

心绞痛患者白细胞介素-6 受体、ADAMTS-1 浓度与冠状动脉病变程度及稳定性的研究[△]

杜美玲, 李方江, 王晓元

(河北北方学院第一附属医院心血管内科, 河北张家口 075000)

摘要:目的 探讨心绞痛患者血清白细胞介素-6 受体(interleukin-6 receptor, IL-6R)及含 N 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-1(a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs, ADAMTS-1)浓度与冠状动脉粥样硬化病变程度及冠状动脉斑块稳定性的关系。方法 本实验共选取患者 223 例: 心绞痛患者 167 例, 其中不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)126 例, 稳定型心绞痛(stable angina, SA)41 例; 对照组 56 例。依据心绞痛患者冠状动脉造影结果进行 Gensini 评分, 分为 4 个亚组(冠状动脉病变轻度、中度、重度、极重度亚组)。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度, 并测定血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白浓度。结果 UA 组 IL-6R 与 ADAMTS-1 浓度较 SA 组明显增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。心绞痛不同冠状动脉病变程度 4 个亚组中血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 外周血 IL-6R 与 ADAMTS-1 浓度与冠状动脉病变的严重程度无明显相关性, 与冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性相关。

关键词:冠状动脉疾病; 白细胞介素-6R; 含 N 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-1; 冠状动脉狭窄; 不稳定斑块

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2016)02-0119-04

Relevance of serum concentrations of interleukin-6 receptor and ADAMTS-1 with the severity and stability of coronary artery atherosclerosis in patients with angina pectoris

DU Mei-ling, LI Fang-jiang, WANG Xiao-yuan

(Department of Cardiovascular, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract: Objectives To investigate the relationship between serum concentrations of interleukin-6 receptor (IL-6R) and a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs (ADAMTS-1) and the severity and plaque stability of coronary artery atherosclerosis in patients with angina pectoris. **Methods** Totally 223 patients were admitted, among which, 167 patients were diagnosed as angina pectoris, including 126 cases of unstable angina (UA) and 41 cases of stable angina (SA); 56 cases were selected as control group. Patients with angina pectoris were divided into four subgroups (with mild, moderate, severe and extremely severe coronary artery disease) based on the Gensini score of coronary angiography. The serum concentrations of IL-6R and ADAMTS-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Serum concentrations of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL) were measured at the same time. **Results** Serum concentrations of IL-6R and ADAMTS-1 in UA patients were significantly higher than those in SA patients and normal control persons ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum concentrations of IL-6R and ADAMTS-1 among the 4 subgroups ($P > 0.05$). **Conclusions** Serum concentrations of IL-6R and ADAMTS-1 have no significant correlation with the severity of coronary artery stenosis, but relate to the stability of coronary atherosclerotic plaque.

Key words: coronary artery disease; interleukin-6 receptor; a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs; coronary artery stenosis; unstable plaque

[△]基金项目: 张家口市 2013 年科学技术研究与发展指令计划(项目编号: 1311055D-3)。

作者简介: 杜美玲(1987-), 女, 住院医师, 研究方向为不稳定型斑块相关炎症因子。

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是最为常见的心血管疾病之一, 其严重危害人类健康。目前已经发现多种炎症标记物与冠心病相关。炎症已被证实是在冠心病的发病机制中占有重要角色, 大量证据表明动脉粥样硬化是个慢性炎症过程,

全身和斑块局部炎症是促使斑块不稳定的重要病理基础^[1]。本研究检测了临床冠心病患者血清白细胞介素-6受体(interleukin-6 receptor, IL-6R)及含N型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-1(a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs, ADAMTS-1)浓度,探讨其与冠状动脉病变程度之间的关系及其对稳定性的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

所选患者为2014年3月至2014年7月在河北北方学院第一附属医院住院,并于24h内完成冠状动脉造影术的患者。入选患者均除外肿瘤、肝病、肾功能不全、感染或自身免疫疾病、甲状腺功能异常、脑血管疾病、6个月内曾有手术史。共入选研究对象223例,男134例,女89例,年龄(61.62±9.41)岁。不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、稳定型心绞痛(stable angina, SA)的诊断均符合诊疗标准^[2,3]。分组:心绞痛患者167例,包括UA患者126例,男78例,女48例,年龄(63.51±8.94)岁,其中患有原发性高血压(高血压)46例(37%),糖尿病16例(13%),并发高血压及糖尿病16例(13%);SA患者41例,男25例,女16例,年龄(63.45±7.71)岁,其中患有高血压20例(49%),糖尿病4例(10%),并发高血压及糖尿病5例(12%)。另外,选择同期经冠状动脉造影证实冠状动脉无狭窄,无高血压、糖尿病病史的56例患者为对照组,男31例,女25例,年龄(61.01±9.62)岁。

1.2 实验方法

所有研究对象入院后24h内空腹采静脉血5 mL, 3 200 r/min,离心8 min,取上清,-80℃冰箱保

存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清IL-6R、ADAMTS-1浓度。IL-6R、ADAMTS-1试剂盒购置于北京索莱宝科技有限公司;采用日立7170A型全自动生化分析仪测定高敏C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP),总胆固醇(TC),三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)浓度。

1.3 冠状动脉 Gensini 评分方法

以冠状动脉管腔狭窄程度权重系数乘以各病变血管的权重系数来计算冠状动脉 Gensini 评分。血管狭窄程度≤25%计1分、26%~50%计2分、51%~75%计4分、76%~90%计8分、91%~99%计16分、100%计32分;病变血管的权重系数左主干为5.0、左前降支或回旋支近段为2.5、左前降支中段为1.5、左前降支第二对角支或左后外侧支为0.5、其他为1。最后总评分为各分支血管评分之和。采用盲法,由两位心血管内科专业医师共同完成,最终结果取二者平均值。进行 Gensini 评分后,用四分位法将其分为四个亚组(冠状动脉病变轻度、中度、重度、极重度亚组)。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料均用($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料比较采用方差分析,两两比较用 *q* 检验。计数资料比较采用卡方检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线资料比较

UA组、SA组和对照组性别、年龄及血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白浓度比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);UA组、SA组并发高血压和糖尿病患者的比例比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表1、表2。

表 1 UA 组、SA 组和对照组性别构成比及并发症比较

[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	男	女	并发高血压	并发糖尿病	并发高血压和糖尿病
UA组	126	78(61.9)	48(38.1)	47(37.3)	16(12.6)	16(12.6)
SA组	41	25(60.9)	16(39.1)	20(48.8)	4(9.7)	5(12.2)
对照组	56	31(55.4)	25(44.6)	-	-	-

表 2 UA 组、SA 组和对照组年龄及血清胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白浓度比较

[$\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	年龄/岁	总胆固醇/mmol·L ⁻¹	甘油三酯/mmol·L ⁻¹	LDL/mmol·L ⁻¹
UA组	126	63.51±8.94	4.65±1.08	1.83±0.95	3.02±0.96
SA组	41	63.45±7.71	4.40±1.07	1.72±0.87	2.88±0.90
对照组	56	61.01±9.62	4.66±0.92	1.91±1.48	2.93±0.85
<i>F</i> 值	-	0.935	0.292	0.277	0.381
<i>P</i> 值	-	0.424	0.747	0.759	0.683

2.2 各组间血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度比较

UA 组血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度显著高于 SA 组及对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

表 3 UA 组、SA 组、对照组血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度比较 [x±s]

组别	n	ADAMTS-1/ng·mL ⁻¹	IL-6R/ng·L ⁻¹
UA 组	126	11.60±8.21 ^{*、1)}	346.30±234.40 ^{*、1)}
SA 组	41	7.90±4.03	226.40±115.90
对照组	56	6.30±2.10	225.20±312.00
F 值		14.750	6.859
P 值		0.000	0.001

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与 SA 组比较,¹⁾ $P < 0.05$

2.3 不同 Gensini 积分亚组的血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度比较

不同 Gensini 积分的 4 亚组间血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 4。

表 4 不同 Gensini 积分的 4 亚组血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度比较 [x±s]

	n	IL-6R/ng·L ⁻¹	ADAMTS-1/ng·mL ⁻¹
轻度病变亚组	42	289.14±233.76	8.28±7.60
中段病变亚组	42	297.73±221.65	9.67±7.56
重度病变亚组	42	305.26±212.08	10.53±4.10
极重度病变亚组	41	330.82±210.11	10.63±4.67

2.4 病变程度相同时,UA 组与 SA 组血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度比较

病变程度相同时,UA 组血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度显著高于 SA 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),详见表 4。

表 4 病变程度相同时 UA 组、SA 组血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度比较 [x±s]

病变程度	UA 组		SA 组	
	IL-6R/ng·L ⁻¹	ADAMTS-1/ng·mL ⁻¹	IL-6R/ng·L ⁻¹	ADAMTS-1/ng·mL ⁻¹
轻	345.30±232.40 [*]	11.50±8.11 [*]	223.40±114.80	7.70±4.01
中	339.72±237.20 [*]	12.10±7.93 [*]	227.17±113.90	7.62±4.33
重	351.30±241.44 [*]	11.98±8.24 [*]	219.30±117.23	8.09±4.27
极重	353.47±239.73 [*]	12.25±7.97 [*]	231.20±119.10	7.98±4.54

注:与 SA 组同项比较,^{*} $P < 0.05$

3 讨论

白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是一种多

功能的细胞因子,通过与 IL-6R 结合及 p130 受体信号转导从而发挥作用,尤其是在冠状动脉斑块形成以及破裂过程中有重要作用^[4]。IL-6 参与冠状动脉硬化可能机制如下:IL-6 促进单核细胞进入血管内皮,能够激活巨噬细胞的分化浸润,促进低密度脂蛋白摄取,加速形成泡沫细胞,从而参与斑块形成,并逐渐加重粥样硬化^[5,6];IL-6 能够上调基质金属蛋白酶的表达,导致血管重构和斑块破裂,刺激血管平滑肌细胞增殖^[7];IL-6 可促进血管平滑肌表达血管紧张素受体,促进肝脏产生急性期反应蛋白,加重氧化应激和内皮细胞功能损伤,从而促进动脉粥样硬化进展^[8,9]。

《柳叶刀》在线发布了两项国际大规模荟萃分析研究成果,证实了 IL-6R 作为一种炎症信号通路蛋白是冠心病的致病原因。研究证实其等位基因与一种明确的抗炎效应有关,评估了 IL-6R 基因的功能性遗传变异对冠心病的易感性的影响,结果支持冠心病的炎症假说^[10]。其后研究人员利用药物阻断 IL-6R,结果发现 IL-6R 等位基因变异对于几个炎性标记物和相关信号通路的影响与几项试验报告的利用塔西单抗阻断风湿性关节炎患者体内 IL-6R 的效应一致。由此得出结论:阻断 IL-6R 可能提供了一条预防冠心病的新治疗途径^[11]。

ADAMTS 是一类 Zn²⁺依赖的分泌型金属蛋白酶,可由巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等多种细胞合成和分泌^[12]。ADAMTS-1 是该家族第一个被发现的成员,其羧基末端由 3 个 TSP1 型基序组成。ADAMTS-1 通过 TSP1 型基序结合到血管内皮生长因子(VEGF165)的肝素结合区,阻断血管内皮生长因子受体的磷酸化,起到抑制血管生成和内皮增殖的作用^[13]。还通过氨基末端部分结构域与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)结合,激活金属蛋白酶结构域的蛋白水解酶活性,从而降解 ECM 成分。研究表明,ADAMTS-1 高表达于血管中层及内膜中动脉硬化血管病变处的血管平滑肌细胞和泡沫细胞,且以内膜处表达为显著^[14]。ECM 成分中的多能蛋白聚糖和多聚蛋白聚糖是 ADAMTS-1 的主要底物,故 ADAMTS-1 可能通过裂解这些 ECM 蛋白来促进血管平滑肌细胞迁徙,从而促进动脉粥样硬化。

本实验依据心绞痛患者 Gensini 评分,分为 4 个亚组(冠状动脉病变轻度、中度、重度、极重度亚组),并进行统计学分析,研究结果表明外周血 IL-6R 和 ADAMTS-1 浓度与冠状动脉病变的严重

程度无明显相关性，而与病变的稳定性存在正相关，能够反映冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性。不稳定斑块多为偏心性斑块，其脂质池大，纤维帽薄，ECM 细胞胶原含量少，血管平滑肌细胞及炎性细胞丰富，且主要集中在斑块的肩部，此部位为破裂最常发生的部位之一，以上结构特点导致此种斑块极易破裂，致使炎症反应活跃，同时炎症因子刺激炎症细胞的迁移及表达，促进平滑肌细胞和泡沫细胞破裂凋亡，ADAMTS-1 参与降解结缔组织及破坏斑块的结构。炎症反应越活跃，斑块越不稳定，甚至脂质外溢和软脂质核增大，诱导斑块内血栓形成，斑块稳定性下降。大量证据表明动脉粥样硬化的形成与发展是个慢性炎症过程，而粥样硬化斑块的急性炎症是导致斑块破裂的关键因素^[15-18]。我们的研究表明，UA 组血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度显著高于 SA 组及对照组；病变程度相同时，UA 组血清 IL-6R、ADAMTS-1 浓度显著高于 SA 组，提示 IL-6R、ADAMTS-1 与斑块稳定性有关。

综上所述，IL-6R 与 ADAMTS-1 能更好地反映炎症活动程度和斑块的稳定性，相关研究表明急性冠状动脉综合征（ACS）患者中血管病变程度<50%狭窄、50%~70%狭窄分别位于第一、二位，而血管 70%以上狭窄的斑块引发的急性冠状动脉综合征仅仅占 30%左右^[19]。由此考虑，急性冠状动脉综合征与不稳定斑块密切相关，故通过评价以上炎症标记物浓度能够更好地分析判断心绞痛患者的预后。

参考文献：

[1] SHAH P K. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(4 Suppl S): 15S-22S.
 [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(3): 195-206.
 [3] 柯元南, 陈纪林. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(4): 295-304.
 [4] GENG Y J, WU Q, MUSZYNSKI M, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16(1): 19-27.
 [5] HAGG D S, SJOBERG L M, HULTEN, et al. Augmented levels of CD44 in macrophages from atherosclerotic subjects: a possible IL-6-CD44 feedback loop? [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 190(2): 291-297.

[6] LEE P C, HO I C, LEE T C. Oxidative stress mediates sodium arsenite-induced expression of heme oxygenase-1, monocyte chemoattractant protein-1, and interleukin-6 in vascular smooth muscle cells[J]. *Toxicol Sci*, 2005, 85(1): 541-550.
 [7] SUZUKI H, KUSUYAMA T, SATO R, et al. Elevation of matrix metalloproteinases and interleukin-6 in the culprit coronary artery of myocardial infarction[J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(3): 166-173.
 [8] WASSMANN S, STUMPF M, STREHLOW K, et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor[J]. *Circ Res*, 2004, 94(4): 534-541.
 [9] SOUZA J R, OLIVEIRA R T, BLOTTA M H, et al. Serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18) and C-reactive protein (CRP) in patients with type-2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2008, 90(2): 86-90.
 [10] IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, SARWAR N, BUTTERWORTH A S, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies[J]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1205-1213.
 [11] SWERDLOW D I, HOLMES M V, KUCHENBAECKER K B, et al. 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] APTE S S. A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motifs: the ADAMTS family [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(6): 981-985.
 [13] LEE N V, SATO M, ANNIS D S, et al. ADAMTS1 mediates the release of antiangiogenic polypeptides from TSP1 and 2[J]. *EMBO J*, 2006, 25(22): 5270-5283.
 [14] SARBASSOV D D, ALI S M, KIM D H, et al. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton[J]. *Curr Biol*, 2004, 14(14): 1296-1302.
 [15] BUFFON A, BIASUCCI L M, LIUZZO G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(1): 5-12.
 [16] PANT S, DESHMUKH A, GURUMURTHY G S, et al. Inflammation and atherosclerosis--revisited [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(2): 170-178.
 [17] 厉娜, 顾兴建, 郑鳕洋, 等. 磺达肝癸钠在 65 岁以上肾功能不全急性冠脉综合征患者中的安全性观察[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(23): 3835-3838.
 [18] ROSENFELD M E. Inflammation and atherosclerosis: direct versus indirect mechanisms[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(2): 154-160.
 [19] BAMFORD S H, RYLEY, JACKSON S K. Highly purified lipopolysaccharides from *Burkholderia cepacia* complex clinical isolates induce inflammatory cytokine responses via TLR4-mediated MAPK signalling pathways and activation of NFkappaB[J]. *Cell Microbiol*, 2007, 9(2): 532-543.

(收稿日期: 2015-08-12)