

冠状动脉疾病患者血清 IL-12、IL-35 水平与 ox-LDL 及冠状动脉狭窄程度的关系

郭利¹, 戴楠²

1. 咸阳市第一人民医院心血管内科, 陕西 咸阳 712000;

2. 陕西中医药大学第二附属医院脑病科, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 分析冠状动脉疾病患者血清白细胞介素 12(IL-12)、白细胞介素 35(IL-35)水平与氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)及冠状动脉狭窄严重程度的关系。**方法** 选择 2016 年 9 月至 2017 年 12 月诊治的 75 例冠状动脉疾病患者,其中急性心肌梗死(AMI)28 例,不稳定性心绞痛(UAP)25 例,稳定性心绞痛(SAP)22 例。所有患者均行冠状动脉造影,采用冠状动脉狭窄程度积分(Gensini 积分)法评价病例组患者冠状动脉狭窄程度,根据 Gensini 积分分为 ≥ 30 分组和 < 30 分组。另选同时期体检健康者 24 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组血清 IL-12、IL-35 和 ox-LDL 水平,Pearson 相关分析法分析冠状动脉疾病患者血清 IL-12、IL-35 水平与 ox-LDL 水平和 Gensini 积分的相关性。**结果** 随冠状动脉病变程度加重(对照组 \rightarrow SAP 组 \rightarrow UAP 组 \rightarrow AMI 组),IL-12、ox-LDL、Gensini 积分逐渐升高,IL-35 水平逐渐下降,各组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);Gensini 积分 ≥ 30 分组血清 IL-12 和 ox-LDL 水平显著高于 Gensini 积分 < 30 分组($P < 0.01$),血清 IL-35 水平显著低于 Gensini 积分 < 30 组($P < 0.01$);冠状动脉疾病患者血清 IL-12 水平与 ox-LDL 水平呈显著正相关($r = 0.848, P = 0.000$),与 Gensini 积分呈显著正相关($r = 0.826, P = 0.000$);冠状动脉疾病患者血清 IL-35 与 ox-LDL 呈显著负相关($r = -0.806, P = 0.000$),与 Gensini 积分呈显著负相关($r = -0.745, P = 0.000$)。**结论** 血清 IL-12、IL-35 与 ox-LDL 参与冠状动脉疾病发生发展,IL-12、IL-35 与冠状动脉狭窄严重程度密切相关,可作为评价冠状动脉狭窄严重程度的参考指标。

关键词: 冠状动脉狭窄; 白细胞介素 12; 白细胞介素 35; 氧化型低密度脂蛋白

中图分类号: R 541.4 R 446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)09-1178-04

Associations of serum IL-12 and IL-35 levels with serum ox-LDL level and degree of coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease

GUO Li*, DAI Nan

* Department of Cardiovascular Medicine, Xianyang First People's Hospital, Xianyang, Shaanxi, 712000, China

Corresponding author: DAI Nan, E-mail: 1145264148@qq.com

Abstract: Objective To analyze the associations of serum interleukin (IL)-12 and IL-35 levels with serum oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) level and degree of coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease. **Methods** Seventy-five patients with coronary heart disease(CHD)including 28 cases of acute myocardial infarction (group AMI), 25 cases of unstable angina pectoris (group UAP) and 22 cases of stable angina pectoris (group SAP) diagnosed and treated from September 2016 to December 2017 were selected. Coronary angiography was performed in all patients. The degree of coronary artery stenosis was evaluated with Gensini integral, and the CHD patients were divided into Gensini integral more than or equal to 30 group and Gensini integral less than 30 group according to Gensini integral. Twenty-four healthy subjects at the same time were selected as control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum IL-12, IL-35 and ox-LDL levels. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations of serum IL-12 and IL-35 levels with serum ox-LDL level and Gensini integral in CHD patients. **Results** With the increase of coronary artery lesion degree in the order of control group, group SAP, group UAP, group AMI, the serum IL-12 and ox-LDL levels and Gensini integral increased gradually, and IL-35 level decreased gradually, and there were statistical differences in them

for pairwise comparison in groups (all $P < 0.05$). In Gensini integral more than or equal to 30 group, serum IL-12 and ox-LDL levels were significantly higher than those in Gensini integral less than 30 group (all $P < 0.05$), and serum IL-35 level was significantly lower than that in Gensini integral less than 30 group ($P < 0.05$). In CHD patients, serum IL-12 level were positively correlated with serum ox-LDL level ($r = 0.848, P = 0.000$) and Gensini integral ($r = 0.826, P = 0.000$), and serum IL-35 level were negatively correlated with serum ox-LDL level ($r = -0.806, P = 0.000$) and Gensini integral ($r = -0.745, P = 0.000$). **Conclusion** IL-12, IL-35 and ox-LDL participate in the occurrence and development of CHD. Serum IL-12 and IL-35 are closely related to the severity of coronary artery stenosis, and they can be used as the reference indexes to evaluate the severity of coronary artery stenosis.

Key words: Coronary artery stenosis; Interleukin 12; Interleukin 35; Oxidized low density lipoprotein

冠状动脉疾病的主要病因是动脉粥样硬化, 已证实免疫炎症在动脉粥样硬化发生及发展过程中起着重要作用^[1]。白细胞介素 (IL)-12 家族细胞因子在促进 CD_4^+ T 细胞分化中起关键作用^[2]。研究表明, 由活化单核细胞或巨噬细胞产生的 IL-12、IL-23、IL-27 可单独或协同促进 CD_4^+ T 细胞分泌干扰素 γ , 加重机体炎症反应, 促进斑块破裂和血栓形成, 与冠状动脉疾病发生发展密切相关^[3]。IL-35 是新发现的 IL-12 家族成员, 其在冠状动脉硬化中的作用报道不多。本研究, 通过检测冠状动脉疾病患者血清 IL-12、IL-35 与氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 水平, 分析血清 IL-12、IL-35 与 ox-LDL 及冠状动脉狭窄严重程度的关系, 旨在为血清 IL-12、IL-35 在冠状动脉疾病发生过程中的作用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2016 年 9 月至 2017 年 12 月接收诊治的冠状动脉疾病患者 75 例作为研究对象, 男 52 例, 女 23 例; 年龄 44 ~ 67 (55.18 ± 9.67) 岁。其中急性心肌梗死 (AMI) 患者 28 例, 男 19 例, 女 9 例; 年龄 (54.34 ± 9.15) 岁。不稳定性心绞痛 (UAP) 患者 25 例, 男 17 例, 女 8 例; 年龄 (55.94 ± 9.25) 岁。稳定性心绞痛 (SAP) 患者 22 例, 男 16 例, 女 6 例; 年龄 (55.39 ± 10.80) 岁。另选 24 例同时体检健康者作为对照组, 其中男 18 例, 女 6 例, 年龄 43 ~ 67 (54.98 ± 10.24) 岁。各组年龄、性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。纳入标准: (1) AMI 患者出现以下任两项症状: ①持续剧烈胸痛超过 30 min, 服用硝酸甘油后不能缓解; ②肌酸激酶同工酶和心肌肌钙蛋白 I 超过正常标准两倍以上; ③心电图 ST 段抬高; (2) UAP 患者不运动或劳动时即出现胸痛并伴有明确的缺血性 ST 段改变; (3) SAP 患者运动时诱发典型 ST 段压低相关胸痛, 经休息及服用硝酸甘油后缓解; (4) 经本院伦理委员会批准, 所有患者及其家属知情并自愿参加本次研究。排除标准: (1) 心脏瓣膜病及血栓栓塞患者; (2) 合并严重心肝肾等功能不

全者; (3) 合并恶性肿瘤、糖尿病及自身免疫系统疾病者; (4) 进行过冠状动脉搭桥或支架置入术者; (5) 入院前 2 周内服用过激素和调脂类药物; (6) 近期出现炎症及感染性疾病者。

1.2 研究方法 病人及健康对照均行冠状动脉造影。对照组在体检当日、冠状动脉疾病患者在入院 24 h 内, 分别采集肘静脉血 5 ml, 60 min 后以 3 000 r/min 离心 10 min, 吸取上层血清, 置于 -80 °C 中保存备用。

1.3 观察指标 (1) 血清指标: 取上述血清, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 分别检测血清 IL-12、IL-35 和 ox-LDL 水平, ELISA 试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司; (2) Gensini 积分: 根据冠状动脉造影结果, 采用冠状动脉狭窄程度积分 (Gensini 积分) 法评价病例组患者冠状动脉狭窄程度严重程度, 1% ~ 25% 狭窄为 1 分, 26% ~ 50% 狭窄为 2 分, 51% ~ 75% 狭窄为 4 分, 76% ~ 90% 狭窄为 8 分, 91% ~ 99% 狭窄为 16 分, 100% 狭窄为 32 分, 根据病变部位分为左主干 5 分, 左前降支或回旋支近端 2.5 分, 左前降支中段 1.5 分, 左前降支远段 1 分, 左回旋支中、远段 1 分, 右冠状动脉 1 分, 小分支 0.5 分。每处血管病变积分为每一冠状动脉狭窄评分乘以病变部位评分, 患者冠状动脉狭窄严重程度总积分为各病变血管积分之和。Gensini 积分越高说明冠状动脉狭窄程度越严重。

1.4 统计学分析 数据分析采用统计学软件 SPSS 17.0。计量资料结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析及两两比较的 SNK- q 检验; 计数资料比较采用行 \times 列表 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关系数法分析血清 IL-12、IL-35 与 ox-LDL 及 Gensini 积分的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 IL-12、IL-35 和 ox-LDL 水平比较 对照组与冠状动脉疾病各组血清 IL-12、IL-35 和 ox-LDL 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随冠

状动脉病变程度加重(对照组→SAP组→UAP组→AMI组),IL-12、ox-LDL、Gensini 积分逐渐升高,IL-35 水平逐渐下降($P < 0.01$),各组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同 Gensini 积分分组血清 IL-12、IL-35 和 ox-LDL 水平比较 Gensini 积分 ≥ 30 分组血清 IL-12 和 ox-LDL 水平显著高于 Gensini 积分 < 30 分组($P < 0.01$),血清 IL-35 水平显著低于 Gensini 积分 < 30 分组($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 各组血清 IL-12、IL-35 和 ox-LDL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-12 (ng/L)	IL-35 (ng/L)	ox-LDL ($\mu\text{g/L}$)	Gensini 积分
对照组	24	6.59 \pm 1.11	42.37 \pm 8.16	18.36 \pm 4.52	-
SAP	22	7.43 \pm 1.28 ^a	30.52 \pm 6.78 ^a	22.41 \pm 5.09 ^a	29.57 \pm 5.64
UAP	25	9.26 \pm 1.83 ^{ab}	23.67 \pm 5.24 ^{ab}	28.68 \pm 5.83 ^{ab}	36.78 \pm 5.91 ^b
AMI	28	13.75 \pm 2.69 ^{abc}	20.38 \pm 4.86 ^{abc}	35.67 \pm 6.74 ^{abc}	43.82 \pm 6.73 ^{bc}
F 值		114.101	90.186	69.493	33.130
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$,与 SAP 组相比,^b $P < 0.05$,与 UAP 组相比,^c $P < 0.05$ 。

表 2 不同 Gensini 积分分组血清 IL-12、IL-35 和 ox-LDL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-12 (ng/L)	IL-35 (ng/L)	ox-LDL ($\mu\text{g/L}$)
< 30 分组	39	8.65 \pm 1.71	28.67 \pm 6.24	21.83 \pm 5.16
≥ 30 分组	36	12.29 \pm 2.18	19.88 \pm 4.18	37.71 \pm 6.87
t 值		8.078	7.106	11.374
P 值		0.000	0.000	0.000

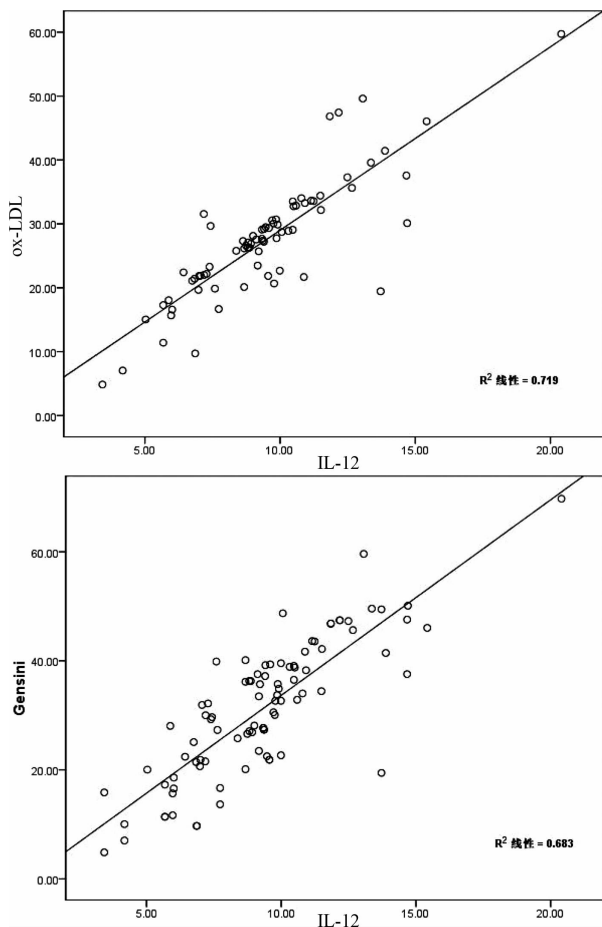


图 1 血清 IL-12 与 ox-LDL 和 Gensini 积分相关性分析

2.3 血清 IL-12 与 ox-LDL 和 Gensini 积分的关系 病例组患者血清 IL-12 与 ox-LDL 呈显著正相关($r = 0.848, P = 0.000$),与 Gensini 积分呈显著正相关($r = 0.826, P = 0.000$)。见图 1。

2.4 血清 IL-35 与 ox-LDL 和 Gensini 积分的关系 病例组患者血清 IL-35 与 ox-LDL 呈显著负相关($r = -0.806, P = 0.000$),与 Gensini 积分呈显著负相关($r = -0.745, P = 0.000$)。见图 2。

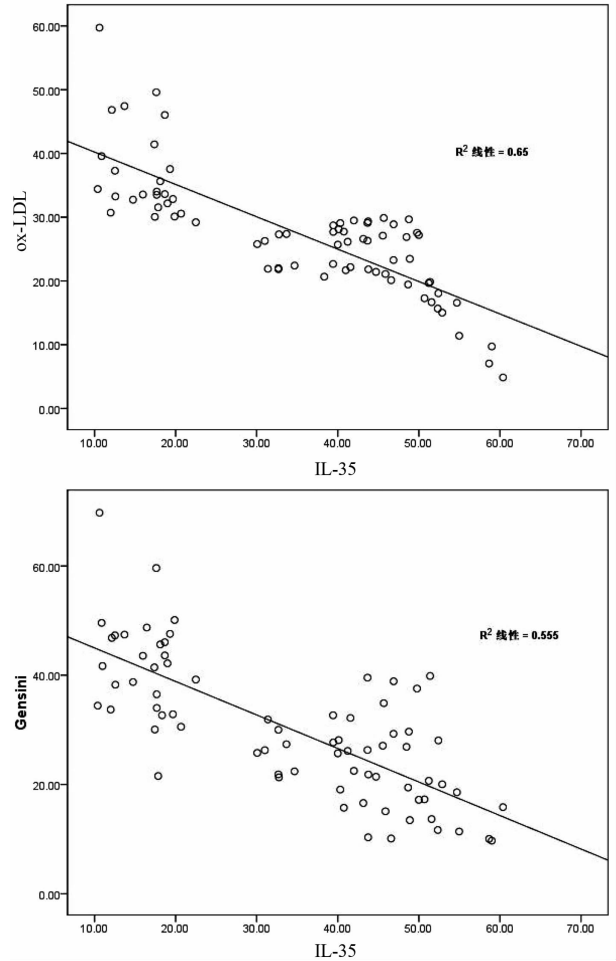


图 2 血清 IL-35 与 ox-LDL 和 Gensini 积分相关性分析

3 讨论

ox-LDL 是一种氧化修饰的低密度脂蛋白,低密度脂蛋白被氧化后,导致胆固醇向外周细胞运输受阻,而在动脉血管上聚集,引发冠状动脉硬化,因此

ox-LDL 与动脉粥样硬化的发生发展密切相关^[4]。大量临床研究已证实 ox-LDL 是促进动脉粥样硬化的重要因素,与冠状动脉病变程度呈显著正相关^[5-7]。本研究结果严重冠状动脉疾病患者 ox-LDL 水平显著升高,与以往研究结果一致。

IL-12 家族是一类多功能免疫调节因子,广泛参与机体炎症反应^[8]。Yong 等^[9]研究表明,IL-12 能够促进炎症 Th1 细胞分化,促进干扰素 γ 分泌,从而促进动脉粥样硬化,已成为冠状动脉疾病患者炎症标志物之一。黄瑛等^[10]研究冠心病患者血清 IL-12 和 IL-27 水平,发现 UAP 和 AMI 患者血清 IL-12 和 IL-27 水平显著高于健康者和 SAP 患者。刘俊孚等^[11]研究表明,血清 IL-12 与冠状动脉病变分型及病变血管数量有关,与超敏 C 反应蛋白联合检测对早期判断冠状动脉疾病有重要意义。本研究结果,SAP、UAP 和 AMI 组血清 IL-12 水平显著高于对照组,AMI 组血清 IL-12 水平显著高于 SAP 和 UAP 组,UAP 组血清 IL-12 水平显著高于 SAP 组,Gensini 积分 ≥ 30 分组血清 IL-12 水平显著高于 Gensini 积分 < 30 分组,血清 IL-12 水平随冠状动脉疾病严重程度及冠脉狭窄加重呈上升趋势,血清 IL-12 与 ox-LDL 和 Gensini 积分的相关性分析结果,血清 IL-12 与 ox-LDL 和 Gensini 积分均呈显著正相关,说明血清 IL-12 与冠状动脉病变及冠脉狭窄严重程度相关。

IL-35 是近年来发现的 IL-12 家族新成员,Huang 等^[12]研究证实 IL-35 能够诱导抗炎细胞因子表达,减少炎症及自身免疫性疾病进展,具有强大的免疫抑制和抗炎活性。近年来 IL-35 在动脉粥样硬化中的作用受到了许多研究者的关注。Lin 等^[13]研究表明,UAP 和 AMI 组 IL-35 水平显著降低,IL-12 和 IL-27 显著升高,且 IL-35 与左室射血分数呈中度正相关,提示 IL-35 是冠状动脉疾病的潜在生物标志物。吴明先等^[14]探讨了 IL-35 在急性冠状动脉综合征患者中的表达变化,结果患病者 IL-35 水平显著低于健康者,且 IL-35 随患者病情严重程度呈下降趋势。本研究结果,SAP、UAP 和 AMI 组血清 IL-35 水平显著低于对照组,AMI 组血清 IL-35 水平显著低于 SAP 和 UAP 组,UAP 组血清 IL-35 水平显著低于 SAP 组,Gensini 积分 ≥ 30 分组血清 IL-35 水平显著低于 Gensini 积分 < 30 分组,血清 IL-35 水平随冠状动脉疾病严重程度及冠脉狭窄加重呈下降趋势,血清 IL-35 与 ox-LDL 和 Gensini 积分的相关性分析结果,血清 IL-35 与 ox-LDL 和 Gensini 积分均呈显著负相关,说明血清 IL-35 与冠状动脉疾病密切相关,可以作为评估冠状动脉病变及冠脉狭窄严重程度的检测指标。

综上所述,血清 IL-12 和 IL-35 参与冠状动脉疾病的发生过程,与冠状动脉狭窄严重程度相关,可作为评估冠状动脉疾病严重程度的生物标志物。本研究不足之处在于样本数量相对较少,研究结果可能缺乏代表性,之后将在扩大样本数量基础上深入探究血清 IL-12 和 IL-35 与冠状动脉疾病的关系及对患者预后的影响。

参考文献

- [1] 王忠振,李芳. 炎症与动脉粥样硬化及冠状动脉疾病的关系[J]. 中国微生态学杂志,2012,24(9):862-865.
- [2] Gee K, Guzzo C, Che Mat NF, et al. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2009, 8(1): 40-52.
- [3] Perrins CJ, Bobryshev YV. Current advances in understanding of immunopathology of atherosclerosis[J]. *Virchows Arch*, 2011, 458(2):117-123.
- [4] 周勇,李明锐. 血清铁蛋白和氧化型低密度脂蛋白与冠状动脉粥样硬化心脏病的相关性[J]. 四川医学,2011,32(10):1591-1592.
- [5] 王又和,刘立新. 不同冠状动脉病变程度冠心病患者 ox-LDL、TNF- α 含量变化[J]. 心血管康复医学杂志,2014,23(2):143-146.
- [6] Geng H, Wang A, Rong G, et al. The effects of ox-LDL in human atherosclerosis may be mediated in part via the toll-like receptor 4 pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 342(1/2):201-206.
- [7] Lu J, Mitra S, Wang X, et al. Oxidative stress and lectin-like ox-LDL-receptor LOX-1 in atherogenesis and tumorigenesis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(8):2301-2333.
- [8] Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Heterogeneity of Tregs and the complexity in the IL-12 cytokine family signaling in driving T-cell immune responses in atherosclerotic vessels[J]. *Mol Immunol*, 2015, 65(1):133-138.
- [9] Yong K, Dogra G, Boudville N, et al. Interleukin-12 is associated with arterial stiffness in healthy individuals[J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26(2):159-162.
- [10] 黄瑛,林英忠,陆政德,等. 冠心病患者血浆 IL-12 和 IL-27 与左心室射血分数的关系[J]. 临床心血管病杂志,2013,29(1):41-43.
- [11] 刘俊孚,牛丽婷,徐江. 超敏 C 反应蛋白、白细胞介素-12、白细胞介素-18 在冠心病患者血清中的表达情况及意义[J]. 中国医药导报,2012,9(30):59-60.
- [12] Huang Y, Lin YZ, Shi Y, et al. IL-35: a potential target for the treatment of atherosclerosis[J]. *Pharmazie*, 2013, 68(10):793-795.
- [13] Lin Y, Huang Y, Lu Z, et al. Decreased plasma IL-35 levels are related to the left ventricular ejection fraction in coronary artery diseases[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52490.
- [14] 吴明先,郑涛,陈坚,等. 急性冠状动脉综合征患者血清中 IL-17、IL-35、PLA2 的水平变化及临床意义[J]. 医学综述,2015,21(15):2835-2838.