI 3 级。术后患者接受氯吡格雷片(口服,75 mg/d)至少 12 个月,阿司匹林片(口服,100 mg/d)终生。在随访中,支架内再狭窄被定义为狭窄率 50%以上。冠状动脉造影图像在初始和后续研究中均在能最佳显示狭窄的同一部位记录,并且其定量分析由一个独立核心实验室进行验证。冠心病被分为单支血管病变和多支血管病变,这是根据狭窄率 70%以上的主要血管数量区分的。

1.2.2 指标检测 冠脉造影之前留取动脉血标本并保存在 -70 °C 冰箱备用。采用 ELISA 法检测血清 IL-18、IL-10 和 MMP-9 浓度。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件包进行统计分析,主要统计指标均进行正态性检验,正态分布的各项统计指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数间比较采用 t 检验,双侧 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象的基本特征见表 1, 3 组研究对象性别、高血压、血脂异常和吸烟比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与非 ISR 组比较, ISR 组患者多支血管病变比例更高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组研究对象基本特征

项目	ISR 组 (n=68)	非 ISR 组 (n=173)	对照组 (n=109)
年龄(岁)	60.5±9.2	60.2±8.9	57.8±7.09
男/女(n/n)	51/17	129/44	60/49
高血压比例[n(%)]	32(47.1)	69(39.9)	29(26.6)
糖尿病比例[n(%)]	27(39.7)	66(38.2)	27(24.8)
血脂异常比例[n(%)]	18(26.5)	45(26.0)	18(13.8)
吸烟比例[n(%)]	35(51.5)	69(39.9)	31(28.4)
单支血管病变比例[n(%)]	21(30.9)	68(39.3)	—
多支血管病变比例[n(%)]	47(69.1)	105(60.7)	—

—:无数据。

2.2 ISR 组和非 ISR 组血清 IL-18 和 MMP-9 水平明显高于对照组, 而 IL-10 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 与非 ISR 组相比, ISR 组血清 IL-18 和 MMP-9 水平明显增高, 而 IL-10 水平明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 各组血清 IL-18、IL-10 和 MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	IL-18	IL-10	MMP-9
ISR 组(n=68)	309.4±86.8*#	8.2±3.4*#	353.4±95.6*#
非 ISR 组(n=173)	245.4±59.0*	24.6±7.7*	245.6±87.5*
对照组(n=109)	138.4±47.3	32.8±9.9	201.8±79.5

*: $P < 0.01$, 与对照组比较; #: $P < 0.01$, 与非 ISR 组比较。

3 讨 论

支架技术的出现为介入心脏病学领域降低球囊血管成形后再狭窄发生带来了革命性的变化, 然而支架内再狭窄仍然是首要的具有临床意义的缺陷^[6]。支架内再狭窄相关因素包括病变或操作因素及患者、遗传相关的因素^[7-8]。

IL-18 是一个多向性的促炎症细胞因子, 在固有免疫系统及获得性免疫系统中均有免疫调节作用。IL-18 在新生内膜形成^[9]、内皮细胞凋亡^[10-11]、人冠状动脉平滑肌细胞迁移^[12]进程中起着关键性的作用。IL-18 通过 PI_3K 和 Akt 依赖的 AP-1-及 NF- κ B-介导的机制诱导 MMP-9 mRNA 的转录和表达, 并刺激活性 MMP-9 的产生^[12]。MMP-9 是一种 IV 型胶原, 主要在巨噬细胞中表达, 它被认为可以促进斑块不稳定^[13]。血清中 MMP-9 的水平与冠心病患者未来心血管事件的发生率有关^[14]。

本研究发现 ISR 组和非 ISR 组血清 IL-18 和 MMP-9 水平明显高于对照组 ($P < 0.01$), 提示炎症因子 IL-18 和 MMP-9 与冠心病的发生有密切关系; 同时发现 ISR 组患者 IL-18 及 MMP-9 水平明显高于非 ISR 组 ($P < 0.01$), 提示血浆中较高的 IL-18 及 MMP-9 水平与冠脉支架植入术后支架内再狭窄有关。

IL-10 主要由 Th2 细胞、巨噬细胞、B 细胞、单核细胞产生^[15]。有明确的证据显示 IL-10 对于动脉粥样硬化斑块的稳定性至关重要, 它可以阻止促炎症细胞因子的合成^[16]。IL-10 可能通过抑制细胞黏附分子、纤维蛋白原、MMP-9 及平滑肌细胞的增生来抑制支架内再狭窄的发生。在本研究中, 支架内再

狭窄的患者中, IL-10 水平明显较低, 提示较高的 IL-10 水平可以降低支架内再狭窄的风险。

总之, PCI 术后炎症反应的激活可能是支架内再狭窄的一个重要的危险因素。PCI 术后 IL-18、IL-10 及 MMP-9 的测定可以帮助临床医生识别高危患者。

参考文献

- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.
- Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes [J]. *Heart*, 2002, 87(3): 201-204.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1685-1695.
- Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(1): 24-38.
- Zernecke A, Shagdarsuren E, Weber C. Chemokines in atherosclerosis an update [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(11): 1897-1908.
- Gaunt TR, Rodriguez S, Day I NM. Cubic exact solutions for the estimation of pairwise haplotype frequencies: implications for linkage disequilibrium analyses and a web tool 'CubeX' [J]. *BMC Bioinformatics*, 2007, 8(1): 428.
- Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis-predictors, treatment and prevention [J]. *Euro Heart J*, 2000, 21(21): 1739-1749.
- Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis: bane of the stent era [J]. *J Clin Pathol*, 2006, 59(3): 232-239.
- Maffia P, Grassia G, Di Meglio P, et al. Neutralization of interleukin-18 inhibits neointimal formation in a rat model of vascular injury [J]. *Circulation*, 2006, 114(5): 430-437.
- Chandrasekar B, Vemula K, Surabhi RM, et al. Activation of intrinsic and extrinsic proapoptotic signaling pathways in interleukin-18-mediated human cardiac endothelial cell death [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(19): 20221-20233.
- Chandrasekar B, Valente AJ, Freeman GL, et al. Interleukin-18 induces human cardiac endothelial cell death via a novel signaling pathway involving NF- κ B-dependent PTEN activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 339(3): 956-963.
- Chandrasekar B, Mummidi S, Mahimainathan L, et al. Interleukin-18-induced human coronary artery smooth muscle cell migration is dependent on NF- κ B and AP-1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and is inhibited by atorvastatin [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(22): 15099-15109.
- Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques [J]. *J Clin Invest*, 1994, 94(6): 2493-2503.
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2003, 107(12): 1579-1585.
- Grütz G. New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression [J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 77(1): 3-15.
- Nishihira K, Imamura T, Yamashita A, et al. Increased expression of interleukin-10 in unstable plaque obtained by directional coronary atherectomy [J]. *Euro Heart J*, 2006, 27(14): 1685-1689.