

IL-17 及其家族成员在 PCI 术后再狭窄中作用的研究

唐其柱 刘高瞻 刘文卫

摘要 目的 探讨 IL-17 及其家族成员在冠脉支架植入术后再狭窄中的作用。**方法** 共纳入 52 例患者,以曾行冠脉支架植入术并复查冠脉造影的 30 例患者作为观察组,以同期胸痛、心悸等症状入院行冠脉造影排除冠心病的 22 例患者作为对照组,观察组根据复查冠脉造影时支架内再狭窄的程度分为再狭窄组 12 例和无再狭窄组 18 例。所有入选患者均于冠脉造影术前采血,记录两组患者的一般情况、生化指标及冠脉病变情况等。测定并比较:①观察组和对照组患者血清 IL-17 的水平;②再狭窄组和无再狭窄组患者血清 IL-17 水平;③再狭窄组和无再狭窄组患者血清 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17F 的水平;④对可能与再狭窄有关的因素进行回归分析。**结果** ①观察组 IL-17 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$);②再狭窄组 IL-17 水平较无再狭窄组高,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$);③再狭窄组 IL-17A 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$),而 IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17F 在两组患者中差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);④ Logistic 回归分析结果显示,冠脉支架植入术后再狭窄的发生与患者的年龄、性别等一般情况及 IL-17 水平无关,只与 IL-17A 有关。**结论** IL-17 可能参与冠脉支架植入术后的慢性炎性反应,同时研究发现 IL-17A 与再狭窄的发生关系密切,是冠脉支架内再狭窄的独立危险因素,IL-17A 的水平可作为预测再狭窄的指标,可在复查冠脉造影前对患者进行危险分层。

关键词 白介素 17 白介素 17 家族 冠状动脉 支架内再狭窄

中图分类号 R541.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.014

Study on the Effect of IL-17 and Family Members in In-stent Restenosis after PCI. Tang Qizhu, Liu Gaozhan, Liu Weiwei. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To investigate the role of IL-17 and its family members in restenosis after coronary stent implantation.

Methods A total of 52 patients were enrolled. Thirty patients were selected as the observation group who underwent coronary stenting and review coronary angiography, and 22 patients were selected with chest pain, palpitations and other symptoms who underwent coronary angiography and were excluded coronary heart disease as control group. According to the coronary angiography, the observation group was divided into restenosis group in 12 cases and non-restenosis group in 18 cases. Blood samples were collected for all patients before they underwent coronary angiography. Meantime, we recorded the general condition of patients in the two group, the biochemical indexes and coronary artery lesions, then determined and compared: IL-17 serum level of patients in the observation group and the control group; IL-17 serum level of patients in the restenosis group and non-restenosis group; IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17F subtypes serum level of patients in the restenosis group and non-restenosis group; the possible factors associated with restenosis by regression analysis. **Results** The IL-17 level of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The IL-17 level of the restenosis group was higher than that of the non-restenosis group, but the difference between them was not statistically significant ($P > 0.05$). The level of IL-17A of the restenosis group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$), however, the difference between the level of IL-17B, IL-17C, IL-17D and IL-17F in the two groups of patients had no significant ($P > 0.05$). The results of the Logistic regression analysis showed that coronary restenosis was only related to IL-17A level, neither was the patient's age, gender and level of IL-17. **Conclusion** IL-17 may be involved in the chronic inflammatory response after coronary stent implantation. IL-17A is found closely associated with restenosis, and it is an independent risk factor of coronary artery in-stent restenosis. The level of IL-17A can be used as a predictive index of restenosis, and also can be used to make risk stratification of patients before they undergo coronary angiography.

Key words Interleukin-17; IL-17 family; Coronary artery; In-stent restenosis

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2012FFA071);中国医师协会阳光心血管研究基金资助项目(201202);襄阳市科技计划研究与开发项目(2012[40]10)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心血管内科(唐其柱、刘高瞻);441021 襄阳市中心医院心血管内科(刘文卫)

通讯作者:刘文卫,电子信箱:liuwenwei@medmail.com.cn

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前治疗冠心病最有效的方法之一,可迅速恢复冠脉血供,减少心血管事件的发生,已广泛应用于临床。但是由 PCI 术带来的并发症如支架内再狭窄一直是困扰临床工作者的主要问题,药物洗脱支架广泛应用后,再狭窄发生率仍高达 7.4% ~ 22.0%^[1,2]。关于支架内再狭窄机制的研究表明 PCI 术后炎性细胞的聚集、浸润,炎性因子合成与释放,在支架内再狭窄的形成过程中起着重要作用^[3]。

IL - 17 作为一种强大的致炎因子,近年来越来越受到关注,很多研究表明 IL - 17 在多种疾病的免疫调节中发挥着生物学功能,在炎性、感染性、自身免疫性及癌症等疾病中也起着重要的作用^[4]。有研究发现 IL - 17 的促炎效应在冠心病患者发生急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS) 中可能起作用^[5],一些对 IL - 17 与冠心病关系的研究表明,IL - 17 与 TNF - α 水平的增加可发挥协同作用创造促炎微环境,从而促进动脉粥样硬化性疾病的发生、发展^[6]。IL - 17 细胞因子家族目前已知有 6 个成员,分别为 IL - 17A、IL - 17B、IL - 17C、IL - 17D、IL - 17E 和 IL - 17F^[7]。IL - 17A 作为家族中最重要的成员在炎性反应包括动脉粥样硬化的过程中发挥着至关重要的作用^[8]。Seán 等^[9]的体内研究发现,心肌梗死后 IL - 17A、IL - 17F 和 IL - 17 受体(IL - 17RA) 表达均增加,而阻断体内 IL - 17 信号能够降低心肌梗死后细胞凋亡标志物水平,因此认为 IL - 17 在心肌缺血/再灌注损伤中可能发挥基础性的作用。鉴于 IL - 17 与冠心病关系密切,推测其可能与 PCI 术后再狭窄存在一定的联系。本研究旨在通过比较支架植入术后患者与冠脉正常患者血清 IL - 17 水平及再狭窄与无再狭窄患者血清 IL - 17 部分亚型的水平来探讨它们在冠脉支架植入术后和再狭窄中的作用。

资料与方法

1. 资料:从 2013 年 3 月 ~ 2014 年 12 月于襄阳市中心医院心内科住院部收治的患者中选取曾行冠脉支架植入术且住院期间复查冠状动脉造影的患者作为观察组,以及以胸痛、心悸等症状入院行冠脉造影显示冠脉正常(包括存在心肌桥)的患者为对照组。以冠脉支架内狭窄程度 $\geq 50\%$ 为再狭窄,反之,为无再狭窄。排除应用炎性抑制药物如类固醇类消炎镇痛药、类固醇类药物等干预因素,排除有严重心肾功能不全、过敏性疾病、心肌炎、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、严重感染等可能对实验结果产生影响的患者。所有入选患者入院后用药均由有经验的临床医师按照临床诊疗规范进行。共纳入符合

条件者 52 例,其中,男性 36 例,患者年龄 42 ~ 74 岁,平均年龄 60.29 ± 6.56 岁;对照组 22 例,其中,男性 15 例,患者年龄 42 ~ 72 岁,平均年龄 60.14 ± 6.66 岁;再狭窄组 12 例,其中男性 9 例,患者年龄 47 ~ 72 岁,平均年龄 59.33 ± 6.64 岁;无再狭窄组 18 例,其中,男性 12 例,年龄范围 48 ~ 74 岁,平均年龄 61.11 ± 6.67 岁。

2. 方法:记录患者的一般资料,包括性别、年龄、吸烟酗酒史、既往史等。纳入的患者于入院后第 2 天的清晨(均在冠脉造影术前)空腹抽取静脉血 4 ~ 5ml,采血后轻轻颠倒混匀、离心(3000r/min,10min),迅速小心地分离血清,冻存于 -20°C 冰箱中待检。用酶联免疫(ELISA)方法检测血清中 IL - 17 及亚型的水平,操作步骤参照所购于美国 RD 公司试剂盒说明书进行,最低检测浓度 $< 0.1 \text{ pg/ml}$ 。

3. 统计学方法:应用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,计数资料组间比较采用卡方(χ^2)检验;计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,应用 Logistic 回归对多个变量进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 患者的一般情况比较:如表 1 所示,比较观察组与对照组患者的一般情况,包括性别比、年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、高脂血症病史,结果发现两组患者间的一般情况差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者的一般情况 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	对照组	观察组	P
男性	22(68.2)	30(70.0)	0.888
年龄(岁)	60.14 ± 6.664	60.40 ± 6.660	0.888
吸烟史	10(45.5)	14(46.7)	0.931
高血压病史	8(36.4)	19(63.3)	0.054
糖尿病史	2(9.1)	9(30.0)	0.139
高脂血症病史	7(31.8)	8(26.7)	0.685

2. 观察组与对照组 IL - 17 水平的比较:观察组患者 IL - 17 水平($196.02 \pm 18.29 \text{ pg/ml}$)较对照组($170.92 \pm 37.23 \text{ pg/ml}$)显著升高,IL - 17 水平在两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3. 再狭窄组与无再狭窄组 IL - 17 水平的比较:再狭窄组患者血清中 IL - 17 的水平($202.41 \pm 11.36 \text{ pg/ml}$)较无再狭窄组($191.76 \pm 20.96 \text{ pg/ml}$)患者高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 再狭窄组与无再狭窄组 IL - 17 亚型水平的比较:如表 2 所示,IL - 17A 在再狭窄组的水平显著高于无再狭窄组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而再狭窄组患者与无再狭窄组患者血清中 IL - 17B、IL - 17C、IL - 17D、IL - 17E、IL - 17F 水平差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。结果表明,IL - 17A 与支架内再狭窄有关,而其他亚型没有发现类似结果。

表 2 再狭窄组与无再狭窄组 IL-17 亚型

水平的比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

分组	再狭窄组 ($n=12$)	无再狭窄组 ($n=18$)	P
IL-17A	22.13 ± 1.00	20.79 ± 1.62	0.016
IL-17B	10.06 ± 0.90	10.13 ± 0.84	0.816
IL-17C	20.74 ± 1.05	20.87 ± 1.22	0.763
IL-17D	45.44 ± 3.70	44.60 ± 4.82	0.614
IL-17F	64.75 ± 6.12	66.30 ± 6.69	0.526

5. 支架内再狭窄的 Logistic 回归分析: 以是否发生再狭窄作为因变量, 以患者的性别、年龄、吸烟酗酒史、高血压病、糖尿病、心肌梗死史、高脂血症和 IL-17、IL-17A 分别作为自变量, 根据检验结果剔除自变量性别、年龄、吸烟史、酗酒史、高血压、糖尿病、高脂血症、心肌梗死史 (P 均 > 0.05), 再对 IL-17、IL-17A 作回归分析(表 3), 结果显示, IL-17 的 $P > 0.05$, 差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 只有 IL-17A 进入 Logistic 回归方程, 且 IL-17A 的回归系数为正 ($B = 0.953$)。

表 3 再狭窄 Logistic 回归分析

影响因素	B	SE	Walds	df	P
IL-17	0.044	0.034	1.652	1	0.199
IL-17A	0.953	0.479	3.970	1	0.046
常量	-29.786	14.724	4.092	1	0.043

讨 论

20 世纪 70 年代, 经皮冠状动脉介入治疗的出现给冠心病的治疗带来革命性的改变, 是一种有效、安全、快速的使患者冠状动脉血运重建的方法^[10]。随着介入技术的不断进步, 冠心病患者深受裨益, 越来越多的患者接受了 PCI 术治疗, 但由于符合介入治疗条件的患者本身冠脉血管狭窄较严重, 加之 PCI 介入治疗不可避免地对狭窄处血管内皮造成机械损伤, 导致术后支架处血管存在一定的再狭窄率, 严重影响了支架植入术的疗效及患者的长期预后^[11]。目前关于 PCI 术后再狭窄发生机制尚未完全阐明, 一般认为是多种因素共同参与的过程, 炎性反应、内膜增生、血管重构等都参与其中。由于在植入支架前会使用相应的球囊扩张狭窄的冠状动脉管腔, 这样就会加重病变部位血管壁的损伤, 引发血小板的聚集, 植入支架后, 激活的血小板将会在支架表面沉积导致微小血栓的形成^[12]。

在支架植入后的时间里, 机体对介入术造成的血管损伤做出反应, 释放大量的组织因子, 促进平滑肌细胞和炎性细胞增殖, 新生血管内膜形成, 最终血管

重塑, 形成支架内再狭窄^[13]。相关文献表明 PCI 术可以激活炎性反应, 炎症可能在 PCI 术后并发症及再狭窄的发生过程中起作用, 而各种细胞因子在炎性过程中发挥重要作用, IL-17 就是其中之一^[14~17]。

Th17 细胞作为新近发现的 CD4⁺ T 细胞的一个亚群, 其分泌产生的 IL-17 的特性在众多疾病的发病机制研究中已得到重视, Th17/IL-17 已在自身免疫性疾病、肿瘤等相关领域的研究中取得了成果^[18]。近年来的研究表明, IL-17 具有包括诱导表达细胞因子、招募中性粒细胞、促进细胞增殖分化等多种生物学功能, 在多种心血管疾病如扩张型心肌病、心肌重塑、同种异体心脏排斥等表达增加^[19,20]。本研究观察组与对照组患者的一般情况(年龄、性别比、吸烟史、高血压病史、高脂血症病史)差异均无统计学意义, 保证了组间可比性, 在此基础上比较两组患者血清 IL-17 水平, 发现观察组患者血清 IL-17 的水平较正常人明显升高 ($P < 0.05$), 这表明 IL-17 可能参与支架植入术后的炎性反应过程, 而 IL-17 在再狭窄组与无再狭窄组患者血清中的水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究由于样本量偏小, 尚不能得出 IL-17 水平与再狭窄有关联, 需增加样本量后重新分析才能得出更真实、可靠的结论。

目前已知白细胞介素 17 家族 (IL-17 家族) 是与 IL-17 具有较高同源性的一组蛋白, 在脊椎动物进化中呈现高度保守的特性^[19]。如前所述, 家族中有 6 个成员, 目前研究最多的是关于 IL-17A、IL-17E 和 IL-17F。Yu 等^[8]对 IL-17A 与动脉粥样硬化关系的研究做了综述, 认为虽然 IL-17A 在动脉粥样硬化中的作用仍然是有争议的, 但是近年来更多的直接证据表明 IL-17A 是促进动脉粥样硬化的。笔者推测其可能也与再狭窄有关联。所以本研究又将 IL-17 家族成员(即 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D 和 IL-17F)与支架内再狭窄的关系分别做了分析, 发现 IL-17A 在再狭窄组的患者血清中明显升高 ($P < 0.05$), 而其他成员(即 IL-17B、IL-17C、IL-17D 和 IL-17F)在再狭窄组与无再狭窄患者血清中的水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 这表明 IL-17A 与 PCI 术后再狭窄有关。对再狭窄的 Logistic 回归分析中发现, PCI 术后再狭窄的发生与患者的年龄、性别等一般情况及 IL-17 水平均无关, 即患者的年龄、性别、吸烟酗酒史、既往病史及 IL-17 水平均非再狭窄的危险因素, 只有 IL-17A 进入回归方程中, 且回归系数为正, 这说明 IL-17A 可作为预测支架内

再狭窄的独立标志物,其水平越高,患者发生再狭窄的可能性越大。因此,对于曾行PCI术的患者,可在其入院后复查冠状动脉造影前检测患者血清中IL-17A的水平从而对患者进行危险分层。不过,应该指出的是目前相当多的研究认为患者的年龄、吸烟史、酗酒史、糖尿病史、高血压病史、高脂血症病史等均为再狭窄的危险因素,本实验可能由于样本量偏小,未能得出这一结论。

综上所述,本研究结果表明IL-17与PCI术后的炎性反应有关,而IL-17A对PCI术后再狭窄有一定的预测价值,是术后再狭窄的独立危险因素,这意味着PCI术后患者血清中IL-17A水平越高,再狭窄风险越大,所以,IL-17A的检测可能会在以后的临床应用中发挥重要作用。由于本研究样本量少,而且未能阐明IL-17A参与再狭窄的机制,所以还有待于今后扩大样本量开展进一步的研究。

参考文献

- Chyu KY, Shah PK. The role of inflammation in plaque disruption and thrombosis[J]. Rev Cardiovasc Med, 2001, 2(2):82-91
- Sato T, Ono T, Morimoto Y, et al. Differences in clinical and angiographic outcomes with different drug-eluting stents in Japanese patients with and without diabetes mellitus[J]. J Cardiol, 2012, 60(5):361-366
- 胡桃花,马会利,靳志涛,等.炎症因子对冠心病患者经皮冠状动脉介入术后支架再狭窄的影响[J].中国医药,2013,8(1):12-14
- 王茹,王冬梅.白细胞介素17与疾病关系的研究进展[J].医学综述,2013,19(23):4261-4264
- Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis, 2006, 17(8):699-706
- 蒋志明,雷长城.白细胞介素-17与冠心病[J].社区医学杂志,

(接第78页)

参考文献

- 刘聪,戴薇,肖德俊,等.巨细胞病毒感染诊断方法的研究进展[J].实验与检验医学,2014,37(6):703-704
- Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review[J]. Pediatrics, 2014, 134(5):972-982
- Yilmaz A. Bioinformatic Analysis of GJB2 Gene Missense Mutations [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 4(3):2219-2222
- Nigro G, Adler SP. Hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(4):193-195
- Kim HJ, Park CH, Kim HJ, et al. Sequence Variations and Haplotypes of the GJB2 Gene Revealed by Resequencing of 192 Chromosomes from the General Population in Korea[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2010, 3(2):65-69
- Silva DP, Lopez PS, Montovani JC. Auditory steady state response in hearing assessment in infants with cytomegalovirus[J]. Rev Paul Pediatr, 2013, 31(4):550-553
- Zhang J, Scherer SS, Yum SW. Dominant Cx26 mutants associated with hearing loss have dominant-negative effects on wild type Cx26 [J]. Mol Cell Neurosci, 2011, 47(2):71-78
- Choi SY, Lee KY, Kim HJ, et al. Functional evaluation of GJB2 va-

- 2009, 7(1):53-54
- Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signalling[J]. Cytokine, 2013, 64(2):477-485
- Yu XH, Jiang N, Zheng XH, et al. Interleukin-17A in lipid metabolism and atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2014, 431(2):33-39
- Seán P, Barry, Samir Ounzain, et al. Enhanced IL-17 signalling following myocardial ischaemia/reperfusion injury[J]. Int J Cardiol, 2013, 163(3):326-334
- Sheth SD, Giuglano RP. Coronary artery stents: advances in technology[J]. Hosp Pract, 2014, 42(4):83-91
- 郭瑞光,王皓琨,苗吉国.冠状动脉支架内再狭窄的研究进展[J].中国当代医药,2013,20(23):29-31
- 刘文卫,刘永胜,江华,等.急性冠脉综合征患者血清白细胞介素10、18及肿瘤坏死因子α水平及其临床意义[J].临床心血管病杂志,2006,22(12):727-729
- Yip HK, Sun CK, Chang LT, et al. Strong correlation between serum levels of inflammatory mediators and their distribution in infarct-related coronary artery[J]. Circ J, 2006, 70(7):838-845
- Kalra DK, Zhu X, Ramchandani MK, et al. Increased myocardial gene expression of tumor necrosis factor-α and nitric oxide synthase-2: a potential mechanism for depressed myocardial function in hibernating myocardium in humans[J]. Circulation, 2002, 105(13):1537-1540
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352(16):1685-1695
- Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker and risk prediction[J]. Clin Chem, 2008, 54(1):24-38
- Zereck A, Shagdarsuren E, Weber C. Chemokines in atherosclerosis: an update[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(11):1897-1908
- 腾素玲,邵悦,郑世民.Th17细胞及其与疾病的研究进展[J].中国畜牧兽医,2010,37(9):179-182
- 朱慧萌,李德山.白细胞介素17及其家族[J].东北农业大学学报,2009,40(11):137-140
- 杨帆,伍伟峰.白细胞介素17与心血管疾病[J].实用医学杂志,2009,25(24):4246-4247

(收稿日期:2015-04-16)

(修回日期:2015-05-08)

- riants in nonsyndromic hearing loss[J]. Mol Med, 2011, 17(5):550-556
- Duman D, Tekin M. Autosomal recessive nonsyndromic deafness genes: a review[J]. Front Biosci, 2012, 17(2):2213-2236
- Ito T, Noguchi Y, Yashima T, et al. Hereditary hearing loss and deafness genes in Japan[J]. J Med Dent Sci, 2010, 57(1):1-10
- Farkas N, Lev D, Schweiger A, et al. The importance of prenatal neuroimaging in prediction of developmental outcome of fetuses infected with cytomegalovirus[J]. Harefuah, 2010, 149(1):45-48
- Wagner N, Kagan KO, Haen S, et al. Effective management and intrauterine treatment of congenital cytomegalovirus infection: review article and case series[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(2):209-214
- Williams EJ, Kadamburi S, Berrington JE, et al. Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014, 99(3):230-236
- Deltenre P, Van Maldergem L. Hearing loss and deafness in the pediatric population: causes, diagnosis, and rehabilitation[J]. Handb Clin Neurol, 2013, 113:1527-1538

(收稿日期:2015-03-30)

(修回日期:2015-04-20)