

## 冠心病患者血浆白细胞介素-18 和 $\gamma$ -干扰素的变化

王淑斐 许金成 梁庆祥

**【摘要】** 目的 探讨白细胞介素-18(IL-18)和  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )在冠心病发病过程中的作用及其临床意义。方法 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 45 例冠心病患者和 30 名正常人血浆 IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平,分析二者间的相关性以及和冠心病病情程度的关系。结果 冠心病患者血浆 IL-18 及 IFN- $\gamma$  水平均较正常人增高[IL-18: (373.6±176.7)ng/L 比 (226.3±88.9)ng/L,  $P<0.01$ ; IFN- $\gamma$ : (1.769±0.087)ng/L 比 (0.087±0.038)ng/L,  $P<0.01$ ],且两者呈显著正相关( $r=0.788$ ,  $P<0.01$ ),不同病情的冠心病患者之间血浆 IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平差异显著,并随病情的加重而升高( $P$  均  $<0.01$ ),冠心病合并心力衰竭者血浆 IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平亦较无心力衰竭者显著增高( $P$  均  $<0.01$ )。结论 血浆 IL-18 和 IFN- $\gamma$  可能共同参与冠心病的发生与发展过程。监测两者的血浆水平可能对判断冠心病病情有一定的参考价值。

**【关键词】** 冠心病; 白细胞介素-18;  $\gamma$ -干扰素

Levels of plasma interleukin - 18 and interferon -  $\gamma$  in patients with coronary heart disease WANG Shu-fei, XU Jin-cheng, LIANG Qing-xiang. The Affiliated Shenzhen Baoan Hospital of Nanfang Medical College, Shenzhen, 518101, Guangdong, China

**【Abstract】** Objective To investigate the role of interleukin - 18 (IL - 18) and interferon -  $\gamma$  (IFN -  $\gamma$ ) in coronary heart disease (CHD). Methods The levels of plasma IL - 18 and IFN -  $\gamma$  in 45 patients with CHD and 30 normal volunteers were determined by enzyme linked immunoadsorbent assay (ELISA). The correlation between the levels of these two cytokines and the relationship between their levels and the state of CHD were analyzed. Results The plasma levels of IL - 18 and IFN -  $\gamma$  in patients with CHD were increased significantly when compared to those in normal controls [IL - 18: (373.6±176.7) ng/L vs. (226.3±88.9) ng/L,  $P<0.01$ ; IFN -  $\gamma$ : (1.769±0.087) ng/L vs. (0.087±0.038) ng/L,  $P<0.01$ ]. The two cytokines were positively correlated significantly ( $r=0.788$ ,  $P<0.01$ ). The plasma levels of IL - 18 and IFN -  $\gamma$  were significantly different in different states of CHD, and they increased with the aggravation of CHD respectively (all  $P<0.01$ ). Moreover, the plasma levels of IL - 18 and IFN -  $\gamma$  in patients complicated with heart failure (HF) were higher than those not complicated with HF, respectively (all  $P<0.01$ ). Conclusion The findings suggest that IL - 18 and IFN -  $\gamma$  may participate in the pathogenesis and progression of CHD. The plasma levels of two cytokines may be used as parameters of estimation the morbid state of CHD.

**【Key words】** coronary heart disease; interleukin - 18; interferon -  $\gamma$

近年研究发现,慢性炎症反应和免疫反应与动脉粥样硬化的形成和发展密切相关,而部分细胞因子则可能影响粥样斑块的稳定性,从而导致不稳定型心绞痛(UA)甚至急性心肌梗死(AMI)<sup>[1,2]</sup>。白细胞介素-18(IL-18)是新近发现的多效能细胞因子,可强烈诱导 IL-12、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )等促炎细胞因子的产生,在免疫炎症反应中起重要作用<sup>[3]</sup>。但有关 IL-18 和 IFN- $\gamma$  在冠心病(CHD)中的确切作用及相互关系如何,目前尚未见详细报道。本研究中比较了 45 例不同病情的 CHD 患者及 30 名正常人血浆 IL-18 和 IFN- $\gamma$  含量,报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象:CHD 组 45 例,男 28 例,女 17 例;年龄 47~70 岁,平均 60.3 岁;稳定型心绞痛(SA) 16 例,UA 15 例,AMI 14 例;均符合 1979 年世界卫生组织(WHO)的诊断和分型标准,除外合并肝、肾、内分泌系统疾病,肿瘤和近期感染者,3 个月内未用免疫抑制剂或增强剂。健康正常对照组 30 名,男 16 名,女 14 名;年龄 48~65 岁,平均 56.6 岁。

1.2 血浆 IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平检测:采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆 IL-18(试剂盒购于日本 MBL 公司,灵敏度小于 12.5 ng/L)和 IFN- $\gamma$  (试剂盒由美国 GeneMay 公司提供,灵敏度小于 1.5 ng/L)水平。标准品及样本均设双孔检测,具体操作严格按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理:数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两样本间比较根据方差齐性与否采用  $t$  或  $t'$  检

基金项目:广东省医学科研基金资助项目(A2001488)

作者单位:518101 广东深圳,南方医科大学附属深圳宝安医院防保科

作者简介:王淑斐(1963-),女(汉族),广东普宁人,副主任医师(E-mail:szwangshufei@126.com)。

验,多样本间比较采用方差分析,多个均数间两两比较用  $q$  检验,两样本间相关关系应用 Pearson 相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CHD 患者血浆 IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平的变化(表 1):CHD 患者血浆 IL-18 和 IFN- $\gamma$  含量均显著高于正常对照组( $P$  均  $< 0.01$ )。

表 1 CHD 患者血浆 IL-18 及 IFN- $\gamma$  变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	IL-18	IFN- $\gamma$
正常对照组	30	226.3 $\pm$ 88.9	0.087 $\pm$ 0.038
CHD 组	45	373.6 $\pm$ 176.7	1.769 $\pm$ 0.087
$t$ 值		5.469	8.423
$P$ 值		$< 0.01$	$< 0.01$

2.2 CHD 不同病情程度与血浆 IL-18 和 IFN- $\gamma$  的关系(表 2):CHD 患者血浆 IL-18 和 IFN- $\gamma$  含量随病情加重而升高( $P$  均  $< 0.01$ ),表现为 UA 组和 AMI 组明显高于 SA 组( $P$  均  $< 0.01$ ),AMI 组明显高于 UA 组( $P$  均  $< 0.01$ )。

表 2 不同病情 CHD 患者血浆 IL-18 及 IFN- $\gamma$  变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	IL-18	IFN- $\gamma$
SA 组	16	208.8 $\pm$ 66.5	1.203 $\pm$ 0.142
UA 组	15	398.6 $\pm$ 101.6*	1.609 $\pm$ 0.066*
AMI 组	14	528.2 $\pm$ 158.3* $\Delta$	2.271 $\pm$ 0.137* $\Delta$
$F$ 值		21.164	38.329
$P$ 值		$< 0.01$	$< 0.01$

注:与 SA 组比较;\* $P < 0.01$ ;与 UA 组比较; $\Delta P < 0.01$

2.3 CHD 与血浆 IL-18 和 IFN- $\gamma$  的相关性分析:CHD 患者血浆 IL-18 与 IFN- $\gamma$  水平呈显著正相关( $r = 0.788, P < 0.01$ )。

2.4 CHD 合并心力衰竭(HF)患者血浆 IL-18 及 IFN- $\gamma$  的关系(表 3):CHD 合并 HF 患者的 IL-18 和 IFN- $\gamma$  含量均较无 HF 患者增高( $P$  均  $< 0.01$ )。

表 3 CHD 合并 HF 患者血浆 IL-18、IFN- $\gamma$  变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	IL-18	IFN- $\gamma$
CHD 无 HF 组	27	241.8 $\pm$ 107.6	1.466 $\pm$ 0.165
CHD 合并 HF 组	18	465.6 $\pm$ 273.9	2.102 $\pm$ 0.203
$t$ 值		5.107	4.924
$P$ 值		$< 0.01$	$< 0.01$

## 3 讨论

越来越多的证据表明,炎症过程在动脉硬化及其并发症的发生、发展过程中起重要作用<sup>[4]</sup>。也有作者认为,CHD 的发生部分是免疫或自身免疫反应的

结果<sup>[5]</sup>。IFN- $\gamma$  是 T 辅助细胞 1(Th1)分泌的细胞因子,可促进动脉粥样斑块形成<sup>[6]</sup>。IL-18 是一种主要由活化的单核/巨噬细胞分泌的多功能细胞因子,可强烈诱导一氧化氮(NO)、IL-12、IFN- $\gamma$  等促炎细胞因子的产生,促进免疫细胞表达,在自身免疫疾病、感染、变态反应、肿瘤等多种疾病中发挥重要作用<sup>[3]</sup>,但有关 IL-18 及其与其他细胞因子的相互关系以及在 CHD 中的作用,目前仍不清楚。

Mallat 等<sup>[7]</sup>报道 IL-18 在动脉粥样斑块中的表达增加且与斑块稳定性密切相关,并与心绞痛后心血管意外事件的发生有关<sup>[8]</sup>;甚至有人认为,血清 IL-18/IL-10 比值是急性冠状动脉综合征(ACS)的独立危险预测因素<sup>[9]</sup>。杨胜利等<sup>[2]</sup>报道,炎症介质与 ACS 关系密切。曾春等<sup>[10]</sup>报道 AMI 患者血清 IL-18 水平升高,且与炎症反应密切相关。程翔等<sup>[11]</sup>报道 ACS 患者发病后 24 h 内 Th1 型细胞因子 IFN- $\gamma$  表达增高,且 AMI 增高最明显,其次为 UA 和 SA,而过量的 IFN- $\gamma$  可通过激活单核细胞导致动脉粥样硬化斑块的不稳定,推测细胞免疫应答占优势的急性炎症反应可能导致动脉粥样硬化斑块的破裂,从而引起 ACS。本研究结果显示,CHD 患者血中 IFN- $\gamma$  水平升高,并随病情加重而增高;同时,处于 IFN- $\gamma$  上游的血浆 IL-18 水平也显著高于正常对照组,且在病情最重的 AMI 组升高尤为明显,并与血浆 IFN- $\gamma$  水平呈显著正相关。因此我们认为,IL-18 和 IFN- $\gamma$  可能相互作用、相互影响,甚至与其他细胞因子构成紧密相连的局部网络,共同参与 CHD 的免疫和炎症发病过程,并在 CHD 的发展过程中起促进作用,加剧病情的进展。

Yamaoka 等<sup>[12]</sup>发现 IL-18 与 HF 的发生、发展密切相关;我们曾报道过 HF 患者血浆 IL-18 水平较正常者成倍升高<sup>[13]</sup>。结合本结果,推测 IL-18 和 IFN- $\gamma$  在 CHD 心脏损伤和心肌重塑中可能起重要作用,此观点也得到了有关研究的支持<sup>[14,15]</sup>。

综上所述:IL-18 和 IFN- $\gamma$  可能共同参与了 CHD 的发病及发展过程,监测其血中水平可作为判断 CHD 病情的指标之一。

## 参考文献:

- 1 Wang Y N, Che S M, Ma A Q. Clinical significance of serum cytokines IL-1 $\beta$ , IL-2R, IL-6, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  in acute coronary syndrome[J]. Clin Med Sci J, 2004, 19: 120-124.
- 2 杨胜利,刘惠亮,何作云.炎症和急性冠状动脉综合征[J].中国危重病急救医学,2004,16:570-573.
- 3 刘华锋,陈孝文.白细胞介素 18 与免疫性肾损伤[J].国外医学泌尿系统分册,2000,20:244-246.

- 4 Li J J. Silent myocardial ischemia may be related to inflammatory response[J]. Med Hypotheses, 2004, 62: 252 - 256.
- 5 Buja L M, Willerson J T. Role of inflammation in coronary plaque disruption[J]. Circulation, 1994, 89: 503 - 505.
- 6 Adler A, George J, Keren G. The role of cytokines secreted by T cells in the pathogenesis of angina pectoris[J]. Harefuah, 2003, 142: 612 - 615.
- 7 Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Expression of interleukin - 18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability[J]. Circulation, 2001, 104: 1598 - 1603.
- 8 Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, et al. Interleukin - 18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina[J]. Circulation, 2002, 106: 24 - 30.
- 9 Chalikias G K, Tziakas D N, Kaski J C, et al. Interleukin - 18: interleukin - 10 ratio and in hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome[J]. Atherosclerosis, 2005, 182: 135 - 143.
- 10 曾春, 马中富, 赵锋, 等. 白细胞介素 - 18 含量变化与急性心肌梗死的炎症关系[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 311 - 313.
- 11 程翔, 廖玉华, 李彬, 等. 急性心肌梗死患者 Th1 细胞功能亢进及其意义[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32: 805 - 807.
- 12 Yamaoka T M, Tojo T, Inomata T, et al. Circulating levels of interleukin 18 reflect etiologies of heart failure: Th1/Th2 cytokine imbalance exaggerates the pathophysiology of advanced heart failure[J]. J Card Fail, 2002, 8: 21 - 27.
- 13 许金成, 王淑斐, 刘华锋, 等. 心力衰竭患者血浆白细胞介素 18 的检测及临床意义[J]. 中国急救医学, 2003, 17: 267 - 269.
- 14 Woldbaek P R, Tonnessen T, Henriksen U L, et al. Increased cardiac IL - 18 mRNA, pro - IL - 18 and plasma IL - 18 after myocardial infarction in the mouse; a potential role in cardiac dysfunction[J]. Cardiovasc Res, 2003, 59: 122 - 131.
- 15 Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, et al. Interleukin - 18 and the risk of coronary heart disease in European men; the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME)[J]. Circulation, 2003, 108: 2453 - 2459.

(收稿日期: 2005 - 11 - 16 修回日期: 2006 - 04 - 10)

(本文编辑: 郭方)

## • 启事 •

## 全国内科急危重病医学学术交流会暨全国内科急危重病医学新进展高级学习班

为提高急危重病医学学科的发展, 交流各地先进经验, 中华医学会继续教育部定于 2006 年 5 月 26 日在辽宁省大连市举办“全国内科急危重病医学学术交流会”暨“全国内科急危重病医学新进展高级学习班”。会议期间举办高级学习班, 将邀请知名专家进行专题讲座。讲座主要内容有: 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)进展; 危重病与机械通气进展; 心肺脑复苏中的新概念; 急性心肌梗死早期救治技术; 抗生素的合理应用; 细菌耐药与药物选择; 各型高血压治疗原则及合并症的控制标准; 各类中毒的诊疗进展; 危重病监测与治疗; 休克、多器官功能障碍综合征(MODS)、重症感染的诊治及营养支持; 紧急心脏起搏及电复律; 有创血流动力学监测及氧运输; 脑卒中的预防与诊疗进展等。本次活动为国家级继续教育项目(项目编号 2006 - 10 - 00 - 022, 12 学分)。欢迎从事内科工作的医务人员参加征文或报名参加会议。

**征文内容:** 内科急危重病的基础研究、内科各专科及重症监护室(ICU)的危重病临床诊断和治疗。

**征文要求:** 2 500 字以内全文 1 份, 600~800 字摘要 1 份; 或只寄摘要 1 份。来稿请寄: 100710 北京东四西大街 42 号中华医学会继续教育部“内科急危重病会议”梁鸿收。Email: cbcmc@public3. bta. net. cn。截稿日期: 2006 年 5 月 10 日。

**会议安排:** 报到日期为 2006 年 5 月 26 日; 会议日期为 2006 年 5 月 27 - 31 日; 会议地点为大连心族酒店(大连市西岗区长江路 586 号市政府后, 三星); 电话: 0411 - 83799999 转会务组。联系人及电话: 杨桂芳, 梁鸿; 010 - 88283858, 88285962, 85158402。

## 全国机械通气规范化操作与治疗新进展高级学习班暨全国危重病与机械通气治疗学术交流会

由中华医学会继续教育部、空军总医院呼吸科联合承办的国家级 I 类继续医学教育项目(2006 - 03 - 02 - 065, 10 学分)“全国机械通气规范化操作与治疗新进展高级学习班”暨“全国危重病与机械通气治疗学术交流会”定于 2006 年 7 月 8 - 13 日在辽宁省大连市迎利亚大酒店召开。欢迎各级医院从事呼吸科、急诊科、重症监护、神经内科、心血管内科、内分泌科、外科及睡眠医学的科研人员及临床医生、护士参加。会议将邀请国内外知名的机械通气治疗专家就机械通气(有创与无创)治疗领域的理论和临床实践中的有关问题进行深入细致的研讨, 重点讲述不同疾病机械通气治疗时的规范化操作和临床工作中遇到的各种困惑问题(如呼吸机选择、参数设置、撤机时机掌握、人机对抗、并发症预防与处理等)。会议采取理论授课与实践操作相结合, 强化操作示范和演示, 使参会人员能够真正掌握呼吸机规范操作技能。同时举办学术交流、疑难病例和热点问题讨论沙龙。

**征文内容:** 呼吸及其他危重病的管理、诊断与治疗, 机械通气的有关问题, 疑难病例和文献综述等。

**征文要求:** 寄 600~1 000 字摘要 1 份, 并详细注明联系方式。自留底稿。来稿请寄: 100710 北京东四西大街 42 号中华医学会继续教育部“机械通气会议”梁鸿收。Email: cbcmc@public3. bta. net. cn。征文截止日期: 2006 年 6 月 16 日。参会报名截止日期: 2006 年 6 月 28 日。会务费 880 元(含光盘、资料、操作实习等), 住宿费自理。联系电话: 010 - 88283858, 88285961 (Tel/Fax) 杨桂芳、梁鸿、刘智明; 空军总医院呼吸科张波主任, 电话: 13331161076。

(中华医学会继续教育部)