

[文章编号] 1007-3949(2008)16-12-0969-04

• 临床研究 •

胎盘生长因子和白细胞介素 10水平与急性冠状动脉事件的相关性

袁娜¹, 曾高峰², 李振龙³, 孙翔

(南华大学附属第二医院 1.急诊科, 2.心血管内科, 湖南省衡阳市 421001;

3.常德市中医院心内科, 湖南省常德市 415000)

[关键词] 内科学; 胎盘生长因子; 白细胞介素 10 急性冠状动脉综合征

[摘要] 目的 通过对急性冠状动脉综合征患者血清胎盘生长因子和白细胞介素 10水平的测定,探讨其在急性冠状动脉综合征的早期预测及预后判断中的价值。方法 将 90例患者分为 ST段抬高型急性心肌梗死组($n=26$)、非 ST段抬高型急性心肌梗死/不稳定型心绞痛组($n=36$)、稳定型心绞痛组($n=14$)和对照组($n=14$)。采用 ELISA 法检测各组血清胎盘生长因子和白细胞介素 10水平;随访并观察各组 30天、90天后主要心血管事件(死亡、再梗死和紧急血运重建)的发生。结果 ST段抬高型急性心肌梗死患者和非 ST段抬高型急性心肌梗死/不稳定型心绞痛患者血清胎盘生长因子水平较稳定型心绞痛患者明显升高,而白细胞介素 10水平显著降低($P<0.01$)。具有高水平血清胎盘生长因子的患者在随访 30天及 90天的主要心血管事件发生率明显增加,而具有高水平白细胞介素 10的患者心血管事件发生率明显降低。相关性分析显示,血清胎盘生长因子与白细胞介素 10水平呈负相关。结论 血清胎盘生长因子可能是早期预测急性冠状动脉综合征的有力指标,血清胎盘生长因子与白细胞介素 10两者之间的平衡,可能是预测急性冠状动脉综合征患者预后转归的重要因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship of Placenta Growth Factor and Interleukin-10 in the Risk for Cardiovascular Events of Acute Coronary Syndrome

YUAN Na ZENG Gao-Feng LI Zhen-Long and SUN Xiang

(Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China)

[KEY WORDS] Placenta Growth Factor Interleukin-10 Acute Coronary Syndrome

[ABSTRACT] **Aim** Through the confer of concentration of placenta growth factor (PLGF) and interleukin-10 (IL-10) to explore its early prediction and prognostic value in acute coronary syndrome (ACS) patients. **Methods** 90 patients were divided into experimental sub-STEM I group, NSTEM I/UAP group, SAP group and control group. The concentration of PLGF and IL-10 were measured by the method of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The risk of follow-up cardiovascular events were detected during 30 days and 3 months, then the results were statistically analyzed.

Result The serum level of PLGF was higher in STEM I group and NSTEM I/UAP group than that of SAP group, but the concentration of IL-10 was lower in STEM I group and NSTEM I/UAP group than that of SAP group ($P<0.01$). The risk of cardiovascular events were increased in patients with higher serum level of PLGF, which was decreased in patients with higher serum level of IL-10 during 30 days and 3 months of follow-up. There was an inverse correlation between the serum level of PLGF and IL-10.

Conclusions PLGF may be early indicators of ACS, powerful the balance between PLGF and IL-10 is a major determinant of outcome in patients with ACS.

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是以冠状动脉血管内皮下不稳定性动脉粥样斑块突然破裂、出血、溃烂及伴随的血小板聚集,进而继发完全或不完全闭塞性血栓形成,导致冠状动脉不同程度狭窄及冠状动脉血流极度下降或完

全中断为基本病理生理特征的一组临床综合征。炎症反应的激活是导致动脉粥样硬化斑块不稳定的主要因素^[1,2],伴随着 ACS 炎症机制的深入研究,不少新的炎症标志物应用于 ACS 危险分层中,具有代表性的促炎血清标志物胎盘生长因子 (placenta growth factor, PLGF) 与抗炎血清标志物白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 在 ACS 患者近期危险分层中的价值正逐渐受到人们的关注。本研究探讨了 IL-10 和 PLGF 之间的平衡对 ACS 预后转归的影响,旨在为临床上 ACS 患者危险度评估提供依据。

[收稿日期] 2008-07-09 [修回日期] 2008-12-02

[作者简介] 袁娜, 硕士, 住院医师, 研究方向冠心病防治, E-mail 为 yuanao1998@tm.com。通讯作者曾高峰, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向冠心病防治, E-mail 为 qiegingnoudou@tm.com。李振龙, 硕士, 主治医师, 研究方向冠心病防治。

1 对象和方法

1.1 研究对象

按 2000 年 9 月美国 ACC/AHA 制定的治疗指南对病例进行筛选,所有入选者均行选择性冠状动脉造影检查。STEM I 患者入选标准:典型胸痛症状持续 $> 30 \text{ min}$,特征性心电图变化,相邻两个或更多导联的 J 点处有新的 ST 段抬高,在 V1、V2 或 V3 $\geq 0.2 \text{ mV}$, iv、AVL、 aVL 、AVF $\geq 0.1 \text{ mV}$, ECG 呈动态演变;心肌酶谱异常且有动态变化。三项中具有两项即可确诊。非 ST 段抬高型急性心肌梗死 (NSTEM I) / 不稳定型心绞痛 (UAP) 患者入选标准:静息性心绞痛、新近发作性心绞痛、恶化性心绞痛;相邻两个或更多导联出现新的 ST 段压低或 T 波异常,或两者兼有。根据心肌梗死标志物诊断标准,若肌钙蛋白升高超过正常上限 99% 可信区间,肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 升高超过正常上限的 2 倍,则可诊断为 NSTEM I 反之即为 UAP。稳定型心绞痛 (SAP) 患者入选标准:劳力性心绞痛患者近 3 个月来疼痛部位、性质、诱因、缓解因素、持续时间及发作频率无明显改变或运动平板试验阳性。心脏神经官能症患者入选标准:经过详细病史询问,体格检查及血生物化学指标检查、心电图、心脏彩超、胸片、冠状动脉造影等检查后排除器质性心脏病。凡有以下情况者予以剔除:合并周围血管疾病或周围血管栓塞性疾病、脑卒中、严重肝肾功能不全、感染性疾病、发热、恶性肿瘤、风湿活动、自身免疫性疾病、新近有手术或外伤、输血史、近期应用炎症抑制药物、应用抗氧化性药物或长期服用含类黄酮化合物的药物、近期使用激素替代疗法的患者。选择符合要求的病例 90 例,均签署试验知情同意书。冠心病患者 76 例,其中 ACS 患者 62 例,包括 STEM I 患者 26 例, NSTEM I 患者 20 例, UAP 患者 16 例, SAP 患者 14 例,另 14 例心脏神经官能症患者为对照组。

1.2 方法

入选者于入院当日从肘静脉采血 4 mL, 2500 r/min 离心 10 min 后分离血清,分装保存于 -80°C 。同时从肘静脉采血送血常规和心肌酶谱、血脂、血糖及肝肾功能等检查。采用 ELISA 法检测血清 PLGF 和 IL-10 水平。对入选患者进行 30 天和 90 天随访,以主要心血管不良事件如心脏性猝死、再梗死、严重缺血发作及需紧急血运重建为随访终末事件。

1.3 统计学方法

使用 SPSS13.0 统计软件,主要统计指标均进行

正态检验和方差齐性检验,各统计数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间计量资料比较采用方差分析,相关性分析采用线性相关分析。

2 结果

2.1 一般临床资料

各组年龄、性别构成、血脂、危险因素 (吸烟、糖尿病、高血压等) 及临床用药情况等差异无显著性 (表 1)。

表 1 一般临床资料

	STEM I (n=26)	NSTEM I/UAP (n=36)	SAP (n=14)	对照组 (n=14)
年龄 (岁)	56.40 \pm 12.36	62.34 \pm 11.56	54.20 \pm 11.69	48.16 \pm 10.96
男/女 (例)	16/10	20/16	7/7	7/7
TC (mmol/L)	4.68 \pm 1.12	4.56 \pm 1.41	4.10 \pm 0.92	3.69 \pm 0.98
LDLC (mmol/L)	3.58 \pm 1.31	3.24 \pm 1.24	2.58 \pm 0.12	2.04 \pm 0.86
HDL (mmol/L)	1.01 \pm 0.23	1.19 \pm 0.08	0.86 \pm 0.24	1.21 \pm 0.14
TG (mmol/L)	2.04 \pm 1.09	1.98 \pm 1.04	1.92 \pm 0.60	1.58 \pm 0.94
糖尿病	10%	16%	18%	5%
高血压	32%	60%	20%	10%
吸烟史	58%	38%	31%	18%
阿司匹林	100%	100%	100%	40%
β 阻滞剂	65%	74%	61%	50%
钙拮抗剂	22%	35%	19%	12%
ACEI	65%	43%	25%	16%
硝酸甘油	82%	83%	69%	38%
HMG-CoA I	92%	88%	90%	22%

2.2 血清胎盘生长因子和白细胞介素 10 水平

STEM I 组和 NSTEM I/UAP 组血清 PLGF 水平显著高于 SAP 组 ($P < 0.01$)。血清 IL-10 水平显著低于 SAP 组 ($P < 0.01$); STEM I 组血清 PLGF 水平显著高于 NSTEM I/UAP 组 ($P < 0.05$), 而血清 IL-10 水平在 STEM I 组与 NSTEM I/UAP 组之间差异无显著性 (表 2)。

表 2 血清 PLGF 和 IL-10 水平 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	PLGF ($\mu\text{g/L}$)	IL-10 ($\mu\text{g/L}$)
STEM I 组	26	70.34 \pm 6.21 ^{ab}	11.26 \pm 1.80 ^b
NSTEM I/UAP 组	36	56.18 \pm 2.26 ^b	12.07 \pm 2.01 ^b
SAP 组	14	40.48 \pm 1.32	27.16 \pm 3.46
对照组	14	16.84 \pm 2.12	5.86 \pm 1.78

a 为 $P < 0.05$ 与 NSTEM I/UAP 组比较; b 为 $P < 0.01$ 与 SAP 组比较。

2.3 不同血清胎盘生长因子水平患者心血管不良事件的发生率

将 ACS 患者按 PLGF 水平分为三组: < 59.78 $\mu\text{g/L}$ 、59.78~71.94 $\mu\text{g/L}$ 和 > 71.94 $\mu\text{g/L}$ 。随访 30 天、90 天内, 心脏不良事件的发生率随着 PLGF 组间浓度的增高而增高 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 不同血清 PLGF 水平患者心血管不良事件的发生率

分 组	n	30 天	90 天
对照组	14	0 (0%)	0 (0%)
< 59.78 $\mu\text{g/L}$	18	2 (11.11%)	3 (16.67%)
59.78~71.94 $\mu\text{g/L}$	19	5 (26.32%) ^a	8 (42.11%) ^a
> 71.94 $\mu\text{g/L}$	25	13 (52.00%) ^{ab}	18 (72.00%) ^{ab}

a 为 $P < 0.05$ 与 < 59.78 $\mu\text{g/L}$ 组比较; b 为 $P < 0.05$ 与 59.78~71.94 $\mu\text{g/L}$ 组比较。

2.4 不同血清白细胞介素 10 水平患者心血管不良事件的发生率

将 ACS 患者按 IL-10 水平分为三组: < 15.12 $\mu\text{g/L}$ 、15.12~28.15 $\mu\text{g/L}$ 和 > 28.15 $\mu\text{g/L}$ 。随访 30 天和 90 天内, 心脏不良事件的发生率随着组间 IL-10 浓度的增高而降低 ($P < 0.05$, 表 4)。

表 4 不同血清 IL-10 水平患者心血管不良事件的发生率

分 组	n	30 天	90 天
对照组	14	0 (0%)	0 (0%)
< 15.12 $\mu\text{g/L}$	24	13 (54.17%)	19 (79.17%)
15.12~28.15 $\mu\text{g/L}$	21	5 (23.81%) ^a	7 (33.34%) ^a
> 28.15 $\mu\text{g/L}$	17	2 (11.76%) ^a	3 (17.65%) ^{ab}

a 为 $P < 0.05$ 与 < 15.12 $\mu\text{g/L}$ 组比较; b 为 $P < 0.05$ 与 15.12~28.15 $\mu\text{g/L}$ 组比较。

2.5 相关性分析

血清 PLGF 与 IL-10 之间呈负相关 ($r = -0.889$, $P < 0.01$)。

3 讨论

随着对 ACS 发病机制研究的不断深入, 发现易损斑块的破裂及血栓形成是 ACS 的中心启动环节。曾高峰等^[3]分析发现, 纤溶酶原激活物抑制剂活性及其 4G/5G 基因多态性与 ACS 发病之间存在一定的关系, 提示 ACS 的血栓形成这一关键环节可能在其基因水平进行预测。但是, 目前对易损斑块进行有效可行的早期识别方法不多。现有的检查手段多只显示狭窄程度、血管直径、管壁厚度、斑块大

小等, 而理想的检测手段还应该能体现斑块成分、微观结构及生理功能^[4]。故 ACS 的早期预测需要一个或更多理想而有价值的炎症标志物, 以便用于选择最佳的预防及治疗 ACS 方案, 避免或减少心血管不良事件发生。

PLGF 是血管内皮生长因子 (VEGF) 家族中的一员。研究发现, PLGF 在心血管疾病有 3 个作用^[5]: ① PLGF 只参与病理状态下的新生血管生成, 而对正常血管发育影响不大; ② PLGF 具有巨噬细胞趋化性; ③ PLGF 与 VEGF 有协同作用。也有研究表明 PLGF 能促进单核细胞和巨噬细胞的趋化性聚集, 并诱导其产生组织因子, 促发炎症反应, 同时 PLGF 上调了外周血中单核细胞 VEGF 的产生, 促进内皮细胞的增殖分化, 从而使血管内膜增厚^[6]。本研究中, ACS 患者血清 PLGF 水平明显增高; 随访 30 天和 90 天, 随着 PLGF 水平的升高心脏不良事件的发生率也增高, 这与目前国内外研究结果相一致^[7]。进一步证实血清 PLGF 不仅是一种血清炎症标志物, 更作为一种炎症反应介质参与 ACS 的发生发展。提示 PLGF 水平能预测 ACS 患者后继主要心血管事件的发生。

IL-10 是一种具有强大抗炎功能的细胞因子。正常生理状态下, 人体内 IL-10 浓度极低, 当受到外界某些因素作用 (如妊娠、紫外线照射、各种应急状态等) 以及某些疾病 (如感染性疾病、自身免疫病等) 时, IL-10 的分泌增加。IL-10 具有多种抗炎特性, 包括抑制炎症细胞因子生成, 抑制单核细胞依赖性 Th 细胞增殖, 并抑制 Th 类细胞因子的合成及其活性。还可以抑制多种细胞反应及细胞凋亡^[8]; 而这些细胞反应对动脉粥样硬化斑块的发展、破裂及血栓形成起着重要作用。Heeschen 等^[9]发现 IL-10 水平与肌钙蛋白 T 不相关, 与 C 反应蛋白呈负相关。IL-10 的预测价值不依赖于心肌坏死。提示血清 IL-10 水平可以独立地预测患者的临床预后, 升高的 IL-10 水平对 ACS 患者具有保护作用。本研究中, ACS 患者 IL-10 水平下降, 与 Anguera 等^[10]的研究一致; 随访中发现随着 IL-10 水平的升高心脏不良事件的发生率显著降低, 证明 IL-10 亦可作为 ACS 的近期危险分层中的一个独立风险预测因子。相关性分析发现, PLGF 与 IL-10 呈负相关, 进一步证实 IL-10 是减轻 ACS 中炎症反应的重要因素。本研究结果证实, 高水平的 IL-10 不仅可作为一个独立的风险预测因子预示 ACS 患者的良好转归, 更重要的是能拮抗伴随以高 PLGF 水平为标志的高炎症状态患者的风险性。IL-10 与 PLGF 之间的平衡, 是

决定 ACS 患者预后转归的主要决定因素。由此可见,血清 IL-10 水平升高能有效地改善 ACS,这种有益作用主要在伴有高炎症状态的患者中得到体现。血清 IL-10 水平的减少不仅标志着斑块的不稳定性、ACS 的进展,更预示着急性缺血性事件的预后不良。血清 IL-10 水平为 ACS 患者提供了独立的评价预后的信息。

综上所述,通过治疗提升 IL-10 水平或补充外源性 IL-10 可期望成为稳定动脉粥样斑块和改善 ACS 预后的一项新的治疗手段。PLGF 和 IL-10 作为 ACS 早期预测新增的两项检测手段,将有助于我们对 ACS 的进一步理解,并能更好地指导临床治疗。吸烟可影响 SAP 患者高敏 C 反应蛋白及丙二醛浓度^[11]。吸烟等高危因素是否在早期就影响了 PLGF 和 IL-10 水平,从而导致高敏 C 反应蛋白及丙二醛浓度变化,促进了 ACS 的发生发展还有待进一步研究。本研究还发现,在 ACS 的三个亚组之间,IL-10 和 PLGF 水平存在差异,提示在这三个亚组之间亦存在不同程度的炎症反应,炎症反应程度的差别可能导致了这三个亚组之间在最终预后上的差异。此外,本研究病例数相对偏少,变异系数控制不太理想。有进一步扩大样本量研究的价值。

[参考文献]

- [1] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, **105** (9): 1 135-143
- [2] Raj DS, Choudhury D, Welbourn TC, et al. Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective [J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, **35** (3): 365-380
- [3] 曾高峰, 刘格修, 王燕, 等. 纤溶酶原激活物抑制剂活性及其 4G/5G 基因多态性与急性冠状动脉综合征发病的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (6): 760-762
- [4] Naghavi M, Madjid M, Khan MR, et al. New developments in the detection of vulnerable plaque [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2001, **3** (2): 125-135
- [5] De Fazio S, Gigante R, Persico MG. Structure and function of placental growth factor [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2002, **12** (6): 241-246
- [6] Khurana R, Moons L, Shafi S, et al. Placental growth factor promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation [J]. *Circulation*, 2005, **111** (21): 2 828-836
- [7] Lenderink T, Heeschen C, Fichtlscherer S, et al. Elevated placental growth factor levels are associated with adverse outcomes at four-year follow-up in patients with acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **47** (2): 307-311
- [8] Smith DA, Irving SD, Shekton 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
- [9] 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): 2 109-114
- [10] Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, et al. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina [J]. *Am Heart J*, 2002, **144** (5): 811-817
- [11] 曾高峰, 周胜华, 祁述善. 戒烟时间对稳定型心绞痛患者高敏 C 反应蛋白及丙二醛浓度的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (2): 203-205

(此文编辑 文玉珊)