

率随年龄的增长而增高,日本冲绳地区 65 岁以上老年人中高尿酸血症的患病率男性为 57.3%,女性为 40.9%。

本调查结果显示大连獐子岛地区高尿酸血症患病率为 9.50%,男性为 11.75%,女性为 7.32%。总体及男性患病率均低于上海^[4]、南京^[5]以及我国台湾省金门地区^[6],女性患病率与 10 年前上海市调查结果相近,但低于南京以及我国台湾省金门地区。男性在 20 岁~、30 岁~及 60 岁以上各年龄组患病率较高,其中男性在 60 岁以上各年龄组患病率均高于 15%,可能与血脂异常和高嘌呤食物摄入过多等因素有关,应作为重点防治对象。女性在 20 岁~、50 岁~、70 岁~年龄组患病率较高,可以看出女性在绝经期前后尿酸水平有所上升,与国内外其他研究结果相近^[6]。平均患病年龄男性、女性均低于上海及南京(分别为男性:42.03 vs 43.6/59.2 岁,女性:50.76 vs 55.7/65.3 岁)。患病呈年轻化倾向,应引起有关卫生人员和管理者的注意。

多因素非条件 Logistic 回归分析结果显示性别、口味、高 TG 血症、中心型肥胖、低 HDL 血症是高尿酸血症的主要危险因素,与文献报道相近^[7-9]。因此降

低脂肪摄入量,低盐、控制体重,纠正血脂异常,减少高尿酸血症的可控相关危险因素,将有助于预防高尿酸血症的发病。

参考文献

- 1 杨菊贤,殷兆芳. 代谢综合征与心血管疾病[J]. 上海预防医学杂志,2005,17(12):605-607
- 2 Pouiter N. Global risk of cardiovascular disease. Heart, 2003, 89(Supple II):112-115
- 3 叶任高,陆再英,谢毅,等. 内科学[M]. 6 版,北京:人民卫生出版社,2004:865
- 4 杜蕙,陈顺乐,王元,等. 上海市黄浦区社区高尿酸血症与痛风流行病学调查[J]. 中华风湿病学杂志,1998,2(2):75-78
- 5 邵继红,莫宝庆,喻荣彬,等. 南京市社区人群高尿酸血症与痛风的流行病学调查[J]. 疾病控制杂志,2003,7(4):305-308
- 6 Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kin-men[J]. J Rheumatol, 2000,27(6):145-150
- 7 Becker MA, Jolly M. Hyperuricemia and associated disease[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2006,32(2):275-287
- 8 袁智敏,张丽菘,杨丽芳. 广州地区人群高尿酸血症的调查分析[J]. 营养学报,2004,26(3):201-203
- 9 Saag KG, Mikul TR. Recent advances in the epidemiology of gout[J]. Curr Rheumatol Rep,2005,7(3):235-241

(收稿:2009-10-27)

丹参多酚酸盐对冠脉内支架置入术后细胞因子水平的影响

吴兴利 裴翔 李德印 李金珉 杨丁友 高玉玲 朱梅 陈琪 许会彬

摘要 目的 研究丹参多酚酸盐对不稳定型心绞痛(UAP)患者冠脉内支架置入后血清细胞因子水平的影响。方法 将 68 例 UAP 患者随机分为常规治疗组及丹参多酚酸盐治疗组(丹参多酚酸盐组),观察支架置入前、支架置入后 24h 及 1 周血清白细胞介素 18(IL-18),白细胞介素 1(IL-1)以及可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平的变化,并与 18 例正常对照组比较。结果 治疗前 UAP 患者血清 IL-18、IL-1 以及 sICAM-1 水平较正常对照组明显升高(均 $P < 0.01$),常规治疗组支架置入后 24h 较治疗前升高($P < 0.05$),治疗后 1 周较治疗前降低($P < 0.05$)。丹参多酚酸盐组支架置入后 24h 上述 3 种细胞因子水平较治疗前降低($P < 0.05$),治疗后 1 周降低更明显($P < 0.01$)。且丹参多酚酸盐组较常规治疗组下降明显($P < 0.05$)。结论 IL-18、IL-1 和 sICAM-1 不同程度参与不稳定型心绞痛以及支架置入后冠状动脉管壁损伤的病理生理过程。丹参多酚酸盐可能通过调节上述细胞因子的表达,减轻冠脉局部的炎症级联反应,对 UAP 患者及支架置入后发挥较全面心血管保护作用。

关键词 不稳定型心绞痛 支架置入术 丹参多酚酸盐 细胞因子

Effect of Salvianolate on Cytokins Level in Patients with Unstable Angina Pectoris after Stent Implantation. Wu Xingli, Pei Xiang, Li Deyin, Li Jingmin, Yang Dingyou, Gao Yuling, Zhu Mei, Chen Qi, Xu Huibin. Institute of Geriatric Cardiology, General Hospital of PLA,

基金项目:中国人民解放军总后勤部“十一五”重点课题(2008CX125)
作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院老年心血管病研究所

Beijing 100853, China

Abstract Objective To investigate the serum level of cytokines and the effect of salvianolate in the patients with unstable angina pectoris (UAP) after stent implantation. **Methods** 68 patients undergoing stent implantation were divided randomly into conventional therapy group and salvianolate group. The level of Interleukin - 18 (IL - 18), interleukin - 1 (IL - 1) and intercellular adhesion molecular (ICAM - 1) were evaluated by ELISA method before and 24h and 1 weeks after stent implantation. The level of IL - 18, IL - 1 and ICAM - 1 were evaluated by ELISA, and the level of these cytokines were compared with 18 normal controls. **Results** The levels of serum IL - 18, IL - 1 and sICAM - 1 in patients with UAP were higher than those in the control group ($P < 0.01$) and they were decreased 24 h after stent implantation in salvianolate group ($P < 0.05$), while there was significant increase in conventional therapy group ($P < 0.05$). The levels of the three cytokines were decreased both in conventional therapy group ($P < 0.05$) and in salvianolate group ($P < 0.01$) 1w after stent implantation, with more novel effect in the latter group ($P < 0.01$). **Conclusion** It suggests that IL - 18, IL - 1 and sICAM - 1 may take part in the development of unstable angina pectoris and artery injury after stent implantation. Salvianolate may inhibit the inflammation in coronary artery by decreasing the secretion of IL - 18, IL - 1 and sICAM - 1, thus play a protective role in patients with UAP after stent implantation.

Key words Unstable angina pectoris; Stent implantation; Salvianolate; Cytokins

不稳定型心绞痛 (UAP) 的病理学基础主要为不稳定斑块破裂及血栓形成以致管腔阻塞, 冠状动脉支架置入术后近远期并发症及再狭窄的发生也与血栓形成及炎症密切相关, 实验表明血液炎性细胞及其分泌的细胞因子在引起斑块破裂中起关键作用^[1,2]。白细胞介素 - 18 (IL - 18)、白细胞介素 - 1 (IL - 1) 均为“多效能”细胞因子, 其在 AS 斑块中以及在冠心病患者血液中的高水平表达已经引起学者们的关注^[3,4]。多项研究也发现, 可溶性细胞间黏附分子 - 1 (sICAM - 1) 升高可反映单核细胞与血管内皮的黏附性增强, 其升高与动脉粥样硬化程度及冠心病高危事件显著相关^[5]。因此, 研发对血栓形成及炎症反应等具有较全面调节作用的药物具有潜在价值。丹参多酚酸盐是从中药丹参中提取的以丹参乙酸镁为主要成分的丹参多酚类化合物, 具有活血化瘀作用, 临床已开始应用于冠心病的治疗, 但是其对 UAP 患者支架置入术后血清 IL - 18、IL - 1 以及 sICAM - 1 水平的影响尚不清楚, 本课题拟予以初步研究^[6]。

材料与方法

1. 病例选择: 根据 1979 年 WHO《缺血性心脏病的命名及诊断标准》, 共收集经冠状动脉造影确诊的冠心病不稳定型心绞痛病人 68 例住院患者, 冠脉造影显示单支或双支病变, 直接成功置入 1~3 枚支架, 术中及术后 7 天内无血栓形成等并发症。年龄 45~76 岁, 平均 65.7 ± 9.5 岁, 其中男性 38 例, 女性 30 例。心功能 I~II 级, 除外高血压未控制 (收缩压 ≥ 180mmHg, 舒张压 ≥ 110mmHg)、严重心肺肝肾功能不全、出血性疾病、急慢性感染、自身免疫性疾病、结核、恶性肿瘤、精神病、过敏体质者。

2. 病例分组: 患者被随机分为丹参多酚酸盐组和常规治疗组, 丹参多酚酸盐组 33 例, 常规治疗组 35 例, 两组在年龄、

性别、基础病等方面无明显差异。另以体检健康的 18 例中老年人为正常组。

3. 给药方法: 手术置入支架为 cypher 雷帕霉素涂层支架。常规治疗组: 术前皮下注射低分子肝素, 口服单硝酸异山梨醇酯缓释片、美托洛尔、硫酸氯氮吡格雷、阿司匹林及辛伐他汀。术后继续上述治疗, 其中低分子肝素皮下注射 1 次/12 小时, 共 6 次。丹参多酚酸盐组于术前 24h, 在以上基础上应用注射用丹参多酚酸盐 200mg 加入生理盐水或葡萄糖液 250ml 中静脉滴注, 1 次/日, 术后继续应用 1 周。

4. 标本的采集: 正常组采血 1 次, 两治疗组于治疗前及治疗后 24h 和 1 周各采血 1 次。于清晨空腹时静脉采血 4ml, 分离血清后置 -70℃ 冰箱保存待测。

5. 细胞因子测定: 采用酶联免疫比色法测定血清 IL - 18、IL - 1 和 ICAM - 1 含量。严格按试剂盒说明书测定。IL - 18 和 IL - 1 的测定范围为 15.6~100ng/L。sICAM - 1 的测定范围为 0.125~10ng/L。

6. 统计学处理: 采用 SPSS15.0 软件统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析。

结 果

治疗前两组的血清 IL - 18、IL - 1 和 ICAM - 1 含量均显著高于正常组 ($P < 0.01$), 常规治疗组支架置入术后 24h 三者血清水平较治疗前升高 ($P < 0.05$), 1 周后较治疗前降低 ($P < 0.05$)。丹参多酚酸盐组支架置入术后 24h 上述 3 种细胞因子水平较治疗前降低 ($P < 0.05$), 1 周后降低更明显 ($P < 0.01$), 并且较常规治疗组支架置入后 24h 和 1 周均明显下降 ($P < 0.01$) (表 1)。

讨 论

支架置入术治疗冠状动脉阻塞性疾病已经普及, 但是存在较高的近远期并发症及再狭窄风险, 即使置入以雷帕霉素为代表的物洗脱支架, 再狭窄发生率仍

表 1 丹参多酚酸盐对支架置入术后血清细胞因子水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别		IL-18 (ng/L)	IL-1 (ng/L)	ICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)
正常组 ($n=18$)		36.21 \pm 17.17 ^a	38.17 \pm 16.13 ^a	64.81 \pm 26.47 ^a
常规治疗组 ($n=35$)	治疗前	110.06 \pm 40.21	112.41 \pm 32.34	483.74 \pm 80.43
	治疗后 24h	131.46 \pm 48.83 ^b	130.31 \pm 37.56 ^b	531.53 \pm 99.33 ^b
	治疗后 1 周	88.35 \pm 40.78 ^b	93.16 \pm 38.25 ^b	432.67 \pm 100.33 ^b
丹参多酚酸盐组 ($n=33$)	治疗前	124.16 \pm 42.61	108.87 \pm 33.61	484.49 \pm 93.73
	治疗后 24h	104.03 \pm 41.60 ^{bd}	91.09 \pm 31.61 ^{bd}	440.90 \pm 88.84 ^{bd}
	治疗后 1 周	76.00 \pm 37.86 ^{cd}	69.77 \pm 29.58 ^{cd}	350.73 \pm 70.17 ^{cd}

与其他各组同一指标比较, a. $P < 0.01$; 与本组治疗前比较, b. $P < 0.05$, c. $P < 0.01$; 与常规治疗组治疗后比较, d. $P < 0.01$

然高达 10% 左右, 此一直是临床难题。基础研究提示, 上述不良事件发生与急性或亚急性的血栓形成及炎症密切相关。不稳定斑块及再狭窄部位含有多种炎症细胞, 它们分泌大量的炎性因子, 包括 IL-1、IL-6 和 IL-8 等, 这些细胞因子相互作用诱发炎症级联反应, 促发了斑块的破裂及支架置入部位的再狭窄病变^[1,2]。

IL-18 是一种促炎因子, 它具有复杂的生物学功能, 包括诱导辅助性 T 细胞、B 细胞、单核细胞和 NK 细胞等多种细胞产生干扰素- γ 、白细胞介素-1、-2、-6、-8, 单核细胞趋化蛋白 1、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等细胞因子, 并且上调细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 (VCAM-1) 的表达。实验证实, 多种器官、组织和细胞包括 AS 斑块内的巨噬细胞、内皮细胞及平滑肌细胞均产生 IL-18, 它在局部诱导 INF- γ 的产生进而激发炎症交互反应, 导致 AS 斑块破裂。新近有研究认为 IL-18 是预示 AS 斑块稳定性的标志物, 临床研究发现, 血清 IL-18 水平增高是患者未来发生致死性心血管事件的独立预测因子^[3,7]。已有的实验表明, IL-1 是 AS 斑块中重要的炎症因子之一, 它作用于血管内皮细胞、VSMC、单核细胞和中性粒细胞等, 诱导 ICAM-1、单核细胞趋化蛋白-1、IL-1、肿瘤坏死因子- α 的表达, 增加炎性细胞对 VSMC 的黏附, 促进 VSMC 增生, 损伤内皮功能, 抑制内皮细胞释放舒血管物质, 促进内膜增生及 AS 的形成^[4,8]。现已明确多种因素包括细胞因子 IL-18、促有丝分裂因子等可促使 VSMC 表达 IL-1^[9,10]。ICAM-1 广泛表达于动脉内皮细胞及平滑肌细胞, 在 AS 炎症反应的各阶段均起重要作用, 它具有调节细胞间免疫黏附和启动免疫反应的功能, 可加强巨噬细胞、T 淋巴细胞和肥大细胞与血管内皮的黏附、迁移与转化, 促进炎性反应的发生、发展^[5,11]。sICAM-1 是 ICAM-1 的可溶形式, 由蛋白酶裂解使后者的胞外成分脱落而来,

基本反映与膜结合的 ICAM-1 的表达情况。通过测定血液中 sICAM-1 水平变化, 一些学者认为它是动脉粥样硬化程度及冠心病高危事件的独立预测因子。

支架置入术后的损伤及愈合等一系列炎症过程是否有上述 3 种细胞因子的参与尚未充分阐明。本研究显示, UAP 患者的血清 IL-18、IL-1、sICAM-1 明显高于正常人, 这与基础研究报道一致, 提示在 UAP 的发病中有包括该三者在内的炎性因子参与。支架置入术后 IL-18、IL-1、sICAM-1 进一步升高, 说明他们可能参与局部损伤的发生、发展。因此, 发现对此炎症进程中重要炎性因子具有较全面调节作用的药物可能成为 AS 及再狭窄防治的新途径。丹参多酚酸盐是中药丹参主要活性成分, 丹参多酚酸盐是丹参的水溶性有效部位, 它具有抗血小板聚集、抗血栓形成、改善微循环、抗氧化损伤、抑制低密度脂蛋白的氧化、促进血管生成、增加冠状动脉流量等作用。并且通过促进钾通道开放, 抑制内皮细胞参与的炎症反应、促进血管内皮细胞迁移、抑制醛糖还原酶活性、减轻钙超载等对缺血再灌注损伤组织发挥保护作用^[6,12]。几项临床研究也表明, 其对稳定型心绞痛, UAP 等均具有较好疗效, 其对炎症因子的影响及机制尚不明确^[12~14]。本组临床观察表明, 常规治疗组支架术后血清 IL-18、IL-1 和 ICAM-1 较术前显著增高, 提示支架置入术可能诱发、加重了局部炎症反应, 而常规治疗措施未能控制其发生。其原因可能因为手术应激、血管内皮细胞损伤、斑块破裂、纤维成分暴露、脂质脱落等, 最终诱发血栓形成, 多种炎症细胞聚集、活化并分泌细胞因子。上述 3 因子浓度在治疗 1 周后较治疗前降低 ($P < 0.05$), 此可能与支架部位内皮生长、炎症反应减轻、心肌供血改善等有关。丹参多酚酸盐组支架置入后 24h 3 种细胞因子水平即较治疗前降低 ($P < 0.05$), 治疗后 1 周降低更明显 ($P < 0.01$), 并且较常规治疗组治疗后 1 周下降明显 ($P < 0.05$)。提示丹参多酚酸盐可能通过抑制 IL-18、

IL-1 及 ICAM-1 表达,较全面调控支架置入部位的炎症反应,进而达到稳定斑块、降低急性冠脉事件及再狭窄发生率的作用。这也可能是丹参多酚酸盐有效治疗不稳定心绞痛的机制之一。

综上所述,IL-18、IL-1 及 ICAM-1 等多功能炎症因子可能协同参与 UAP 及再狭窄的发生发展,丹参多酚酸盐的满意临床疗效可能与其抑制上述及其他多种细胞因子的产生,较全面调控 AS 及支架置入部位炎症反应,稳定斑块有关。支架置入术前、术后联合应用丹参多酚酸盐多方位调节冠脉局部或全身的炎症反应,可能有助于管壁损伤的修复、减少血栓及再狭窄的发生。

参考文献

- 1 Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*, 2008, 54(1):24-38
- 2 Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(3):360-376
- 3 Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men; the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME). *Circulation*, 2003, 108(20):2453-2459
- 4 Apostolakis S, Vogiatzi K, Krambovitis E, et al. cytokines in cardiovascular disease: diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2008, 6(2):150-158
- 5 Sattar N, Murray HM, Welsh P, et al. Are elevated circulating intercellular adhesion molecule 1 levels more strongly predictive of diabetes than vascular risk? Outcome of a prospective study in the elderly. Pro-

spective Study of Pravastatin in Elderly at Risk Trial Study Group. *Diabetologia*, 2009, 52(2):235-239

- 6 苗阳,高铸焯,徐凤芹,等.丹参多酚酸盐治疗冠心病心绞痛(心绞痛阻证)的临床观察. *中药研究与信息*, 2005, 7(10):23-26
- 7 Souza JR, Oliveira RT, Blotta MH, 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. *Arq Bras Cardiol*, 2008, 90(2):86-90
- 8 Heinisch RH, Zanetti CR, Comin F, et al. Serial changes in plasma levels of cytokines in patients with coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2005, 1(3):245-250
- 9 Ozeren A, Aydin M, Tokac M, et al. Levels of serum IL-1beta, IL-2, IL-8 and tumor necrosis factor-alpha in patients with unstable angina pectoris. *Mediators Inflamm*, 2003, 12(6):361-365
- 10 Chamberlain J, Francis S, Brookes Z, et al. Interleukin-1 regulates multiple atherogenic mechanisms in response to fat feeding. *PLoS One*, 2009, 231(4):5073-5099
- 11 Frank PG, Lisanti MP. ICAM-1: role in inflammation and in the regulation of vascular permeability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(3):H926-H927
- 12 郑建文.注射用丹参多酚酸盐治疗冠心病 45 例. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 4(12):1039-1040
- 13 王明伟,张殿福,唐建金,等.丹参多酚酸盐对猪急性心肌梗死后心肌细胞凋亡和心功能的影响. *中西医结合学报*, 2009, 7(2):140-144
- 14 谈世进,郭慧峰,陆燕.丹参多酚酸盐对老年不稳定型心绞痛患者内皮功能的影响. *实用老年医学*, 2009, 23(2):87-89

(收稿:2009-11-05)

(修回:2009-11-17)

气相色谱法检测原料乳中有机磷农药残留量的测量不确定度评价

孙国新 任刚 娄峰阁 邵福祥 左嵩 陈本东 薛海峰 杜琳琳

摘要 通过对气相色谱法检测原料乳中农药残留量的测量过程不确定度来源的系统分析,提高对原料乳中农药残留量的检测水平和能力,并找出影响测量结果不确定度的主要因素;**方法** 确立检测过程数学模型,用气相色谱法检测原料乳中有机磷农药残留量、对测量过程不确定度进行评价。**结果** 原料乳中有机磷农药残留量的测量标准不确定度由称量、样品提取过程、稀释过程、标准物质、进样体积和仪器校准值引入的不确定度各组分合成。测量结果的扩展不确定度按式 $U = k \times C_x \times$

基金项目:国家质检总局科技计划项目(HLJCIQ2009IK147)

作者单位:150001 哈尔滨,黑龙江出入境检验检疫局(孙国新、邵福祥、左嵩);广东省东莞出入境检验检疫局(任刚);齐齐哈尔医学院公共卫生学院(娄峰阁、薛海峰、杜琳琳);齐齐哈尔市铁锋区疾病预防控制中心(陈本东)

通讯作者:娄峰阁,电子邮箱:lfgycy@163.com