

# 颅内、外动脉粥样硬化、动脉狭窄患者血清白细胞介素 1 $\beta$ 、白细胞介素 1 受体拮抗剂的监测及临床意义

韩健<sup>1</sup>, 郭富强<sup>2</sup>

(1. 绍兴市第六人民医院老年科, 浙江省绍兴市 312000; 2. 四川省人民医院神经内科, 四川省成都市 610072)

[关键词] 动脉粥样硬化; 动脉狭窄; 白细胞介素 1 $\beta$ ; 白细胞介素 1 受体拮抗剂

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 1 受体拮抗剂(IL-1Ra)水平以及 IL-1Ra/IL-1 $\beta$  比值在颅内、外动脉粥样硬化(As)、动脉狭窄(AS)患者血清中的变化以及 IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 水平之间的相关性。**方法** 用 ELISA 法检测了 30 例 As、30 例 AS 患者和 30 例健康人(对照组)血清 IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra 和 IL-1Ra/IL-1 $\beta$  水平。**结果** 与对照组比较, As 组和 AS 组 IL-1 $\beta$  明显升高( $P < 0.05$ ), IL-1Ra 和 IL-1Ra/IL-1 $\beta$  比值则明显降低( $P < 0.05$ ); As 组与 AS 组比较 IL-1 $\beta$  和 IL-1Ra 均无显著差异( $P > 0.05$ ), 但 IL-1Ra/IL-1 $\beta$  比值 AS 组明显低于 As 组( $P < 0.05$ ); AS 组和对照组的 IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 呈明显相关( $P < 0.05$ ), As 组的 IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 无明显相关性( $P > 0.05$ )。**结论** IL-1 $\beta$  在颅内、外 As 发病过程中可能起着促进作用, 而 IL-1Ra 可能起着抑制作用; 二者的免疫失调状态可能与疾病的严重程度密切相关, IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra 和 IL-1 $\beta$ /IL-1Ra 比值可能可作为颅内、外 As 病情的监测指标。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

## The Clinical Significance of Monitoring for Serum Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-1 Receptor Antagonist in Patients with Intracranial and Extracranial Atherosclerosis and Arterial Stenosis

HAN Jian<sup>1</sup>, and GUO Fu-Qiang<sup>2</sup>

(1. Department of Geriatrics, the Sixth Municipal People's Hospital, Shaoxing, Zhejiang 312000; 2. Department of Neurology, People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Arterial Stenosis; Interleukin-1 $\beta$ ; Interleukin-1 Receptor Antagonist

[ABSTRACT] **Aim** To study the changes of serum level of interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), interleukin-1 receptor antagonist(IL-1Ra) and IL-1Ra/IL-1 $\beta$  ratio in the patients with intracranial and extracranial atherosclerosis (As) and arterial stenosis(AS) as well as the relationship between IL-1 $\beta$  and IL-1Ra level. **Methods** The serum levels of IL-1 $\beta$  and IL-1Ra were detected in 30 patients of As, 30 AS and 30 healthy individuals by enzyme-linked immunosorbent assay and IL-1Ra/IL-1 $\beta$  ratio were calculated. **Results** Compared with the control, the IL-1 $\beta$  level in patients with As and AS was significantly higher, but the IL-1Ra level and IL-1Ra/IL-1 $\beta$  ratio was significantly lower. The levels of serum IL-1 $\beta$ , IL-1Ra in AS group had no difference compared with As group( $P > 0.05$ ), but the IL-1Ra/IL-1 $\beta$  ratio was significantly lower( $P < 0.05$ ). There was correlation between IL-1 $\beta$  and IL-1Ra levels in patients with AS and healthy, but there was no correlation between IL-1 $\beta$  and IL-1Ra levels in patients with As. **Conclusions** The IL-1 $\beta$  might accelerate the progress of As, but IL-1Ra might suppress it. The immune maladjustment of IL-1 $\beta$  and IL-1Ra might be correlative to the severity of As, and the IL-1Ra/IL-1 $\beta$  ratio might be an available index for the severity of As.

动脉粥样硬化(As)是缺血性脑卒中发生的病理基础。大量研究表明,易损斑块脱落和破裂导致管腔血栓形成是造成缺血事件的主要机制<sup>[1]</sup>。随着研究的深入,人们认识到炎症反应贯穿于As病变

的发生、发展和恶化的全过程。而颅内、外动脉狭窄(AS)的主要病因就是As。由于白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )是一种重要的前炎症细胞因子,IL-1 $\beta$ 在As的形成过程中可能起着一定的促进作用<sup>[2]</sup>。有关IL-

[收稿日期] 2011-05-28

[作者简介] 韩健,硕士,主治医师,主要研究方向为脑血管病及其介入治疗,E-mail为 confidence123456@sina.com。郭富强,主任医师,硕士研究生导师,E-mail为 guofuqiang2005@126.com。

IL-1 $\beta$ 、白细胞介素 1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 在颅内外 As、AS 中的联合研究还少有报道。本研究通过检测上述各指标在颅内外 As、AS 患者血清中的变化,初步探讨其在疾病的发生和发展中的作用,以及在病情监测中的意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

As 组来源于本院神经内科住院患者,根据临床表现、空腹血脂及颈部血管彩超、头颅 MRA 结果确诊,均为颅内外动脉粥样硬化伴或不伴混合性斑块但没有血管狭窄,同时应用相关检查提示主动脉及其它动脉粥样硬化好发部位没有发现明显狭窄患者,其中男 23 例,女 7 例,年龄 45 ~ 80 岁,平均 64.05 岁。AS 组来源于本院神经内科住院患者,根据临床表现、空腹血脂、颈部血管彩超、头颅 DSA 结果确诊,均为颅内外动脉狭窄且狭窄 > 50% 患者,男 25 例,女 5 例,年龄 43 ~ 83 岁,平均 65.06 岁。对照组共 30 例,男 24 例,女 6 例,年龄 50 ~ 70 岁,平均 63.07 岁;血常规、血脂及其它生化指标均在参考范围内,颈部血管彩超检查正常;相关检查提示主动脉及其它动脉粥样硬化好发部位没有发现明显动脉粥样硬化或狭窄患者。所有研究对象均排除急性慢性感染、肿瘤、全身免疫性疾病、严重肝肾等疾病。

### 1.2 血清 IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra 的测定

抽取肘静脉血 3 mL,室温下静置 0.5 ~ 1 h 后离心,分离血清, - 70 $^{\circ}$ C 冰箱保存。采用 ELISA 法测定血清 IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra 含量。人 IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra ELISA 试剂盒由加拿大 GBDEIA 公司原装进口,批号分别为 I037-00、I102-50。检测过程严格按照说明书的步骤进行。通过试剂盒中 IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra 标准品绘制标准曲线,求出样本中 IL-1 $\beta$  和 IL-1Ra 的浓度。

### 1.3 统计学处理

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组均数间比较采用单因素方差分析,多个样本均数的两两比较采用 SNK 法。IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 水平的相关性分析采用直线相关分析,以  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra 水平和 IL-1Ra/IL-1 $\beta$ 比值的变化

As 组和 AS 组血清 IL-1 $\beta$  水平均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), IL-1Ra、IL-1Ra/IL-1 $\beta$  比值显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ); As 组与 AS 组间 IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra

差异均无显著性 ( $P > 0.05$ ), 但 IL-1Ra/IL-1 $\beta$  比值差异有显著性 ( $P < 0.05$ ; 表 1)。

表 1. 血清 IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra 水平和 IL-1Ra/IL-1 $\beta$  比值 (ng/L,  $n = 30$ )

Table 1. Levels of IL-1 $\beta$  and IL-1Ra, and IL-1Ra/IL-1 $\beta$  ratio

分 组	IL-1 $\beta$	IL-1Ra	IL-1Ra/IL-1 $\beta$
对照组	199.4 $\pm$ 82.5	451.0 $\pm$ 202.9	2.5 $\pm$ 1.2
As 组	294.3 $\pm$ 183.0 <sup>a</sup>	264.0 $\pm$ 268.3 <sup>a</sup>	1.5 $\pm$ 2.6 <sup>a</sup>
AS 组	333.5 $\pm$ 127.4 <sup>a</sup>	166.3 $\pm$ 49.7 <sup>a</sup>	0.5 $\pm$ 0.2 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 As 组比较。

### 2.2 IL-1 $\beta$ 与 IL-1Ra 水平的相关性分析

AS 组 ( $r = 0.499$ )、对照组 ( $r = 0.189$ ) 的 IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 呈明显相关 ( $P < 0.05$ ), As 组两者无明显相关性 ( $P = 0.316$ )。

## 3 讨 论

As 是心、脑血管病的主要病理基础,已有很多证据表明,炎症反应在 As 的发生、发展中起重要作用。各种相关血清学标志物水平可密切反映斑块发展变化方向,在斑块失稳定性、破裂以及未来心脑血管不良事件中可能获得有价值的预测信息,且独立于传统危险因素<sup>[3]</sup>。IL-1 是前炎症细胞因子,为炎症反应启动物质,它能作用于多种细胞,作为诱导细胞反应中的最初物质,在细胞和亚细胞水平激发一系列级联反应或“瀑布反应”,诱导 IL-6 等多种炎症因子的产生及发挥作用。IL-1Ra 是特异性高亲和力受体拮抗剂,故在动物模型以及人类疾病中,IL-1Ra 都是人体重要的抗炎自卫屏障。IL-1Ra 不与 IL-1 直接结合,而是一种 IL-1 与 IL-1R 相互结合的竞争性抑制物。IL-1Ra 与 I 型和 II 型 IL-1R 都能结合,但与 I 型 IL-1R 结合的亲和力要高于 II 型 IL-1R。本研究也发现 IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 在对照组和 AS 组显示了明显的相关性。

本研究发现,与对照组比较,As 组和 AS 组 IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra 及 IL-1Ra/IL-1 $\beta$  比值均显示出显著差异性,提示 IL-1 $\beta$  和 IL-1Ra 参与了动脉粥样硬化的病变过程。另外,As 组与 AS 组患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-1Ra 水平比较无统计学意义,表明单一的 IL-1 $\beta$  或 (下转第 374 页)