

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.18.012

冠心病患者血清 IL-37 水平及其与血清 IL-6、IL-10、CRP 水平的关系*

简 蓉 何钦琴 郭胜存 汪 艳 沈淑馨 宾建平[△]

(南方医科大学南方医院心内科 广东 广州 510515)

摘要 目的:探讨不同类型冠心病患者血清白介素-37(IL-37)的水平及其与血清白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、C反应蛋白(CRP)水平的关系。**方法:**选取急性心肌梗死患者20例(AMI组)、不稳定性心绞痛患者26例(UAP组)、稳定性心绞痛患者20例(SAP组)及冠脉造影正常者26例(CON组)为研究对象,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定其血清IL-37、IL-6、IL-10和CRP的水平并分析其相关性。**结果:**①UAP组、AMI组血清IL-37水平均较对照组(CON组)显著增高($p<0.05$),而SAP组与CON组比较无明显差异($P>0.05$)。②冠心病患者的血清IL-37水平与其血清CRP($r=0.3, P<0.05$)、IL-6($r=0.4, P<0.05$)水平均存在显著正相关性,与IL-10水平无明显相关($P=0.16$)。当排除SAP组患者后,冠心病患者的血清IL-37水平与CRP($r=0.3, P<0.05$)、IL-6($r=0.5, P<0.05$)、IL-10($r=0.2, P<0.05$)水平均显著相关。**结论:**急性冠脉综合征(ACS)患者的血清IL-37水平显著升高,并与IL-6、IL-10、CRP水平相关,可能参与了ACS发病过程中的炎症反应。

关键词:冠心病;白介素-37;白介素-6;白介素-10;C反应蛋白

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2015)18-3448-04

Serum Levels of IL-37 in the Patients with Coronary Artery Disease and its Correlation with Serum Levels of IL-6, IL-10 and CRP*

JIAN Rong, HE Nv-qin, GUO Sheng-cun, WANG Yan, SHEN Shu-xin, BIN Jian-ping[△]

(Department of Cardiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510515, China)

ABSTRACT Objective: To explore the serum levels of interleukin-37 (IL-37) in the patients with different types of coronary artery diseases and analyze its correlation with serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and C-reactive protein (CRP). **Methods:** 20 patients with acute myocardial infarction (AMI group), 26 patients with unstable angina pectoris (UAP group), 20 patients with stable angina pectoris (SAP group) and 26 normal coronary angiography patients (CON group) were recruited as the study objects. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the serum levels of IL-37, IL-6, IL-10 and CRP. Then their correlations were analyzed. **Results:** ① Serum levels of IL-37 in the AMI group and UAP group were both higher than those in the control group (CON group), while SAP group didn't make significant differences ($P<0.05$). ② Serum levels of IL-37 in the patients with coronary artery disease (CAD) were positively correlated with the serum levels of CRP ($r=0.3, P<0.05$) and IL-6 ($r=0.4, P<0.05$) but showed no significant correlation with serum levels of IL-10 ($P=0.16$). When excluding the stable angina pectoris group, the serum levels of IL-37 in CAD patients were related to CRP ($r=0.3, P<0.05$), IL-6 ($r=0.5, P<0.05$), IL-10 ($r=0.2, P<0.05$). **Conclusion:** Serum level of IL-37 was significantly elevated in the patients with acute coronary syndrome (ACS) and associated with the serum levels of IL-6, IL-10 and CRP, which might be involved in the inflammation of ACS.

Key words: Coronary heart disease (CHD); Interleukin-37 (IL-37); Interleukin-6 (IL-6); Interleukin-10 (IL-10); C-reactive protein (CRP)

Chinese Library Classification (CLC): R541.4 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273 (2015)18-3448-04

前言

炎症是冠心病发生发展的重要机制,众多炎症细胞和炎症因子参与了冠心病的发病过程。既往的研究重点关注促炎因子的作用,而随着抗炎因子的发现,探讨冠心病保护性因子及多功能因子成为近年来的研究热点。白介素-37(IL-37)是最新发

现的IL-1家族成员^[1],能调节不同功能炎症因子的表达水平,在大部分组织中均有分泌^[2,3],参与多种自身免疫性疾病及炎症性疾病的抗炎过程^[4,6]。目前,已有文献证实IL-37在冠状动脉粥样硬化斑块的泡沫样细胞中有表达^[7],但对其在冠心病患者血清中的表达水平研究不多。本研究旨在探讨不同类型冠心病患者血清IL-37的水平及其与促炎因子、抗炎因子及炎症标志

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81271640)

作者简介:简蓉(1988-),女,硕士研究生,电话:15625058005, E-mail: 593318284@qq.com

[△]通讯作者:宾建平, E-mail: jianpingbin@126.com

(收稿日期:2014-12-02 接受日期:2014-12-30)

物之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

实验对象为2012年6月至2013年12月因胸痛入住南方医院心血管内科的患者,根据患者的症状、心电图、血清超敏肌钙蛋白及我院冠脉造影检查分为急性心肌梗死患者20例(AMI组)、不稳定性心绞痛患者26例(UAP组)、稳定性心绞痛患者20例(SAP组)及同期因胸痛原因入院冠状动脉造影正常者26例(CON组)。CHD患者的诊断依据世界卫生组织(WHO)诊断标准和中华医学会的相关指南。排除标准:患有急慢性感染性疾病、自身免疫性疾病;有严重血压、血糖紊乱;患有重度心功能不全;合并心肌病、瓣膜病;肝肾功能异常、消化道疾病者;甲状腺功能异常及肿瘤患者;既往有心脏病史及PCI病史者。

1.2 试剂

IL-37 ELISA试剂盒、CRP ELISA试剂盒为国产 Biocalvin 原装,IL-6 ELISA试剂盒、IL-10 ELISA试剂盒购自美国 RB 公司进口分装。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有急性心肌梗死患者在入院时即行静脉采血,其余患者在入院次日清晨空腹采集,静脉血标本置入肝素钠抗凝管内以3000 rpm离心15 min,取上清液置-80℃冰箱保存待测。同时收集标本对应患者的一般情况和相关临床资料。

1.3.2 血清生化检测与细胞因子测定 常规检测脑钠肽、心肌肌钙蛋白、总胆固醇、低密度脂蛋白、肌酐,用酶联免疫吸附法检测血清IL-37、IL-6、IL-10和CRP水平。

1.4 统计学分析

所得数据使用SPSS17.0统计分析软件进行整理分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准误(Mean $\pm$ SEM)来表示,计数资料以率(以%为单位)表示。计量资料组间的比较首先经方差齐性检验,方差齐的组间多重比较用Bonferroni's Multiple Comparison Test,方差不齐时多重比较采用Dunn's T3 Multiple Comparison Test。计数资料的比较采用 χ^2 检验或者Fisher检验。两两数据之间的相关性采用Spearman相关分析。以 $P < 0.05$ 作为有统计学意义的显著性差异。

2 结果

2.1 各组患者一般临床资料的比较

四组患者的性别、年龄、体重指数、高血压患病率、糖尿病患病率、吸烟率,心血管病家属史、高脂血症病史、服药情况组间比较均无统计学差异($P > 0.05$),但冠心病组患者的总胆固醇水平高于对照组,且AMI组患者的低密度脂蛋白、脑钠肽,肌钙蛋白水平显著高于对照组,左室射血分数明显低于对照组($P < 0.05$)。四组患者的一般临床资料见表1。

2.2 不同类别冠心病患者血清IL-37、IL-6、IL-10、CRP水平的比较

AMI组、UAP组患者的血清IL-37水平较对照组显著增高($P < 0.05$),而SAP组与对照组比较无明显差异($P > 0.05$)。SAP组与对照组的血清CRP水平均较低,两组比较无显著性差异

($P > 0.05$),而AMI组、UAP组患者的血清CRP水平均较SAP组与对照组显著增高($P < 0.05$);正常组、SAP组、UAP组及AMI组血清IL-6水平逐渐升高,且存在显著性差异($P < 0.05$),以AMI组最高,但AMI组、UAP组比较无明显差异($P > 0.05$);SAP组、UAP组及AMI组血清IL-10水平均明显高于对照组($P < 0.05$),以SAP组最高,且显著高于UAP组($P < 0.05$)。见图1。

2.3 冠心病患者的血清IL-37水平与血清CRP、IL-6、IL-10水平的相关性

冠心病患者的血清IL-37水平与其血清CRP($r = 0.3, P < 0.05$)、IL-6($r = 0.4, P < 0.05$)水平存在显著正相关性,与IL-10水平无明显相关($P = 0.16$)。当排除SAP组患者后,冠心病患者的血清IL-37水平与CRP($r = 0.3, P < 0.05$)、IL-6($r = 0.5, P < 0.05$)、IL-10($r = 0.2, P < 0.05$)水平均显著相关。详见图2。

3 讨论

IL-37是最新发现的IL-1家族成员,亚型IL-37b的基因结构最完整^[1],主要存在于人单核细胞、树突状细胞,尤以肿瘤细胞的表达明显^[2]。IL-37能抑制炎症因子的表达,发挥抗炎作用,在肝炎、肠炎、休克等疾病动物模型中均显示其强大的抗炎活性,并参与多种人类疾病进程^[4,9]。其抗炎机制可能是通过与细胞核内的Samd3结合形成复合体调节基因的转录,从而抑制炎症因子的释放,或通过IL-18受体结合而减少IFN- γ 的合成、TLR后信号转导和DC细胞活性而发挥作用^[8,9]。

冠心病是一种免疫炎症性疾病,炎症反应贯穿于动脉粥样硬化病变的发生、发展和恶化的全过程^[10],并且在急性心肌梗死后的缺血再灌注损伤中发挥关键作用,是其他各种致心肌损伤因素的中介环节。众多炎症因子介导炎症反应,其中热门的CRP、IL-6与冠状动脉的炎性病变、心肌损伤程度密切相关,是CHD重要的独立危险因子和有力的预测因子^[11-14]。IL-10是近年研究最为广泛的抗炎因子,具有抑制粥样斑块形成,稳定斑块的作用^[15,16]。

本研究检测了不同类型冠心病患者血清IL-37的水平,并分析了其与血清CRP、IL-6及IL-10水平的相互关系。结果显示急性冠脉综合征患者血清CRP、IL-6水平增高,而稳定性心绞痛患者的血清IL-10水平最高,并与不稳定性心绞痛患者比较有显著差异。此外,急性冠脉综合征患者的血清IL-37水平显著增高,而稳定性心绞痛患者与对照组比较无明显差异。进一步分析发现冠心病患者的血清IL-37水平与血清CRP、IL-6水平呈显著正相关,与IL-10无明显相关,这可能是由于IL-10为冠心病少见的保护性因子,在稳定性心绞痛患者中的高表达被认为与斑块的稳定密切相关,而其发生梗后表达会再次上调,故我们将稳定组予以排除得出IL-37与IL-10亦相关。由此我们推测急性冠脉综合征患者IL-37的显著升高可能为炎症激活的结果,IL-37亦可能在冠心病的进程中特别是急性冠脉综合征的炎症反应中扮演重要角色。一些研究发现,IL-37在一些促炎因子如IL-1 β 、IL-18、TNF- α 等刺激下表达上调,而其升高的结果又可负面抑制促炎因子的表达,发挥抗炎作用^[17]。另有一些研究表明,在动脉粥样硬化的斑块中能发现大量成熟的树突状细胞,其通过诱导Th1和Th17型免疫反应,发挥促动脉粥样硬化作用,而IL-37可有效抑制不成熟DC向成熟DC

表 1 各组患者一般临床资料的比较(Mean± SEM)

Table 1 Comparison of the clinical characteristics of patients between different groups(Mean± SEM)

Characteristics	Control group (n=26)	SAP group (n=20)	UAP group (n=26)	AMI group (n=20)
Male, n(%)	19(73.1)	17(85)	20(76.9)	16(80)
Age(years)	55.4± 1.2	57.4± 1.7	57.0± 1.8	55.4± 1.6
Risk factors				
Hypertension, n(%)	13(50)	10(50)	16(61.5)	10(50)
Diabetes, n(%)	3(11.5)	2(10)	5(19.2)	5(10)
BMI	24.9± 0.7	24.4± 1.0	24.7± 0.9	23.7± 0.5
Smoking, n(%)	13(50)	8(40)	13(50)	14(69)
Family history n(%)	5(19.2)	5(25)	5(19.2)	3(15)
Hyperlipidemia n(%)	15(57.7)	13(65)	14(53.8)	12(60)
Biochemical criterion				
TC (mmol/L)	3.9± 0.2	4.5± 0.3*	4.6± 0.2*	5.2± 0.2*
LDL(mmol/L)	2.6± 0.2	2.7± 0.2	2.7± 0.2	3.5± 0.2*
NT-proBNP (pg/mL)	90.5± 9.3	423.3± 88.8	572.0± 133.1	916.4± 130.4*
CTnI(μg/L)	0.02± 0.01	0.09± 0.06	2.15± 2.11	17.87± 2.82*
Cr(μmol/L)	80.6± 3.2	91.4± 5.5	89.6± 4.6	91.8± 3.07
LVEF (%)	0.64± 0.04	0.66± 0.02	0.61± 0.02	0.56± 0.02*
Medications,n(%)				
Nitrate	13(50)	10(50)	19(73.1)	11(55)
β-blocker	10(38.5)	15(75)	16(61.5)	12(60)
ACEI/ARB	14(53.8)	12(60)	15(57.7)	12(60)
Statin	19(73.1)	16(80)	21(80.7)	17(85)
Aspirin	20(100)	20(100)	26(100)	20(100)

注:* 与对照组比较 P<0.05。

Note: P<0.05 compared with control group.

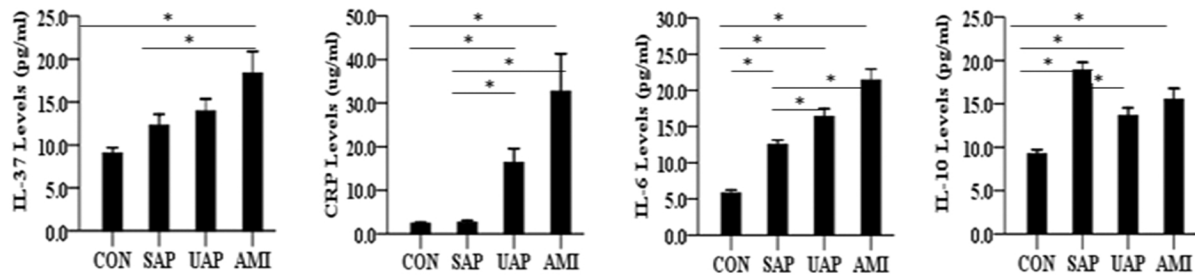


图 1 不同类别冠心病患者血清 IL-37、IL-6、IL-10、CRP 水平的比较

Fig. 1 Comparison of the serum levels of IL-37, IL-6, IL-10, CRP between CHD patients with SAP, UAP and AMI

注: (*P<0.05)

Note: (*P<0.05)

分化,抑制动脉粥样硬化过程^[18-20]。

综上所述,本研究结果表明急性冠脉综合症患者血清 IL-37 水平显著升高,与其他炎症因子相关,可能参与急性冠脉综合症的炎症反应。但目前,本研究尚未阐明 IL-37 在 CHD 中

的具体作用及其在急性冠脉综合症中反应性升高的机制以及 IL-37 表达水平高低对于预后的影响,需进一步的深入研究。

参考文献(References)

[1] Kumar S, McDonnell PC, Lehr R, et al. Identification and initial

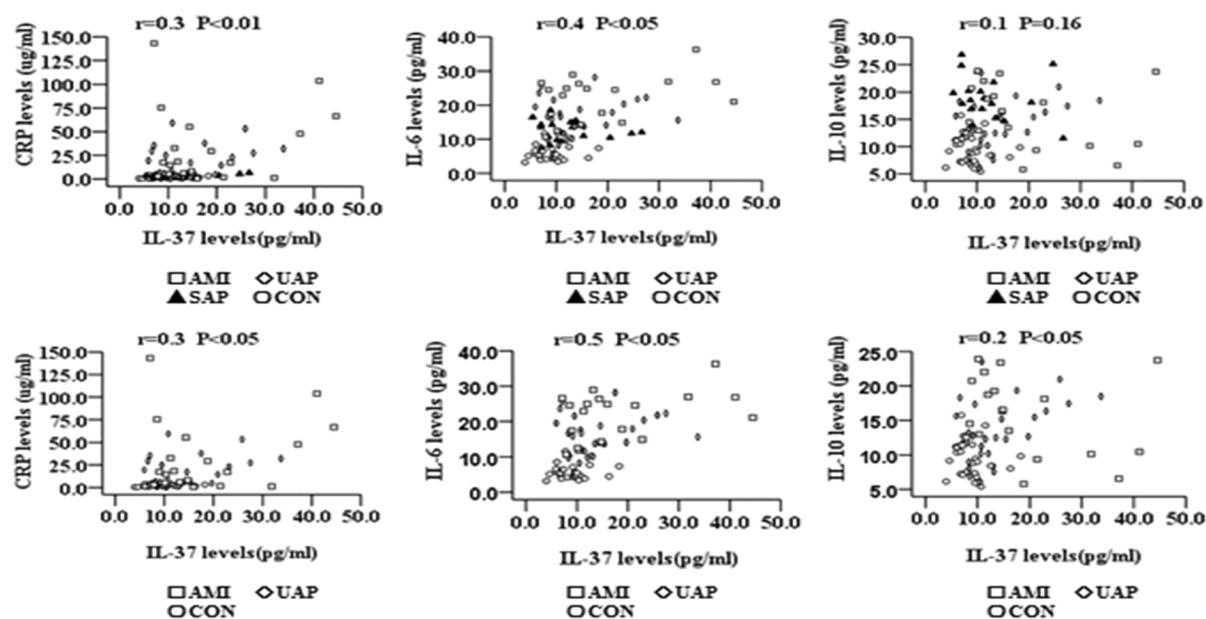


图2 冠心病患者的血清 IL-37 水平与血清 CRP、IL-6、IL-10 水平的相关性

Fig.2 Correlation of the serum levels of IL-37 of CAD patients with the serum levels of CRP, IL-6 and IL-10

- characterization of four novel members of the interleukin-1 family[J]. Biol Chem, 2000, 275(14): 10308-10314
- [2] Kumar S, Hanning CR, Brigham-Burke MR, et al. Interleukin-1F7B (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7B binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN-gamma production[J]. Cytokine, 2002, 18(2): 61-71
 - [3] Pan G, Risser P, Mao W, et al. IL-1H an interleukin 1-related protein that binds IL-18 receptor/IL-1Rrp[J]. Cytokine, 2001, 13(1): 1-7
 - [4] Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity[J]. Nat Immunol, 2010, 11(11): 1014-1022
 - [5] Song L, Qiu F, Fan Y, et al. Glucocorticoid regulates interleukin-37 in systemic lupus erythematosus[J]. Clin Immunol, 2013, 33(1): 111-117
 - [6] Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, et al. Epithelial expression of interleukin-37b in inflammatory bowel disease[J]. Clin Exp Immunol, 2013, 172(3): 410-416
 - [7] Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family [J]. Eur Cytokine Netw, 2011, 22(3): 127-147
 - [8] Sharma S, Kulk N, Nold MF, et al. The IL-1 family member 7b translocates to the nucleus and down-regulates proinflammatory cytokines[J]. Immunol, 2008, 180(8): 5477-5482
 - [9] Akdis M1, Burgler S, Cramer R, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases [J]. Allergy Clin Immunol, 2011, 127(3): 701-721.e1-70
 - [10] Reiss AB, Glass AD. Atherosclerosis: immune and inflammatory aspects[J]. J Invest Med, 2006, 54(3): 123-131
 - [11] Hingorani A D, J P Casas. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis[J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1214-1224
 - [12] Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies[J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1205-1213
 - [13] Ridker P M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention[J]. Circulation, 2003, 107(3): 363-369
 - [14] Mariotti R, Musumeci G, De Carlo M, et al. Acute-phase reactants in acute myocardial infarction: impact on 5-year prognosis[J]. Ital Heart J, 2001, 2(4): 294-300
 - [15] Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes [J]. Circulation, 2003, 107(16): 2109-2114
 - [16] Smith DA, Irving SD, Sheldon J, et al. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina[J]. Circulation, 2001, 104(7): 746-749
 - [17] Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity [J]. Nat Immunol, 2010, 11 (11): 1014-1022
 - [18] Van Brussel, Dorien M, Schrijvers, et al. Potential use of dendritic cells for anti-atherosclerotic therapy [J]. Curr Pharm Des J, 2013, 19 (33): 5873-5882
 - [19] Wu BW, Zeng QT, Meng K, et al. The potential role of IL-37 in atherosclerosis[J]. Pharmazie, 2013, 68(11): 857-860
 - [20] Subramanian M, Thorp E, Hansson GK, et al. Treg-mediated suppression of atherosclerosis requires MYD88 signaling in DCs[J]. Clin Invest, 2013, 123(1): 179-188